

새로운 당뇨병 치료제 Pramlintide의 Systematic Review

스리니바산 산무감 · 정희용* · 용철순 · 최한곤 · 김정애 · 유봉규#

영남대학교 약학대학, *영남대학교 임상약학대학원

(Received November 10, 2006; Revised December 12, 2006)

Systemic Review of Pramlintide, a New Drug for the Treatment of Diabetes Mellitus

Srinivasan Shanmugam, Hee Yong Jung*, Chul Soon Yong, Han-Gon Choi, Jung Ae Kim and Bong Kyu Yoo#

*College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

**Graduate School of Clinical Pharmacy, Yeungnam University, Daegu 705-802, Korea

Abstract — Pramlintide, a synthetic analogue of human hormone amylin, is the first of a new class of amylinomimetic compounds. Present study was undertaken to compile and analyze the clinical trials of pramlintide, and thereby to facilitate the design of the bridging study for the earlier introduction of the drug, which might be needed by diabetes patients in Korea. Sixty-two articles from Pubmed and MEDLINE search were used to analyze the trials of pramlintide along with prescribing information and New Drug Application packet obtained from the manufacturer. The efficacy of the new drug was attributed to three mechanisms: delay of gastric emptying time, inhibition of post-prandial glucagon secretion, and reduction of food intake by enhanced satiety. Clinical trials consistently identified the effectiveness of the drug for the treatment of type 1 and type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control despite optimal therapy with insulin. However, the six pivotal Phase III clinical trials were performed with mostly caucasian and some black and hispanic people. None of the trials documented the proportion of either Asian or Korean participants. Since Korean diabetes patients show different epidemiology and characteristics in their disease state, it appears that the bridging study of pramlintide should be designed in the level of full scale Phase III clinical trial along with pharmacokinetic and pharmacodynamic studies.

Keywords □ Pramlintide, Bridging study, Clinical trial, Pharmacokinetic study, Pharmacodynamic study

당뇨병은 인슐린이 완전히 결핍되거나 혹은 상대적으로 결핍됨으로 말미암아 발생하는 대사성질환이다. 제1형 당뇨병은 인슐린이 완전히 결핍된 경우이므로 인슐린이 유일한 치료제로 사용되고 있으며 제2형 당뇨병은 인슐린이 체내에서 생산은 되지만 그 양이 충분하지 않으므로 병의 진행정도에 따라서 인슐린이 다른 경구용 혈당강하제와 함께 사용되고 있다.¹⁻⁴⁾ 인슐린은 이처럼 당뇨병의 약물치료에 있어서 매우 중요한 약물이며 또한 마지막 보루의 역할을 담당하고 있다고 할 수 있다. 그러나 인슐린으로 치료받고 있음에도 불구하고 당화혈색소치가 7% 미만으로 조절되지 않은 경우에 사용할 수 있는 약물이 그동안 없었기 때문에 인슐린의 작용을 증진시키거나 혹은 유사한 효력을 갖는 새로운 약물의 개발이 오래전부터 요청되어 왔다. 이런 점에서

최근 미국 Food and Drug Administration(FDA)로부터 당뇨병 치료제로서 허가된 pramlintide는 적정용량의 인슐린치료를 받고 있는데도 당화혈색소치가 7% 이상인 제1형 및 제2형 당뇨병환자에게 사용시 당화혈색소치를 7% 미만으로 낮추는 효과가 있기 때문에 당뇨병의 치료에 있어서 매우 의미 있는 신약이라고 할 수 있다.

