



제2형 당뇨병(Type II Diabetes Mellitus) (3)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되어 탄수화물과 지방 대사를 조절하는 호르몬으로서 표적세포(간, 근육 및 지방세포 등)를 자극하여 혈류로 부터 포도당을 유입하고 또한 저장하는 역할을 한다. 당뇨병은 혈중 포도당이 세포내로의 이동 저하, 여러 조직에서의 포도당 대사 저하 및 간에서의 포도당 신생 증가 등으로 인해 혈중 포도당의 과다 생성되어 나타나는 결과이다. 정상인에서는 혈장 포도당 농도가 120mg/dl 이상 상승하는 경우가 드물지만 인슐린 결핍 당뇨병에서는 이보다 훨씬 높은 혈중 포도당 농도를 유지한다.

현재 사용되고 있는 혈당강하제는 크게 경구제과 주사제로 나눈다. 경구제에는 인슐린 분비를 촉진시키는 작용을 하는 sulfonylureas 및 metiglitinides, 간에서의 포도당 생성을 억제시키고 말초 인슐린 감수성을 개선시키는 metformin, 장관내에서 탄수화물의 흡수를 억제하는 α -glucosidase 억제제, 인슐린 감수성을 주로 개선시키는 thiazolidinediones, 인크레틴 호르몬을 이용한 DPP-4 억제제, 신장에서 포도당 재흡수를 억제하는 SGLT-2 억제제 등이 있다. 또한 주사제에는 인슐린과 인크레틴 호르몬과 유사한 GLP-1 수용체 작용제가 있다.

SGLT-2 억제제는 당뇨병에서 신장의 역할이 주목 받으면서 신장에서 포도당 재흡수에 관여하는 새로운 기전으로 개발되었다. 최근 SGLT-2 억제제들은 단일제 뿐만 아니라 다른 기전의 혈당강하제와 조합을 이루면서 새로운 치료 옵션으로 부상하고 있다. SGLT-2 억제제는 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제와 차별화된 기전을 가진 약제를 추가적으로 사용할 기회를 가짐으로써 제2형 당뇨병 환자의 개별화된 치료에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것으로 기대된다.

특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다. SGLT-2 억제제들 간에는 동일한 작용기전을 가지고 있으나 약동학적 프로파일, 혈당 강하효과, 부작용 및 안전성 등에서는 약간의 차이를 보인다. 그러므로

어떤 특정한 약제가 다른 약제보다 우월하다는 임상 결과를 보이지는 않는다.

GLP-1 수용체 작용체는 내인성 GLP-1의 효과와 유사하게 설계되어 포도당 의존성 인슐린 분비를 자극하고, 췌장에서의 글루카곤 분비를 억제하며 위 배출 속도를 줄이고 식욕을 감소시키는 작용을 한다. 특히 국내 당뇨병 환자들은 다른 나라보다 주사 치료에 대한 거부감이 높아 주사 횟수, 투여 방법 등 편의성이 개선된 치료옵션에 대한 요구가 높은 편이다. 따라서 주 1회 투여하는 장시간 지속형 약제는 제2형 당뇨병 치료제로 성인 당뇨병 환자의 혈당조절 개선을 위해 식이요법 및 운동요법 보조제로 투여될 것으로 예상된다.

이러한 두 약제들은 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제들과 차별화하여 환자의 개별화된 치료에 도움이 될 것이라 판단된다. 특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다.

주사혈당강하제

■ 인슐린제제

인슐린은 1921년 Banting과 Best가 개 췌장에서 인슐린을 추출한 후 1922년부터 상용화가 되었다. 1936년 Haegedorn은 작용시간을 연장시킨 NPH insulin을 개발하였다. 1970년 이전에 제조된 인슐린은 소나 돼지의 췌장에서 추출하여 정제한 것으로 많은 불순물을 함유하고 있었다. 불순물로는 proinsulin, 인슐린 중간산물, 췌장 조직 단백뿐 아니라 glucagon, somatostatin, 또는 췌장 polypeptide 등을 함유하고 있었다.

이후 돼지의 인슐린 분자 중에서 B chain의 carboxyl 말단부에 있는 alanine을 threonine으로 치환시켜 만든 반합성 사람 인슐린(human insulin)이 개발되었다. 1990년 이후 DNA 재조합 기술을 이용하여 생합성한 사람인슐린로 개발된 인슐린 유도체(insulin analogues)들이 현재까지 널리 쓰이고 있다. 이들 사람인슐린 제제들은 완전한 순도를 가지고 있으며 돼지 인슐린에 비하여 피하에서의 흡수가 빠르고 작용시간이 다소 짧은 경향을 보이며 항체 생성이 적은 편이다.

1990년대 이후 속효성 인슐린(rapid 혹은 ultra-short acting insulin)이 개발되면서 식후 혈당강하와 야간 저혈당 발생에 있어 개선 효과를 보였으며, 2000년대 들어 insulin glargine과 insulin detemir 같은 장시간형 인슐린(long acting insulin)이 개발됨으로써 야간 저혈당 발생의 감소와 함께 중간형 인슐린에 비해 혈당을 안정적으로 유지할 수 있게 되었다. 또한 인슐린 주사를 용이하게 할 수 있도록 중간형 및 속효성 인슐린이 다양한 비율로 혼합 조제된 혼합형 인슐린(pre-mixed insulin)이 소개되었으며 이를 사용하는 용기도 개발

되어 펜형 인슐린 주사 및 다양한 인슐린 펌프들이 널리 사용되고 있다.

국내의 임상에서 이용되는 거의 대부분의 인슐린은 1mL에 100units의 인슐린이 함유되어 있고, 인슐린용 주사기도 대부분이 100단위에 맞게 제작되어 공급되고 있다.

■ 랑게르한스 소도(Langerhans islet)

1. 식전 인슐린(Prandial Insulin)

1-1. 속효성(Rapid-acting) 인슐린 유사체

1) Insulin Lispro(제품명: 휴마로그, Humalog®)

휴마로그는 최초의 rapid-acting 인슐린 유사체로서 1996년 미 FDA 승인되었으며 비병원성의 *Escherichia coli*을 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 28번째 아미노산 proline이 lysine으로 치환되고 B chain 29번 아미노산 lysine이 proline으로 치환된 인슐린 유사체이다.

Insulin Lispro는 인슐린과 비슷한 인슐린 유사 성장인자-1(insulin-like Growth factor-1, IGF-1)의 구조로부터 착안하여 개발하게 되었다. IGF-1은 인슐린과 달리 인슐린 수용체와의 친화력이 낮은 반면 insulin lispro는 인슐린 수용체와의 친화력이 인슐린과 동일하다.

2) Insulin Aspart(제품명: 노보라피드, NovoRapid®)

노보라피드는 2000년 미 FDA 승인되었으며 *Saccharomyces cerevisiae*(baker's yeast)를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 28번째 아미노산 proline이 aspartic acid로 치환된 인슐린 유사체이다.

3) Insulin Glulisine(제품명: 애피드라, Apidra®)

애피드라는 2004년 미 FDA 승인되었으며 비병원성의 *Escherichia coli*을 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 3번째 아미노산 asparagine이 lysine로 치환되고 B chain 29번 아미노산 lysine이 glutamic acid로 치환된 인슐린 유사체이다.

따라서 regular insulin은 피하주사인 경우 최대 효과 발현 시간이 2시간 이후에야 나타나므로 식후 고혈당을 방지하기 위하여 식전 30분에 주사해야 하는 불편이 있는 반면 rapid-acting insulin들은 효과 발현 시간

이 짧기 때문에 식사 직전(15분이내)에 주사하면 된다. 그러므로 식후 고혈당이 문제가 되거나 저혈당이 빈번히 발생하는 사람에서 효과적이다.

