

제2형 당뇨병에서 Exenatide의 임상적용

고 관 표

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Clinical application of Exenatide for type 2 diabetes

Gwanpyo Koh

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Exenatide is the first in a new class of compounds, which possess similar activity to the naturally-occurring hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). In three phase III trials in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who have inadequate glycaemic control despite receiving treatment with metformin and/or a sulfonylurea, the addition of exenatide twice daily significantly reduced glycated haemoglobin ($\leq 1\%$), and fasting and postprandial plasma glucose and was associated with progressive and significant bodyweight reduction from baseline for up to 2 years. Nausea (about 40%) was the most commonly reported adverse event in the combined exenatide groups. The addition of exenatide also improved glycaemic control in a small population with T2DM receiving thiazolidinedione. The glycaemic control with exenatide was similar to that achieved with insulin glargine or biphasic insulin aspart. However, the insulin doses were well below doses used in recent studies. In a head-to-head clinical trial, exenatide once-weekly caused greater improvements in glycaemic control and was better tolerated than exenatide twice daily. On the basis of the data, adjunctive therapy with exenatide is a valuable therapeutic option in obese patients with T2DM requiring moderate improvements in glycaemic control despite treatment with metformin and/or a sulfonylurea. In addition, exenatide once-weekly is a promising development candidate for the treatment of T2DM. (J Med Life Sci 2009;6:271-275)

Key Words : Glucagon-like peptide-1, Exenatide, Type 2 diabetes mellitus

서 론

음식물 섭취 시 위장관에서 분비되어 췌장의 인슐린분비를 자극하는 호르몬을 incretin이라고 하며, glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)와 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)이 여기에 속한다¹⁾. Exenatide는 당뇨병 치료제로 개발된 첫 번째 incretin 계열 약제로서 최근 미국과 우리나라 식품의약품안전청의 승인을 받고 시장에 출시되었다. 그러나 아직 대부분 의사들이 exenatide에 대한 처방경험이 없을 뿐 아니라 치료 적응증이 확립되어 있지 않은 실정이다. 따라서 본 중설에서는 현재까지 시행된 exenatide의 대규모 무작위 대조군 임상시험들의 대상 환자 특징, 효능과 부작용을 검토함으로써 임상에서 가장 적합한 exenatide의 투여 적응증을 제시하고자 한다.

약리학적 특징

Exenatide는 인간 incretin 호르몬인 GLP-1과 구조적, 기능적으로 유사한 합성펩티드약제이다. Exenatide는 GLP-1과 당조절 작용은 유사하지만 GLP-1과 달리 생체에서 dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)의 단백질 분해작용에 대해 저항성을 보여 체내 반감기가 비교적 길다. Exenatide의 인슐린분비작용은 췌장의 GLP-1 수용체를 매개한다. Exenatide의 당조절기전은 급성과 만성으로 나눌 수 있으며 급성기전으로는 혈당 의존성 인슐린분비증가, 부적절한 글루카곤분비억제 그리고 위장운동저하가 있으며, 만성기전으로는 음식섭취와 체중 감소 그리고 인슐린감수성증가가 있다²⁾. 제2형 당뇨병환자에서 exenatide의 하루 2회 피하주사는 공복과 식후 혈당을 신속히 감소시키며 당화혈색소도 용량 의존적으로 의미 있게 감소시킨다.

제2형 당뇨병환자에서 exenatide를 피하주사 후 총약물노출(total drug exposure)은 농도 의존적으로 증가하나 최고혈중약물농도(Cmax)의 농도 비례관계는 다소 약하다. Exenatide를 팔, 복부 또는 허벅지에 주사했을 때 생체이용률(bioavailability)은

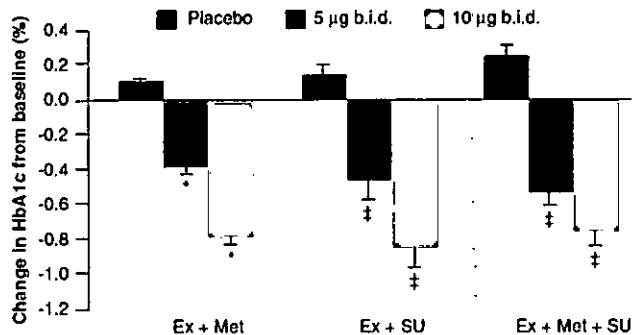
Address for correspondence : Gwanpyo Koh
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaeakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : okdom@medimail.co.kr

