

# DPP-4 억제제의 비교

고려대학교 의과대학 내분비내과  
김남훈, 김신곤

## Comparison of DPP-4 Inhibitors

Nam Hoon Kim, Sin Gon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

During past several years, a novel class of antihyperglycemic agents, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, has become one of the most important options in the management of type 2 diabetes. These agents have unique insulinotropic actions as well as other advantages such as lower hypoglycemia and a weight-neutral effect compared to traditional insulin secretagogues. To date, 6 different DPP-4 inhibitors have been introduced: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin and gemigliptin. This review provides a summary of the clinical data for each DPP-4 inhibitor, and discusses the similarities and differences between them. (J Korean Diabetes 2013;14:111-119)

**Keywords:** Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors, Incretins, Diabetes mellitus

인크레틴 효과(incrutin effect)란 당분을 경구로 투여했을 때 동량의 당분을 정맥주사했을 때보다 더 강력한 인슐린 분비 자극이 일어나는 것을 말하며, 이러한 개념은 이미 1960년대에 선구적인 연구자들에 의해 제시되었다[1]. 뒤 이은 연구는 인크레틴 효과가 혈당 의존적인 방식으로 일어나며[2], 건강한 사람에 비해 당뇨병 환자에서 이러한 효과가 감소되어 있음을 보여주었다[3]. 인크레틴 호르몬인 GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), GLP-1 (glucagon like peptide-1) 및 이에 대한 생리적 분해 효소인 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)의 발견은 당뇨병의 새로운 치료 약제인 GLP-1 agonist와 DPP-4 억제제의 개발을 가능케 하였다. GLP-1 agonist가 먼저 시장에 등장했음에도 불구하고 상대적으로 비싼 가격과 투여 경로(피하 주사)의 단점으로 인해 처방과 사용에 제한적이었던 반면, DPP-4 억제제의 경우 GLP-1 agonist의 여러 장점을 공유하면서도 상대적으로싼 가격과 경구 투여라는 장점 덕분에 임상 의사들이 손쉽게 선택하는 약제가 되었다. 최근 발표된 당뇨병 치료의

주요 가이드라인에서 DPP-4 억제제를 2차 약제, 혹은 특정한 환자군에서는 1차 약제로까지 권고하고 있다[4,5].

현재까지 세계 시장에 출시된 DPP4 억제제는 총 6종으로 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, gemigliptin이 그것이다. 이 약제들은 모두 유사한 방식으로 인체에 작용하지만 효능과 안전성의 측면에서 차이가 있고, 각각의 약제들의 특수한 장점들과 의학적 근거들도 조금씩 다르다. 이번 종설에서는 DPP-4 억제제 간의 차이와 특수성을 중심으로 살펴보고자 하였고, 더불어 안전성에 관한 최근의 이슈들을 정리하였다.

### 구조와 작용 기전, 약동학

정상적인 인체 내 환경에서 혈장 GLP-1은 DPP-4에 의해 급속히 분해되어 반감기가 약 2분에 지나지 않는다[6]. 모든 DPP-4 억제제는 DPP-4에 가역적이고 경쟁적으로 부착하여 DPP-4 억제 효과를 나타내고

GLP-1의 급속한 분해를 지연시킨다. 이들의 IC<sub>50</sub> (효소를 50% 억제할 수 있는 약물 농도)는 약제마다 약간씩의 차이가 있으나 모두 아주 낮은 nanomole에 지나지 않아 DPP-4에 대한 높은 친화력과 강력한 억제작용을 보여준다(Table 1).

구조적인 측면에서 보았을 때 각각의 DPP-4 억제제는 서로 상이한 모습을 보이지만, 결합방식의 측면에서는 크게 두 가지 계열로 나눌 수 있다. Sitagliptin, linagliptin, alogliptin, gemigliptin은 DPP-4의 촉매영역과 비공유 결합(non-covalent bonds)을 형성하지만, vildagliptin과 saxagliptin은 공유결합을 통한 효소-억제제 복합체를 형성하여 결합과 해리 모두가 지연되는 결과를 보여준다. 이러한 특성은 vildagliptin과 saxagliptin이 짧은 반감기에도 불구하고 오래 작용할 수 있는 이유가 된다.