그러나 외국에서 개발된 신약의 경우, 임상시험 단계에서 평가된 민족과 한국인간의 민족적 차이(ethnic difference)로 인하여 해당 약물의 유효성 및 안전성이 다르게 나타날 수 있기 때문에 외국임상자료를 그대로 국내에 적용하는 것은 문제가 되는 것으로 지적되어 왔다. 이에 따라서 우리나라 식품의약품안전청은 1999년 12월 "의약품 등의 안전성·유효성심사에 관한 규정"을 제정하고 외국에서 개발된 신약을 국내에서 허가하기 위한 사전절차로서 가교시험제도를 도입하여 운영하고 있다.⁵⁾

Pramlintide의 경우, 이 약물의 안전성과 유효성에 대한 임상

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-810-2822 (팩스) 053-810-4654
(E-mail) byoo@yumail.ac.kr

시험연구는 매우 제한적이며 특히 임상시험에 참여한 자원자 중 한국인의 비율에 관한 정보가 알려져 있지 않기 때문에 이 약물 이 국내에 도입되기 위해서는 먼저 적절한 가교시험이 요구될 것으로 예상된다. 본 연구는 pramlintide의 국내도입을 위한 가교 시험을 실시하기에 앞서 먼저 외국의 임상시험결과를 분석·평가를 통하여 향후 실시될 가교시험의 설계에 있어서 방향을 제시하고자 한다.

연구방법

본 연구는 pramlintide의 임상시험연구결과를 주로 PubMed와 MEDLINE을 통하여 영문으로 된 자료만을 수집하였으며 그밖에도 prescribing information과 미국 FDA에 제출한 New Drug Application packet 등의 의약정보원도 참고하였다. 의약정보자료의 검색은 Pubmed의 경우 MeSH(Medical Subject Headings)를 통하여 pramlintide로 하고 MEDLINE의 경우에는 pramlintide를 title에 한정하였으며 검색범위는 1966년부터 2006년 10월까지로 하였다. 본 연구는 이와 같이 하여 추출된 논문을 전임상시험, 제1~2상 임상시험, 제3상 임상시험, post-hoc analysis, 단보 및 종설 등으로 분류하였으며 이 중에서 제3상 임상시험에 초점을 두어 임상시험 디자인, 임상시험 방법 및 임상시험 결과 등을 비교·분석하였다. 제3상 임상시험의 경우에는 randomized controlled trial로만 제한하였다. 추가적으로 pramlintide의 구조 및 약리작용 등에 관한 전임상시험 논문에 대한 조사도 함께 실시하였다. Pramlintide에 관한 데이터를 추출하는 과정은 Fig. 1에 flow chart로 나타내었다.

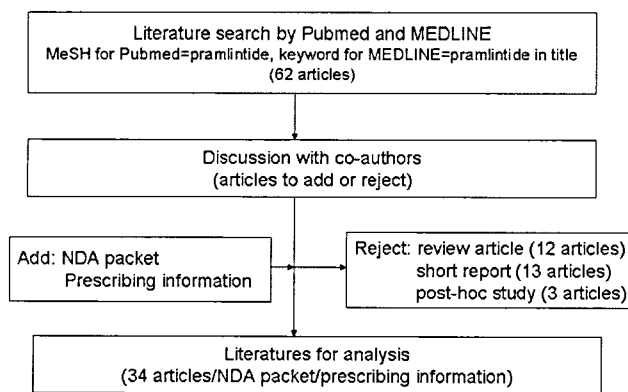


Fig. 1 - Flow chart of extraction and analysis of the data for pramlintide. MeSH=Medical Subject Headings, NDA=New Drug Application

연구결과 및 고찰

Pramlintide를 색인으로 하여 1966년부터 2006년 10월까지 PubMed와 MEDLINE을 통하여 검색한 결과 62건의 논문이 추출되었다. 이 논문들의 대부분은 제1~2상 임상시험에 관한 논문이었으며 제3상 임상시험은 6건인 것으로 나타났다(Table I). 제1~2상 임상시험들은 주로 pramlintide의 구조 및 약리작용, 약물동태, 약물상호작용 등에 관한 임상시험이었으며 제3상 임상시험연구는 이 약의 안전성과 유효성에 관한 논문이었다. 본 연구에서 분석대상으로 한 논문의 대부분은 concealment of allocation에 대한 기록이 없으므로 평가에 한계가 있었다. 또한 이 연구는 선행 임상시험의 결과를 단순비교하였을 뿐 임상시험 간의 heterogeneity와 publication bias 및 selection bias를 test하지 않았으며 이 점은 이 연구의 단점으로 지적될 수 있음을 밝혀둔다.