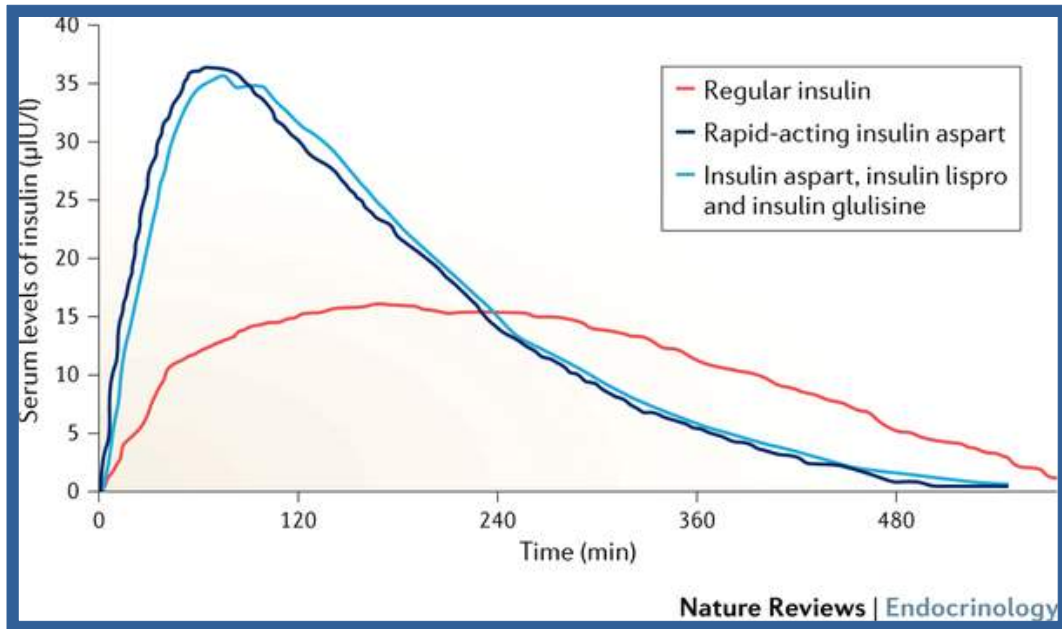


그림 21. Pharmacokinetic Action Profiles of Rapid-Acting Insulins

1-2. 단시간형 인슐린(Short acting insulin)

단시간형 인슐린은 regular insulin(RI)이라고도 하며 Human Regular(제품명: 휴물린 알 주)이 있다. 이 약제는 인슐린의 가장 기본적인 형태이며 포장지는 알(R, regular)이라는 글씨로 표시가 되어 있고 투명한 용액이다. 이 약제는 보통 피하주사 시 30분 정도 후에 작용이 시작되어 2-3시간 후 최대 효과가 나타나며 6.5시간 정도 작용하고 이후 점차적으로 약효가 떨어진다. 이 약제는 응급 상황에서 정맥주사로 사용할 수 있으며 인슐린 펌프용으로도 사용된다.

2. 기저 인슐린(Basal Insulin)

2-1. 중간형 인슐린(Intermediate acting insulin)

중간형 인슐린은 Haegedorn이 zinc과 protamine을 혼합하여 제조한 NPH(neutral protamine Haegedorn) insulin으로 작용 시간이 짧은 RI의 단점을 보완하여 피하주사 시 RI보다 서서히 흡수되어 작용 시간을 길게 만든 인슐린이다. 포장지는 엔(N)이라는 글씨로 표시가 되어 있고 백색의 혼탁한 용액이다. 피하 주사 시 1-3시간 후 작용이 나타나기 시작하여 5-8시간 후에 최대 효과가 나타나며 18시간 정도 효과가 지속된다.

2-2. 장시간 지속형 인슐린(Long acting insulin)

기저 인슐린 병용 요법으로 기존에 많이 사용되던 인슐린은 NPH, Ultralente(국내에는 없음) 등이 있지만 이러한 인슐린 제제는 그 작용시간이 비교적 짧고 체내 혈중농도의 변화가 심하여 24시간 동안의 혈당 변화 정도가 심하다는 단점이 있었다.

이를 보완한 장시간 지속형 인슐린에는 미 FDA에서 2000년 insulin glargine U100(제품명: 란투스, Lantus®), 2005년 insulin detemir(제품명: 레베미어, Levemir®)이 승인된 약제가 있다. 또한 2015년 insulin glargine U300(제품명: 투제오, Toujeo®)와 insulin degludec(제품명: 트레시바, Tresiba®)이 승인되었다.

1) Insulin Glargine U100(제품명: 란투스, Lantus®)

란투스는 1992년 처음 개발된 최초의 장시간 지속형 인슐린 유사체이다. 이 약제는 비병원성의 *Escherichia coli*를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 A chain 21번째 아미노산인 asparagine이 glycine으로 치환되어 있고, B chain의 말단 부분에 2개의 arginine이 붙어 있는 구조이다.

이러한 아미노산 조성의 변화는 생리적 pH에서의 약제의 수용성을 감소시켜 분해를 지연시키는 작용을 한다. 이는 주사 부위로부터 점진적으로 용해시키고 흡수 지연에 의해 작용시간이 연장되어 주사시 정상인에서의 기저 인슐린처럼 약 24시간 일정한 농도를 유지할 수 있다.

특히 피하주사 후 장시간에 걸쳐 서서히 일정속도로 흡수되어 혈중 인슐린의 peak가 없이 비교적 일정한 혈중 농도를 유지하는 특징이 있다. 이 약제를 이용한 혈당 조절의 향상은 임상적으로 NPH와 동등하며 야간 저혈당의 빈도는 유의하게 낮았다. 하지만 산성으로 중성 pH로 된 다른 종류의 인슐린과 혼합할 수 없는 단점이 있다.

2) Insulin Glargine U300(제품명: 투제오, Toujeo®)

투제오는 란투스의 농축형으로 란투스가 1ml 당 100units의 인슐린을 포함하는 데 비해 1ml 당 300units의 고농축 인슐린을 포함하고 있다. 이 약제는 란투스에 비해 긴 반감기 및 작용시간(36시간)을 가지고 있어 투여 시간이 24 ± 3 시간으로 유연해져 환자들의 편의성이 개선되었으며, 기저 인슐린으로서 더 안정적이고 지속적인 혈당강하 효과를 나타냈다.

임상연구에서 이 약제는 란투스와 혈당강하 효과 및 저혈당 유발 빈도에서 유의한 차이가 없었지만 야간 저혈당 발생이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 제2형 당뇨병의 경우 이 약제는 란투스에 비해 지속적인 혈당

유지 효과, 야간 저혈당, 저혈당의 발생 및 체중 증가에 있어 유의한 이점이 있는 것으로 보고되었다.

3) Insulin Detemir(제품명: 레베미어, Levemir®)

레베미어는 *Saccharomyces cerevisiae*를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 30번째 아미노산인 threonine이 삭제되고 B chain 29번째에 C14 fatty acid chain이 붙어 있는 구조이다.

이 약제는 중성 pH를 가지고 있고, 피하로 흡수된 후에 혈장의 알부민과 결합되어 서서히 분리됨으로써 작용시간의 연장을 가져온다. 작용시간은 약 20시간 정도로 insulin glargine에 비해 다소 짧으며, 1일 2회 주사가 필요할 수 있다.

4) Insulin Degludec(제품명: 트레시바, Tresiba®)

트레시바와 리조텍스(Ryzodeg®, 성분명: insulin degludec/insulin aspart)는 2013년 유럽 EMA와 2014년 국내에서 '1세 이상의 소아와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료'와 '성인에서의 당뇨병 치료'에 각각 승인되었다. 이후 미 FDA는 트레시바의 잠재적인 심장 위험성에 대한 추가 임상을 요청하면서 승인이 보류했다가 2015년 9월 승인되었다. 현재 국내에서는 트레시바 플렉스터치주 100units/mL이 소개되고 있다.

트레시바는 하루 중 언제든지 투여가 가능한 데다 낮은 저혈당증 수반률과 용이한 취급 등의 장점이 있다. 특히 트레시바는 기존 기저 인슐린 란투스(insulin glargine)와의 임상시험을 통해 트레시바가 란투스에 비해 저혈당증 발생률을 크게 감소시킨 것으로 나타났으며 HbA1c 감소효과는 란투스와 동등한 수준으로 입증되었다. 또 활성시간이 42시간이 넘기 때문에 환자들이 투여시간을 자유롭게 조정할 수 있는 장점도 있다.

Insulin degludec는 phenol과 zinc를 포함하여 dihexamer 형태의 안정된 상태로 있게 되며 피하주사 후 phenol이 빠르게 분해되어 multi-hexamer 형태로 주입부위에서 저장(depot)하게 되어 전신순환으로의 흡수를 지연시키고 일부 알부민과 결합한다. 이후 zinc이 서서히 제거되면서 dimer나 monomer 형태로 분해되어 약효를 발휘한다.

이 약제는 피하주사 시 서서히 지속적으로 혈관에 흡수되어, 2~3일 후 안정 상태(steady state)에 도달하여 초장시간의 매우 안정적인 프로파일을 나타낸다. 상용량에서 42시간 이상의 작용시간을 나타내므로, 혈당 강하 작용과 효과에 있어 일간 차이(day-to-day variability)를 줄일 수 있다. 이런 약동학적 양상은 저혈당의 발현을 감소시키며 주사시간 간격을 늘려 주사의 횟수를 줄일 수 있게 한다.