DPP family에는 DPP-4뿐만 아니라 구조적으로 유사한 DPP-2, DPP-8, DPP-9, 그리고 FAP (fibroblast activation protein) 등이 포함되어 있어[7], 이상반응을 최소화하기 위해서는 DPP-4에 대한 선택적 억제능력이 요구된다. 대부분의 DPP-4 억제제가 높은 DPP-4 선택성을 가지고 있으나, vildagliptin, saxagliptin에 비해 alogliptin, linagliptin, gemigliptin, sitagliptin이 보다 높은 선택성을 보여주었다. 하지만 이러한 선택성의 차이가 어떠한 임상적 차이로 나타나는지는 아직까지 불분명하다.

혈장 DPP-4 활성 억제제의 측면에서는 치료적 용량을 사용하였을 때 모든 약제가 70% 이상의 높은 억제력을 보여주었으며, GLP-1 혈장 레벨 또한 1.5배에서 3배까지 증가하였다. 다만 vildagliptin의 경우 치료적 용량(50 mg or 100 mg)을 사용하였을 때 24시간째에 DPP-4 억제력이 급속히 감소하여 하루 두 번 복용을 해야 한다.

## 약물대사

다른 DPP-4 억제제와는 달리, saxagliptin의 경우 일차적으로 간의 cytochrome P450(CYP) 3A4/3A5를 통해 대사되므로 약제 간 상호작용에 주의해야 한다[17]. 특히 강력한 CYP3A4 억제제인 ketoconazole과 같이 투여할 경우 용량을 2.5 mg으로 제한해야 하며, itraconazole, clarithromycin, atazanvir 등의 약제와의 동시 사용에도 주의해야 한다.

대부분의 DPP-4 억제제가 주로 신장을 통해 제거되는 반면, linagliptin의 경우 극히 일부(6% 내외)만 신장을 통해 배설되며 대부분(85%)은 담즙을 통해 위장관으로 배설된다[18]. 따라서 신장에 환자의 경우에도 용량 조절이 필요 없는 장점을 지니며 최근 이와 관련된 임상연구도 보고되었다. Sitagliptin은 70% 이상이 신장으로 배설되고, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin은 간과 신장을 통해 제거되므로 신장 기능에 따라 용량 조절이 필요하다(Table 2). Gemigliptin의 경우 마찬가지로 간과 신장을 통해 제거되나 신장의존도가 상대적으로 낮아 약동학적 연구에서 용량 조절이 필요 없는 것으로 나왔으나 신장에 환자를 대상으로 한 임상연구는 아직 없다.

대부분의 DPP-4 억제제를 대상으로 한 약동학 연구에서 간장애의 정도가 약물대사에 심각한 영향을 주지 않는 것으로 보고되었다. Vildagliptin의 경우 유럽에서 시행된 임상 데이터의 메타 분석에서 100 mg 1회 사용이 간효소 수치의 경미한 상승과 연관이 있는 것으로 나타났다. 약동학 연구에서는 경도, 중등도, 중증의 간질환 환자에서 vildagliptin 및 대사물질의 최대 농도 및 약동학의 변화가 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다[19]. 하지만 약제의 허가 사항에 따라 간장애가 있는 경우(ALT/AST > 정상 상한치의 2.5배) vildagliptin의 사용은 권고되지 않는다. 같은 이유로 saxagliptin의 경우에도 중증의 간장애 환자에서 사용은

Table 1. Structure-activity relationship and pharmacodynamics of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors

Drug (ref.)	Structure	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	DPP-4 selectivity <sup>a</sup>	Inhibition of plasma DPP-4 activity (%)	Increase in active GLP-1 levels	Half-life (hr)
Sitagliptin [8]	Piperazine	18	> 2600	≥ 80	2-fold	8-14
Vildagliptin [9,10]	Cyanopyrrolidine	3.5	100	≥ 80	3-fold	2-3
Saxagliptin [11]	Cyanopyrrolidine	0.5	100	≥ 70	1.5 to 2-fold	2.5
Linagliptin [12,13]	Xanthine-based	1	> 10000	≥ 70	2 to 3-fold	113-131
Alogliptin [14,15]	Pyrimidine	7	> 14000	> 75	2 to 2-fold	12.4-21.4
Gemigliptin [16] <sup>b</sup>	Pyrimidopiperidine	6.3	> 3400	NA	2 to 3-fold	17-21

<sup>a</sup> vs. DPP-8 or DPP-9. <sup>b</sup>also from unpublished data of LG Life Science.