제1~2상 임상시험

약리작용 - Pramlintide는 amylin의 아미노산 서열을 일부 변형시켜 수용성을 증가시킨 약물로 그 약리작용은 amylin과 유사하며 세 가지 작용기전에 의하여 제1형 및 제2형 당뇨병환자의 혈당을 강하시키는 것으로 알려져 있다.^{6,8)} 이들 세 가지 작용기전은 첫째, 음식물이 위에서 소장으로 이동되는 시간을 연장하며 둘째, 식후 glucagon의 분비량을 감소하고 셋째, 식사량을 줄여주는 작용 등이다.

Pramlintide가 음식물의 위통과 시간을 연장하는 작용은 당뇨병환자에게 ^{99m}Tc을 식사와 함께 투여한 후 gamma-scintigraphic image를 통하여 확인되었다.⁹⁾ Pramlintide의 식후 glucagon 분비량 억제작용은 이 약을 제1형 당뇨병환자에게 아침식사와 함께 투여한 후 60분이 경과한 다음 혈중 glucagon 농도를 측정하여 확인되었다. Pramlintide를 투여받은 군에서는 혈중 glucagon 농도가 45.8±7.3 pg/ml로서 대조군에서의 72.4±8.0 pg/ml에 비하여 유의성 있게 낮았으며 이와 같은 결과는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 실시한 임상시험에서도 유사하게 나타났다.^{7,10,11)} Pramlintide가 식사량을 줄여주는 작용이 있는지를 확인하기 위하여 신체질량지수(body mass index)가 약 29인 비만형 정상인과 제2형 당뇨병환자를 대상으로 실시한 임상시험에 의하면, 이 약이 비만형 정상인과 제2형 당뇨병환자 모두에게 유의성 있게 식사량을 줄여주는 것으로 나타났다.⁸⁾

약물동태학 - 피하주사시 Pramlintide의 생체내이용율은 약 30~40% 정도이며 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 약 20분

Table I - Classification of pramlintide research reports

	preclinical study	Phase 1~2 clinical trial	Phase 3 clinical trial	post-hoc study	short report	review	total
number of reports	8	21	5	3	13	12	62

이다.^{12,13} 건강인을 대상으로 실시한 약동학시험에서 pramlintide 30, 60, 90, 120 µg을 피하주사한 후 5시간까지의 곡선하면적(AUC₀₋₅)은 각각 3215, 6261, 7939, 11380 h×pmol/l으로 나타남으로서 용량의존적으로 나타났다.¹⁴ 이 약동학시험에서 pramlintide의 소실반감기(t_{1/2})와 겉보기 청소율(apparent clearance)은 용량에 따른 큰 차이 없이 약 50분과 약 2.5 l/min인 것으로 나타났다. 또한 반복투여에 의한 pramlintide의 체내 축적 여부에 관한 시험으로서 이 약 30, 60, 90, 120, 180 µg를 1일 2~4회 5일간 연속투여한 결과에 의하면, 반복투여시의 곡선하면적이 단회투여시의 경우와 동일하게 나타났으므로 축적의 우려는 없는 것으로 여겨진다. Pramlintide는 주로 신장을 통하여 배설되며 대사산물 중에 Des-lys pramlintide는 생리활성을 나타내지만 소실반감기는 pramlintide와 같다.¹⁵

약물상호작용 - Pramlintide는 인슐린치료를 받고 있는 환자에게 보조적으로 사용하도록 허가된 약이므로 이 약과 인슐린의 약물상호작용에 대한 정보는 필수적이다. 더군다나 이 두 가지 약물은 모두 당뇨병 환자에게 피하주사로 투여되는 약물이기 때문에 환자가 하나의 주사기에 혼합하여 사용할 경우의 약물상호작용은 특히 중요하다. 이 점과 관련하여 실시된 임상시험에 의하면, pramlintide는 R형 인슐린과 혼합하여 피하주사시 최고혈중농도가 12% 감소되었으며 NPH형 인슐린과 혼합후 피하주사시에는 무려 22%나 감소되는 것으로 나타났다.¹⁶

