



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

서 론

당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 분비장애를 특징으로 하는 대사성 질환이다. 현재 세계 성인 인구의 약 6% 가 당뇨병에 이환되어 있으며 최근 그 유병률이 증가추세에 있어 향후 2025년에는 세계적으로 약 3억 8천만 명의 성인이 당뇨병에 이환될 것으로 추산된다 (1). 따라서 당뇨병은 앞으로 보건의료적 차원을 넘어 세계적으로 심각한 사회경제적 문제로서 주목 받을 것이다. 한국에서 당뇨병은 국민 5대 사망원인 중 하나로서 (2), 국내 당뇨병 유병률은 7.7% 이고 매년 전체 환자의 약 10% 에 해당하는 신규환자가 발생하고 있어 그 증가 추세가 세계수준을 상회한다 (3). 특히 제 2형 당뇨병의 유병률의 경우 지난 30년 동안 3 - 5배 가량 상승한 것으로 추산되는데 미국에서 제 2형 당뇨병 유병률이 지난 40년간 약 2배 가량 상승한 것을 고려하면, 그 상승세가 매우 뚜렷한 것을 알 수 있다 (4).

당뇨병 치료의 목표는 체내의 혈당 상태를 적절한 수준으로 조절하여 미세혈관 및 대혈관 합병증 등을 예방하는데 있다. 그런데 실제 임상에서 적절한 혈당 수준으로 조절하는데 실패하는 경우가 종종 있다. 이는 제 2형 당뇨병의 복잡한 병태생리적 특성과 관계가 있으며, 이러한 이유로 최근 새로운 기전의 당뇨병 치료제들이 개발되고 있다.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 은 장관 점막에 분포하는 장관 내분비 L-세포에서 분비되는 인크레틴(incrutin) 호르몬의 일종으로서, 최근 각광받고

있는 제 2형 당뇨병 치료의 표적 물질이다. GLP-1 과 같은 인크레틴 호르몬은 음식물 경구 섭취 후 문맥의 혈당 상승과 같은 자극에 의해 분비되어 췌장의 인슐린 분비를 증가시키는 작용을 한다. 이에 포도당 정맥 투여 시와 비교하여 경구 투여 시 인슐린 분비 상승분을 ‘인크레틴 효과(cretin effect)’라고 한다 (5). 그런데 제 2형 당뇨병 환자에서의 인크레틴 효과는 건강인에 비해 저하되어 있으며 (6), 이는 인크레틴 호르몬 중 GLP-1 식후 분비의 감소와 관련이 있다 (7). 또한 제 2형 당뇨병 환자에게 GLP-1 을 지속 정맥 주입한 경우, 혈당 상승에 따른 인슐린 분비 반응 향상이 관찰된 바 있다 (8). 이러한 인슐린 분비 향상 효과는 *in vitro*, *in vivo* 연구를 통하여 췌장 내 β -세포의 발현과 자연 세포 사멸(apoptosis)를 조절하고 β -세포의 기능을 향상시키는 GLP-1 의 췌장 내 작용에 의한 것으로 밝혀졌다 (9-11). 또한 GLP-1 은 당뇨병 환자에서 췌장 내 글루카곤 분비를 감소시키며, 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하고 위장 내 음식물 배출 시간을 지연시키는 등 당뇨병 치료에 유익한 췌장 외 효과도 있는 것으로 알려지게 되면서, 다양한 GLP-1 수용체 효현제(agonist)가 제 2형 당뇨병 치료를 목적으로 개발되었다.

이러한 GLP-1 수용체 효현제 개발을 위해서는 여러 단계의 전임상, 임상 연구가 수행되어야 한다. 그 중 초기 임상 연구를 건강한 자원자에서 수행하는 경우에는 피험자 모집 기간이 짧아지면서 약물 개발 속도가 향상되고 약동·약력학에 대한 조밀한 자료(dense data) 획득을 기대해 볼 수

있겠다. 그런데 건강한 자원자에서 얻은 자료 중 약리학 자료의 경우 그 임상적 해석에 특히 주의가 필요하다. 이는 건강한 사람에서 GLP-1 효과 또는 그 수용체 효현제의 약리학에 대한 대대적인(extensive) 연구가 지금까지 제대로 이루어지지 않아, 당조절 시스템의 손상여부에 따른 GLP-1 또는 그 수용체 효현제의 약리학의 외삽이 어렵기 때문이다. 만일 온전한 당조절 시스템에서의 GLP-1 에 대한 반응과 손상된 시스템 하의 반응 간에 약력학적 연관성을 정량적으로 확인한다면, 추후 유사 약물의 개발 과정에서 이를 활용하여, 초기 임상 단계에서부터 보다 효율적으로 약물의 효과를 예측해 볼 수 있을 것이다.

이에 본 연구에서는 GLP-1 수용체 효현제인 exenatide 의 서방형 제제를 사용하여, 온전한 당조절 시스템 하에서의 GLP-1 수용체 효현제의 약리학을 탐색하고자 하였다. Exenatide 는 Gila monster (*Heloderma suspectumare*)의 침에서 발견된 호르몬(exendin-4)의 합성 펩타이드로서 총 39 개의 아미노산으로 이루어져 있다 (Figure 1) (12). Exenatide 는 인체 내에서 GLP-1 과 유사한 작용을 나타내고, dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) 에 저항능이 있어 반감기가 비교적 길다. 즉, GLP-1 의 반감기는 1-2 분이나, exenatide 는 2.5 시간이다 (13, 14). 본 연구에서 사용된 exenatide 서방형 제제는 방출조절물질인 D,L-lactide-co-glycolide (PLGA) 를 사용하여 개발 중인 약물로서, 전임상 시험 결과 등을 고려할 때 피하주사 시 수주에 걸쳐 서서히 체내로 방출될 것으로 기대하고 있다.

- (a) **H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH**
- (b) **H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH₂**
- (c) **H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂**

Figure 1. Amino acid sequences of (a) glucagon-like peptide 1 (7-37), (b) glucagon-like peptide 1 (7-36), and (c) exenatide.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 용량-블록 무작위, 이중 맹검, 위약-대조군, 단회 투여, 증량 설계의 1상 임상시험으로서, exenatide 서방형 제제의 약동학, 약력학적 특성을 탐색하고 안전성을 평가하기 위한 목적으로 설계되었다. 연구 계획서는 피험자 모집 전에 식품의약품안전청과 서울대학교병원 임상연구심의위원회로부터 승인을 득하였다. 본 연구는 서울대학교병원 임상시험센터에서 2009년 7월부터 2010년 10월의 기간 동안 총 34명의 건강한 자원자를 대상으로 임상시험 실시기준과 헬싱키 선언을 준수하여 수행되었다 (10, 15) (Clinical Trial Registry, <http://clinicaltrials.gov/>: NCT00964262).

본 연구의 투여 용량 및 관찰 기간은 기존 exenatide 서방형 (BYDUREON[®]) 개발 과정의 전임상 및 임상 연구에서 보고된 약동/약력학 및 안전성 자료와 본 제형의 전임상 자료를 참고하여 설정하였다. 본 제형 2 mg/kg 을 랫드에 단회 투여하였을 때의 exenatide 의 전신 노출 정도는 기존 서방형 제형 2.4 mg/kg 단회 투여 시보다 40% 가량 높을 것으로 예상되었다 (Table I). 기존 서방형 제형의 치료 용법이 주 1 회 2 mg 이하 투여인 점을 참고하여, 예측 유효용량인 1 - 2 mg 을 포함한 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 을 투여 용량으로 설정하였다. 관찰 기간의 경우, 기존 서방형

제형 단위 투여 시 사람에서의 농도 정량 가능 기간이 저용량에서 비교적 짧았으며, 랫드의 약 2.1 - 2.5 배 가량인 점을 참고하여, 최저 용량군인 0.5 mg 은 42 일, 그 외 용량군은 56 일로 설정하였다.

Table I. Pharmacokinetic parameters of the study drug and BYDUREON[®] after single subcutaneous administration in rats.

Dose	Unit	Study drug	BYDUREON [®]
		2.0 mg/kg	2.4 mg/kg
C _{max}	ng/mL	3.9 ± 2.9	4.0 ± 1.4
AUC _{last}	ng·day/mL	40.1 ± 8.7	33.0 ± 9.1
T _{max}	days	14	7
T _{last}	days	21	33
Bioavailability	%	38	26

선별검사를 통과한 건강한 성인 남성 피험자들은 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 용량군 중 하나에 배정되었다. 각 용량군에 속한 피험자는 다시 활성약 투여군과 위약 투여군으로 무작위 배정되었다. 활성약 투여군과 위약 투여군의 피험자 수 비율은 0.5 mg 용량군의 경우 3 : 1 이었으며, 1 - 4 mg 용량군은 8 : 2 이었다. 모든 피험자들을 대상으로 투약 전날 (Day -1) 오전 공복 상태로 외래 방문하도록 하여 경구 당부하 검사를 포함한 기저치

검사를 실시하고, 투약 전날 저녁부터 7 박 8 일간 입원 하에서 시험약 투약 및 검사를 실시하였다. Day 7 퇴원 이후 Day 42 (0.5 mg) 또는 Day 56 (1 - 4 mg) 의 마지막 방문까지의 일정은 외래 방문을 통하여 진행하였다. 시험약은 투약일 (Day 1) 오전 복부에 피하 주사로 투여하였다 (Figure 2).

본 연구는 first-in-human 연구로서 시험약의 약동·약력학적 특성을 사람에게서 탐색하는 최초의 연구였다. 이에 최저 용량인 0.5 mg 용량군을 완료한 후 양측 눈가림을 유지한 상태로 약동학 및 약력학 자료를 검토하여 약동·약력학 샘플 시점을 비롯한 임상시험 설계의 적절성을 평가, 보완하고자 하였다. 그 결과, 0.5 mg 용량군 이후 약동학 평가기간은 6 주에서 8 주로 변경되었다. 시험자는 이전 용량군의 약물 안전성과 내약성을 평가한 후 다음 용량군으로의 증량 여부를 결정하였다.

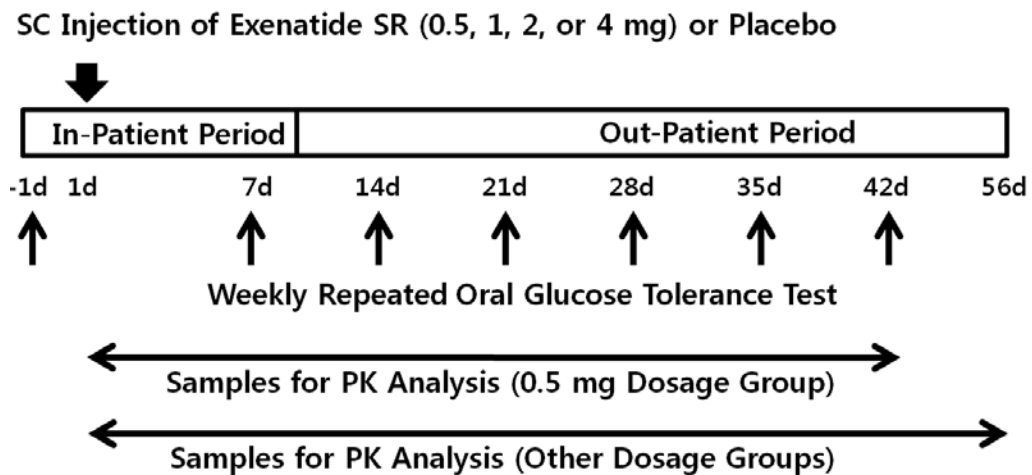


Figure 2. Study Design.