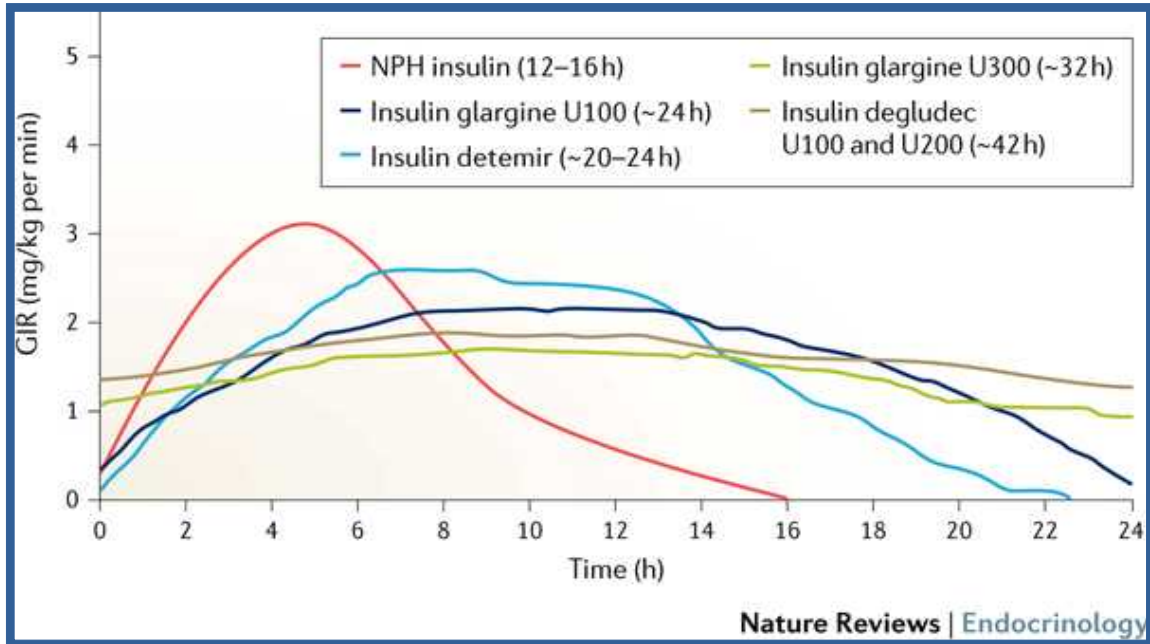


그림 22. Pharmacodynamic Action Profiles of Long-Acting Insulins

3. 사전 혼합형 인슐린(Pre-mixed Insulin)

사전 혼합형 인슐린은 속효성 인슐린과 중간형 인슐린을 일정비율로 섞어 만든 제제로서 혼합 비율에 따라 용도를 달리 선택 할 수 있다. 속효성 인슐린이 들어 있어 빠른 작용시작 시간을 가질 수 있게 되었고, 중간형 인슐린이 들어 있어 긴작용 시간을 갖게 되었다.

속효성 인슐린과 중간형 인슐린을 미리 혼합하여 상품화한 것이 혼합형 인슐린이다. 속효성 인슐린과 중간형 인슐린의 혼합 비율에 따라 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 등이 있다. 중간형 인슐린이 혼합되어 있기 때문에 용액이 혼탁되어 보인다. 가장 많이 쓰이는 종류가 20/80과 30/70이다.

표 14. 국내 인슐린제제 현황

성분명 (제조사)	제품명 제형 및 용량	사용법	작용 시작	최고 작용	작용 시간
1. 식전 인슐린(Prandil insulin)					
1-1. 속효성(Rapid acting) 인슐린 유사체(투명)					
Lispro (Lily)	휴마로그 퀵 펜주 100 IU/mL (Humalog Kwik Pen Inj) 300 IU/3 mL	식사 직전 (15분 이내) 혹은 식사 직후	10-15분	1-2시간	3.5-4.75 시간
	휴마로그 카트리지 주 100 IU/mL (Humalog Cartridge Inj) 300 IU/3 mL				
	휴마로그 주 100 IU/mL 바이알 (Humalog Inj Vial) 100 IU/mL 1000 IU/10 mL	식사 직전 (15분 이내) 혹은 식사 직후, 지속적 피하 인슐린 주입 펌프 또는 정맥 주사 가능			

Aspart (Novo)		노보라피드 플렉스펜 주 100 IU/mL (NovoRapid FlexPen Inj) 300 IU/3 mL	식사 직전 (15분 이내) 혹은 식사 직후	10-15분	1-1.5시간	3-5시간
		노보라피드 주 100 IU/mL (NovoRapid Inj Vial) 1000 IU/10 mL	식사 직전 (15분 이내) 혹은 식사 직후. 지속적 피하 인슐린 주입 펌프 또는 정맥 주사 가능			
Glulisine (Sanofi)		에피드라 주 솔로스타 100 IU/mL (Apidra Inj Solostar Inj) 300 IU/3 mL	식사 직전 (15분 이내) 혹은 식사 직후	10-15분	1-1.5시간	3-5시간
		에피드라 주 바이알 100 IU/mL (Apidra Inj Vial) 1000 IU/10 mL	식사 직전 (15분 이내) 혹은 식사 직후. 정맥 투여 가능			
1-2. 단시간형(Short-acting) 인슐린(투명)						
Human Regular (Lily)	휴물린 알 주 100 IU/mL (Humulin R Inj Vial) 1000 IU/10 mL		식전 30분 이내에 피하, 근육내, 정맥내 주사 또는 지속 정맥내 주사	30분	2-3시간	6.5시간
2. 기저 인슐린(Basal insulin)						
2-1. 중시간형(Intermediate-acting)						
Human NPH (Lily)		휴물린 엔 퀵 펜주 100 IU/mL (Humulin N Kwik Pen Inj) 300 IU/3 mL	식전 30분 이내에 피하 주사	1-3시간	5-8시간	18시간 까지
		휴물린 엔 주 100 IU/mL (Humulin N Inj Vial) 1000 IU/10 mL				
2-2. 장시간형(Long-acting)						
Glargine (Sanofi)	U100	란투스 주 솔로스타 (Lantus Inj Solostar) 300 IU/3 mL	1일 1회 하루 중 어느 때라도 투여 가능	90분	없음	24시간
		란투스 주 바이알 (Lantus Inj Vial) 1000 IU/10 mL				
	U300	투제오 주 솔로스타 (Toujeo Inj Solostar) 450 IU/3 mL		6시간	없음	36시간 이상
Detemir (Novo)		레버미어 플렉스펜 주100 IU/mL (Levemir FlexPen Inj) 300 IU/3 mL	1일 1-2회 하루 중 어느 때라도 투여 가능	90분	없음	24시간
Degludec (Novo)		트레시바 플렉스터치 주 100 IU/mL (Tresiba FlexTouch Inj 300 IU/3 mL	1일 1회 하루 중 어느 때라도 투여 가능	60-90분	없음	42시간 이상
3. 사전 혼합형 인슐린(Premixed insulin)						
Aspart 70/30 (Novo)		노보믹스 30 플렉스펜 주 100 IU/mL (Novomix 30 FlexPen Inj) 300 IU/3 mL	1일 1-3회 식사 직전 혹은 식사 직후	바이알 또는 펜형 인슐린 안에 고정 비율의 인슐린이 섞여 있는 형태 (속효성 인슐린 또는 속효성 인슐린 유사체와 중간형 인슐린이 혼합상태)		
		노보믹스 50 플렉스펜 주 100 IU/mL (Novomix 50 FlexPen Inj) 300 IU/3 mL				
Degludec / Aspart 70/30 (Novo)		리조텍 플렉스터치 주 100 IU/mL (Ryzodec FlexTouch Inj) 300 IU/3 mL	1일 1-2회 주된 식사와 함께			
Lispro (Lily)	75/25	휴마로그믹스 25 퀵펜 주 100 IU/mL (Humalog mix 25 Quick pen Inj) 300 IU/3 mL	1일 1-3회 식사 직전 혹은 식사 직후			
		휴마로그믹스 25 카트리지 주 100 IU/mL (Humalog mix 25 Cartridge Inj) 300 IU/3 mL				
	50/50	휴마로그믹스 50 퀵펜 주 100 IU/mL (Humalog mix 50 Quick pen Inj) 300 IU/3 mL				
		휴마로그믹스 50 카트리지 주 100 IU/mL (Humalog mix 50 Cartridge Inj) 300 IU/3 mL				
NPH / Regular 70/30 (Lily)		휴물린 70/30 퀵펜 주 100 IU/mL (Humulin 70/30 Kwik Pen Inj) 300 IU/3 mL	1일 1-2회 식전 30분 전			

■ 인슐린의 사용

제2형 당뇨병의 치료에서 경구혈당강하제 만으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린요법을 시작하여야 한다. 특히 경구혈당강하제를 최대용량으로 사용하거나 두 종류이상의 약제를 병용해도 HbA1C가 목표에 도달하지 못하면 혈당조절이 더 악화되기 전에 인슐린 치료를 시작하는 것이 합리적이다.

제2형 당뇨병환자는 당뇨병 진단 당시 이미 인슐린 분비능이 50% 이하로 저하되어 있으며 6년 후에는 25% 정도로 매우 저하되기 때문에, 베타세포 기능을 보호하기 위하여 조기 인슐린요법이 필요하게 된다. 인슐린 치료의 장기적인 효과는 인슐린 초기 분비(first-phase secretion)의 정상화이다.

따라서 조절되지 않는 체중감소와 고혈당에 의한 증상이 있을 경우에도 인슐린요법이 필요하다. 또한 비대상성(uncompensated) 간질환이 동반된 경우 인슐린 치료를 적극 고려해야 하며 심근경색, 뇌졸중, 급성 질환의 동반, 수술 시에도 인슐린 치료를 적극 고려해야 한다.