Pramlintide는 대부분 대사되지 않은 채로 신장을 통하여 배설되기 때문에 대사과정과 관련된 약물상호작용은 그다지 문제가 되지 않는다. 그러나 pramlintide가 음식물의 위배출 시간을 연

장하는 효과가 있기 때문에 복용중인 다른 약물의 최고혈중농도 도달시간과 최고혈중농도 및 곡선하면적 등에 영향을 미칠 수 있다.

Pramlintide와 경구용 피임약의 약물상호작용을 알기 위하여 가임여성 18명을 대상으로 위약 또는 이 약 90 µg을 단회 피하주사한 다음 15분 후에 Lo/Ovral(ethinyl estradio/norgestrel, 30/300 µg) 1정을 복용시키고 norgestrel과 estrogen의 혈중농도를 측정된 결과에 의하면, 시험약군에서 norgestrel의 최고혈중농도는 위약군에 비하여 약 30% 정도 감소되었으며 최고혈중농도 도달시간도 약 45분 지연되었지만 estrogen의 최고혈중농도와 최고혈중농도 도달시간에는 유의성 있는 변화가 없었다.¹⁷ 이 임상시험에서 흥미로운 것은 norgestrel의 경우 최고혈중농도와 최고혈중농도 도달시간에는 변화가 있었음에도 불구하고 곡선하면적에는 변화가 없다는 점이다. Pramlintide 개발회사는 경구용 피임약의 피임효과가 최고혈중농도보다는 곡선하면적과 직접관련이 있음을 근거로 이 약이 경구용 피임약과 병용되어도 피임효과에 문제가 없는 것으로 주장하고 있다. 그러나 이 시험의 규모가 제1상 임상시험 수준임을 감안할 때 pramlintide와 경구용 피임약의 병용가능여부는 좀 더 신중히 고려할 필요가 있는 것으로 사료된다.

Pramlintide는 ampicillin과 병용투여시 ampicillin의 최고혈중농도와 곡선하면적을 변화시키지 않는 것으로 나타났다.¹⁸ 그러나 이 약 90 µg 피하주사는 ampicillin의 최고혈중농도 도달시간을 1.8시간에서 2.9시간으로 약 1시간 정도 연장하였으며 또한 소실반감기를 0.98시간에서 0.85시간으로 단축하는 것으로 나타났다. 따라서 이 약과 경구용 항생물질을 병용하는 경우에는 복

Table II - Comparison of Phase III clinical trials of pramlintide for the treatment of type 1 diabetes

	Fineman 1999	Whitehouse 2002	Ratner 2004
N (ITT)	586	480	651
location of study centers	in Europe and Canada	35 centers in US	102 centers in US and Canada
regimen	P60 TID, P90 BID, P90 TID, pbo	P*30-60 QID, pbo	P60 TID, P60 QID, P90 TID, pbo
study type	db, pc	db, pc	db, pc
primary endpoint	change in HbA1c from baseline	change in HbA1c from baseline	change in HbA1c from baseline
secondary endpoints	change in BW from baseline,	change in BW from baseline, change in daily insulin use from baseline, percentage of patients who achieved HbA1c<7%	change in BW from baseline, percentage of patients who achieved HbA1c<7%,
duration	26 weeks	52 weeks	52 weeks
statistical analysis	2-way ANOVA	2-way ANOVA	2-way ANOVA
non-caucasian (%)	NR	<10	<10
Asian	NR	NR	NR

ANOVA=analysis of variance, BID=twice daily, BW=body weight, db=double blinded, ITT=intent to treat, mc=multicenter, NR=not reported, P=pramlintide in addition to existing insulin, pbo= existing insulin only, pc=placebo controlled, QID=four times daily, TID=three times daily, *=At week 20, pramlintide-treated patients whose HbA1c values decreased by <1.0% at 30 µg dose from baseline to week 13 were re-randomized to either 30 or 60 µg pramlintide QID, whereas those who achieved a decrease ≥1.0% in HbA1c over this interval continued with 30 µg pramlintide QID for the remainder of the study.