2. 약동학 연구 자료

입원 기간 동안 혈장 exenatide 농도를 측정하기 위한 혈액 샘플은 투약 직전, 그리고 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 (Day 2 0h), 32 (Day 2 12h), 48 (Day 3 0h), 56 (Day 3 12h), 72 (Day 4 0h), 96 (Day 5 0h), 120 (Day 6 0h), 144 (Day 7 0h), 168 (Day 8 0h) 시간째 수집되었다. 외래 방문 기간 동안은 시험약 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56 일째 약동학 채혈을 시행하였다. 혈액 샘플은 aprotinin 이 포함되어 있는 헤파린 튜브에 수집하였고 4°C 에서 15분간 원심분리하였다. 혈장 exenatide 농도는 exendin-4 fluorescent immunoassay kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, USA) 를 사용하여 분석하였다. 표준 샘플과 시험 샘플 내의 exenatide 는 해당 혈장에 메타놀을 혼합하여 추출하였다. 교정 범위(calibration range)는 20 - 400 pg/mL 이었으며, 품질관리 샘플의 농도는 40 pg/mL, 150 pg/mL, 300 pg/mL 이었다. 표준 샘플, 품질관리 샘플, 시험 샘플을 포함한 모든 샘플은 이중으로 측정되었다. 형광신호는 320 nm 의 여기(excitation) 파장과 420 nm 의 방출(emission) 파장에서 Tecan GENios (Grödig, Austria) microplate reader 를 이용하여 측정되었다. 본 농도 측정법은 특이도(specificity), 회수율(recovery), 선형성(linearity), 재현성(reproducibility), 정확도(accuracy), 안정도(stability) 측면에서 미국 식품의약국의 가이드라인에 부합여부를 검증하였다.

3. 약력학 연구 자료

시험약의 약력학적 특성을 평가하기 위해 기저치(Day -1)와 시험약 투여 후 6 주간 일주일 간격으로 경구 당부하 검사를 실시하였다. 경구 당부하 검사를 위해 오전 9 시경 공복 상태에서 포도당 75-g 경구 섭취 직전과 섭취 후 15, 30, 45, 60, 90, 120 분에 혈액을 채취하였다. 혈청 포도당 및 c-펩타이드 농도를 측정하기 위한 혈액은 혈청분리튜브(SST)에 담고, 혈장 인슐린 및 글루카곤 농도를 측정하기 위한 혈액은 EDTA 튜브에 담아 4°C 에서 15 분간 원심분리하여 혈청 및 혈장을 얻었다.

4. 약동학 분석

시험약의 약동학적 특성은 개인별 시간-농도 변화와 약동학 파라미터로 평가하였다. 약동학 파라미터는 WinNonlin (Version 6.0; Pharsight Corporation, Cary, NC, USA) 를 사용하여 비구획 방법으로 산출하였다. 산출된 약동학 파라미터는 초기 피크 농도(C_{peak}) 와 최고 혈중 농도(C_{max}), 초기 피크 농도 도달시간(T_{peak}), 최고 혈중 농도 도달시간(T_{max}), 시간-농도 곡선하 면적(AUC_{last}), 평균 체류 시간(MRT_{last}) 등이다. 이후 주된 약동학 곡선과 구분되는 초기 피크가 투약 후 4 시간 이내 관찰되었기 때문에, C_{peak} 와 T_{peak} 는 투약 후 4 시간 이내의 자료에서 얻었다. 반면, C_{max} 와 T_{max} 는 투약 후 4 시간 이후의 자료에서 구했다. 농도 상승구간에는 선형 사다리꼴 방법을 사용하고, 농도 하강구간에서는 로그-선형 사다리꼴 방법을 사용하여 AUC_{last} 를 산출하였다. 많은 피험자에서 약물 말단 소실부를 직선 적합하여 약물의 제거속도상수와 반감기를 계산하는 방법이 적합하지 않았기 때문에, 이를 대신하여 MRT_{last} 를 계산하였다; $MRT_{last} = AUMC_{last}/AUC_{last}$. 1차 모멘트 곡선하 면적(The area under the first moment curve ; AUMC) 는 혈장 농도의 1차 모멘트-시간 곡선하 면적이다.

약동학의 용량 선형성은 C_{peak} , C_{max} , AUC_{last} 의 선형 모형과 파워 모형을 적합하여 분석하였다. 선형 모형의 식은 다음과 같다; $y = a + b \cdot \text{dose}$. 이 때 y 는 위에 언급한 약동학 파라미터이며, A 가 0 이면서 b 가 양수인 경우

용량 선형성이 있다고 판단한다 (16). 파워 모형의 식은 다음과 같다; $\ln y = a + b \cdot \ln(\text{dose})$. 선형 모형과 마찬가지로 y 는 약동학 파라미터이며, b 가 1인 경우 용량 선형성이 있다고 판단한다. 본 연구에서는 LLOQ (20 pg/mL) 미만으로 농도가 측정된 경우가 다수 있었다. 이러한 샘플의 농도값은 0 pg/mL 이상이면서 20 pg/mL 미만으로, 전후 채혈된 샘플의 농도가 정량 가능하여 농도-시간 곡선이 계곡 형태인 경우 본 샘플의 농도값을 생략하게 되면 AUC_{last} 가 과대 산출된다. 이에 기존 문헌을 참고하여 LLOQ 미만의 자료를 0 또는 1/2 LLOQ (10 pg/mL)로 대체하여 약동학 파라미터를 산출하였다 (17). 그 결과 두 가지 수치 대체법의 결과가 일관성이 있었다. 본 논문에서는 기존 문헌을 참고하여 LLOQ 미만 농도를 10 pg/mL로 대체하여 계산한 결과를 우선적으로 제시하였다. 참고로 0으로 대체하여 산출한 결과는 부록에 제시하였다.

이후 반복 투여 시험에서의 적절한 반복 용법을 설정하기 위해 비모수 중첩법(nonparametric superposition)을 적용하여 다양한 용법에서의 항정상태 평균 농도를 예측하였다 (18).

5. 약력학 분석

경구 당부하 자극 시 초기에 상승하였다가 기저치로 감소하는 것으로 알려져 있다 (19). 이에 포도당, 인슐린, c-펩타이드 의 경우 상승 후 하강 곡선에서의 총 노출량을 의미하는 AUC_{0-2h} 를 가장 중요한 파라미터로 채택하였다. 또한 최고 노출량을 의미하는 C_{max} 와 총 노출의 변화량을 의미하는 incremental AUC_{0-2h} , 경구 당부하 검사기간 동안의 최고량(maximum change)를 추가적인 파라미터로 채택하였다. 반면, 경구 당부하 시 농도가 감소하는 것으로 알려져 있는 글루카곤의 경우, 경구 당부하 기간 동안의 최고 변화량(maximum change)를 가장 중요한 약력학 파라미터로서 평가하였다. 인슐린 분비능을 평가하기 위한 파라미터로서, insulin index, total $AUC_{insulin/glucose}$, incremental $AUC_{insulin/glucose}$ 를 다음과 같이 산출하였다: insulinogenic index= (insulin at 30 minutes – fasting insulin) / (glucose at 30 minutes – fasting glucose), total $AUC_{insulin/glucose}$ = AUC of insulin / AUC of glucose, incremental $AUC_{insulin/glucose}$ = incremental AUC of insulin / incremental AUC of glucose (20-22). 인슐린 민감도를 평가하는 파라미터로서, Matsuda index 와 1/HOMA-IR 를 다음과 같이 산출하였다. Matsuda index = $10000 / \sqrt{\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin} \times \text{mean glucose} \times \text{mean insulin}}$, 1/HOMA-IR = $22.5 / (\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin})$ (23, 24). 이러한 치료의 효과와 시간에 따른 약력학 파라미터의 변화를 평가하기 위하여, 반복 측정 혼합 효과 모형을 통해 공변량분석을 시행하였다 (25). 구체적으로, 약력학

측정일(Day; Day -1, Day 7, Day 14, Day 21, Day 28, Day 35, Day 42)과 투여 용량(Dose; 0 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg), 그리고 두 인자의 교호작용(Day * Dose)을 모수 인자(fixed factor)로 설정하였고, 기저치의 차이에 따른 효과를 보완하고자 Day -1 에 측정된 각 약력학 파라미터의 기저치를 공변량으로 설정하였다, 또한 피험자번호를 변량 인자(random factor)로, 약력학 측정일을 피험자내 반복 인자로 설정하였고, 시계열 자료인 점을 고려하여 일차 자기회귀(first-order autoregressive) 분산-공분산 구조를 사용하였다 (26).

6. 약동·약력학 상관 관계 분석

약동·약력학 상관성을 탐색하기 위하여 활성약 투여군과 위약 투여군 간에 유의한 차이를 보인 약력학 파라미터와 매주 측정된 혈장 exenatide 농도 및 약력학 측정 기간까지의 평균 exenatide 혈중 농도 간의 상관관계를 그래프상에 도식하고 Spearman's rho test 를 통해 유의성을 평가하였다. 평균 exenatide 혈중 농도는 시험약 투약일로부터 약력학 측정 기간까지의 exenatide 혈중 농도-시간 곡선의 부분 AUC 를 각각 구하여 부분 측정 기간의 시간으로 나누어 산출하였다. (예, $C_{ave,ss,1d-21d} = AUC_{1d-21d} / 480h$) 이 때, 약동·약력학 상관 관계는 투여 용량 및 투여일로부터 경과일에 따라 평가하였다.

연구 결과

1. 인구학적 정보

피험자들은 21-28 세 (mean, 26.4 years) 인 몸무게는 56.0 - 88.8 kg (mean, 69.1 kg), 키는 165 - 187 cm (mean, 174.7 cm) 인 건강한 성인 남성이었다. 총 34 명의 피험자가 임상 연구에 참여하였고, 1 mg 활성약 투여군 중 1명이 중도에 동의를 철회하여 33 명이 연구를 완료하였다. 구체적으로, 활성약 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 을 투여받은 피험자는 각각 3, 8, 8, 8 명이며, 위약을 투여받은 피험자는 7 명이였다. 치료군별 피험자들의 인구학적 특성 상에 차이는 없었다.

2. 약동학 결과

시험약을 투약받은 모든 피험자에서 투약 후 4 시간 이내 초기 피크가 특징적으로 나타나는 다상성(multi-phasic) 약동학 특성이 관찰되었다 (Figure 3). 평균 농도-시간 곡선에서는 시험약 투여 후 2 시간에 초기 피크의 최고 농도(C_{peak})에 도달하였고, 투여 후 12 시간 이내에 LLOQ (20 pg/mL) 미만으로 농도가 감소하였다. 평균 혈장 농도는 시험약 투약 후 3 일 - 6 일에 다시 상승하기 시작하여 투약 후 21 일 - 28 일 사이에 최고 혈중 농도에 도달하였다. 후기 곡선의 혈장 농도는 서방형 exenatide 1.0 mg 이상 용량을 투여받은 대부분의 피험자에서 투약 후 28 일 - 56 일까지 20 pg/mL 이상으로 측정되었다.

서방형 exenatide 약동학 파라미터의 기술학적 통계 결과는 Table II 에 정리하였다. 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg 치료군에서 평균 C_{peak} 는 각각 44.8 pg/mL, 101.2 pg/mL, 183.6 pg/mL, 322.1 pg/mL 이었고, C_{max} 는 34.2 pg/mL, 110.2 pg/mL, 332.3 pg/mL, 627.5 pg/mL, AUC_{last} 는 8.9 ng·h/mL, 43.6 ng·h/mL, 73.7 ng·h/mL, 185.2 ng·h/mL 로 용량이 증가함에 따라 체내 노출량이 증가하였다. 선형모형과 파워 모형에서 시험약의 체내 노출 정도는 0.5 mg - 4 mg 용량 범위에서 용량 선형성을 보였다 (Table III).

적절한 반복 투여 용법을 탐색하기 위하여 비모수 중첩법을 적용하여 시험약 1 mg, 2 mg 을 매주 또는 격주 투여 시 항정상태의 평균 혈중

농도를 예측하였다. 그 결과, exenatide 혈중 농도는 반복 투여 6 주 경에
항정상태에 도달하며, 항정상태의 평균 혈중 농도는 1 mg 주 1회 투여
용법과 2 mg 격주 투여 용법 적용 시에 효과적인 농도(> 200 pg/mL (27))에
도달할 것을 예측되었다 (Table IV, Figure 4).