서로 유사하며, 평균(Cmax)에 도달하는 시간은 약 2시간이고 약물 분포면적(volume of distribution)이 매우 크다³⁾. 주 1회 지속형 제제는 투여 2주 후부터 치료농도에 다다르며 이후 점차 증가되어 6-10주에 최고치에 이르고 이후 원만한 농도를 유지한다. 신장은 exenatide가 대사되고 배설되는 일차기관이며, 제2형 당뇨병환자에서 흔히 처방되는 메트포민과 설폰요소제 또는 흔히 처방되는 약제인 acetaminophen, digoxin, lisinopril, lovastatin, warfarin 등과 임상적으로 의미 있는 약물상호작용이 없는 것으로 알려져 있다.

치료 효과

Exenatide가 미국 식약청의 승인을 받기위해 제출된 자료는 약 1600명의 환자가 참여한 세 개의 임상연구로서 AMIGO (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) 개발프로그램으로 불린다^{4, 5, 6)}. 이 세 가지 무작위, 삼중맹검, 위약 대조군, 다기관 30주 임상연구들은 디자인이 유사하며, 메트포민, 설폰요소제 또는 두 약제의 병용요법으로 혈당조절이 되지 않는 16-75세의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였다. 세 임상연구에서 대상 환자들의 평균 나이는 52.60세였으며 대체로 비만하였다(체질량지수 30.234.0 kg/m²). 당화혈색소와 공복혈당포도당 농도의 평균 기저치는 각각 8.28.7%와 167.203 mg/dL로 불량한 혈당조절을 보였고, 평균 유병기간이 4.910.0년으로 비교적 오래된 당뇨병환자들이었다. 세 가지 연구에서 하루 2회 exenatide 5-10 µg의 추가 피하주사는 의미 있게 혈당을 개선시켰고 체중을 감소시켰다. 세 개의 30주, 삼중맹검, 제3상 연구에서 기저치에 대한 당화혈색소의 변화는 위약군 (+0.08~+0.23%)에 비해 exenatide 5 (0.40~0.55%) 와 10 µg (0.77~0.86%) 하루 두 번 피하주사군에서 의미 있게 개선되었다 (Fig. 1). 각 연구에서 exenatide군의 당화혈색소치는 첫 12주 동안 선형적으로 감소하였으며 이후에는 안정적으로 유지되었다 (Fig. 2). Exenatide군과 위약군 사이의 통계학적으로 의미 있는 당화혈색소 차이는 첫 2-4주부터 나타났으며 비맹검 위약대조군 연장연구에서 2년까지 유지되었다 (104주째 exenatide 10 µg

Figure 1. Exenatide: effects on glycaemic control in combination with present oral therapies (Adapted from Barnett A et al.¹⁷⁾).



하루 두 번 피하주사군의 당화혈색소 변화 1.1%: p<0.05 vs 기저치)⁷⁾. 연구시점에 당화혈색소가 7% 초과하는 환자들 중에 30주째 7% 이하로 감소한 경우는 위약군(711%)보다 exenatide 5 (2427%) 또는 10 µg (3040%) 두 번 투여군에서 더 많았다. 마찬가지로 30주 후 공복혈당포도당 농도의 감소폭도 메트포민 단독 또는 설폰요소제와의 병합요법 환자에서 위약군보다 exenatide 5 또는 10 µg 두 번 투약군에서 크게 나타났다. 설폰요소제 단독투여 환자에서는 기저치에 비해 공복혈당포도당치의 의미 있는 감소가 10 µg 하루 2회 투약군에서만 나타났다. Exenatide는 또한 표준식이 부하검사를 시행한 두 연구에서 위약군에 비해 식후혈당 감소폭이 크게 나타났다^{4, 5)}. 이 결과는 첫 4주부터 나타났으며 30주까지 유지됐다.

메트포민과 설폰요소제의 병용에도 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 26주와 56주 기간의 비맹검 제3상 연구에서 exenatide 10 µg 하루 두 번 피하주사의 추가투여는 하루 한 번 인슐린 glargine 추가 주사 또는 하루 두 번 인슐린 aspart 혼합형 추가 주사와 비슷한 혈당개선 효과를 보였다^{8, 9)}. 두 연구의 일차연구목표인 당화혈색소 평균 감소폭에 있어서 exenatide는 인슐린 glargine 또는 aspart 혼합형보다 열등하지 않았다. 그러나 연구 종료 시 당화혈색소가 7% 이하인 환자의

Figure 2. Mean changes in HbA1c from baseline to Week 104 in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin, sulfonylurea, or metformin/sulfonylurea cotherapy who were treated with 100 ug exenatide BID adjunctive therapy (Adapted from Buse JB et⁷⁾).