용시간에 적어도 1시간 이상 차이를 두어야 할 것으로 사료된다.

제3상 임상시험

지금까지 학술지에 보고된 pramlintide의 제3상 임상시험은 총 6건으로서 제1형 당뇨병환자를 대상으로 한 임상시험이 3건, 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 임상시험이 3건이다.¹⁹⁻²⁴⁾ 이들 제3상 임상시험 6건의 study design을 비교하여 Table II와 Table III에 나타내었다. 본 연구에서 pramlintide의 치료효과에 대한 분석은 제3상 임상시험 각각의 primary endpoint와 secondary endpoint에 중점을 두어 분석하였다. 독자들은 이 약이 포만증추에 작용하여 식욕을 억제하고 이로 인하여 체중감소효과가 있음을 염두에 두고 임상시험 결과를 이해하기 바란다.

제1형 당뇨병환자를 대상으로 한 제3상 임상시험 - 제1형 당뇨병환자를 대상으로 하여 실시된 제3상 임상시험은 세 건이 보고되었으며 동원된 환자 수는 모두 1,717명이었다.¹⁹⁻²¹⁾ 이 세 건의 제3상 임상시험 중에서 최초로 학술지에 보고된 것은 Fineman 등에 의하여 발표된 것으로써 그 주요내용을 요약하면 아래와 같다(Table IV).¹⁹⁾

이 임상시험은 유럽과 캐나다에 거주하는 586명의 제1형 당뇨병환자를 대상으로 실시한 26주간의 제3상 임상시험으로서 지원자를 네 개의 군으로 나누어 하나의 군은 위약을, 나머지 세 군은 시험약인 pramlintide를 60 µg 1일 3회, 90 µg 1일 2회 또는 90 µg 1일 3회 피하주사로 투여하였으며 모든 환자는 그동안 사용하고 있던 인슐린치료를 계속하도록 허용되었다. 임상시험 종료시점인 26주 후의 당화혈색소치는 위약군에서는 시험개시 시점보다 0.1%가 증가하였지만 모든 시험약군에서 0.1% 이상 감소하였다. 특히 pramlintide 60 µg을 1일 3회 투여받은 군에서는

당화혈색소치가 0.2% 감소하였으며 이는 위약군과 비교하여 통계적으로 매우 유의성이 있는 것으로 나타났다(p=0.007). 임상시험기간 동안에 나타난 부작용은 오심이 가장 빈번하였으며 심한 저혈당도 나타난 것으로 보고되었다. 오심은 치료개시 직후 가장 심하게 나타났지만 치료를 계속할 경우 약 8주에 걸쳐서 서서히 사라지는 경향이 있는 것으로 알려졌다. 심한 저혈당 사례(저혈당증상으로 인하여 글루카곤 주사, 포도당 정맥투여 등 타인의 도움을 필요로 하는 경우)는 가장 낮은 시험약 용량인 60 µg 1일 3회의 경우에는 위약과 비교하여 차이가 없었지만, 이보다 높은 용량인 90 µg 1일 2회와 90 µg 1일 3회의 경우에는 위약보다 높은 발생율을 보였다.

이 자료는 이상의 결과를 토대로 하여, 인슐린으로 치료를 받고 있는데도 불구하고 목표당화혈색소치를 달성하지 못하는 제1형 당뇨병환자에게 pramlintide를 부가적으로 사용하면 그 목표를 달성하는데 있어서 도움이 되는 것을 확인하였다. 그러나, 이 자료는 pramlintide의 유효성과 안전성을 지원자의 인종별로 세분하여 제시하지 않았기 때문에 이 임상시험의 결과를 우리나라 당뇨병환자에게 그대로 적용하는 것은 상당한 문제가 있는 것으로 여겨진다. 우리나라의 제1형 당뇨병환자는 전체 당뇨병환자에서 차지하는 비율이 약 1% 이하로 백인의 경우 약 10%에 비하여 현저히 낮다. 이처럼 질병의 역학에서 서로 차이가 있다는 것은 pramlintide에 대한 치료효과도 다르게 나타날 수 있음을 시사한다.