Table II. Pharmacokinetic parameters of SR exenatide following single subcutaneous administration.

Pharmacokinetic		Exenatide SR			
Parameters		0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg
	Number of Subjects	3	7	8	8
T_{peak}^*	hours	2.0	1.0	2.0	2.0
		(1.0, 2.0)	(0.5, 2.0)	(1.0, 2.0)	(1.0, 2.0)
C_{peak}	pg/mL	44.8 ± 6.6	101.2 ± 18.8	183.6 ± 31.9	322.1 ± 54.2
		(14.7)	(18.6)	(17.4)	(16.8)
T_{max}^*	days	23	23	25	27
		(5, 23)	(4, 27)	(4, 27)	(27, 30)
C_{max}	pg/mL	34.2 ± 10.9	110.2 ± 73.6	332.3 ± 548.8	627.5 ± 628.1
		(32.0)	(66.8)	(165.1)	(100.1)
AUC_{last}	ng·h/mL	8.86 ± 5.56	43.61 ± 35.68	75.68 ± 79.91	$185.16 (146.69)$
		(62.7)	(81.8)	(105.6)	(79.2)
MRT_{last}	days	12.0 ± 6.4	19.0 ± 6.5	20.1 ± 4.5	25.7 ± 5.8
		(53.5)	(34.1)	(22.4)	(22.7)

* The values of T_{peak} and T_{max} are presented as median values (minimum, maximum). All other parameters are presented as the arithmetic mean \pm SD (coefficient of variation, %).

Table III. Dose-proportional pharmacokinetics of SR exenatide.

	Pharmacokinetic parameters of exenatide SR		
	C_{peak} (pg/mL)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL/mg)
Linear Model			
Intercept of the Regression Line (95% CI)	23.8 (-4.5, 52.1)	-20.0 (-237.4, 197.4)	-13.2 (-85.3, 58.9)
Slope of the Regression Line (95% CI)	75.6 (64.4, 86.7)	163.0 (66.6, 259.5)	48.9 (20.5, 77.3)
Power Model			
Intercept of the Regression Line	4.54	4.43	3.26
Slope of the Regression Line (95% CI)	0.91 (0.81, 1.01)	1.14 (0.65, 1.62)	1.25 (0.82, 1.68)
Linear model : $Y = a + b \cdot \text{Dose}$, Y: parameter (C_{peak} , C_{max} , or AUC_{last})			
Power model : $\text{Ln } Y = a + b \cdot \text{ln}(\text{Dose})$, Y: parameter (C_{peak} , C_{max} , or AUC_{last})			

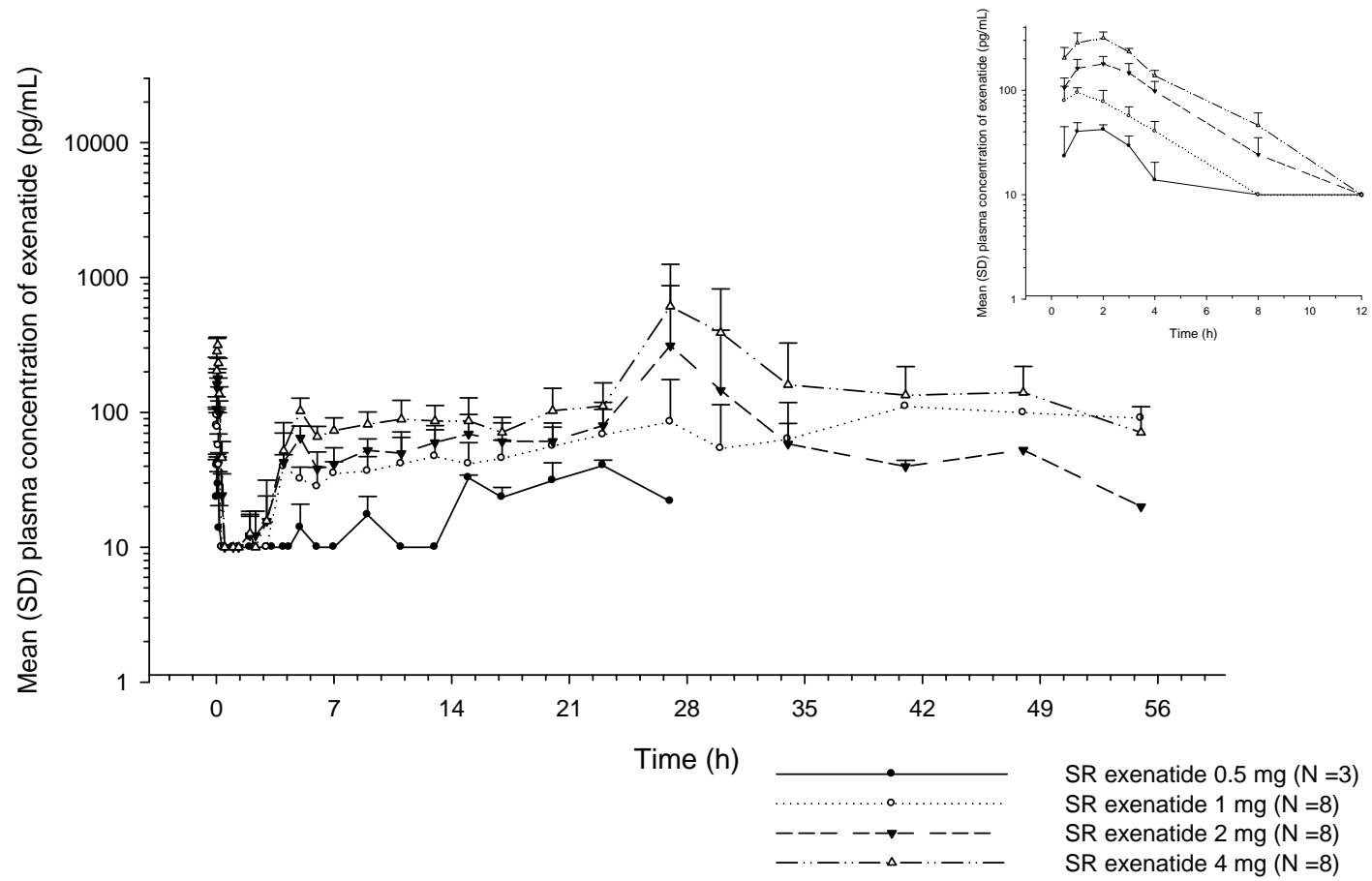


Figure 3. Mean time-concentration curves of SR exenatide after single subcutaneous administration.

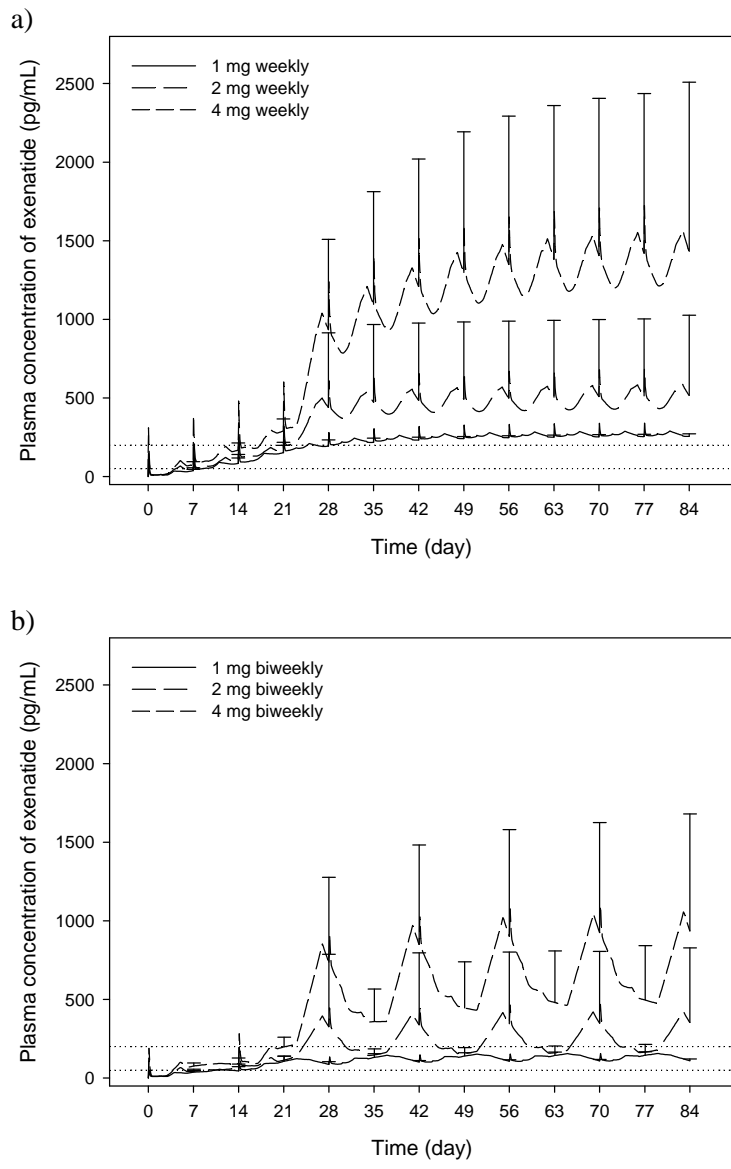


Figure 4. Predicted mean time-concentration curves of a) weekly- and b) biweekly repeated regimens of SR exenatide. (The reference lines indicate 50 pg/mL and 200 pg/mL, the minimally effective concentration in *in vitro* study and the efficacious concentration in the rodent models)

Table IV. Predicted average plasma concentration at steady-state based on single-dose data (nonparametric superposition)

Dose	N	Weekly regimen	Biweekly regimen
		$C_{ave,ss}$ (pg/mL)	
1 mg	4	271 ± 24	136 ± 12
2 mg	7	532 ± 474	266 ± 237
4 mg	6	1401 ± 1042	701 ± 521

Individual data whose terminal slope was fittable were used in this simulation.

3. 약력학 결과

대표적인 약력학 파라미터인 경구 당부하 후 포도당, 인슐린, c-펩타이드의 AUC_{0-2h} 와 글루카곤의 최대 변화량을 Figure 5 - 6 에 도식하였다. 모든 용량군에서 혈청 포도당의 평균 AUC_{0-2h} 는 시험약 투여 후 감소하였다가 상승하여 기저치에 도달하는 양상을 보였다. 혈장 인슐린과 혈청 c-펩타이드의 AUC_{0-2h} 의 경우, 시험약 투여 초기에 상승하였다가 감소하였고, 최고 용량군에서는 Day 42 에도 기저치에 도달하지 않았다. 시험약 투여 28 - 35 일에 측정된 당부하 후 글루카곤 최대 감소폭은 기저치에 비해 작았다. 반면, 위약군에서는 시험약 투여 후에도 모든 약력학 파라미터가 기저치 수준으로 유지되었다.

본 연구에서는 4 mg 용량군의 인슐린, c-펩타이드 AUC_{0-2h} 기저치가 위약군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.01$). 이에 위약군과 활성 시험약 투여군 비교 분석 시 이러한 기저치 차이를 보정하기 위해 각 파라미터의 기저치를 공변량으로 설정하였다. 분석 결과, 시험약의 용량이 증가함에 따라 경구 당부하 시 인슐린 분비 및 인슐린, c-펩타이드 농도는 증가하는 양상인 반면, 포도당 농도는 감소하는 양상이 관찰되었다 (Figure 11). 이 중, 4 mg 투여군에서의 경구 당부하 시 위약군 대비 인슐린 분비 및 인슐린, c-펩타이드의 농도 증가 정도는 통계적으로도 유의한 수준이었다. 측정 시기별로 평가하였을 때, 인슐린 분비 및 인슐린, c-펩타이드 의 농도 증가는

Day 7, Day 21 – 28 에 위약 대비 더욱 뚜렷하였다 (Table V). 그러나 공복 시 인슐린과 c-펩타이드 의 농도 및 인슐린 민감도, 포도당, 글루카곤 관련 모든 파라미터는 활성 시험약 투여군과 위약군 간 차이가 유의하지 않았다. 정상 당조절 시스템 하 exenatide 의 지속적인 노출은 당부하로 인해 혈중 포도당 농도가 상승 시 한시적으로 인슐린 분비에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다.