GLP-1, glucagon like peptide-1; NA, not available.

권고되지 않는다. 이상의 약동학과 결과와 별개로 중증 간장애 환자에게 이들 약제의 실제 사용 예나 임상연구 결과는 아직 보고되지 않았다.

### 혈당 강하 능력

혈당강하능력(glucose-lowering efficacy)의 측면에서 봤을 때, 개별적인 임상 연구의 대상자 및 연구 조건, 연구 기간에 따라 차이를 보이나 대략적으로 당화혈색소 0.5~1.2% 강하 능력을 가지는 것으로 조사되었다. 각각의 약제의 비교를 위해서는 일대 일 대응 연구가 필수적이나 아직까지 혈당강하능력을 주요 결과변수로 설정하여 시행된 일대일 대응 연구는 많지 않은 실정이다. 따라서 비슷한 조건의 임상연구를 비교하여 그 차이를 보고자 한다.

#### 1. Drug-naïve 환자를 대상으로 한 단독요법 (monotherapy)의 효과(24주 이상 연구)

대부분의 단독요법 연구는 약제 출시 초기에 진행되었으며, 혈당강하능력 이외에도 용량에 따른 효과 평가와 부작용의 확인이라는 목적으로 시행되었다. Table 3에서 보듯이 단독요법으로 약 0.5~1.0%의 당화혈색소 감소 효과를 보여주고 있으며 약제 간 두드러진 차이는 보이지 않는다. 대부분의 연구에서 초기 당화혈색소가 높을수록 혈당강하효과가 큰 것으로 나타났다. 출시된 지 오래된 sitagliptin과 vildagliptin 이 가장 많은 임상 경험과 근거를 가지고 있다.

Table 2. Dosage adjustments for kidney disease

Drug	Usual dose (daily)	Ccr > 50 mL/min	Renal impairment Ccr 30-50 mL/min	Ccr < 30 mL/min
Sitagliptin	100 mg	100 mg	50 mg	25 mg
Vildagliptin	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg
Saxagliptin	5 mg	5 mg	2.5 mg	2.5 mg
Linagliptin	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Alogliptin	25 mg	25 mg	12.5 mg	6.25 mg
Gemigliptin <sup>a</sup>	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg

<sup>a</sup> KFDA approved based on pharmacokinetic/pharmacodynamic data but not clinical data.

Table 3. Efficacy of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors as an initial monotherapy in drug-naïve type 2 diabetic patients

Drug	No. of patients	Study duration	Baseline HbA1c level	Study group	Control	Reduction of HbA1c	Reference no.
Sitagliptin	741	24 wk	8.0%	Sita 100 mg	Placebo	-0.79%	[20]
				Sita 200 mg		-0.94%	
	1091	24 wk	8.8%	Sita 100 mg	Placebo	-0.83%	[21]
Vildagliptin	354	24 wk	8.4%	Vilda 50 mg qd	Placebo	-0.5%	[22]
				Vilda 50 mg bid		-0.7%	
				Vilda 100 mg qd		-0.9%	
	632	24 wk	8.4%	Vilda 50 mg qd	Placebo	-0.5%	[23]
				Vilda 50 mg bid		-0.5%	
				Vilda 100 mg qd		-0.6%	
Saxagliptin	401	24 wk	7.9%	Saxa 2.5 mg	Placebo	-0.52%	[24]
				Saxa 5 mg		-0.55%	
				Saxa 10 mg		-0.63%	
Linagliptin	503	24 wk	8.0%	Lina 5 mg	Placebo	-0.69%	[25] <sup>a</sup>
Alogliptin	329	26 wk	7.9%	Alo 12.5 mg	Placebo	-0.58%	[26]
				Alo 25 mg		-0.61%	
Gemigliptin	180	24 wk	8.2%	Gemi 50 mg	Placebo	-0.71%	[27]

<sup>a</sup> Includes patients who were either drug-naïve or had previously received one oral antihyperglycemic drug (with washout).

## 2. 기존 메트포르민 사용자에게 추가 병합요법(add on to metformin)의 효과

실제 임상에서는 메트포르민 단독요법으로 치료 중 조절되지 않는 경우에 추가 약제로서 DPP-4 억제제를 선택하는 경우가 많다. 대부분의 약제에서 이러한 치료 알고리즘에 따라 시행한 임상 연구의 근거들이 있는데 이들 결과는 Table 4와 같다. 메트포르민에 DPP-4 억제제를 추가한 경우 적게는 0.5%에서 많게는 1.1%까지의 추가적인 당화혈색소 감소 효과를 보인다. Vildagliptin이 상대적으로 좋은 혈당 감소 효과를 보여주고 있으나 다른 연구에 비해 기저 당화혈색소가 높았다는 점이 고려되어야 한다.