두 번째로 보고된 논문은 Whitehouse 등에 의한 제3상 임상시험으로서 52주 동안 실시되었다.²⁰⁾ 이 시험에 참여한 지원자 수는 모두 480명이었으며 첫 번째 시험이 유럽과 캐나다에서 실시된 데 비하여 이 시험은 미국에서만 이루어졌다. 이 임상시험

Table III – Comparison of Phase III clinical trials of pramlintide for the treatment of type 2 diabetes

	Gotlieb 1999	Ratner 2002	Hollander 2003
N (ITT)	499	538	656
location of study center	in Europe and Canada	37 centers in US	in US
regimen	P90 BID, P90 TID, P120 BID, pbo	P30 TID, P75 TID, P150 TID, pbo	P60 TID, P90 BID, P120 BID, pbo
study type	db, pc	db, pc	db, pc
primary endpoint	change in HbA1c from baseline	change in HbA1c from baseline	change in HbA1c from baseline
secondary endpoints	change in BW from baseline,	change in daily insulin use from baseline, percentage of patients who achieved HbA1c<7%	change in BW from baseline, percentage of patients who achieved HbA1c<7%,
duration	26 weeks	52 weeks	52 weeks
statistical analysis	2-way ANOVA	2-way ANOVA	2-way ANOVA
non-caucasian (%)	NR	22	25
Asian (%)	NR	<1	<1

ANOVA=analysis of variance, BID=twice daily, BW=body weight, db=double blinded, mc=multicenter, NR=not reported, P=pramlintide in addition to existing insulin, pbo= existing insulin only, pc=placebo controlled, QID=four times daily, TID=three times daily.

Table IV - Phase III clinical trials of pramlintide for the treatment of type 1 and type 2 diabetes

regimen	type 1 diabetes											
	Fineman 1999				Whitehouse 2002				Ratner 2004			
	Pramlintide (μ g)				Pramlintide (μ g)				Pramlintide (μ g)			
	60TID	90BID	90TID	pbo	P**30-60QID	pbo	60TID	60QID	90TID	pbo		
HbA1c (%)	-0.2	-0.1	-0.1	+0.1	-0.39	-0.12	-0.29	-0.34	NR	-0.4		
BW (kg)	-1.6	-0.7	-1.6	+0.3	-0.5*	+1.0*	-0.4*	-0.4*	NR	NR		+0.7*
mean age			38			41			NR			
baseline HbA1c (%)			9.0		8.7	8.9			8.9			
baseline BW (kg)			NR		75.0	75.6	77.3	78.3	75.8	76.9		
regimen	type 2 diabetes											
	Gotlieb 1999				Ratner 2002				Hollander 2003			
	Pramlintide (μ g)				Pramlintide (μ g)				Pramlintide (μ g)			
	90BID	90TID	120BID	pbo	30TID	75TID	150TID	pbo	60TID	90BID	120BID	pbo
HbA1c (%)	-0.3	-0.4	-0.4	-0.1	-0.3*	-0.5*	-0.6*	-0.2*	NR	-0.4	-0.6	-0.2*
BW (kg)	-0.8	-1.3	-1.4	+0.1	-0.5*	-0.4*	-1.3*	+1.0*	NR	-0.5	-1.4	+0.7*
mean age			58			NR					57	
baseline HbA1c (%)			9.4		9.0	9.3	9.2	9.2	NR	9.1	9.0	9.3
baseline BMI (kg/m^2)			NR		31.1	30.4	31.1	30.4	NR	33.8	34.1	33.7

BID=twice daily, BMI=body mass index, BW=body weight, NR=not reported, Pramlintide=pramlintide in addition to existing insulin, pbo=existing insulin only, QID=four times daily, TID=three times daily, *=these data were extrapolated from graphs because the absolute values were not provided in the text of the published study **=At week 20, pramlintide-treated patients whose HbA1C values decreased by <1.0% at 30 μ g dose from baseline to week 13 were re-randomized to either 30 or 60 μ g pramlintide QID, whereas those who achieved a decrease \geq 1.0% in HbA1c over this interval continued with 30 μ g pramlintide QID for the remainder of the study.