Figure 7 - 10 은 투약 전날과 투약 후 21 일에 측정된 경구 당부하 후 포도당, 인슐린, c-펩타이드, 글루카곤의 시간 - 농도 변화 양상을 도식한 것이다. 기저치인 투약 전날 측정한 경구 당부하 후 혈청 포도당 농도의 상승 정도는 4 mg 용량군에서 다른 용량군에 비해 유의하게 크게 관찰되었으나, 투약 후 21 일에는 다른 용량군과 유사하였다. 투약 후 21 일에 경구 당부하 후 인슐린과 c-펩타이드 의 반응의 경우, 4 mg 투여군에서 다른 용량군에 비해 유의하게 크게 관찰되었다. 글루카곤의 경우, 경구 당부하 후 농도 감소 경사는 모든 치료군에서 평행하였다.

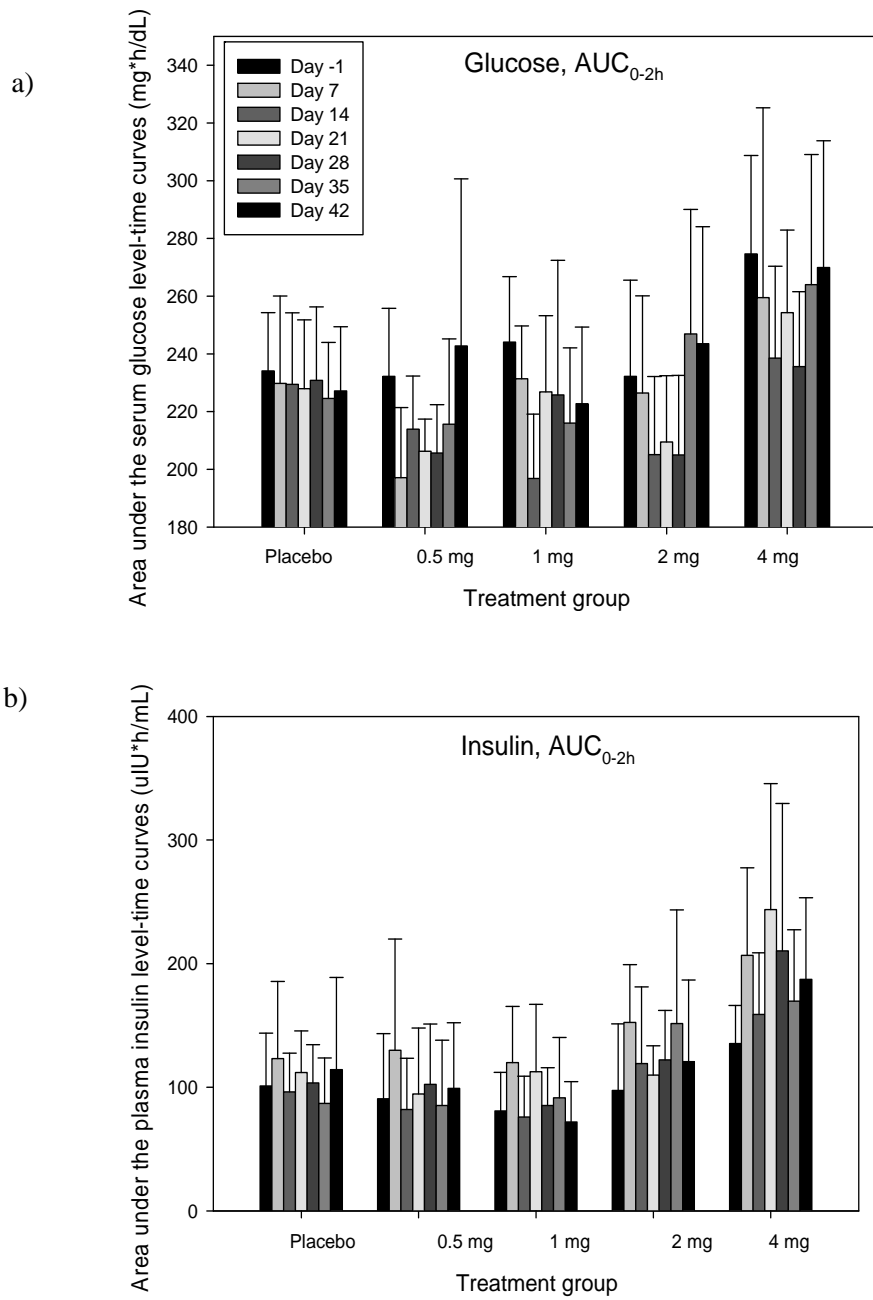


Figure 5. Pharmacodynamic effects of SR exenatide on the profiles of a) glucose and b) insulin after oral glucose loading.

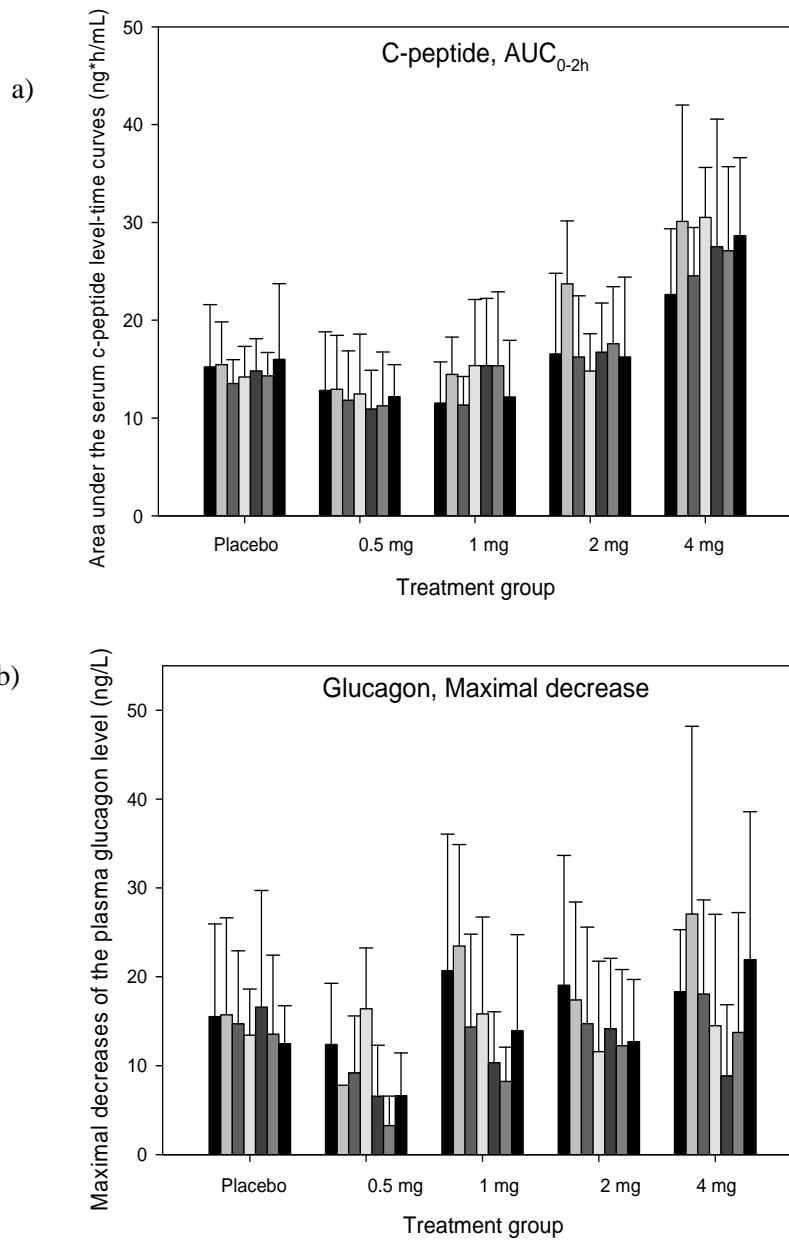


Figure 6. Pharmacodynamic effects of SR exenatide on the profiles of a) c-peptide and b) glucagon after oral glucose loading.

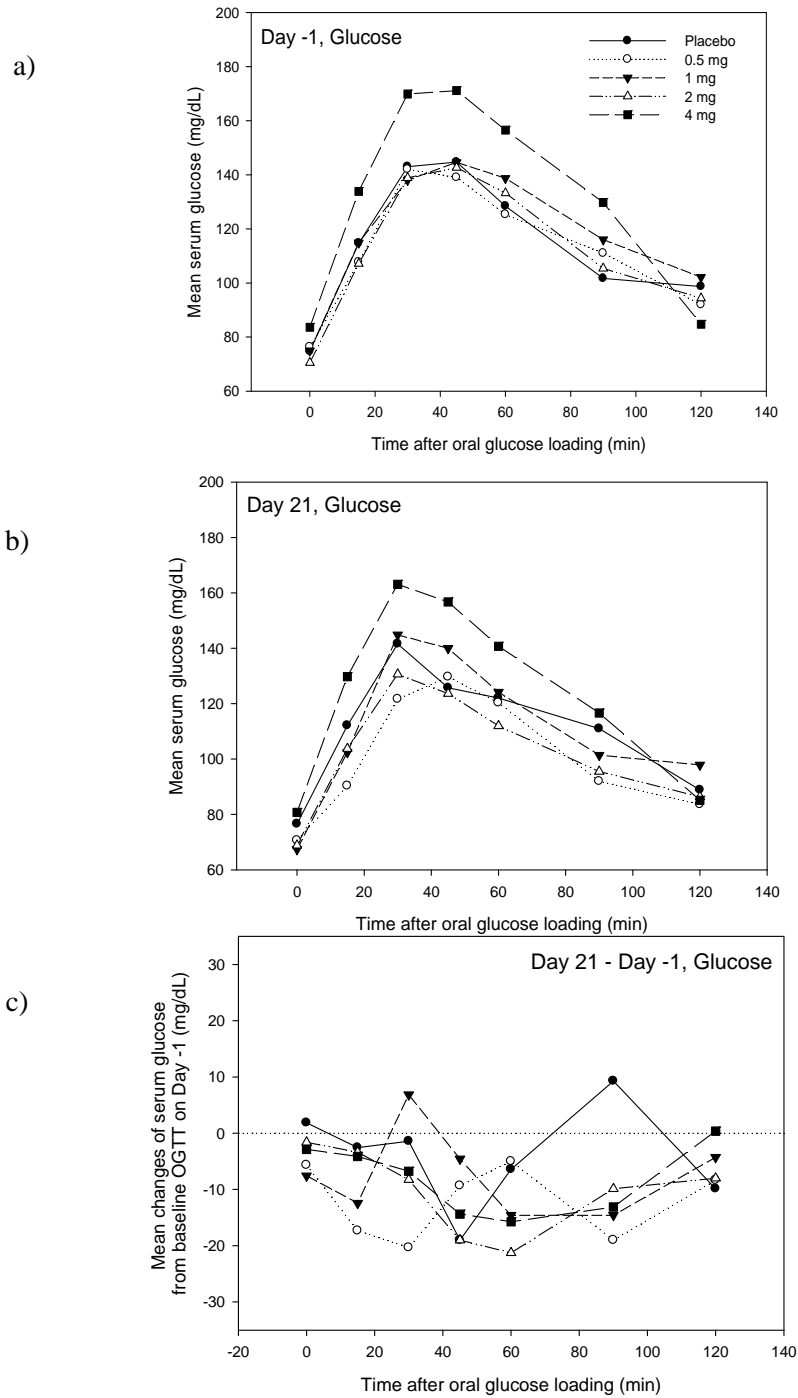


Figure 7. Mean concentration-time profiles of serum glucose after oral glucose loading on a) day -1, b) day 21 and c) its mean changes on Day 21 from Day -1.