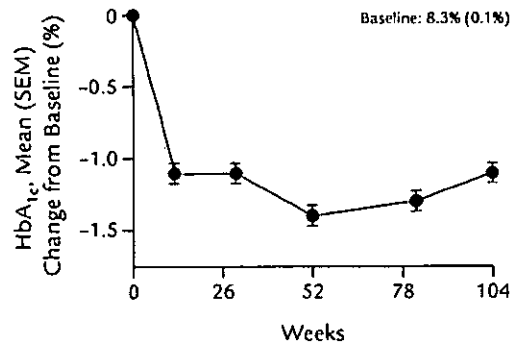
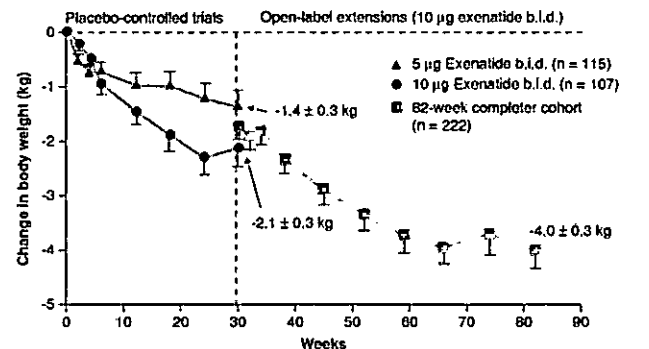


Figure 3. Exenatide sustains weight loss in patients not controlled with oral agents (Adapted from Barnett A et al.¹⁷⁾).



비율은 exenatide군이 하루 두 번 인슐린 aspart 혼합형보다 높았으며(32% vs 24%; $p < 0.05$). 공복혈당포도당 농도는 exenatide군이 인슐린 aspart 혼합형과 비교하여 차이가 없었으나 인슐린 glargine군보다는 의미있게 높았다(52 mg/dL vs 25 mg/dL; $p < 0.001$). 식후혈당(아침과 저녁 식후혈당) 감소폭은 두 연구 모두에서 exenatide군이 상대 인슐린제제보다 유의하게 컸다. 그러나 이 연구들은 exenatide에 비해 인슐린 glargine과 인슐린 aspart 혼합형의 용량이 적었으며 이로 인해 인슐린군의 혈당조절 개선효과가 작게 나타났다는 주장이 있다¹⁰.

하루 2회 Exenatide 추가주사는 위약군에 비해 첫 2주부터 의미 있고 지속적인 체중감소를 보였다. 이 효과는 모든 3상 연구의 비만환자 대부분에서 관찰되었으며, 비맹검 위약대조군 연장연구에서 2년(104주) 까지 지속되었다. 연장 연구에 참가한 대상들의 평균 체중 감소량은 30주째 2.1 kg였고 82주째는 4.4 kg 였다(Fig. 3). 체중감소는 용량 의존적이었으며, 구역 증상과 관계없었고 기저 체질량지수와 비례관계를 보였다. 이와 반대로 제 3상 연구의 26주와 52주 동안 인슐린 glargine과 인슐린 aspart 혼합형을 투여 받은 환자들은 지속적으로 체중이 증가되었다.

Thiazolidinedione (TZD)으로 적절히 조절되지 않는 환자에서 exenatide 추가주사의 효과는 16주의 무작위 이중맹검 위약대조군 연구로 평가하였다¹¹). 위약에 비하여 exenatide는 16주에 통계적으로 의미 있는 혈당조절 개선효과를 보였으며, 두 군간 평균 당화혈색소 감소폭의 차이는 -0.98% (95% CI: -1.21~-0.74%; $p < 0.001$)이었다. 이 결과에 근거하여 미국 식약청은 exenatide의 적응증을 TZD로 조절되지 않는 환자로 확대하였다. 그러나 이 연구는 기간이 짧고 exenatide가 투여 되기 전 기존 경구혈당강화제들을 최대로 사용하지 않았다는 단점이 있다¹²). 따라서 생활요법, 메트포민과 TZD를 최대한 사용하는 환자들에게서도 동일한 효과를 볼 수 있을지는 미지수다.

