

최신 당뇨병 치료제의 특징

윤누리

서울대학교병원 약제부

Characteristics of the Latest Therapeutic Agent for Diabetes

Nuri Yun

Pharmacy Department, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Abstract

The latest therapeutic agent for diabetes is characterized by a longer lasting blood glucose control effect than existing treatments and stable blood glucose control. In addition, it has the advantage of being able to manage not only diabetes, but also comorbidities by considering the characteristics of each patient, such as comorbidities (atherosclerotic cardiovascular disease, chronic kidney disease, etc.). In this chapter, new antidiabetic drugs will be introduced based on the latest clinical research results on drugs such as sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Keywords: Glucagon-like peptide-1 receptor; Hypoglycemic agents; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors

서론

당뇨병은 미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절하는 것이 중요하다. 대한당뇨병학회에서 발간한 2023년 당뇨병 진료지침에서는 동반 질환을 고려하

여 약물을 선택하도록 권고하고 있다.

심부전을 동반한 경우에는 심혈관 이익이 입증된 SGLT2억제제(sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2 inhibitor)를 포함한 치료를 당화혈색소(HbA1c) 수치와 무관하게 우선 사용하도록 권고하며 ASCVD (atherosclerotic

Corresponding author: Nuri Yun

Pharmacy Department, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea, E-mail: 30609@snuh.org

Received: Jul. 28, 2023; Accepted: Aug. 17, 2023

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 Korean Diabetes Association

cardiovascular disease)를 동반한 경우 심혈관 이익이 입증된 SGLT2억제제나 GLP-1수용체작용제(glucagon-like peptide-1 receptor agonist)를 포함한 치료를 우선으로 고려한다. 또한 알부민뇨가 있거나 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)이 감소한 경우 당화혈색소 수치와 무관하게 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선으로 한다[1,2].

주사제 기반의 병용요법을 고려하는 경우에는 기저인슐린보다 GLP-1수용체작용제를 우선으로 사용하도록 추천하였다[1].

위와 같은 진료지침을 바탕으로 최근 시판되거나 연구되고 있는 당뇨병 치료제에 대해 소개하고자 한다(Table 1) [3-13].

본론

최근 새롭게 임상에서 사용 중이거나 개발 중으로 향후 사용이 기대되는 당뇨병 치료제는 다음과 같다.

1. SGLT2억제제

1) Enavogliflozin

Enavogliflozin은 올해 국내 승인된 SGLT2억제제로 단독요법, 메트포민 병용요법, 메트포민과 제미글립틴 병용요법으로 사용할 수 있다[14].

ENHANCE-A 3상 연구에서는 국내 23개 병원에서 2

Table 1. New antidiabetic drugs and drugs in development

Category	Drug	Characteristic	Route of administration	Development
SGLT2 inhibitor	Enavogliflozin [3]	Inhibition of glucose reabsorption in the kidneys	PO	KFDA approval
SGLT1/2 inhibitor	Sotagliflozin [4]	Inhibition of SGLT1: interfering with intestinal glucose absorption Inhibition of SGLT2: inhibition of glucose reuptake in the kidney	PO	FDA approval
Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist	Finerenone [5]	Inhibition of progression of chronic renal failure with diabetes	PO	KFDA approval
GLP-1 receptor agonist	Semaglutide [6]	As a GLP-1 receptor agonist, it stimulates insulin secretion and reduces glucose production in the liver	SC/PO	KFDA approval
LAPS triple agonist	Efocipegtrutide [7]	GLP-1/GCG/GIP triple agonist	SC	Phase 2
GLP-1/GIP receptor agonist	Tirzepatide [8]	Active on GIP and GLP-1 receptors	SC	KFDA approval
	VK2735 [9]	Active on GIP and GLP-1 receptors	SC	Phase 1
Basal insulin	Insulin icodec [10]	Basal insulin injected once a week (binds to albumin and has a long half-life of 196 hours)	SC	EMA and seeking FDA approval
	Insulin icodec + semaglutide [11]	Combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist	SC	Phase 3
GPR119 agonist	DA-1241 [12]	Increases GLP-1 by activating the GPR119 receptor on pancreatic beta cells	PO	Phase 2
GPR40 agonist	IDG-16177 [13]	Induction of insulin secretion by GPR40 activation in pancreatic beta cells	PO	Phase 1

SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; PO, per oral; KFDA, Korea Food and Drug Administration; SGLT1, sodium glucose cotransporter 1; FDA, U.S. Food and Drug Administration; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SC, subcutaneous; LAPS, lapscovery; GCG, glucagon; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; EMA, European Medicine Agency; GPR119, G-protein-coupled receptor 119; GPR40, G-protein-coupled receptor 40.

형당뇨병으로 진단 받은 환자 167명을 대상으로 24주간 enavogliflozin 단독요법의 경우 위약군 대비 당화혈색소가 약 1% 감소하여 우월성을 입증했다[3]. 또한 체중, 혈압, 저밀도지단백질 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 고밀도지단백질 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)에서도 위약 대비 유의한 개선을 확인했다[3].

메트포민 병용요법(ENHANCE-M)과 메트포민과 제미글립틴 병용시험(ENHANCE-D)에서도 대조약인 다파글리플로진 대비 당화혈색소 변화율에서 비열등함을 입증하였다[15,16].

2) Sotagliflozin

Sotagliflozin은 심박출률 보존 및 감소 등의 심부전 치료제로 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 신약이다. 기전은 SGLT1과 2를 이중으로 억제하는 것으로 SGLT1을 억제하여 장에서 글루코스 흡수를 방해하고, SGLT2를 억제하여 신장에서는 포도당 재흡수를 억제해 혈당을 효과적으로 낮춘다.

SCORED 연구 결과 만성신장질환을 동반한 2형당뇨병 환자를 대상으로 sotagliflozin 단독 투여를 한 경우 위약군과 비교하여 심혈관사건 발생 위험이 유의하게 낮았다[4].

SOLOIST-WHF 연구에서는 최근 심부전 악화로 입원한 2형당뇨병 환자 1,222명을 대상으로 퇴원 전 또는 퇴원 후 빠른 시일 내에 sotagliflozin을 투약한 경우 심혈관질환에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원, 심부전으로 내원하는 위험도가 유의하게 낮아짐을 확인했다[17]. 이 임상 3상을 기반으로 2023년 5월 심부전 치료제로 FDA의 승인을 받았다[18].

2. 비스테로이드성 미네랄코르티코이드 수용체 길항제

Finerenone은 미네랄코르티코이드 수용체에 선택적으로 작용하여 해당 수용체가 과발현하여 생기는 신장 손상 및 심장 유해효과를 억제하는 약물이다.

FIGARO-DKD 연구는 만성신장질환을 보유한 2형당뇨병

환자 7,000여 명을 대상으로 실시되었다[5].

연구에 참여한 환자는 표준요법에 더해 finerenone 10 mg, 20 mg 또는 위약을 투여 받은 후, finerenone 투여군에서 말기신장질환, 추정 GFR의 40% 이상 지속적 감소, 신장으로 인한 사망이 위약 대비 18%가량 감소했다. 또한 심혈관계 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원(heart failure hospitalization) 또한 finerenone 투여군에서 14% 낮은 것으로 측정되었다[5].

이러한 결과는 finerenone이 심부전 병력과 관계없이 만성신장질환 및 2형당뇨병 환자의 새로운 심부전 발병률을 감소시키고 다른 심부전 결과를 개선함을 보여주었다[5].

3. GLP-1수용체작용제

1) Semaglutide

Semaglutide는 GLP-1수용체작용제로서 인슐린분비를 촉진하고 간에서의 포도당 생성을 줄여준다. 주 1회 투여하는 주사 형태와 매일 복용하는 경구 2가지 제형이 있으며 작년에 글로벌 3상 임상 PIONEER 1~8 결과를 바탕으로 국내 승인되었다[19].