▣ GLP-1 수용체 작용제

GLP-1 수용체 작용제에는 exenatide, lixisenatide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide 등이 있다. 이 약제 들에는 사람 GLP-1과 약 53%의 상동성(homology)을 가지며 DPP-4의 분해에 저항성을 가지는 아메리카 독도마뱀(Gila monster)의 타액에서 유래한 exendin-4를 기반으로 개발된 exenatide와 lixisenatide 등이 있고, 사람 GLP-1를 기반으로 합성된 liraglutide, albiglutide 등이 있다.

이 약제들중 exenatide와 lixisenatide는 1일 1~2회 피하주사를 해야 한다는 점에서 사용에 제한이 있다. 이에 따라 작용시간을 연장시키는 연구가 크게 두 가지로 시도되었는데 알부민이나 의료용 중합체에 결합시켜 피하주사 후 흡수를 지연시키는 방법과 신장에서의 배설을 지연시키는 방법이 진행되었다. 이를 통해 liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, dulaglutide 등이 개발되었다.

제2형 당뇨병은 병이 진행되는 과정에서 베타세포의 기능이 저하되고 인슐린 저항성이 지속되는 경향이 있기 때문에 유병 기간이 길어질수록 경구혈당강하제로는 치료에 한계가 있을 수 있다. 특히 한국인을 포함한 아시아 제2형 당뇨병 환자들의 경우 인슐린 분비 기능이 감소되는 경우가 많으므로 혈당이 높을 때 인슐린 분비를 증가시키는 기전을 가지고 있는 GLP-1 수용체 작용제를 투여하면 혈당 강하 효과가 더 높게 나타나는 것으로 알려졌다.

따라서 이 약제들은 2형 당뇨병 환자에서 metformin, sulfonylurea 또는 thiazolidinedione을 복용하고 있거나 metformin과 sulfonylurea 병합요법 또는 metformin과 thiazolidinedione 병합요법으로 치료함에도 적절한 혈당조절이 되지 않는 경우에 사용한다.

참고적으로 임상결과에 의하면 GLP-1 수용체 작용제는 장시간지속형 인슐린제제보다 저혈당 발생률이 적었고 체중 감소효과가 있었으나 오심, 구토 및 설사 등의 위장관 부작용 발생은 더 높게 나타났다. 따라서 GLP-1 수용체 작용제는 위장관 부작용, 투약비용이 비싼 단점이 있지만 체중을 감소시키고 저혈당의 빈도가 적은 장점이 있다.

■ Short-acting GLP-1 수용체 작용제

1. Exenatide(제품명: 바이에타 주, Byetta®)

Exenatide는 최초의 GLP-1수용체 작용제로 미국 독도마뱀의 침에서 발견된 펩티드이다. 39개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 인간의 GLP-1과 염기서열이 53% 유사성을 가진다. 이 약제는 제2형 당뇨병 환자에서 30주간 exenatide를 10 μ g 투여하였을 때 0.8~0.9%의 당화혈색소 감소 및 1.6~2.8kg의 체중감소 소견을 보였다. 이 약제는 보통 시작 용량은 5 μ g을 1일 2회이며 한달 후 10 μ g을 1일 2회로 증량하여 유지한다. 부작용으로 구역, 구토 및 식욕감소가 가장 흔하다.

2. Lixisenatide(제품명: 릭수미아 주, Lyxumia®)

Lixisenatide는 exendin-4의 C 말단부를 변형하여 작용시간을 늘린 exendin-4 유사체다. 이 약제는 2~4시간의 짧은 반감기를 보이지만 GLP-1 수용체에 강한 결합력으로 2일 1회 사용이 가능하다. 1일 1회 20 μ g을 사용할 때 가장 좋은 효능을 나타낸다. 임상연구에서 0.7~0.9%의 당화혈색소 감소 효과 및 의미 있는 체중감소 효과를 보였으며, 구역 및 구토 증상은 약 20% 환자에서 나타났다.

■ Long-acting GLP-1 수용체 작용제

1. Dulaglutide(제품명: 트루리시티, Trulicity®)

Dulaglutide는 GLP-1을 IgG4의 Fc fragment에 결합시켜 DPP-4 가수분해에 저항하도록 만들어진 장기작용 GLP-1 유사체로 주 1회용이다. 특히 주사 펜은 바늘(needle) 탈부착 및 남은 약제 보관의 불편함이 없는 일회용이다. 이 약제는 주 1회 투여 및 편리한 투여방법으로 대체가능 약제와 비교해 자가투여 시 편의성을 개선하였다. 임상연구에서 1.52%의 당화혈색소 감소 효과 및 2~2.5kg의 체중감소를 보였으며 부작용으로 구역, 설사, 복부팽만이 발생할 수 있다.

2. Liraglutide(제품명: 빅토자 주, Victoza®)

Liraglutide의 펩타이드 전구체는 *Saccharomyces cerevisiae*에서 DNA 재조합 기술로 생산된다. 사람 GLP-1의 34 부위에 lysine을 arginine으로 대체하여 사람 GLP-1과 97%에 유사하다. liraglutide는 펩타이드 전구체 26번 부위에 lysine에 glutamic acid spacer와 함께 palmitic acid를 부착시켜 제조된다. 이 약제는 피하 주사 후 중합체로 결합되어 흡수가 지연되면서 1일 1회 주사가 가능하다. GLP-1과 97%의 상동성을 가지며 혈중 반감기는 9~14시간이다. 초회 용량은 0.6mg으로 시작하며 매주 증량하여 최대 1.8mg까지 사용한다. 신장으로 배설되지 않고 중등도 이상의 간기능 장애 시 배설에 영향을 받을 수 있다. 평균 HbA1c 감소율은 1.6%이고 30주에 최대 2.5kg의 체중이 감소된다.

3. Exenatide LAR(제품명: 바이듀리언 주, Bydureon®)

Exenatide LAR는 exenatide의 마이크로입자(microspheres)를 D, L lactic-co-glycolic acid라는 중합체에 결합시켜 피하주사 후 서서히 흡수되도록 개발된 약제이다. 반감기는 4일이며 1주 1회 2mg을 투여한다.

4. Albiglutide(제품명: 이페르잔 주, Eperzan®)

Albiglutide는 인간 GLP-1 이합체를 인간 알부민에 결합하여 DPP-4에 저항성을 갖도록 개발된 약제로 반감기는 6~8일이다. 용량에 비례한 혈당감소 효과가 있으며 두통이 가장 흔히 발생하고 변비, 복부팽만감, 구토 등이 발생할 수 있다.

표 15. 국내 GLP-1 수용체 작용제 현황

성분명 (제조사)	제품명® 제형	용량	사용법
1. Short-acting			
Exenatide (AstraZeneca)	바이에타 펜주 10 µg (Byetta pen Inj)	0.6 mg/2.4 mL	1일 2회 6시간 이상 간격을 두고 하루 중 2회 주요 식사 전 1시간내 투여 시작 용량 5 µg을 적어도 1개월간 투여 후 10 µg으로 증량 가능
	바이에타 펜주 5 µg (Byetta pen Inj)	0.3 mg/1.2 mL	
Lixisenatide (Sanofi)	릭수미아 펜주 20 µg (Lyxumia pen inj)	0.3 mg/3 mL	1일 1회 식전 1시간 전 시작 용량 10µg을 총 14일 동안 투여 후 유지 용량인 20 µg으로 증량 가능
	릭수미아 펜주 10 µg (Lyxumia pen Inj)	0.15 mg/3 mL	
2. Long-acting			
Dulaglutide (Lily)	트루리시티 펜주 1.5 mg/0.5 mL (Trulicity pen Inj)	1.5 mg/0.5 mL	주 1회 시작 용량은 0.75 mg/주 시작하여 1.5 mg/주까지 증량 가능 식사와 관계없이 투여
	트루리시티 펜주 0.75 mg/0.5 mL	0.75 mg/0.5 mL	

	(Trulicity pen inj 0.75 mg/ 0.5 mL)		
Liraglutide (Novo)	빅토자 펜주 6 mg/mL (Victoza pen Inj)	18 mg/3 mL	1일 1회, 식사와 관계없이 투여 초회 0.6 mg/일, 1주일 이상의 간격을 두고 1.2 mg/일, 최대 1.8 mg 증량 가능
	삭센다 펜주 6 mg/mL (Saxenda pen Inj)	18 mg/3 mL	1) 초기 BMI 30 kg/m ² 이상인 비만 2) BMI 27~30 kg/m ² + 당뇨병 전단계, 제 2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 중 한가지 이상(3 mg/일 12주로 5% 이상 체중감량 안되면 중단)
Exenatide LAR (Lily)	바이듀리언 주 2 mg, 4 mg (Bydureon Inj)		주 1회 2 mg
Albiglutide (Glaxo)	이페르잔 주 30 mg, 50 mg (Eperzan Inj)		주 1회 50 mg 증량 가능

■ 인슐린+제제 GLP-1 수용체 작용제 복합제

■ 솔리쿠아 100/33 주((Soliqua[®], 성분명: 100units insulin glargine/33mcg lixisenatide, Sanofi Aventis)

솔리쿠아는 미 FDA와 국내에서 '1일 60단위 이하의 기저인슐린 또는 릭시세나타이드로 증상을 충분히 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자들의 혈당 수치 조절을 개선하기 위해 식이요법 및 운동에 병행해 투여하는 보조요법제'에 승인되었다.