## 3. 설폰요소제와의 비교 연구

설폰요소제와 일대일 대응 비교 연구에 대한 근거를 가진 DPP-4 억제제는 sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin이며, 모두 설폰요소제에 비해 열등하지 않은 결과(non-inferiority)를 입증하였다 (Table 5). 또한 모든 연구에서 설폰요소제에 비하여 저혈당과 체중 증가가 적었다. 하지만 다른 측면에서 보자면, 연구 기간이 1년에서 2년에 달했음에도 불구하고

하고 어느 약제도 설폰요소제보다 우월한 혈당 강화 효과나 지속성(durability)을 입증하지는 못하였다. 여기에 대해서는 보다 장기적인 연구나 연장 연구 결과가 필요할 것이다.

## 4. DPP-4 억제제 간 비교연구

DPP-4 억제제 간에 혈당강화효과는 비슷한 것으로 보고되었다. 메트포르민 단독요법으로 잘 조절되지 않는 801명의 당뇨병 환자를 대상으로 sitagliptin 100 mg과 saxagliptin 5 mg을 18주간 직접 비교한 연구에서 두 약제의 혈당강화효과는 비슷하였다[40]. 이외에도 sitagliptin과 vildagliptin을 비교하여 메타분석한 연구에서도 두 약제의 혈당강화효과 간에 의미 있는 차이는 없었다[41]. 최근에 출시된 gemigliptin 또한 sitagliptin과의 비교 연구를 진행하였고, 425명의 아시아인을 대상으로 한 24주간의 연구에서 두 군 간의 혈당강화효과는 비슷하였다[42].

한편, 혈당강화효과는 비슷하지만 continuous glucose monitoring system을 이용하여 측정한 mean amplitude of glycemic excursion (MAGE)는 약제 간에 차이가 있다는 보고들도 있다. 한 연구에 따르면 vildagliptin이 sitagliptin보다 MAGE를 효과적으로

Table 4. Efficacy of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in type 2 diabetic patients

Drug	No. of patients	Study duration	Baseline HbA1c level	Study group	Control	Reduction of HbA1c	Reference no.
Sitagliptin	701	24 wk	8.0%	MET + Sita 100 mg	MET + Placebo	-0.65%	[28]
	273	18 wk	7.7%	MET + Sita 100 mg	MET + Placebo	-0.51%	[29]
Vildagliptin	544	24 wk	8.4%	MET + Vilda 50 mg	MET + Placebo	-0.7%	[30]
				MET + Vilda 100 mg		-1.1%	
Saxagliptin	370	24 wk	8.5%	MET + Vilda 100 mg	MET + Placebo	-0.83%	[31]
	743	24 wk	8.0%	MET + Saxa 2.5 mg	MET + Placebo	-0.73%	[32]
				MET + Saxa 5 mg		-0.83%	
				MET + Saxa 10 mg		-0.72%	
Linagliptin	701	24 wk	8.1%	MET + Lina 5 mg	MET + Placebo	-0.64%	[33]
Alogliptin	527	26 wk	7.9%	MET + Alo 12.5 mg	MET + Placebo	-0.5%	[34]
				MET + Alo 25 mg		-0.5%	

Table 5. Comparison of dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors with sulfonylureas in type 2 diabetic patients

Drug	No. of patients	Study duration	Baseline HbA1c level	Study group	Control	Reduction of HbA1c	Reference no.
Sitagliptin	1172	52 wk	7.5%	Sita 100 mg + MET	Glipizide 5 mg + MET	-0.67% vs. -0.67%	[35]
Vildagliptin	2789	52 wk	7.3%	MET + Vilda 100 mg	MET + glimepiride (~6 mg)	-0.44% vs. -0.53%	[36]
	1007	52 wk	8.5%	MET + Vilda 100 mg	MET + gliclazide (~320 mg)	-0.81% vs. -0.85%	[37]
Saxagliptin	858	52 wk	7.7%	MET + Saxa 5 mg	MET + glipizide (~20 mg)	-0.74% vs. -0.80%	[38]
Linagliptin	1552	96 wk	7.7%	MET + Lina 5 mg	MET + glimepiride (~4 mg)	-0.16% vs. -0.36%	[39]

감소시켰으며, 산화스트레스나 염증 관련 지표 역시 더 호전시켰다[43]. 그러나 이런 결과가 약제간 수용체 결합력의 차이에서 유발된 것인지 아니면 복용법의 차이에서 유래한 것인지는 분명치 않으며, 이런 결과의 임상적 의의도 아직은 불분명하다.