경구용 semaglutide는 대표적인 경구용 치료제인 SGLT2 억제제 계열의 empagliflozin 및 DPP-4억제제(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor) 계열의 sitagliptin보다 우월한 혈당강하 효과와 함께 sitagliptin 대비 부수적 체중조절의 이점이 확인되었다[6].

STEP4 임상에서는 과체중 또는 비만인 성인 중 20주간 피하 semaglutide (주 1회 2.4 mg)를 투여한 후 위약으로 전환한 것과 비교하여 semaglutide로 치료를 유지한 결과 이후 48주 동안 체중이 계속 감소하였다[20].

글루카곤, GLP-1수용체작용제, 포도당의존인슐린자극 폴리펩타이드(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)의 수용체는 Family-B G-protein-coupled receptors의 subfamily B1에 속한다. 이들 수용체는 매우 유사하기 때문에 이들의 이중 및 삼중 작용제 요법이 가능하다. 따라서 최근 GLP-1의 장점을 유지하면서 글루카곤 또는

GIP의 장점을 더한 신약 개발 연구가 많이 진행되고 있다.

글루카곤 작용제는 에너지 소모율과 갈색지방화를 증가시키고, GIP 작용제는 항염증작용, 골다공증 감소, GLP-1에 부가적으로 식욕억제 효과 등을 기대할 수 있다.

2) Efocipegtrutide

Efocipegtrutide는 GLP-1/글루카곤/GIP 삼중 작용제로 각 인크레틴이 작용하는 표적이 다르다. 반감기가 길어 주 1회 투약이 가능하고 현재 비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 치료제로 개발 중이며 NASH에 임상 2상[7], 비만을 동반한 비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)에 임상 2상이 진행 중이다. Efocipegtrutide의 기전에 비춰보면, 당뇨병에도 치료 효과를 가질 것으로 보인다.

3) Tirzepatide

Tirzepatide는 39개의 아미노산으로 이루어진 합성 펩티드로 이중 GIP/GLP-1수용체작용제이다. 이 약은 반감기가 5일로 길어 주 1회 투여가 가능하다[8].

SURPASS-1 연구에서는 혈당조절이 잘 되지 않은 2형당뇨병 성인 환자들을 대상으로 40주간 tirzepatide 단독 투여군과 위약군을 비교하였으며, 당화혈색소가 5.7% 미만으로 '당뇨병 관해' 수준에 도달하며 정상혈당을 나타낸 환자의 비율은 tirzepatide 15 mg 투여군에서 약 50%였다. 또한 tirzepatide는 공복혈당의 조절 효과도 우수했다[21].

이 외에도 총콜레스테롤 수치는 감소했고, HDL-C는 상승, LDL-C는 감소했고 tirzepatide를 복용하는 환자의 약 1/3이 15% 이상의 체중을 감량한다는 점을 고려하면 이 약제가 고지혈증 치료제와 비만치료제로서 사용될 가능성도 있음을 시사한다[21].

SURPASS-1~SURPASS-5 임상에서 2형당뇨병을 가진 tirzepatide 치료 참가자가 비교군에 비해 저혈당 없이 혈당을 낮추면서 체중감소 효과도 나타났다[22].

4. 기저인슐린

Insulin icodec은 반감기가 196시간으로 길어 주 1회 투여하는 인슐린 제제로 임상 2상 결과, 매일 1회 투여하는 insulin glargine과 비교해 혈당강하 효과가 유사했다[10]. 이 약은 인슐린투여 횟수를 줄여 환자의 치료 부담을 줄이고 순응도를 높일 수 있다는 장점을 가진다.

일일 기저인슐린으로 적절하게 조절되지 않는 2형당뇨병 시험대상자에서, 경구용 항당뇨약을 병용하거나 병용하지 않았을 때, 주 1회 insulin icodec과 GLP-1 agonist semaglutide 복합제 및 주 1회 insulin icodec의 유효성 및 안전성을 비교하는 임상 3상도 진행 중이다[11].