Exenatide는 26주 제3상 연구에서 메트포민과 설폰요소제를 병용 투여하는 제2형 당뇨병환자에서 인슐린 glargine과 유사하게 유의한 치료만족도와 삶의 질 개선을 보였다. 특히 exenatide는 미국과 영국에서 시행된 두 개의 약물경제성 분석에서 pioglitazone, glibenclamide, 인슐린 glargine 병용투여 그리고 메트포민 단독투여에 비해 우수한 비용효용성을 보였다^{13, 14}.

안전성

제3상 무작위 연구에서 메트포민 그리고/또는 설폰요소제를 투여 받는 환자에서 하루 2회 exenatide 피하주사의 추가투여는 대체로 안전하다고 나타났다. 치료와 관련된 부작용은 저혈당을 제외하고는 대부분 위장증상이었으며 경도 내지 중등도이었고, 치료를 중단하는 경우는 매우 드물었다. 가장 흔한 부작용은 구역(nausea)이었으며 위약, 인슐린 glargine 또는 인슐린 aspart 혼합형보다 exenatide 5과 10 µg군에서 더 흔하게 나타났다(각각 39와 48%)(Fig. 4). 세 개 위약대조군 연구들의 ITT 피험자를 대상으로 한 post hoc 분석에서 구역의 기간과 체중감

소는 상관이 없었다. 즉 구역은 첫 8주 동안 흔하고 이 후 점차 감소하는 반면 체중감소는 전 연구기간에 걸쳐 점진적으로 나타났다. 또한 구역증상이 없는 exenatide 투여환자들에서도 의미 있는 체중감소가 나타났다.

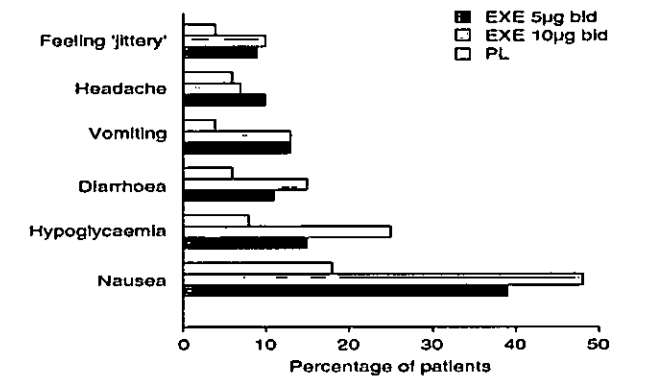
저혈당은 exenatide군에서 설폰요소제를 병용한 경우만 위약군보다 더 흔하게 나타났으나 임상적 의의는 적었다. 메트포민과 설폰요소제를 병용 투여하는 환자에서 exenatide 추가주사에 의한 저혈당의 전체발생률은 낮았으며 인슐린 glargine 또는 인슐린 aspart 혼합형을 추가한 경우와 비슷하였다. 밤중 저혈당은 exenatide가 두 인슐린제제보다 적었으나 주간 저혈당은 인슐린 glargine보다는 흔하게 나타났다.

Exenatide에 대한 항체가 투여 받은 환자의 반수에서 나타나거나 혈당조절이나 부작용과는 관련이 없었다.

지속형 제제

Exenatide의 주사형 microspheres와 poly (D,L lactic-co-glycolic acid)로 구성된 지속형 제제는 주 1회 주사로 효과를 볼 수 있다. 소규모 예비실험에서 exenatide 주 1회 제제는 15주간 투여했을때 당화혈색소, 공복혈당, 식후혈당과 체중을 의미있게 감소시켰다¹⁵). 또한 최근 주 1회와 하루 2회 제제의 효과를 비교한 30주 개방, 무작위배정, 비혈동성 연구결과가 발표되었다¹⁶). 이 연구에서 주 1회 제형은 하루 2회 제제에 비해 당화혈색소를 의미있게 감소시켰으며(-1.9 vs -1.5%; $p < 0.01$), 당화혈색소 7% 이하인 대상비율도 주 1회 제형군에서 의미 있게 높았다(77 vs 61%; $p < 0.01$). 이는 지속형 exenatide가 공복시 기저 GLP-1 효과를 증대시킴으로써 공복혈당을 하루 2회 제제보다 더 감소시켰기 때문으로 보인다(-41 vs -25 mg/dL; $p < 0.001$)(Fig. 5). 흥미로운 점은 가장 흔한 부작용인 구역 및 구토도 유의하게 감소시켰다는 사실이며(26.4 vs 34.5%), 이러한 부작용이 약물최고농도와 관련되기 때문이다. 그러나 주사부위 소양증은 주 1회 제형군에서 더 많았다(17.6 vs 1.4%).