### 부작용 및 안전성

일반적으로 DPP-4 억제제는 내약성이 우수하고 약제 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 약제 출시 초기의 한 메타분석에서 DPP-4 억제제는 저혈당의 위험을 증가시키지 않았으며, 구역, 구토, 설사와 같은 위장관계 부작용도 대조군에 비해 차이를 보이지 않았다[44]. 다만 이 분석에서 두통과 요로감염의 빈도가 증가하는 것으로 나타났으나 이후의 대규모 분석에서는 이러한 부작용의 증가가 관찰되지 않았다[45]. 지금까지 시행된 개별적 DPP-4 억제제의 위약 대조 및 타 약제와의 비교 임상 연구에서도 약제 자체의 부작용은 대조군에 비하여 증가하지 않았으며, 전통적인 인슐린 분비 촉진제에 비하여 체중 증가와 저혈당의 위험이 유의하게 적은 것으로 보고되었다. 그러나 드물게는 혈관부종이나 아나필락시스, 그리고 Stevens-Johnson 증후군과 같은 피부 부작용도 보고된 바 있으므로 DPP-4 억제제를 처방할 때는 이런 가능성도 염두에 두어야 한다.

최근까지도 이슈가 되고 있는 것은 췌장염 및 췌장암의 발생과 관련된 문제제기이다. 동물 실험 및 전임상적 연구에서 DPP-4 억제제는 베타세포의 증식을 촉진하고 apoptosis를 억제함으로써 베타세포의 질량을 증가시켰으며[46], 이는 GLP-1 agonist 및 DPP-4 억제제가 다른 당뇨병 치료약제와 달리 베타세포 기능 향상에 도움을 줄 것이라는 이론적인 배경이 되었다. 하지만 이와 동시에 GLP-1 수용체가 췌관세포에도 풍부하게 존재하며, 따라서 베타세포와 마찬가지로 인크레틴 기반 치료에 의해 췌관세포 증식이 일어난다는 연구 결과[47]들은 췌장염 및 췌장암과 관련된 안전성 문제를 제기하였다.

지금까지의 실제 임상 데이터들을 보았을 때 서로 상반된 결과들을 보여주고 있다. 예를 들어, 2009년에 발표된 약제 부작용 보고 데이터베이스에서 exenatide 및 sitagliptin이 다른 당뇨병 약제에 비하여 급성 췌장염의 발생이 높지 않았으며[48], sitagliptin의 전향적 연구들을 분석한 종합자료분석(pooled analysis)에서도 대조군에 비해 췌장염의 발생 비율이 올라가지 않았다[49]. 반면, exenatide와 sitagliptin을 사용했던 환자들의 췌장 조직을 분석한 연구에서 췌장 외분비세포의 증식과 전암성 변화들이 관찰되었으며

[50], 미국 FDA 약제 부작용 리포트를 분석한 연구에서도 exenatide와 sitagliptin, saxagliptin, linagliptin 사용 그룹에서 다른 당뇨병 약제에 비해(비록 넓은 95% 신뢰구간을 가지고 있으나) 췌장염 혹은 췌장암의 빈도가 유의하게 증가된 것을 보고하였다[51].

이처럼 상반된 결과의 이유는 여러 가지가 있을 수 있으나, 기본적으로 당뇨병 환자에서 췌장염 및 췌장암의 발생 빈도가 일반 인구에 비해 높고, 대부분의 연구가 후향적이며, 보고편향을 배제할 수 없는 점, 그리고 무엇보다도 인과관계를 명시할 수 없는 점 등이 주요한 원인이라고 할 수 있겠다. 이를 극복하기 위해서는 전향적인, 잘 매치된 케이스 컨트롤 연구와 대규모 무작위 연구가 필요하며 현재 진행되고 있는 더욱 신뢰할 만한 연구 결과들과 FDA 등 유관기관의 분석결과 기다려보아야 할 것이다.