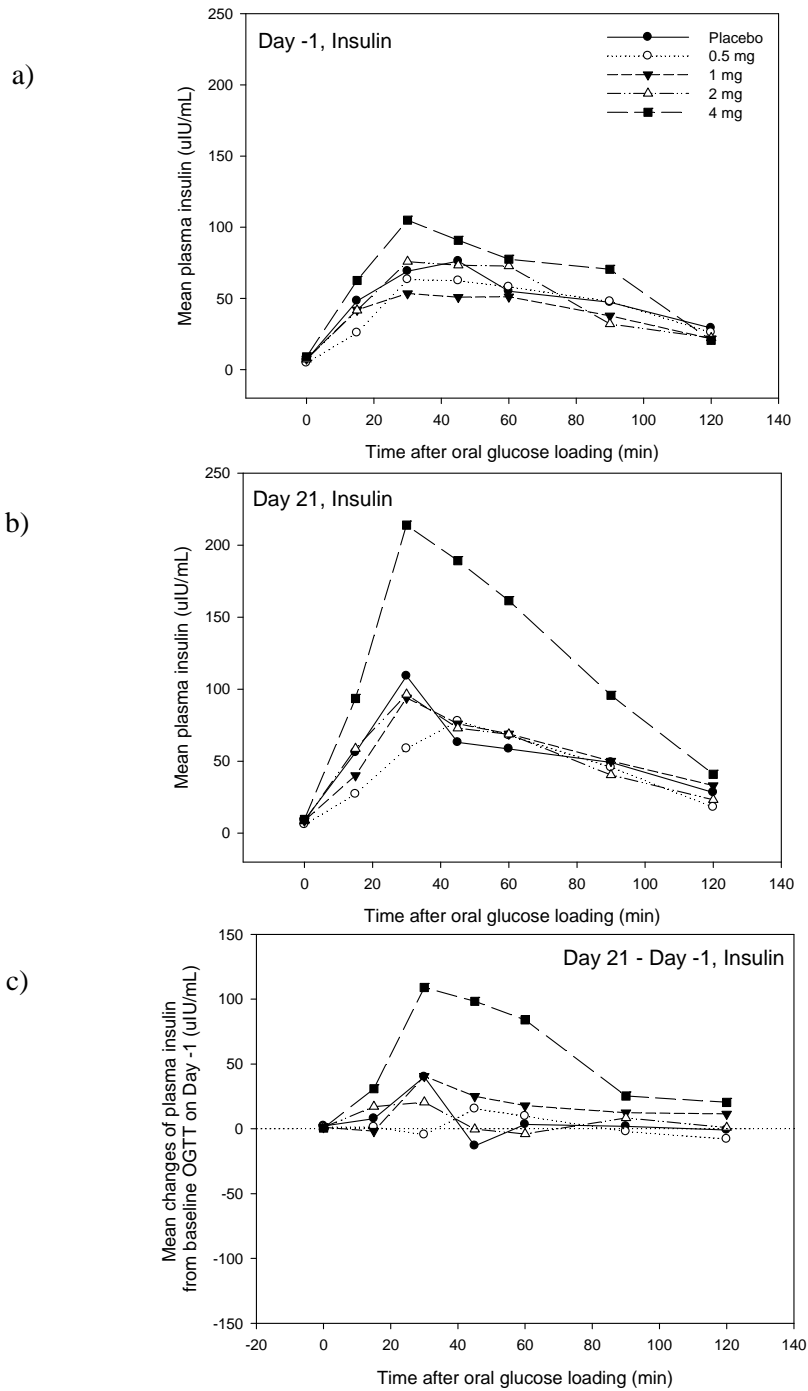


Figure 8. Mean concentration-time profiles of plasma insulin after oral glucose loading on a) day -1, b) day 21 and c) its mean changes on Day 21 from Day -1.

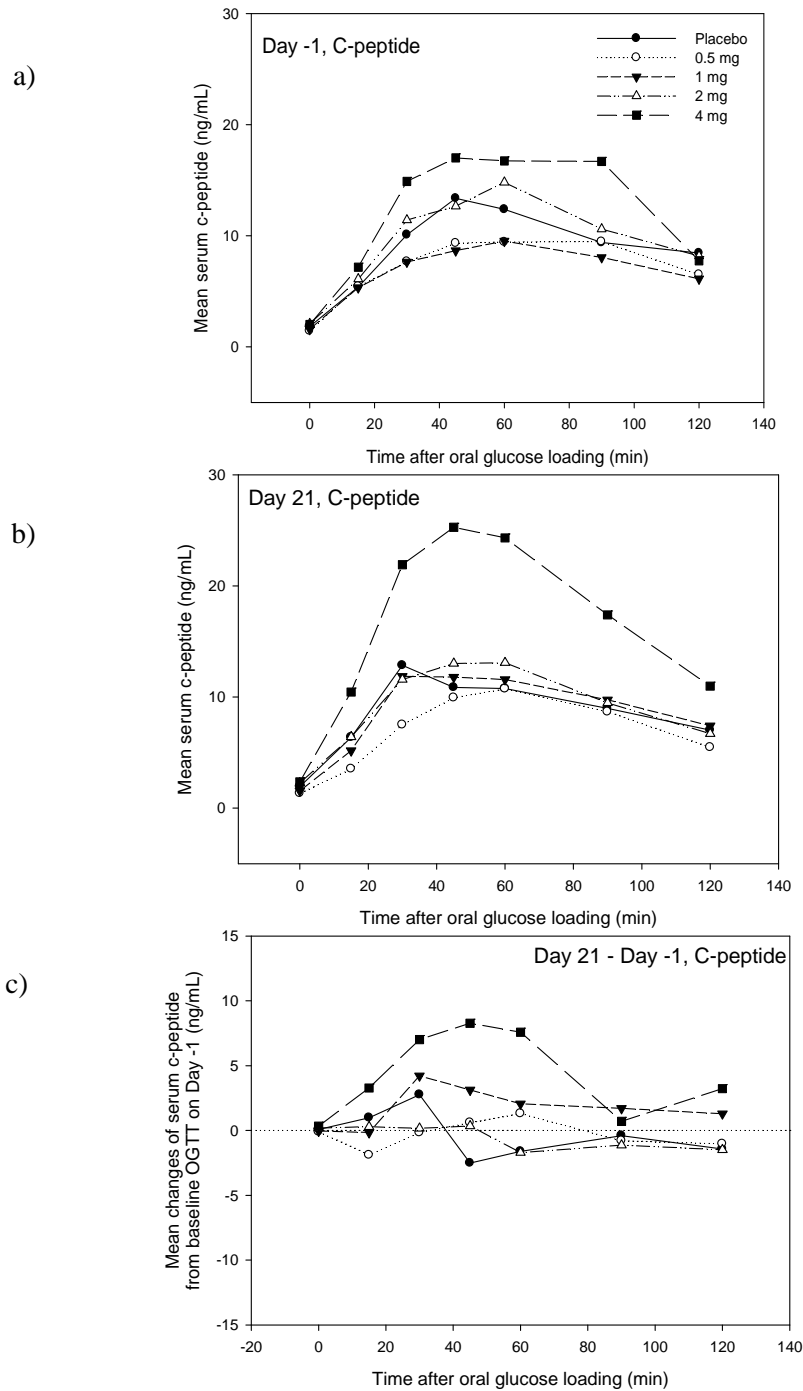


Figure 9. Mean concentration-time profiles of serum c-peptide after oral glucose loading on a) day -1, b) day 21 and c) its mean changes on Day 21 from Day -1.

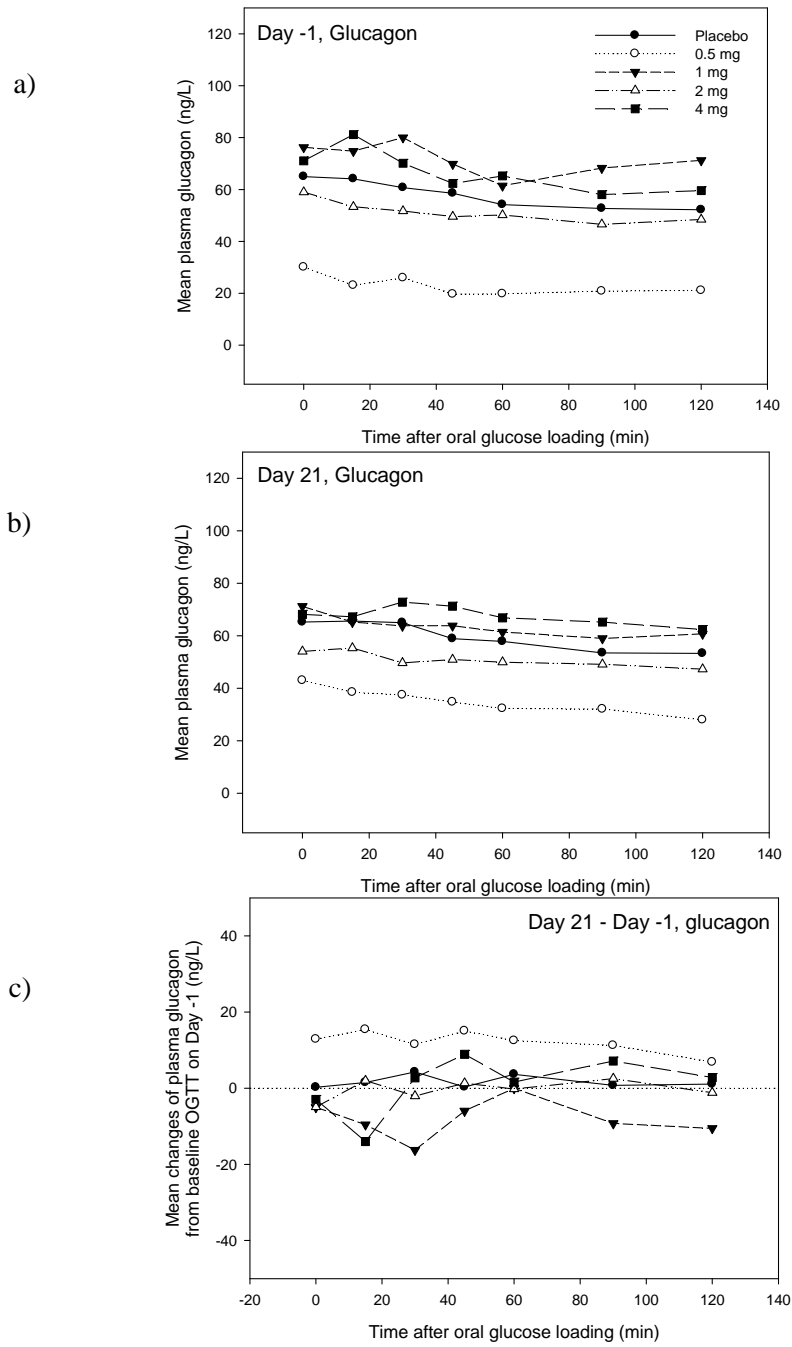


Figure 10. Mean concentration-time profiles of plasma glucagon after oral glucose loading on a) day -1, b) day 21 and c) its mean changes on day 21 from day -1.