결론

새로운 당뇨병 치료제의 개발은 환자의 복약 순응도를 올리고 환자의 개별적 특성에 맞게 선택할 수 있는 약물이 증가하고 있다는 점에서 의의를 가진다. 당뇨병을 가진 심부전 환자나 신기능이 저하된 환자에서 당화혈색소 수치에 관계없이 SGLT2억제제가 권고되고 비만인 당뇨병환자에서는 체중감량 효과를 가지는 tirzepatide나 semaglutide를 사용하는 것을 고려할 수 있다.

이처럼 환자의 연령이나 저혈당 이력, 동반질환 등과 같은 개별적인 특성에 따라 맞추어 사용할 수 있는 약물이 필요하며 이러한 요구에 발맞추어 새로운 치료제를 개발하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. 2023 Clinical practice guidelines for diabetes. 8th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2023. Summary of 2023 clinical practice guidelines for diabetes; p4-7.
2. Korean Diabetes Association. 2023 Clinical practice guidelines for diabetes. 8th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2023. Chapter. 11. Drug treatment for type 2

- diabetes; p123-76.
3. Kwak SH, Han KA, Kim KS, Yu JM, Kim E, Won JC, et al. Efficacy and safety of enavogliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, in Korean people with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:1865-73.
 4. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39.
 5. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022;145:437-47.
 6. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2272-81.
 7. Abdelmalek MF, Suzuki A, Sanchez W, Lawitz E, Filozof C, Cho H, et al. A phase 2, adaptive randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52-week study of HM15211 in patients with biopsy-confirmed non-alcoholic steatohepatitis - study design and rationale of HM-TRIA-201 study. *Contemp Clin Trials* 2023;130:107176.
 8. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16.
 9. ClinicalTrials.gov. Phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of VK2735. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05203237> (updated 2023 May 19).
 10. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, Davies MJ, Gowda A, Isendahl J, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021;44:1586-94.
 11. Ministry of Food and Drug Safety. Icosema clinical trial information. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/searchClinic?page=1&-searchYn=true&approvalStart=2020-07-27&approvalEnd=2023-07-27&searchType=ST2&searchKeyword=icosema&approvalDtStart=2020-07-27&approvalDtEnd=2023-07-27&clinicStepCode=15&examFinish=&domestic=&gender=&age=&localList=000&local-List2=000>.
 12. Kim Y, Lee SW, Wang H, Kim RH, Park HK, Lee H, et al. DA-1241, a novel GPR119 agonist, improves hyperglycaemia by inhibiting hepatic gluconeogenesis and enhancing insulin secretion in diabetic mice. *Diabetes Metab J* 2022;46:337-48.
 13. ClinicalTrials.gov. IDG-16177 for the evaluation of its safety and pharmacokinetics. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04982705> (updated 2022 Aug 11).
 14. Ministry of Food and Drug Safety. Prescribing information for Benavo. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202204353&updateTs2023-07-03%2017:55:00.0b> (updated 2023 Mar 3).
 15. Han KA, Kim YH, Kim DM, Lee BW, Chon S, Sohn TS, et al. Efficacy and safety of enavogliflozin versus dapagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Metab J* 2023. doi: 10.4093/dmj.2022.0315. [Epub ahead of print]
 16. Kim KS, Han KA, Kim TN, Park CY, Park JH, Kim SY, et al. Efficacy and safety of enavogliflozin versus dapagliflozin added to metformin plus gemigliptin treatment in

- patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, comparator-active study: ENHANCE-D study. *Diabetes Metab* 2023;49:101440.
17. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-28.
18. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information for INPEFA. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216203s000lbl.pdf (updated 2023 May).
19. Ministry of Food and Drug Safety. Prescribing information for Rybelsus. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202201785aupdateTs2023-07-03%2017:55:00.0b> (updated 2023 Aug 22).
20. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1414-25.
21. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143-55.
22. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, Gomez-Valderas E, Allen SE, Ranta K, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: a post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:965-74.