이 약제는 장시간형 사람 인슐린 유사체인 insulin glargine(란투스)과 GLP-1 수용체 작용제인 lixisenatide(릭수미아)의 고정 용량 복합제로 1일 1회 피하주사한다. 이 약제는 잘 밝혀지지 않은 췌장염(pancreatitis) 병력을 가지고 있는 환자에 대해서는 연구가 되지 않았고 다른 당뇨약제를 고려해야 한다. 식전 인슐린(prandial insulin)과의 병용에 대해서도 연구되지 않았다. 제1형 당뇨병 혹은 당뇨병성 케토산증(diabetic ketoacidosis)에서는 사용해서는 안되고, 위장마비(gastroparesis) 환자에게는 권고하지 않는다. 이 약제는 임상연구에서 가장 빈도높게 수반된 부작용은 구역, 비인두염, 설사, 상기도 감염증 및 저혈당 등이었다.

이 약제의 투여시 먼저 다른 기전 인슐린이나 lixisenatide는 중단시킨다 다음 기저 인슐린 30단위 또는 lixisenatide에 충분히 조절이 안되는 경우 솔리쿠아 100/33 15단위(15units insulin glargine/5mcg lixisenatide)로 1일 1회 피하주사한다. 또한 기저 인슐린 30~60단위에서 조절이 안되는 경우 솔리쿠아 100/33 30단위(30units insulin glargine/15mcg lixisenatide)을 사용한다.

표 16. 국내 기저 인슐린+GLP-1 수용체 작용제 복합제 현황

성분명 (제조사)	함량	제품명® 제형 및 용량	사용법
Insulin Glargine / Lixisenatide (Sanofi)	100 IU/mL / 50 µg/mL	솔리쿠아펜 10-40 (Soliquapen 10-40) 3 ml	1일 1회 식사 전 1시간 이내에 투여
	100 IU/mL / 33 µg/mL	솔리쿠아펜 30-60 (Soliquapen 30-60) 3ml	

신약

■ 줄토피 100/3.6(Xultophy®, 성분명: 100units insulin degludec/3.6mg liraglutide, Novo Nordisk)

줄토피는 2016년 11월 미 FDA에서 ‘1일 50단위 이하의 기저인슐린 또는 1일 1.8mg 이하의 리라글루타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자들의 혈당 수치 조절을 개선하기 위해 식이요법 및 운동에 병행해 투여하는 보조요법제’에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 미국에서는 제품명이 아이덱리라(IDegLira)이다.

줄토피는 장시간형 사람 인슐린 유사체인 insulin degludec(제품명: 트레시바, Tresiba®)과 glucagon-like peptide-1(GLP-1) 효능제인 liraglutide(제품명: 빅토자, Vycenza®)의 고정 용량 복합제로 1일 1회 피하주사한다.

이 약제는 잘 밝혀지지 않은 췌장염(pancreatitis) 병력을 가지고 있는 환자에 대해서는 연구가 되지 않았고 다른 항당뇨약제를 고려해야 한다. 식전 인슐린(prandial insulin)과의 병용에 대해서도 연구되지 않았다. 제1형 당뇨병 혹은 당뇨병성 케토산증(diabetic ketoacidosis)에서는 사용해서는 안되고, 위장마비(gastroparesis) 환자에게는 권고하지 않는다. 이 약제는 임상연구에서 가장 빈도높게 수반된 부작용은 구역, 비인두염, 설사, 상기도 감염증 및 저혈당 등이었다.

이 약제 투여시 먼저 다른 기저 인슐린 혹은 liraglutide을 중단시킨다. 시작용량은 줄토피 100/3.6 16단위(16units of insulin degludec and 0.58mg of liraglutide) 1일 1회 피하주사한다. 최대용량은 50단위(50units of insulin degludec and 1.8mg of liraglutide)이다.

■ 오젠폭 프리필드 펜주(Ozempic®, 성분명: 세마글루타이드, semaglutide, Novo Nordisk)

오젠폭(Ozempic®)은 장기 지속형(long-acting) GLP-1 수용체 작용제로 2017년 12월 미 FDA에서 ‘제2형 당뇨병의 치료’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 4주간 주 1회 0.25mg을 피하주

사하고 4주 후 주 1회 0.5mg으로 증량한다. 만약 부가적인 혈당조절이 필요하면 4주 후 1mg까지 증량할 수 있다. 또한 주 2회가 필요한 경우 48시간 간격을 두고 사용할 수 있다. 이 약제는 췌장염 병력이 있는 환자에게는 연구되지 않았으며, 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis) 환자에서 인슐린에 대체하여 사용할 수 없다. 또한 설치류(rodents)에서 용량 의존성, 치료기간 의존성 갑상선 C-세포 종양(thyroid C-cell tumors)이 나타났다고 경고하고 있다.

■ 임상시험

임상시험은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 위약군 또는 대조군 대비 OZEMPIC 단독요법 또는 병합요법(OZEMPIC/Metformin, OZEMPIC/Metformin/SU, OZEMPIC/Metformin/TZD, OZEMPIC/TZD, OZEMPIC+basal insulin)간의 유효성에 대한 연구가 진행되었다. 이 약제의 유효성은 위약군을 비롯하여 sitagliptin, exenatide extended-release(ER) 및 insulin glargine과 비교하였다.

이 연구에서 OZEMPIC의 용량은 0.5mg과 1mg이 평가되었고, exenatide ER은 1mg 용량으로 평가되었다. 전반적인 연구결과, OZEMPIC은 임상적으로 위약군 대비 HbA_{1c}치가 기저치보다 감소하였으며, 연령, 성, 인종, 민족, 체중, 기저치의 BMI, 당뇨병 진행기간, 신장기능손상 정도에 의해서는 HbA_{1c} 감소에 영향이 없었다.

1. 식이 및 운동요법으로 부적절하게 조절되는 환자에서 OZEMPIC 단독요법과 위약군과의 비교

30주간의 연구결과, OZEMPIC 0.5mg과 1mg 투여군은 위약군 대비 HbA_{1c}가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

Table 3. Results at Week 30 in a Trial of OZEMPIC® as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Diet and Exercise

	Placebo	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) ^a	129	128	130
HbA _{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.0	8.1	8.1
Change at week 30 ^b	-0.1	-1.4	-1.6
Difference from placebo ^b [95% CI]		-1.2 [-1.5, -0.9] ^c	-1.4 [-1.7, -1.1] ^c
Patients (%) achieving HbA _{1c} <7%	28	73	70
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	174	174	179
Change at week 30 ^b	-15	-41	-44

^aThe intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 30 the primary HbA_{1c} endpoint was missing for 10%, 7% and 7% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 20%, 5% and 4% of patients randomized to placebo, OZEMPIC® 0.5 mg and OZEMPIC® 1 mg, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

^bIntent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value and country.
^cp<0.0001 (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

2. 이전에 metformin, TZD 또는 Metformin/TZD를 투여한 환자에서 OZEMPIC 투여군과 sitagliptin 투여군과의 비교

56주간의 연구결과, OZEMPIC 0.5mg과 1mg 투여군은 sitagliptin 투여군 대비 HbA_{1c}가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

Table 4. Results at Week 56 in a Trial of OZEMPIC® Compared to Sitagliptin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin and/or Thiazolidinediones

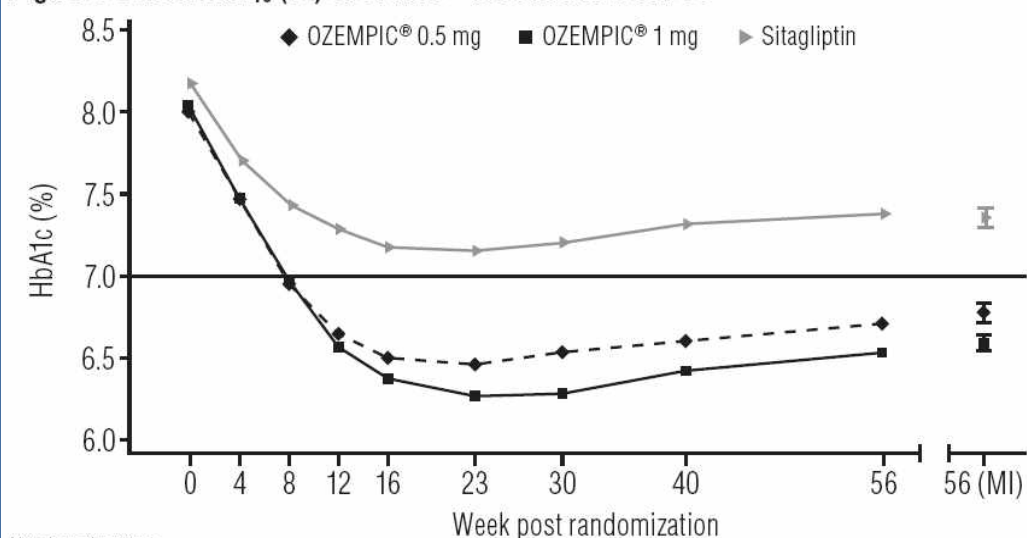
	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg	Sitagliptin
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) ^a	409	409	407
HbA _{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.0	8.0	8.2
Change at week 56 ^b	-1.3	-1.5	-0.7
Difference from sitagliptin ^b [95% CI]	-0.6 [-0.7, -0.4] ^c	-0.8 [-0.9, -0.6] ^c	
Patients (%) achieving HbA _{1c} <7%	66	73	40
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	168	167	173
Change at week 56 ^b	-35	-43	-23

^aThe intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 56 the primary HbA_{1c} endpoint was missing for 7%, 5% and 6% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 5%, 2% and 19% of patients randomized to OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg and sitagliptin, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

^bIntent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value and country.