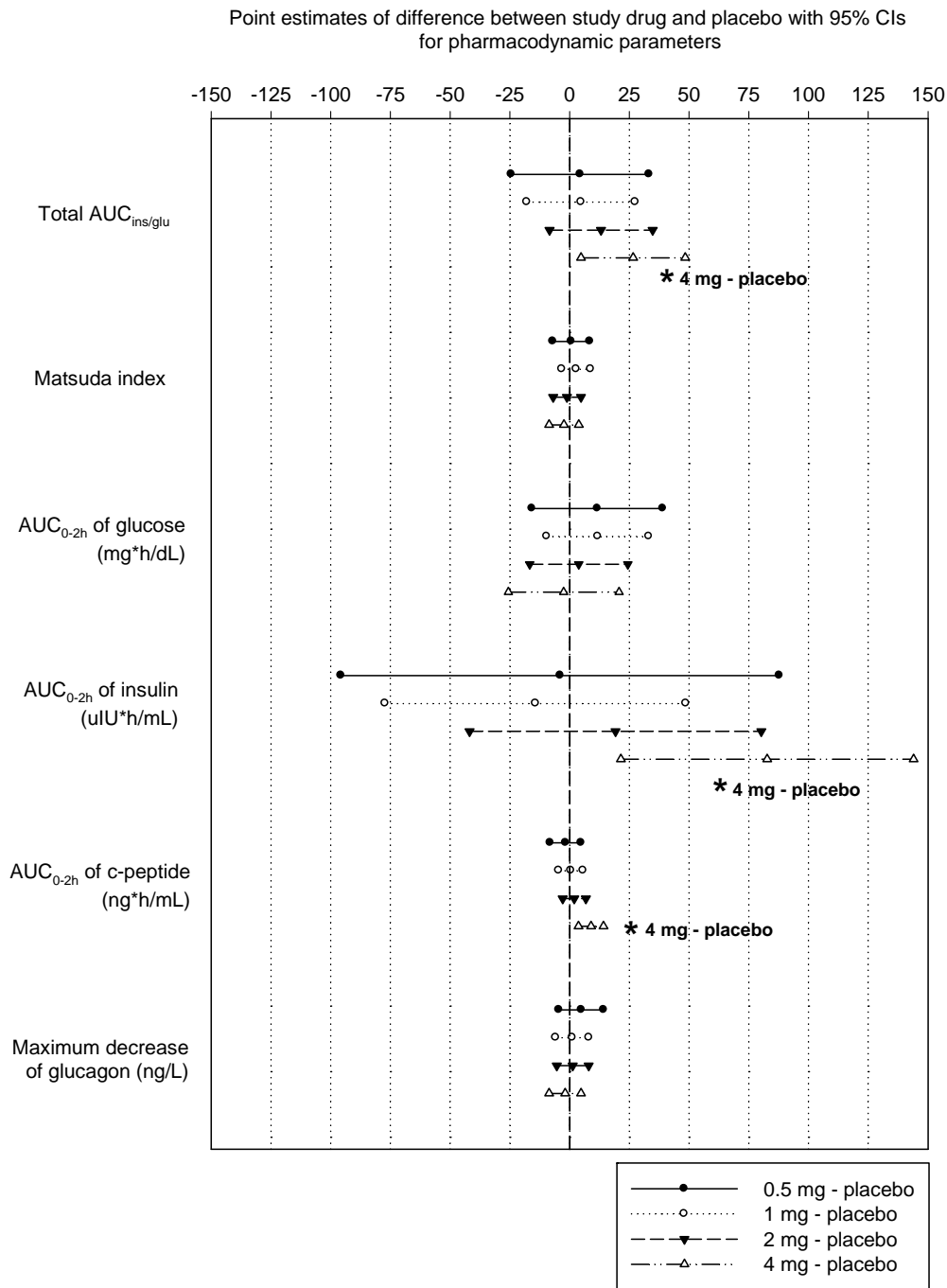


Figure 11. Point estimates of differences of pharmacodynamic parameters between study drug and placebo with 95% CIs.

Table V. Changes of major pharmacodynamic parameters in 4 mg SR exenatide on each day from baseline comparing to placebo treatment.

Parameters	Unit	Changes of major pharmacodynamic parameters in 4 mg SR exenatide on each day from baseline comparing to placebo treatment. (<i>p</i> -value)					
		Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42
<i>Insulin secretion parameters</i>							
Total AUC _{ins/glu}		37.3 (0.07)	25.1 (0.55)	61.7 (<0.01)	46.2 (<0.01)	17.3 (0.96)	26.3 (0.47)
<i>Insulin sensitivity parameters</i>							
Matsuda index		-4.21 (1.00)	-3.97 (1.00)	-7.76 (0.67)	-4.74 (1.00)	-5.16 (0.99)	-5.86 (0.95)
<i>Serum glucose parameters</i>							
AUC _{0-2h}	mg·h/dL	0.35 (1.00)	-20.63 (0.95)	-4.86 (1.00)	-23.57 (0.86)	4.84 (1.00)	10.73 (1.00)
<i>Plasma insulin parameters</i>							
AUC _{0-2 h}	mg·h/dL	106.2 (0.02)	58.5 (0.61)	143.3 (<0.01)	110.0 (0.01)	69.1 (0.35)	86.8 (0.10)
<i>Serum C-peptide parameters</i>							
AUC _{0-2h}	uIU·h/mL	11.6 (<0.01)	5.6 (0.69)	12.2 (<0.01)	9.2 (0.07)	8.1 (0.17)	9.9 (0.04)
<i>Serum glucagon parameters</i>							
Maximum decrease	ng/L	-10.5 (0.51)	-1.5 (1.00)	2.1 (1.00)	7.7 (0.91)	2.8 (1.00)	-5.4 (1.00)

Mixed-effect model with repeated measurements

4. 약동·약력학 상관 관계

서방형 exenatide의 약동학·약력학 관계는 혈장 농도와 위약군과 활성 시험약군 간에 유의한 차이를 보이는 약력학 파라미터를 사용하여 분석하였다 (Table VI). 이러한 파라미터 중, 경구 당부하 후 2 시간째 인슐린 농도의 경우 혈장 exenatide 농도와 유의한 관계를 보이지 않았다. Insulinogenic index 와 경구 당부하 후 2 시간째 c-펩타이드 농도는 다른 파라미터에 비해 혈장 exenatide 농도와 관계가 적었으며, 인슐린 분비와 인슐린 관련 약력학 파라미터가 활성 시험약 투여 후 7, 28, 35일에 상대적으로 관계가 있었다. 이러한 약동·약력학 간의 상관관계는 시험약 투여 42 일에 소실되었다. 이에 반해 c-펩타이드 의 약력학 파라미터는 시험약 투여 42 일까지 혈장 exenatide 농도와 지속적으로 상관관계를 보였다. Figure 12 는 exenatide 농도와 가장 대표적인 약력학 파라미터인 혈장 인슐린의 AUC_{0-2h} 간에 양의 상관관계가 있음을 보인다. 가장 높은 약물농도가 측정되는 28 일에 상관관계의 기울기는 다른 날에 상관관계에 비해 그 기울기가 비교적 완만하여, exenatide 의 인슐린 분비 효과는 고농도에서 포화될 수 있음을 시사하였다 (Figure 12). 추가적으로 시험약 투약 후 약력학 평가 평가일까지의 exenatide 의 평균 혈중 농도와 인슐린 및 c-펩타이드 의 AUC_{0-2h} 간의 상관관계를 분석하였을 때에도 유의한 양의 상관관계를 보임을 확인할 수 있었다 ($p < 0.001$, Figure 13).

Table VI. Correlations between the plasma exenatide concentrations and pharmacodynamic parameters.

Parameters	Correlation coefficient (<i>p</i> -value)					
	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42
<i>Insulin secretion parameters</i>						
Total AUC _{ins/glu}	0.36 (0.04)	0.36 (0.04)	0.44 (0.01)	0.38 (0.03)	0.38 (0.03)	0.33 (0.06)
<i>Plasma insulin parameters</i>						
AUC _{0-2 h}	0.45 (<0.01)	0.39 (0.03)	0.30 (0.09)	0.49 (<0.01)	0.45 (<0.01)	0.30 (0.09)
<i>Serum C-peptide parameters</i>						
AUC _{0-2h}	0.54 (<0.01)	0.55 (<0.01)	0.54 (<0.01)	0.46 (<0.01)	0.49 (<0.01)	0.51 (<0.01)
Spearman's rho test						

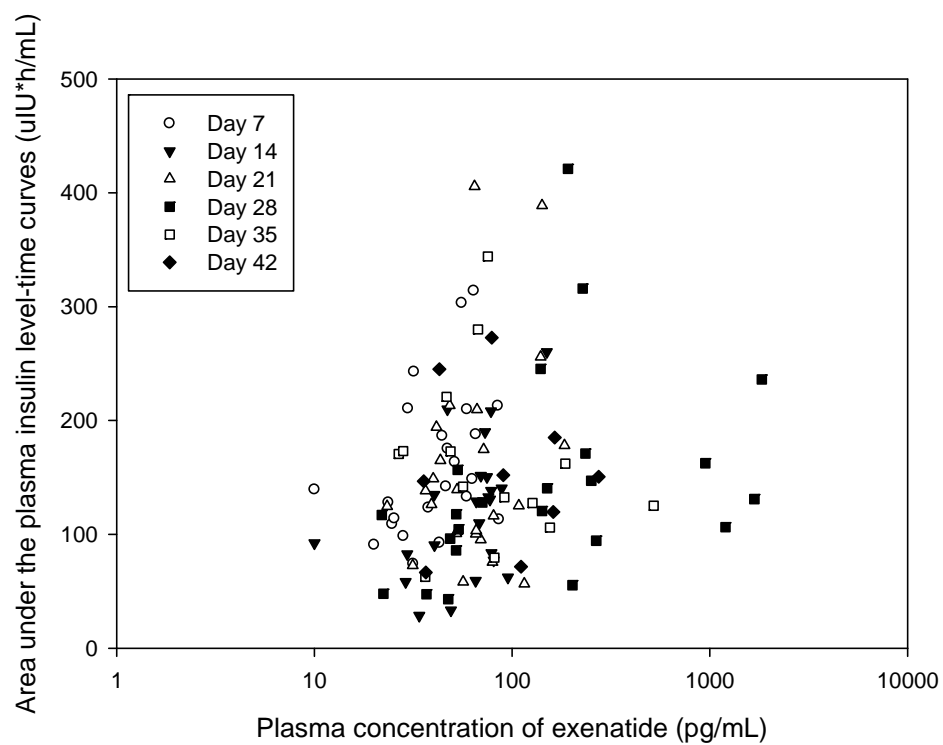


Figure 12. The relationship between plasma concentrations of exenatide and insulin AUC_{0-2h} .

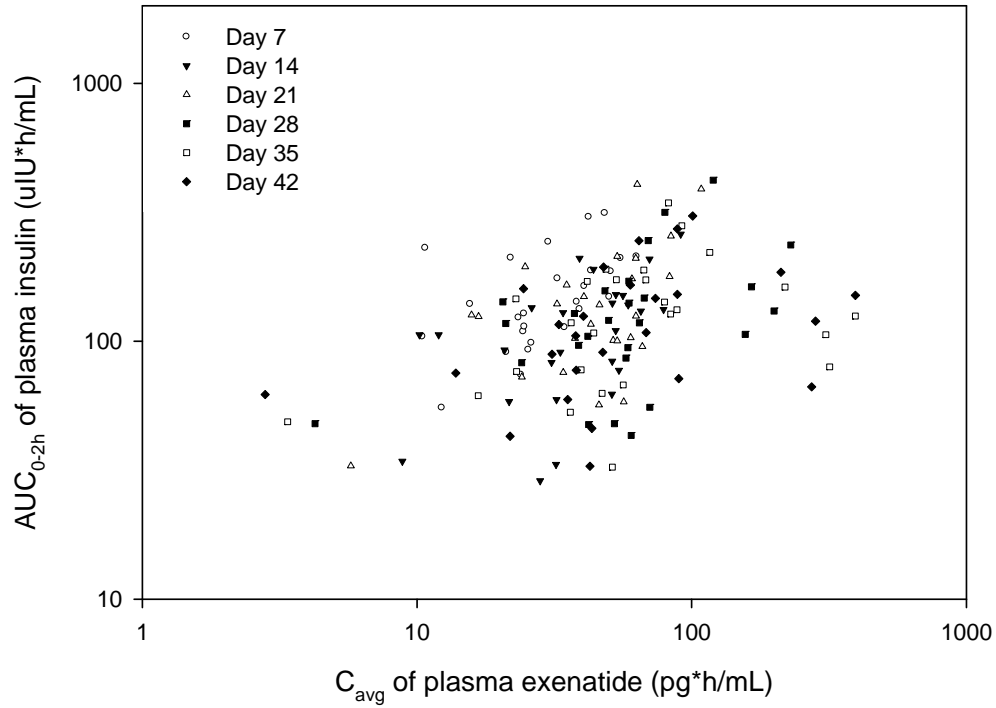


Figure 13. The relationship between mean concentration of plasma exenatide till each pharmacodynamic evaluation day and insulin AUC_{0-2h} .