### 심혈관계에 미치는 영향 및 심혈관계 안전성

기본적으로 DPP-4 억제제는 혈당강하효과와 체중에 대한 긍정적인 효과로 인해 심혈관계 질환에 대한 위험도를 낮출 수 있을 것으로 기대된다. 또한 당뇨병 치료제로서의 역할 이외에도 다른 장기와 조직에 미치는 영향으로 인해 심혈관계에 긍정적인 결과를 가져올 수 있음을 시사하는 여러 연구들이 보고되어 왔다. DPP-4 억제제는 GLP-1의 농도와 활성도를 높임으로서 심혈관 보호작용을 나타낼 수 있으나[52], GLP-1과 독립적으로도 심혈관계에 좋은 영향을 가질 수 있음이 보고되었다. 생리적 DPP-4는 평활근과 내피세포에도 존재하고 있으며, DPP-4의 억제제가 여러 혈관 작용 물질들, 예를 들어 B-type natriuretic peptide (BNP), stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), neuropeptide Y, substance P의 효소적 분해를 억제함으로써 이론적으로는 심혈관계 보호 효과를 나타낼 수 있다[53].

임상적인 데이터들도 아직까지는 DPP-4 억제제가 심혈관계에 대해 유해한 효과보다는 좋은 효과들이 더 많다는 것을 보여주고 있다. Sitagliptin의 경우 체질량지수 감소와 독립적으로 수축기 혈압을 낮추었으며[54], 식후 triglyceride-rich lipoprotein 혈장 농도를 감소시켰다[55]. 이와 유사하게 지질대사에 미치는 좋은 효과는 vildagliptin과 alogliptin 연구에서도 확인되었다[56,57]. Linagliptin의 경우 glimepiride와 비교한 2년간의 연구에서 major cardiovascular event가 유의하게 적었는데, 이는 특히 뇌졸중 발생을 감소시키는 영향을 통해서였다[39]. 현재까지의 제2상, 3상 임상연구를 후향적으로 메타분석한 결과 역시 DPP-4 억제제들이 심혈관계 안전성에

있어 대조군에 비해 동등하거나 좋다고 보고하였다[58]. 하지만 이 연구들은 중대 심혈관 질환의 발생을 보기에는 짧은 6개월 임상 연구들을 다수 포함하고 있고, 심혈관 질환의 초고위험군들을 대상으로 진행한 연구가 아니기에 실제보다 이익이 과대평가 되었을 가능성을 주의해야 한다.

Rosiglitazone이 심혈관계 안전성의 문제로 시장에서 퇴출된 후, 새로 출시되는 약제들의 심혈관계 안정성의 확보는 승인을 위한 대단히 중요한 전제 조건이 되었다. DPP-4 억제제들 중에서는 현재 총 4개의 대규모 전향적 연구가 진행 중이다. TECOS (sitagliptin), SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin), CAROLINA (linagliptin), EXAMINE (alogliptin)이 그것이다. 모두 심혈관 위험도가 매우 높은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 하며, 모두 합쳐서 총 4만 명 이상의 환자들이 연구에 포함되었다. 따라서 이 연구들의 결과는 이들 약제의 안전성에 대한 신뢰도 높은 근거를 제공할 것이라고 기대할 수 있다.

## 결론

현재 출시되어 있는 6종의 DPP-4 억제제는 동일한 작용기전을 가지고 있으나, 약동학적 프로파일, 혈당 강하효과, 부작용 및 안전성, 심혈관계 효과 등의 측면에서 조금씩 다른 차이와 근거를 가지고 있다. 하지만 어떤 특정한 약제가 다른 약제보다 우월하다는 결론을 내리기는 어렵다. Sitagliptin이 가장 오래되었고 따라서 가장 많은 임상적 근거들을 가지고 있으나, 또한 췌장염 등의 안전성에 대한 문제제기가 가장 많은 것도 사실이다. Vildagliptin은 심한 간장애 환자에서 사용이 제한적이고 하루 두 번 복용의 불편함이 있으나 혈당 강하효과나 혈당 변이도의 측면에서 좀 더 좋은 효과를 보여준 데이터들이 있었다. Saxagliptin의 경우 현재까지 유일한 서방복합제를 가졌다는 점, 그리고 Linagliptin은 신장이나 간장애 환자에서 용량조절 없이 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 점이 장점으로 고려될 수 있다. Gemigliptin은 우리나라에서 개발된 약제라는 점이 장점일 수 있으나 아직은 임상근거가 적다는 단점이 있다. 이처럼 개별적인 약제들의 장점과 단점들이 각기 존재하기 때문에 실제 처방에 있어 이들을 고려하며 개별 환자들의 특성에 맞게 약제를 선택하는 것이 필요하겠나.