^c $p < 0.0001$ (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

Figure 5. Mean HbA_{1c} (%) over time - baseline to week 56



Number of patients

OZEMPIC® 0.5 mg	409	383	382	409
OZEMPIC® 1 mg	409	378	387	409
Sitagliptin	407	387	384	407

Observed mean HbA_{1c} at scheduled visits and retrieved dropout multiple imputation (MI) based estimate at week 56 with standard error

3. 이전에 metformin 또는 Metformin/SU를 투여한 환자에서 OZEMPIC 투여군과 exenatide 투여군과의 비교

56주간의 연구결과, OZEMPIC 1mg 투여군은 exenatide 2mg 주 1회 투여군 대비 HbA_{1c}가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

Table 5. Results at Week 56 in a Trial of OZEMPIC® Compared to Exenatide 2 mg Once Weekly in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin or Metformin with Sulfonyleurea

	OZEMPIC® 1 mg	Exenatide ER 2 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) ^a	404	405
HbA _{1c} (%)		
Baseline (mean)	8.4	8.3
Change at week 56 ^b	-1.4	-0.9
Difference from exenatide ^b [95% CI]	-0.5 [-0.7, -0.3] ^c	
Patients (%) achieving HbA _{1c} <7%	62	40
FPG (mg/dL)		
Baseline (mean)	191	188
Change at week 56 ^b	-44	-34

^aThe intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 56 the primary HbA_{1c} endpoint was missing for 9% and 11% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 5% and 10% of patients randomized to OZEMPIC® 1 mg and exenatide ER 2 mg, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

^bIntent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value and country.

^cp<0.0001 (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

4. 이전에 metformin 또는 Metformin/SU를 투여한 제2형 당뇨병환자에서 OZEMPIC 투여군과 insulin glargine 투여군과의 비교

30주간의 연구결과, OZEMPIC 0.5mg 또는 1mg 투여군은 연구 프로토콜에 따른 insulin glargine 투여군 대비 HbA_{1c}가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

Table 6. Results at Week 30 in a Trial of OZEMPIC® Compared to Insulin Glargine in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Metformin or Metformin with Sulfonyleurea

	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg	Insulin Glargine
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) ^a	362	360	360
HbA _{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.1	8.2	8.1
Change at week 30 ^b	-1.2	-1.5	-0.9
Difference from insulin glargine ^b [95% CI]	-0.3 [-0.5, -0.1] ^c	-0.6 [-0.8, -0.4] ^c	
Patients (%) achieving HbA _{1c} <7%	55	66	40
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	172	179	174
Change at week 30 ^b	-35	-46	-37

^aThe intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 30 the primary HbA_{1c} endpoint was missing for 8%, 6% and 6% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 4%, 3% and 1% of patients randomized to OZEMPIC® 0.5 mg, OZEMPIC® 1 mg and insulin glargine, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

^bIntent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, country and stratification factors.

^cp<0.0001 (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

5. 이전에 basal insulin에 metformin 사용하거나 사용하지 않은 환자에서 OZEMPIC의 병합요법과 위약군과의 비교

30주간의 연구결과, OZEMPIC 0.5mg 또는 1mg 투여군은 위약군 대비 HbA_{1c}가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

Table 7. Results at Week 30 in a Trial of OZEMPIC® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus In Combination with Basal Insulin With or Without Metformin

	Placebo	OZEMPIC® 0.5 mg	OZEMPIC® 1 mg
Intent-to-Treat (ITT) Population (N) ^a	133	132	131
HbA _{1c} (%)			
Baseline (mean)	8.4	8.4	8.3
Change at week 30 ^b	-0.2	-1.3	-1.7
Difference from placebo ^b [95% CI]		-1.1 [-1.4, -0.8] ^c	-1.6 [-1.8, -1.3] ^c
Patients (%) achieving HbA _{1c} <7%	13	56	73
FPG (mg/dL)			
Baseline (mean)	154	161	153
Change at week 30 ^b	-8	-28	-39

^aThe intent-to-treat population includes all randomized and exposed patients. At week 30 the primary HbA_{1c} endpoint was missing for 7%, 5% and 5% of patients and during the trial rescue medication was initiated by 14%, 2% and 1% of patients randomized to placebo, OZEMPIC® 0.5 mg and OZEMPIC® 1 mg, respectively. Missing data were imputed using multiple imputation based on retrieved dropouts.

^bIntent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, country and stratification factors.

^c $p < 0.0001$ (2-sided) for superiority, adjusted for multiplicity.

6. 제2형 당뇨병환자에서 OZEMPIC의 심혈관 결과(SUSTAIN 6)

104주간 연구의 연구결과, 주요 심혈관계 부작용(major adverse cardiovascular event, MACE)인 심혈관계 사망, 치명적이 아닌 심근경색증, 치명적이 아닌 뇌졸중 발생이 총 3,297중 OZEMPIC 투여군에서 6.6% 위약군에서 8.9%이었으며 MACE에 대한 위험도 증가는 관찰되지 않았다.

■ 큐턴 정(Qtern®, 성분명: dapagliflozin+saxagliptin, AstraZeneca)

큐턴(Qtern®)은 SGLT-2 억제제인 dapagliflozin과 DPP-4 억제제인 saxagliptin의 복합제제로 2017년 1월 미 FDA에서 'dapagliflozin의 치료에도 불구하고 증상을 충분히 조절할 수 없거나 과거 dapagliflozin과 saxagliptin의 치료경험이 있는 성인 제 2형 당뇨병환자의 혈당수치를 조절할 목적으로 식이 및 운동요법과 병행하는 보조요법제'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 최초의 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제와의 복합제제로 2015년 미 FDA에서 승인된 글릭삼비(Glyxambi, 성분명: empagliflozin+linagliptin)에 이어 두 번째이다. 이 약제는 dapagliflozin 10mg(제품명: 포시가, Forsiga[®])와 saxagliptin 5mg(제품명: 온글라이자 정, Onglyza[®])의 시너지효과가 기대되는 고정용량 복합제로 1일 1회 복용한다.

임상시험

임상시험은 dapagliflozin과 metformin을 복용하는 환자군에 saxagliptin 부가(add-on)적으로 투여하여 두 투여군간의 HbA1c의 변화를 측정하였다. 24주간 연구결과, saxagliptin 5mg 투여군은 위약군 대비 HbA1c가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

Table 7. HbA1c Change from Baseline at Week 24 in a Placebo-Controlled Trial of Saxagliptin as Add-on to Dapagliflozin and Metformin[§]

Efficacy parameter	Saxagliptin 5 mg (N=153) [†]	Placebo (N=162) [†]
	In combination with Dapagliflozin and Metformin	
HbA1c (%) at week 24 [*]		
Baseline (mean)	8.0	7.9
Change from baseline (adjusted mean [‡])	-0.5	-0.2
95% Confidence Interval	(-0.6, -0.4)	(-0.3, -0.1)
Difference from placebo (adjusted mean)	-0.4 [¶]	
95% Confidence Interval	(-0.5, -0.2)	

* Analysis of Covariance including all post-baseline data regardless of rescue or treatment discontinuation. Model estimates calculated using multiple imputation to model washout of the treatment effect using placebo data for all subjects having missing week 24 data.

[†] N is the number of randomized and treated patients.

[‡] Least squares mean adjusted for baseline value.

[§] There were 6.5% (n=10) of randomized subjects in the saxagliptin arm and 3.1% (n=5) in the placebo arm for whom change from baseline HbA1c data was missing at week 24. Of the subjects who discontinued study medication early, 9.1% (1 of 11) in the saxagliptin arm and 16.7% (1 of 6) in the placebo arm had HbA1c measured at week 24.