고찰 및 결론

본 연구는 건강한 자원자에서 서방형 exenatide 단회 투여 후 약동학과 약력학을 평가하기 위하여 수행되었다. Exenatide 의 전신 노출은 1 mg 이상 용량에서 단회 투여 후 28 - 56 일까지 지속되었고, 4 mg 용량군까지 용량 비례성이 있었다. 본 연구의 약력학 결과는 4 mg 단회 투여로 경구 당부하 시 인슐린과 c-펩타이드 의 분비 증가 소견을 나타내었다. 이러한 약력학 효과는 단회 투여 후 3 - 4 주에 두드러졌으며, exenatide 의 혈장 농도와 양의 상관관계를 보였다.

Exenatide 혈장 농도 초기 피크는 투약 후 4 시간 이내 나타나는 것이 특징적이었다. 이러한 초기 양상은 투약 12 시간 이내 모든 피험자에서 관찰된 LLOQ 미만의 농도 측정 구간을 사이에 두고 후기 시기와 구분된다. 초기 피크는 PLGA 극미립자의 초기 방출과 관계된 것으로 보고 있다. 초기 방출량은 중합체 부식으로 인한 약물 방출 시작 전에 극미립자로부터 빠져나온 양으로 정의할 수 있다. 본 연구에서의 초기 시기의 노출량은 비교적 적어, exenatide 의 AUC_{0-12h} 는 전체 AUC_{last} 의 1.2 - 3.8% 이었으며, 서방형 exenatide 2 mg 투여 시 C_{peak} 는 속방형 exenatide 0.1 ug/kg 단회 투여 시의 C_{max} 와 유사한 수준이었다 (28). 참고로 속방형 exenatide 의 추천 용량은 5 - 10 ug 1 일 2 회 투여이다 (29).

기존에 시판 허가를 받은 exenatide 서방형 제형(BYDUREON®)의 경우, 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 단회 및 반복 투여 약동학 및 약력학 연구가 진행되었다 (30). 기존 exenatide 서방형 제형의 단회 투여 시 혈중 농도에서도 2.1 - 5.1 시간에 초기 피크가 특징적으로 관찰되었다. 후기 시기의 혈중 농도는 39 - 48 일에 최고 농도에 도달하여, 본 연구에서 보고된 최고 혈중 농도 도달시간인 23 - 27 일보다 늦은 편이었다.

일반적으로, exenatide 서방형 제형의 이상적인 치료 목표 농도는 기존 exenatide 속방형 제형 10 ug 을 하루 2 회 반복투여 시 평균 항정상태 농도인 211 pg/mL 로 보고 있는데 (27), 일본인 환자에서 기존 exenatide 서방형 제형을 권장 용법인 2 mg 을 매주 반복 투여하였을 때 8 주경 평균 혈중 농도 345 pg/mL 의 항정상태에 도달하였다 (31). 본 연구에서는 반복 투여를 실시하지는 않았으나, 단회 투여 혈중 농도 자료를 비모수 중첩하여 반복투여 시의 약동학을 예측하였다. 그 결과, 기존 서방형 제형의 권장 용량의 절반인 1 mg 주 1회, 2 mg 격주 투여 시 6 주 경에 각각 평균 혈중 농도 271 pg/mL, 266 pg/mL 의 항정상태에 도달할 것으로 예측되었다. 두 제형의 활성 물질이 exenatide 로 동일하다는 점을 고려하여 청소율이 유사하다고 가정할 경우, 이는 본 연구에서 투여된 시험약의 생체이용률 (bioavailability)이 기존 서방형 제형에 비해 약 50% 클 수 있음을 의미하며, 랫드를 사용한 전임상 시험에서의 두 약물의 상대적 생체이용률과 비교하였을 때 일관성 있는 결과이다 (Table 1).

본 연구에서는 기저치 당부하 검사에서 내당능 장애(impaired glucose tolerance; 2 hour glucose levels of 140-199 mg/dL on 75-g OGTT), 공복 혈당 장애(impaired fasting glucose; fasting plasma glucose level of 100-125) 소견을 보이는 피험자는 제외하였다. 그럼에도 불구하고, 4 mg 용량군은 위약군에 비해 인슐린, c-펩타이드 약력학 기저치가 유의하게 높았다. 최근 보고된 인슐린 저항성, β 세포 기능 저하에 대한 보다 엄격한 기준(1 hr OGTT glucose level > 155 mg/dL)을 적용하는 경우에는 (32), 위약군, 1 mg, 2 mg 용량군에서는 각각 1 명, 2 명, 1 명의 피험자가 이에 해당한 반면, 4 mg 용량군에서는 50% 인 4 명의 피험자가 이에 해당하여, 4 mg 용량군의 기저 인슐린 민감도가 다른 치료군에 비해 낮았을 가능성을 시사하였다. 기존 연구 및 본 연구 결과 (Figure 14) 에서도 알 수 있듯이 인슐린 분비능(insulin secretion)은 인슐린 민감도와 하이퍼볼릭 관계를 보이기 때문에 (33), 인슐린 민감도가 낮은 피험자의 비율이 높은 4 mg 용량군에서 혈당 조절 항상성을 유지하기 위하여 더욱 민감하게 인슐린 분비능이 변화하였을 가능성을 배제할 수 없다.

기저치 공변량 모형을 사용하여 수치적으로 치료군간 기저치 차이의 보정을 시도해 볼 수 있겠으나, 인슐린 민감도와 인슐린 분비능 간의 하이퍼볼릭 관계에 따른 생리적 반응 차이는 이러한 방법으로 보정이 어렵다. 따라서 피험자 집단의 균질성(homogeneity)을 높여야 하는 추후 유사 연구에서는 피험자 선정 기준으로 인슐린 저항성 및 β 세포 기능

저하에 대한 보다 엄격한 기준(1 hr OGTT glucose level > 155 mg/dL)의 도입을 고려해 볼 수 있겠다.

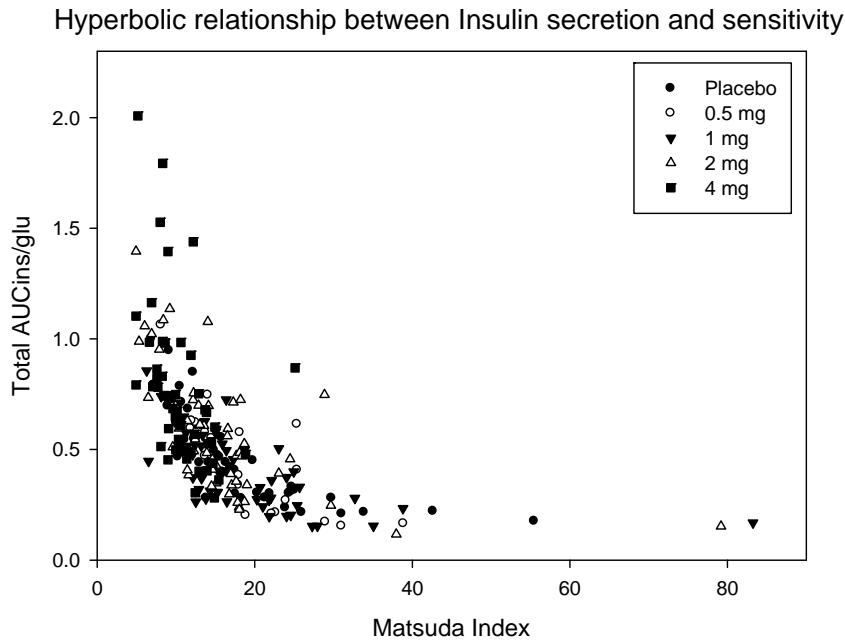


Figure 14. The relationship between insulin sensitivity (Matsuda index) and insulin secretion (total AUC_{ins}/glu).

본 연구에서는 4 mg 용량군에서 위약군에 비해 유의하게 인슐린 분비가 증가하였으나, 인슐린 민감도는 위약군과 차이가 없었다. 인슐린 민감도는 인슐린 분비능과 하이퍼볼릭 관계를 보이기 때문에, 인슐린 분비능이 증가한 경우 인슐린 민감도 감소가 동반될 가능성이 있으며, 이는 임상적으로 긍정적인 효과라고 볼 수 없다. 이에 Figure 15 와 같이 4 mg

용량군에서의 약리학 측정일별 인슐린 민감도와 인슐린 분비능의 변화를 보다 구체적으로 도식화하여 살펴보았다. 그 결과, Day -1 에서의 인슐린 분비능은 투약 이후 약리학 측정 시에 비해 확연히 낮았으나, 약리학 평가일별 인슐린 민감도는 통계분석 결과와 같이 전반적으로 유사한 범위에 분포하는 것을 확인하였다.

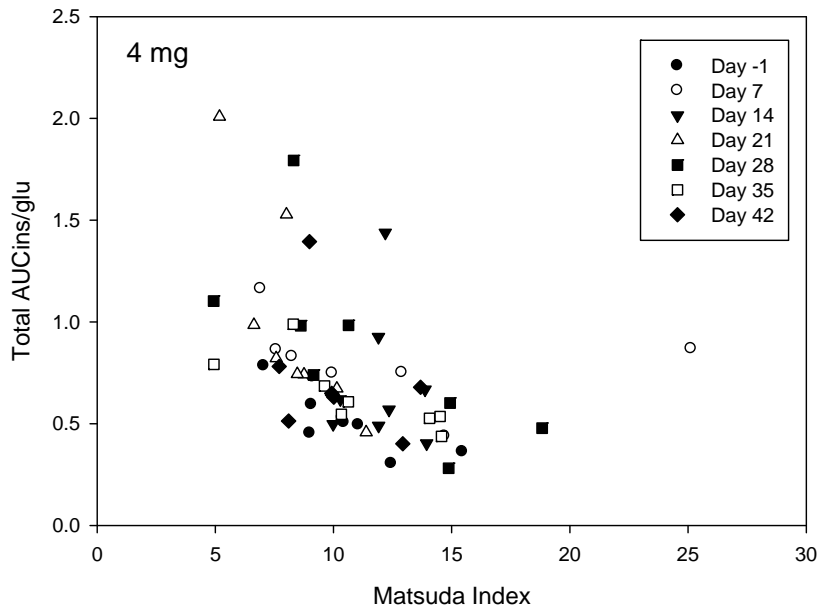


Figure 15. The relationship between insulin sensitivity (Matsuda index) and insulin secretion (total AUC_{ins}/glu) in 4 mg group.

건강한 자원자에서 경구 당부하 후 GLP-1 또는 그 수용체 효현제 투여 시 약리학적 효과 및 생리학적 반응은 기존 연구의 설계에 따라 다르게

보고되어 있다. 건강한 자원자의 온전한 당조절 시스템 하에서 59 시간 동안 공복상태를 유지하면서 48 시간 동안 GLP-1 4.8 pmol/kg/min 또는 위약을 지속 주입한 후 75-g 경구 당부하를 시행한 기존 연구에서는, 본 연구 결과와 유사하게 GLP-1 투여군과 위약군 간에 혈중 포도당 반응의 차이 없이, GLP-1 투여군에서 인슐린과 c-펩타이드의 반응이 위약군과 비교하여 더 크게 나타났다 (19). Lerche 등은 GLP-1 투여 시 높은 인슐린 농도에도 불구하고 혈중 포도당 농도가 위약군과 차이 없이 유지되는 기전으로 노르에피네프린, 코르티졸 등과 같은 역조절(counter-regulatory) 호르몬의 분비 증가를 제시하였다.