## 참고문헌

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-82.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-8.
3. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
5. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
6. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39.
7. Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase inhibitors, an emerging drug class for inflammatory disease? *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:600-7.
8. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:761-7.
9. He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, Einolf H, Gu H, Mangold JB, Fischer V, Howard D. Absorption, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:536-44.
10. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, Burkey BF, Dunning BE, Prasad K, Mangold BL, Russell ME, Hughes TE. 1-[[[3-hydroxy-1-adamantyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem* 2003;46:2774-89.
11. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, Wang A, Simpkins LM, Taunk P, Huang Q, Han SP, Abboa-Offei B, Cap M, Xin L, Tao L,

- Tozzo E, Welzel GE, Egan DM, Marcinkeviciene J, Chang SY, Biller SA, Kirby MS, Parker RA, Hamann LG. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005;48:5025-37.
12. Eckhardt M, Langkopf E, Mark M, Tadayyon M, Thomas L, Nar H, Pfengle W, Guth B, Lotz R, Sieger P, Fuchs H, Himmelsbach F. 8-[3-(R)-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-[4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl]-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2007;50:6450-3.
  13. Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-[3-amino-piperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-[4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl]-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:175-82.
  14. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, Navre M, Shi L, Skene RJ, Asakawa T, Takeuchi K, Xu R, Webb DR, Gwaltney SL 2nd. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem* 2007;50:2297-300.
  15. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008;30:499-512.
  16. Lim KS, Kim JR, Choi YJ, Shin KH, Kim KP, Hong JH, Cho JY, Shin HS, Yu KS, Shin SG, Kwon OH, Hwang DM, Kim JA, Jang IJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LC15-0444 in healthy Korean men: a dose-block-randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose, Phase I study. *Clin Ther* 2008;30:1817-30.
  17. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71:1441-67.
  18. Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, Withopf B, Wagner K. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38:667-78.
  19. He YL, Sabo R, Campestrini J, Wang Y, Ligueros-Saylan M, Lasseeter KC, Dilzer SC, Howard D, Dole WP. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:677-86.
  20. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
  21. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
  22. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132-8.
  23. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;39:218-23.
  24. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2401-11.
  25. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258-67.
  26. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008;31:2315-7.
  27. Yang SJ, Min KW, Gupta SK, Park JY, Shivane VK, Pitale SU, Agarwal PK, Sosale A, Gandhi P, Dharmalingam M, Mohan V, Mahesh U, Kim DM, Kim YS, Kim JA, Kim PK, Baik SH. A multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of gemigliptin (LC15-0444) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:410-6.
  28. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
  29. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added

- to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:959-69.
30. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-5.
  31. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-73.
  32. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
  33. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74.
  34. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63:46-55.
  35. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
  36. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-66.
  37. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27:318-26.
  38. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-31.
  39. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-83.
  40. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:540-9.
  41. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006739.
  42. Rhee EJ, Lee WY, Min KW, Shivane VK, Sosale AR, Jang HC, Chung CH, Nam-Goong IS, Kim JA, Kim SW; Gemigliptin Study 006 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:523-30.
  43. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012;35:2076-82.
  44. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
  45. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, Musser BJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7.
  46. Pospisilik JA, Martin J, Doty T, Ehse JA, Pamir N, Lynn FC, Piteau S, Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003;52:741-50.
  47. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000;141:4600-5.
  48. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr*

- Med Res Opin 2009;25:1019-27.
49. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010;64:984-90.
  50. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-604.
  51. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36:2118-25.
  52. Ban K, Hui S, Drucker DJ, Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:245-59.
  53. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;33:187-215.
  54. Ogawa S, Ishiki M, Nako K, Okamura M, Senda M, Mori T, Ito S. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2011;223:133-5.
  55. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:366-73.
  56. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2049-57.
  57. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, Diamant M, Taskinen MR, Smith U. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2012;55:915-25.
  58. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 3:57-64.