[¶] p-value <0.0001

▣ 스테글라트로 정(Steglatro[®], 성분명: 얼투글리플로진, ertugliflozin, MSD) / 세글루로메트 정(Segluromet[®], 제품명: ertugliflozin+metformin, MSD) / 스테글루잔 정(Steglujan[®], ertugliflozin+sitagliptin, MSD)

2017년 12월 미 FDA는 스테글라트로 정(Steglatro[®]), 세글루로메트 정(Segluromet[®]) 및 스테글루잔 (Steglujan[®])를 '성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당수치조절을 개선할 목적으로 식이 및 운동요법과 병행하는 보조요법제'로 승인하였고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 세 약제는 각각 SGLT2 억제제 단일제, SGLT2 억제제+metformin 복합제 및 SGLT2 억제제+DPP-4억제제 복합제이다.

임상시험

임상시험은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 위약군 또는 대조군 대비 STEGLATRO 단독요법 또는 병합요법(STEGLATRO/metformin, STEGLATRO/metformin/DPP-4 억제제 및 STEGLATRO/DPP-4 억제제)에 대한 임상적 유효성 연구가 다양하게 진행되었다. 아울러 중등도의 신기능 손상의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 STEGLATRO의 임상적 연구도 진행되었다.

연구결과, 전반적으로 STEGLATRO 투여군은 위약군 또는 대조군 대비 HbA1c가 감소하였다. 또한 연령, 성, 인종, 민족, 체중, 기저치의 BMI, 당뇨병 진행기간, 중등도 신장 손상 정도에 의한 HbA1c 감소도 관찰되지 않았다.

1. STEGLATRO의 단독요법(monotherapy)

STEGLATRO 단독요법과 위약군과의 비교

26주간의 연구결과, STEGLATRO 5mg 또는 15mg 단독 투여군은 위약군 대비 HbA1c가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%을 달성한 비율도 더 높게 나타났다.

Table 4: Results at Week 26 from a Placebo-Controlled Monotherapy Study of STEGLATRO in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

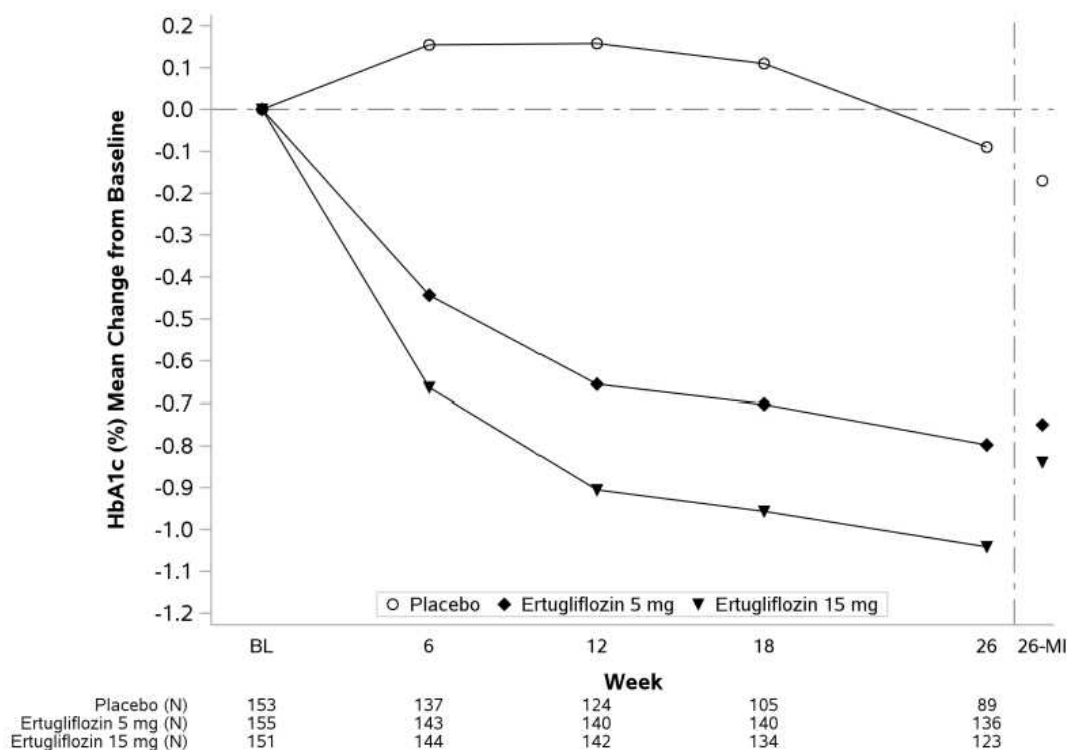
	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 153	N = 155	N = 151
Baseline (mean)	8.1	8.2	8.4
Change from baseline (LS mean [†])	-0.2	-0.7	-0.8
Difference from placebo (LS mean [†] , 95% CI)		-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)
Patients [N (%)] with HbA1c <7%	26 (16.9)	47 (30.1)	59 (38.8)
FPG (mg/dL)	N = 150	N = 151	N = 149
Baseline (mean)	180.2	180.9	179.1
Change from baseline (LS mean [†])	-11.6	-31.0	-36.4
Difference from placebo (LS mean [†] , 95% CI)		-19.4 [‡] (-27.6, -11.2)	-24.8 [‡] (-33.2, -16.4)

* N includes all randomized and treated patients with a baseline measurement of the outcome variable. At Week 26, the primary HbA1c endpoint was missing for 23%, 11%, and 16% of patients, and during the trial, rescue medication was initiated by 25%, 2%, and 3% of patients randomized to placebo, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively. Missing Week 26 measurements were imputed using multiple imputation with a mean equal to the baseline value of the patient. Results include measurements collected after initiation of rescue medication. For those patients who did not receive rescue medication and had values measured at 26 weeks, the mean changes from baseline for HbA1c were -0.1%, -0.8%, and -1.0% for placebo, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively.

[†] Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, prior antihyperglycemic medication, and baseline eGFR.

[‡] p<0.001 compared to placebo.

Figure 3: HbA1c (%) Change Over Time in a 26-Week Placebo-Controlled Monotherapy Study of STEGLATRO in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*



* Data to the left of the vertical line are observed means (non-model-based) excluding values occurring post glycemic rescue. Data to the right of the vertical line represent the final Week 26 data, including all values regardless of use of glycemic rescue medication and use of study drug, with missing Week 26 values imputed using multiple imputation (26-MI) with a mean equal to the baseline value of the patient (see Table 4).

2. STEGLATRO의 병합요법(combination therapy)

1) STEGLATRO/Metformin 병합요법과 위약군과의 비교

26주간의 연구결과, metformin으로 적절히 조절이 안되는 환자군에서 부가적으로 STEGLATRO를 투여한 군은 위약군 대비 HbA1c가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%을 달성한 비율도 더 높게 나타났다.

Table 5: Results at Week 26 from a Placebo-Controlled Study for STEGLATRO Used in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 201
Baseline (mean)	8.2	8.1	8.1
Change from baseline (LS mean [†])	-0.2	-0.7	-0.9
Difference from placebo (LS mean [†] , 95% CI)		-0.5 [‡] (-0.7, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)
Patients [N (%)] with HbA1c <7%	38 (18.4)	74 (36.3)	87 (43.3)
FPG (mg/dL)	N = 202	N = 199	N = 201
Baseline (mean)	169.1	168.1	167.9
Change from baseline (LS mean [†])	-8.7	-30.3	-40.9
Difference from placebo (LS mean [†] , 95% CI)		-21.6 [‡] (-27.8, -15.5)	-32.3 [‡] (-38.5, -26.0)

* N includes all randomized and treated patients with a baseline measurement of the outcome variable. At Week 26, the primary HbA1c endpoint was missing for 12%, 6%, and 9% of patients, and during the trial, rescue medication was initiated by 18%, 3%, and 1% of patients randomized to placebo, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively. Missing Week 26 measurements were imputed using multiple imputation with a mean equal to the baseline value of the patient. Results include measurements collected after initiation of rescue medication. For those patients who did not receive rescue medication and had values measured at 26 weeks, the mean changes from baseline for HbA1c were -0.2%, -0.7%, and -1.0% for placebo, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively.

[†] Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, prior antihyperglycemic medication, menopausal status and baseline eGFR.

[‡] p<0.001 compared to placebo.

2) STEGLATRO/Metformin 병합요법과 Glimepiride/Metformin 병합요법 간의 활성대조군 연구

52주간의 연구결과, metformin으로 적절히 조절이 안되는 환자군에서 부가적으로 STEGLATRO를 투여한 군은 glimepiride를 투여한 군대비 비열등(non-inferior)한 결과로 나타났다.