반면, 건강한 자원자에서 8.5 시간 동안 GLP-1 0.8 pmol/kg/min 또는 위약을 지속 주입하면서 0.5 시간과 4.5 시간째 액상 식사를 진행한 연구에서는 GLP-1 투여군이 위약군에 비해 혈중 포도당, 인슐린, c-펩타이드 농도가 모두 낮아, 본 연구의 약력학 결과와 상이하였다 (34). 이러한 효과는 0.5 시간째 식사 시와 비교하여 4.5 시간째 식사 후 비교적 약화되었는데, Nauck 등은 당시 비위관(nasogastric tube)을 사용하여 측정된 위배출 속도를 근거로, 이러한 현상이 GLP-1의 위배출 지연 효과의 신속한 내성(tachyphylaxis)에서 기인하는 것으로 보았다. 즉, GLP-1 투여 시작 초기에는 위배출 지연 효과로 인해 식후 최고 혈중 포도당 농도가 크게 감소하나, 이러한 위배출 지연 효과는 수시간 이상 GLP-1 투여를 지속하는 경우 미주 신경 수준에서의 신속한 내성으로 위배출 지연에 따른 혈당

강하효과는 약화된다고 보았다.

건강한 자원자에서 진행한 Lerche 등의 연구와 Nauck 등의 연구를 종합해 보면, 온전한 당조절 시스템 하 당부하 시 GLP-1 의 효과는 GLP-1 의 주입 기간에 따라 다른 양상을 보일 수 있겠다. 그리고 본 연구와 같이 온전한 당조절 시스템에서 6 주간 exenatide 노출 시에는, 48 시간 GLP-1 주입 시와 유사하게 주입 초기에 위배출 지연 효과는 신속한 내성을 나타내고, 췌장 β -세포에서의 인슐린 분비 증가와 역조절 호르몬의 활성화가 주된 약리학적 작용 및 생리학적 반응으로 사료된다. 단, 본 연구에서는 위배출 속도 관련 검사를 시행하지 않았고, exenatide 주입 초기 수시간 이내 경구 당부하 검사를 시행하지 않았기 때문에 이를 직접적으로 확인하지는 못하였다.

그렇다면 건강한 자원자에서 exenatide 서방형 제형 반복투여 시와 같이, 온전한 당조절 시스템 하에서 보다 장기간 GLP-1 수용체 효현제에 노출되는 경우에도 췌장 β -세포에서의 인슐린 분비 증가와 역조절 호르몬의 활성화가 지속적으로 유지될 것인가? 그리고 건강한 자원자와 당뇨병 환자에서의 exenatide 의 작용 기전은 어떤 차이가 있을까?

건강한 자원자에서 6 주 이상 GLP-1 수용체 효현제를 투여한 기존 연구는 아직 보고된 바 없으나, Arakawa 등이 일반식을 진행한 랫드와 당뇨병 질환 모델인 고지방 식이를 진행한 랫드에 exenatide 복강내 반복 주입 (저용량군 : 300 pmol/kg/day, 고용량군 : 24 nmol/kg/day) 30 분과 4 주경에 각각 1 회씩 복강내 당부하 검사를 실시한 바 있다 (9). 랫드와

사람의 수명 및 신진대사 속도의 차이를 고려하여, 랫드에서의 4 주간의 노출 기간을 사람에서의 6 주간의 노출기간보다 긴 것으로 가정한다면, exenatide 에 6 주 이상 장기간 노출 시 약리학적 효과 및 생리학적 반응을 예측하는데 Arakawa 등의 연구 결과를 참고할 수 있겠다. 일반식이를 진행한 랫드에서 exenatide 투여 초기(30분)에는 고용량군에서 당부하 후 인슐린 분비가 위약군에 비해 증가하였으나, 저용량군은 위약군과 차이가 없었으며, 당부하 후 포도당 증가 정도는 exenatide 투여 용량에 따라 감소하였다. 이는 고용량군에서의 투여 용량이 24 nmol/kg/day (= 16.7 pmol/kg/min) 으로 매우 높은 점을 고려한다면 Nauck 등의 연구와 유사한 결과이다. 반면 일반식이를 진행한 랫드에서 4 주간 exenatide 를 지속 노출시킨 후에는 고용량군의 인슐린 분비 증가가 위약군 수준으로 감소하면서도 exenatide 투여 초기의 혈당 감소 효과는 그대로 유지되었다. 또한 췌장 β -세포 증식의 지표인 Ki-67 (+) 세포의 비율이 고용량 exenatide 투여 초기에는 위약군 및 저용량군보다 높았으나 4 주 후에는 위약군 수준으로 감소하였다. 그리고 고지방 식이를 진행한 랫드에서 4 주간 exenatide 를 지속 노출시킨 경우에는, exenatide 투여 용량이 높을수록 당부하 후 인슐린과 포도당 농도가 감소하였고, Ki-67 (+) 세포의 비율도 감소하였다. 이러한 소견은 exenatide 의 혈당 강하 효과 기전이 투여 초기에는 인슐린 분비 증가에 기인하나, 장기간 투여 지속 시에는 인슐린 민감도 향상을 비롯한 췌장 외 효과에 기인할 수 있고, 장기간 투여 지속

시 혈중 포도당 농도에 따른 정량적 차이가 존재하기는 하나, exenatide 가 당조절 시스템의 기능 저하 여부와 관계없이 유사한 방식으로 작용함을 시사한다.

Arakawa 등의 연구에서는 고지방 식이를 진행한 랫드에서 exenatide 투여 초기 당부하를 시행하지 않았으나, 당조절 시스템의 기능 저하 여부에 따른 GLP-1 수용체 효현제의 초기 효과를 예측하기 위해서는 Kolterman 등의 연구를 참고할 수 있다 (28). Kolterman 등은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 속방형 exenatide 투여 즉시 경구 당부하 검사를 시행한 결과, exenatide 투여군에서의 당부하 후 포도당 농도 상승 정도가 위약군에 비해 낮았으며, 인슐린 농도 상승 정도도 위약군과 유사하거나 더 낮았다고 보고하였다. 이러한 결과는 Nauck 등의 연구와 유사하여, 당뇨병 환자에서의 exenatide 투여 초기 위배출 지연에 따른 약리학적 효과도 온전한 당부하 시스템 하에서와 정량적인 차이가 존재할 수는 있으나 기전적 작용은 유사함을 시사한다.

본 연구는 건강한 자원자를 대상으로 수행된 단회 투여 임상연구이다. 따라서 본 연구의 결과를 환자에서 장기간 치료하는 임상 현장에 그대로 외삽할 수 없으며, 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 반복 투여 연구를 추후 진행하여야 한다. 본 연구에서는 역조절 호르몬을 측정하거나 신티그래피 검사를 시행하지 않았기 때문에, 역조절 호르몬 시스템에 대한 exenatide 의 효과와 위배출 관련 사항은 기존 유사 연구를 기반으로 추측하였다. 경구

당부하 후 포도당 등의 농도 측정 기간은 다른 검사 및 수행 일정을 고려하여 2 시간으로 설정하였는데, 일부 피험자에서는 2 시간째 기저치로 회복되지 않은 경우가 있어 추후 연구에서는 3시간으로 측정기간을 늘리는 것이 바람직할 것으로 판단되었다.

요약하자면, 본 연구에 투여된 exenatide 서방형 제형 0.5 - 4 mg 은 건강한 자원자에서 단회 투여 시 용량 비례적으로 전신 노출량이 증가하였으며, 투약 후 4 - 8 주까지 혈장 농도 측정이 가능하였다. 단회 투여 약동학 자료의 비모수 중첩을 통해, 주 1회 1 mg, 격주 2 mg 반복 투여 시 exenatide 치료 농도에 도달할 것으로 예측되었다. 약력학의 경우, 경구 당부하 후 인슐린과 c-펩타이드 반응은 4 mg 용량군에서 3 - 4 주에 유의하게 위약군과 차이를 보였으며, 혈장 exenatide 농도와 양의 상관관계가 있었다. 유사 연구를 참고해 볼 때, 본 연구에서의 약력학 결과는 시간 경과에 따른 exenatide 의 약리 작용의 변화 과정 중 중간 단계(intermediate course)에 해당하며, 당조절 기능 저하 여부에 따라 exenatide 의 정량적 효과에는 차이가 있으나 본질적인 작용 기전은 유사한 것으로 사료되었다. 따라서 본 연구에서의 exenatide 서방형 제형의 시간에 따른 약력학 정보는 당조절 기능 저하 여부에 따른 exenatide 효과의 정량적 비교를 위한 기반 자료로서, 궁극적으로 GLP-1과 관련된 작용 기전의 약물 개발 전략에서 건강한 자원자 임상시험을 통한 효율성 제고에 유용한 정보를 제공할 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 3rd ed. 2006.
2. Death rate for the 10 leading causes of death. ed. 2007.
3. Statistical KDATFTfB, Mellitus SoKD. Diabetes in Korea 2007.
4. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*. 2006;368(9548):1681-8..
5. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63(2):492-8.
6. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.
7. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(8):3717-23.
8. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(2):205-11.
9. Arakawa M, Ebato C, Mita T, Hirose T, Kawamori R, Fujitani Y, et al. Effects of exendin-4 on glucose tolerance, insulin secretion, and beta-cell proliferation depend

on treatment dose, treatment duration and meal contents. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;390(3):809-14.

10. Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ. beta-Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes*. 2005;54(2):482-91.

11. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(1):471-8.

12. Keating GM. Exenatide. *Drugs*. 2005;65(12):1681-92; discussion 93-5.

13. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(10):2929-40.

14. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002;359(9309):824-30.

15. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 59th WMA General Assembly, Seoul 2008. Available from URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf> [Accessed 2011 Nov 4].

16. Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation, 2nd edition.: Springer; 2011.

17. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2001;28(5):481-504.

18. Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M, Vitaliti A, et al. Long-

acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45(7):836-44.

19. Lerche S, Soendergaard L, Rungby J, Moeller N, Holst JJ, Schmitz OE, et al. No increased risk of hypoglycaemic episodes during 48 h of subcutaneous glucagon-like-peptide-1 administration in fasting healthy subjects. *Clinical endocrinology*. 2009;71(4):500-6.

20. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430-5.

21. Bi Y, Zhu D, Jing Y, Hu Y, Feng W, Shen S, et al. Decreased beta cell function and insulin sensitivity contributed to increasing fasting glucose in Chinese. *Acta diabetologica*. 2012;49 Suppl 1:S51-8.

22. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Jr., Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(3):323-35.

23. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*. 1999;22(9):1462-70.

24. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pikilidou MI, Stafilas PC, Kanaki A, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's

indices in patients with hypertension and type II diabetes. *Journal of human hypertension*. 2007;21(9):709-16.

25. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in medicine*. 1997;16(20):2349-80.

26. Montgomery DC. *Design and analysis of experiments*, 7th edition.: Wiley; 2009.

27. Byetta (exenatide) injection: US prescribing information. San Diego (CA): Amylin Pharmaceuticals, Inc., 2010 Sep [online]. Available from URL: <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf> [Accessed 2010 Oct 7].

28. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2005;62(2):173-81.

29. Gentilella R, Bianchi C, Rossi A, Rotella CM. Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(6):544-56.

30. Fineman M, Flanagan S, Taylor K, Aisporna M, Shen LZ, Mace KF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide extended-release after single and multiple dosing. *Clinical pharmacokinetics*. 2011;50(1):65-74.

31. Iwamoto K, Nasu R, Yamamura A, Kothare PA, Mace K, Wolka AM, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of exenatide once weekly in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal*. 2009;56(8):951-

62.

32. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired beta-cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(5):2100-5.

33. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1901-7.

34. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011;60(5):1561-5.