Figure 4. Tolerability profile of exenatide (EXE). Combined results from three randomised, triple-blind, multicentre phase III trials (Adapted from Cvetkovic RS et al.¹⁸).



결론

임상연구들은 exenatide 피하주사가 한두 가지 경구혈당강화제만으로 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절을 의미 있게 개선하고 체중을 감소시키는 결과를 보여줬다. Exenatide는 미국과 유럽에서 메트포민 그리고/또는 설폰요소제의 최고용량으로도 혈당조절이 부적절한 제2형 당뇨병환자의 치료제로 승인받았다. 혈당개선 정도는 하루 한 번 인슐린 glargine 또는 하루 두 번 혼합형 인슐린 aspart 주사와 유사하였으며, 부작용은 대개 경도 내지 중등도의 위장장애였으며, 저혈당 빈도는 위약군과 차이가 없었다. 체중은 투여 직후부터 점차 감소됐고 지속적으로 나타났으며 내성은 관찰되지 않았다. 주 1회 exenatide 제제는 하루 2회 제형에 비해 혈당감소가 뛰어났으며 구역, 구토는 적게 발생했다.

결론적으로 exenatide 피하주사는 메트포민 단독 또는 설폰요소제와 병용투여 중인 비만한 제2형 당뇨병환자에서 중등도의 혈당개선이 요구될 때 추가할 수 있는 유용한 치료법이며, 특히 향후 출시 예정인 주 1회 제제는 순응도, 효과 및 부작용 측면의 장점이 있어 폭넓게 처방될 것으로 기대한다.

Figure 5A. Efficacy of exenatide once weekly versus twice daily (Adapted from Drucker DJ et al.¹⁶). (A) Change in HbA1c from baseline over 30 weeks (least square mean [SE], intention-to-treat population, N=295). * $p < 0.01$. (B) Change in fasting plasma glucose from baseline over 30 weeks (least square mean [SE], intention-to-treat population, N=295). * $p \leq 0.0001$.

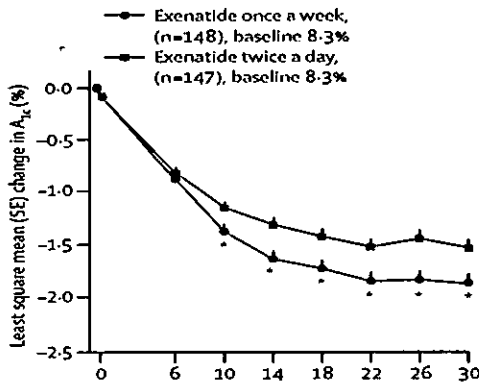
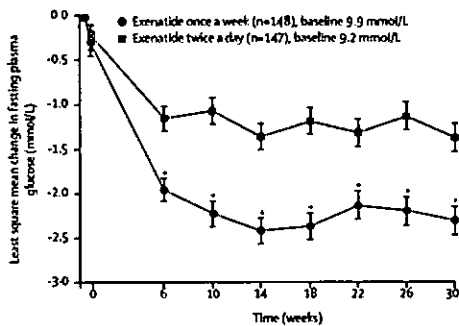


Figure 5B.



참고 문헌

- 1) Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(10):2929-40.
- 2) Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117(2):77-88.
- 3) Hiles RA, Bawdon RE, Petrella EM. Ex vivo human placental transfer of the peptides pramlintide and exenatide (synthetic exendin-4). *Hum Exp Toxicol* 2003; 22(12):623-8.
- 4) DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5) :1092-100.
- 5) Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083-91.
- 6) Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2628-35.
- 7) Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007;29(1):139-53.
- 8) Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8):559-69.
- 9) Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50 (2):259-67.
- 10) Home PD. Comment on: Nauck MA, Duran S, Kim D et al (2007) A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259-

267. *Diabetologia* 2007;50(7):1561-2;authorreply3-4.
- 11) Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(7):477-85.
- 12) Malozowski S. Exenatide in combination therapy: small study, big market, and many unanswered questions. *Ann Intern Med* 2007;146(7):527-8.
- 13) Ray JA, Boye KS, Yurgin N, Valentine WJ, Roze S, McKendrick J, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):609-22.
- 14) Watkins JB, Minshall ME, Sullivan SD. Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: a private payer's experience. *J Manag Care Pharm* 2006;12(9):726-35.
- 15) Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1487-93.
- 16) Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372(9645):1240-50.
- 17) Barnett A. Exenatide. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(15):2593-608.
- 18) Cvetkovic RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs* 2007;67(6):935-54.