Table 6: Results at Week 52 from an Active-Controlled Study Comparing STEGLATRO to Glimepiride as Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin*

	Glimepiride	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 437	N = 447	N = 440
Baseline (mean)	7.8	7.8	7.8
Change from baseline (LS mean [†])	-0.6	-0.5	-0.5
Difference from glimepiride (LS mean [†] , 95% CI)		0.2 [‡] (0.0, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)
Patients [N (%)] with HbA1c <7%	208 (47.7)	177 (39.5)	186 (42.2)

* N includes all randomized and treated patients with a baseline measurement of the outcome variable. At Week 52, the primary HbA1c endpoint was missing for 15%, 20%, and 16% of patients and during the trial, rescue medication was initiated by 3%, 6%, and 4% of patients randomized to glimepiride, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively. Missing Week 52 measurements were imputed using multiple imputation with a mean equal to the baseline value of the patient. Results include measurements collected after initiation of rescue medication. For those patients who did not receive rescue medication and had values measured at 52 weeks, the mean changes from baseline for HbA1c were -0.8%, -0.6%, and -0.7% for glimepiride, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively.

[†] Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, prior antihyperglycemic medication and baseline eGFR.

[‡] Non-inferiority is declared when the upper bound of the two-sided 95% confidence interval (CI) for the mean difference is less than 0.3%.

3) STEGLATRO/Metformin/Sitagliptin 병합요법과 STEGLATRO 단독요법 및 sitagliptin 단독요법과의 비교

26주간의 연구결과, metformin과 sitagliptin으로 적절히 조절이 안되는 환자군에서 환자에서 부가적으로 STEGLATRO와 sitagliptin을 투여한 군은 STEGLATRO 및 sitagliptin 단독 투여군 대비 HbA1c가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다. 또한 HbA1c <7%을 달성한 비율도 더 크게 나타났다.

4) STEGLATRO/Metformin/Sitagliptin 병합요법과 위약군과의 비교

26주간의 연구결과, metformin과 sitagliptin으로 적절히 조절이 안되는 환자군에서 부가적으로 STEGLATRO를 투여한 군은 위약군 대비 HbA1c가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다. 또한 HbA1c <7%을 달성한 비율도 더 크게 나타났다.

Table 7: Results at Week 26 from an Add-on Study of STEGLATRO in Combination with Metformin and Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

	Placebo	STEGLATRO 5 mg	STEGLATRO 15 mg
HbA1c (%)	N = 152	N = 155	N = 152
Baseline (mean)	8.0	8.1	8.0
Change from baseline (LS mean [†])	-0.2	-0.7	-0.8
Difference from placebo (LS mean [†] , 95% CI)		-0.5 [‡] (-0.7, -0.3)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)
Patients [N (%)] with HbA1c <7%	31 (20.2)	54 (34.6)	64 (42.3)
FPG (mg/dL)	N = 152	N = 156	N = 152
Baseline (mean)	169.6	167.7	171.7
Change from baseline (LS mean [†])	-6.5	-25.7	-32.1
Difference from placebo (LS mean [†] , 95% CI)		-19.2 [‡] (-26.8, -11.6)	-25.6 [‡] (-33.2, -18.0)

* N includes all randomized and treated patients with a baseline measurement of the outcome variable. At Week 26, the primary HbA1c endpoint was missing for 10%, 11%, and 7% of patients and during the trial, rescue medication was initiated by 16%, 1%, and 2% of patients randomized to placebo, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively. Missing Week 26 measurements were imputed using multiple imputation with a mean equal to the baseline value of the patient. Results include measurements collected after initiation of rescue medication. For those patients who did not receive rescue medication and had values measured at 26 weeks, the mean changes from baseline for HbA1c were -0.2%, -0.8%, and -0.9% for placebo, STEGLATRO 5 mg, and STEGLATRO 15 mg, respectively.

[†] Intent-to-treat analysis using ANCOVA adjusted for baseline value, prior antihyperglycemic medication and baseline eGFR.
[‡] p<0.001 compared to placebo.

5) STEGLATRO/Sitagliptin과의 초기 병합요법(intitil combination therapy)과 위약군과의 비교

26주간의 연구결과, 운동이나 식이요법으로 적절히 조절이 안되는 환자군에서 환자에서 STEGLATRO 5mg 또는 15mg 투여군 모두에서 위약군 대비 HbA1c가 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다.

3. 중등도의 신기능 손상 환자에 대한 임상적 연구

26주간의 연구결과, 기저치로부터 STEGLATRO 5mg 또는 15mg 투여군의 HbA1C 감소 수치가 위약군 대비 현저한 차이가 관찰되지 않았다.

결론

제2형 당뇨병에서 경구혈당강하제는 단일제보다는 복합제가 널리 사용하고 있다. 이는 복합제는 작용 기전이 서로 다른 약제를 동시에 투여할 경우 상승작용을 기대할 수 있고 비용도 절감할 수 있기 때문이다. 하지만 공복 고혈당이나 식후 고혈당의 정도나 비만도, 유리 지방산의 농도 등 인슐린 저항성에 영향을 미치는 인자, 공복시 C-peptide나 인슐린의 농도, 글루카곤 자극검사로 판단되는 현재의 베타세포의 인슐린 분비능 등을 판단하여 신중을 기할 필요가 있다.

현재 경구혈당강하제 복합제로는 metformin에 sulfonylurea, α -glucosidase 억제제, thiazolidinedione, DPP-4 억제제 또는 SGLT-2 억제제가 함유된 약제와 DPP-4 억제제와 thiazolidine이 함유된 약제가 있다.

최근 경구혈당강하제 복합제 신약으로 SGLT-2 억제제와 PP-4 억제제와의 복합제들이 소개되었다. 2017년 미 FDA는 큐턴 정(Qtern®, 성분명: dapagliflozin+saxagliptin)과 세글루로메트 정(Segluromet®, 제품명: ertugliflozin+sitagliptin)을 승인하였고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제들은 SGLT-2 억제제인 dapagliflozin, ertugliflozin과 PP-4 억제제인 saxagliptin, sitagliptin으로 구성되어 있다. 특히 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제와의 복합제는 서로 다른 기전의 약제로서 다른 복합제보다 효과적일 것이라 예상하고 있다. SGLT-2 억제제는 신장에서 포도당 재흡수를 억제하여 소변으로 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 조절하며 인슐린의 민감도, 분비능과 관계없이 독립적으로 혈당을 감소시키고, DPP-4 억제제는 포도당 존성으로 인슐린 분비를 촉진하고 저혈당 발생이 적고 체중을 감소시키는 효과를 가지고 있다. 또한 두 약제는 저혈당의 위험이 낮으며 체중 증가를 감소시키는 효과를 가지는 장점이 있으므로 두 약제의 조합은 임상에서 많이 적용될 수 있다.

경구혈당강하제 복합제외에도 제2형 당뇨병 성인 환자를 위한 주사혈당강하제 복합제가 개발되고 있다. 현재 국내에는 첫 번째 기저 인슐린과 GLP-1 수용체 작용제와의 복합제인 솔리쿠아(Soliqua®, 성분명 : insulin glargine/lixisenatide)가 승인되어 있다. 2016년 미 FDA는 두 번째 기저 인슐린과 GLP-1 수용체 작용제와의 복합제로 줄토피(Xultophy®, 성분명: insulin degludec/liraglutide)를 승인하였다. 이 약제는 장시간형 사람 기저 인슐린 유사체인 insulin degludec(트레시바)와 GLP-1 수용체 작용제 liraglutide(빅토자)의 고정 용량 복합제로 1일 1회 피하주사한다.

제2형 성인 당뇨병 환자에서 인슐린을 매일 투여하는 요법으로 혈당 수치를 조절할 수 없는 경우가 약 50% 정도가 된다. 또한 기저 인슐린 또는 GLP-1 수용체 작용제 투여에도 충분히 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 환자들에서 치료적 대안이 그동안 없었기 때문에 주사혈당강하제 복합제는 많은 환자들의 복약 순응도를 높이는 데 도움이 될 것이라 생각한다.

현재 다양한 경구 및 주사혈당강하제의 단일제와 복합제들이 소개되면서 이들 약제간의 약동학적 프로파일, 혈당 강하효과, 부작용 및 안전성 등에서는 약간의 차이를 보일 수 있다. 그러므로 동일 계열별 약제 간 또는 여러 다른 기전을 가진 복합제 간의 직·간접적인 임상연구들이 진행되어 임상에서 약제를 선택시 참고가 되길 바란다.

참고자료

식약처 허가사항
미 FDA 허가사항
대한내분비학회지: 제21권 제6호 2006
대한내과학회지 : 제72권 제5호 2007
대한내과학회지: 제 77 권 제 2 호 2009
대한내분비학회지: 제25 권제1 호2010
한국임상약학회지 제21권 제2호, 2011
J Korean Diabetes 2012;13:167-171
J Korean Med Assoc 2012 March 55(3): 271-278
Endocrinol Metab 27(2):109-115, June 2012
J Korean Diabetes. 2013 Sep;14(3):125-127.
대한내과학회지: 제87권 제1호 2014
J Korean Diabetes. 2015 Dec;16(4):242-251.
당뇨병 진료지침 2015
제2형 당뇨병 약제치료 지침 2017
기타 인터넷 자료