은 지원자를 두 개의 군으로 나누고 한 군에는 위약을 투여하였으며 다른 군에는 시험약인 pramlintide를 피하주사로 투여하였는데 처음 19주 동안은 일당 30 μ g을 1일 4회 투여하였다. 제20주차부터는 제13주차에 검사한 당화혈색소치를 기준으로 하여 그 감소치가 1.0% 이상인 환자는 시험약 용량을 그대로 유지하였지만 1.0% 미만인 환자는 다시 반으로 나누어 절반은 종전의 용량대로 지속하고 나머지 절반은 시험약 용량을 두 배로 늘려 60 μ g 1일 4회로 하여 시험종료 시점까지 투여하였다. 이 시험은 첫 번째의 임상시험과 마찬가지로 모든 지원자들에게 그동안 사용해오던 인슐린치료를 계속하도록 허용하였다. 이 임상시험의 결과에 의하면 인슐린과 위약으로 치료받은 군의 당화혈색소 감소치는 0.12%에 불과하였지만 시험약군의 당화혈색소 감소치는 0.39%로 나타나 유의성 있는($p=0.0071$) 차이를 보였다. 체중도 위약군에서는 1.0 kg 증가한 반면 시험약군에서는 0.5 kg 감소를 보여 역시 유의성 있는($p<0.001$) 차이를 나타냈다.

이 임상시험은 첫 번째 임상시험과 달리 secondary end point로서 당화혈색소치 7% 미만 달성율을 제시하고 있어, 인슐린으로 치료를 받고 있는데도 불구하고 당화혈색소치가 7% 이상인 제1형 당뇨병환자에게 있어서 pramlintide의 효용성을 판단하는데 도움을 주고 있다. 시험약군에서의 당화혈색소치 7% 미만 달성율은 25.0%인 것으로 나타났으며 이는 위약군에서의 11.3%에 비하여 유의성 있는($p=0.01$) 차이를 보여 pramlintide와 인슐린

의 병용치료가 혈당관리에 있어서 도움이 되는 것으로 나타났다. 그러나 이 시험도 첫 번째 시험과 마찬가지로 pramlintide의 유효성과 안전성에 대한 ethnic difference에 대한 자료는 제시되어 있지 않다.

세 번째로 보고된 논문은 Ratner 등에 의하여 미국과 캐나다에 거주하는 제1형 당뇨병환자 651명을 대상으로 한 제3상 임상시험으로서 두 번째 임상시험과 마찬가지로 52주간 실시되었다.²¹⁾ 이 임상시험에서는 환자를 네 개의 군으로 나누어 각각 위약 또는 시험약 60 μ g 1일 3회, 60 μ g 1일 4회, 90 μ g 1일 3회 투약하였으며 앞서 보고된 두 개의 임상시험과 마찬가지로 모든 환자들에게 그동안 사용해오던 인슐린치료를 계속하도록 허용하였다. 시험종료 후 시험약군에서의 당화혈색소치는 0.29% 이상 감소된 것으로 나타나 위약군에서의 0.04%와 비교하여 유의성 있는($p<0.011$) 차이가 확인되었다. 체중변화에 있어서도 위약군에서는 체중이 0.7 kg 증가한 반면 시험약군에서는 약 0.4 kg ($p<0.05$) 감소하였다.

이 임상시험은 두 번째 임상시험과 같이 당화혈색소치 7% 미만 달성율을 secondary end point로 제시하고 있다. 시험약군에서의 당화혈색소치 7% 미만 달성율은 약 14%인 것으로 나타났으며 이는 위약군에서의 약 4%에 비하여 세 배 정도의 큰 차이를 보였다. 그러나 임상시험 도중 환자의 탈퇴율이 시험약 최고 용량(90 μ g 1일 3회)에서는 무려 50%에 이르며 이보다 낮은 용

량의 나머지 두 개 시험약군에서도 34.2~42.1%로 매우 높게 나타난 점은 pramlintide가 안전성에 있어서 상당한 문제점이 있음을 반영하는 점으로 여겨진다.

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 제3상 임상시험결과 - 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하여 실시된 제3상 임상시험은 제1형의 경우와 마찬가지로 지금까지 세 건이 학술지에 보고되었으며 동원된 지원자는 모두 1,693명이었다.²²⁻²⁴⁾ 이 세 건의 제3상 임상시험 중에서 최초로 학술지에 보고된 것은 Gottlieb 등에 의하여 발표된 것으로서 그 주요내용은 Table IV에 요약되어 있다.²²⁾

이 임상시험은 유럽과 캐나다에 거주하는 499명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 제3상 임상시험으로서 환자를 네 개의 군으로 나누어 26주간 실시하였다. 네 군 중에서 하나의 군은 위약을 피하주사로 투여하였으며 나머지 세 군은 시험약인 pramlintide를 90 µg 1일 2회, 90 µg 1일 3회 또는 120 µg 1일 2회 피하주사로 투여하였다. 환자는 인슐린치료를 받고 있는 제2형 당뇨병환자로 제한하였으며 그동안 사용하고 있던 인슐린치료를 계속하도록 허용되었다. 시험 종료 후 시험약군에서의 당화혈색소치는 0.3% 이상 감소한 것으로 나타났으며 특히 시험약을 120 µg 1일 2회 투여받은 군에서는 0.4% 감소한 것으로 나타나 위약군에서의 0.1%에 비하여 유의성 있는(p=0.028) 차이를 보였다. 또한 시험약군에서의 체중변화는 0.8~1.4 kg 정도 감소한 데 비하여 위약군에서는 반대로 0.1 kg 증가한 것으로 나타났다.

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 두 번째 논문은 Ratner 등에 의하여 미국에서만 실시되었으며 동원된 환자수는 538명이고 시험기간은 52주이었다.²³⁾ 이 임상시험은 환자를 네 개의 군으로 나누고 한 군에는 위약을, 나머지 군에는 pramlintide를 30 µg 1일 3회, 75 µg 1일 3회 또는 150 µg 1일 3회 피하주사로 투여하였으며 모든 환자는 그동안 사용해오던 인슐린치료를 계속하도록 허용되었다. 시험종료 후 위약군의 당화혈색소치는 0.2% 감소하였지만 시험약 30 µg 1일 3회, 75 µg 1일 3회 및 150 µg 1일 3회 치료받은 시험약군에서의 경우에는 각각 0.3, 0.5, 및 0.6%(p=0.0068) 감소하여 pramlintide가 용량의존적인 약력학적 특성을 나타내는 것이 확인되었다. 시험약군에서의 체중변화는 위약군에서는 1.0 kg 증가하였지만 시험약군에서는 pramlintide의 용량에 따라서 약 0.4~1.3 kg 감소하였다(p<0.01). 그러나 시험약의 용량과 체중감소효과 사이에 있어서 용량의존적인 현상은 발견되지 않았다. Secondary end point로 측정된 당화혈색소치 7% 미만 달성율은 위약군에서는 11.1%이었으며 시험약 30 µg 1일 3회, 75 µg 1일 3회 및 150 µg 1일 3회 치료받은 시험약군에서는 각각 12.7, 13.4 및 19.2%로 나타나 이 부분에서도 pramlintide가 용량의존적인 약력학적 특성을 나타내는 것이 확인되었다. 이 임상시험에서 나타난 부작용은 저혈당현상이 가장 빈번하게 나타나 모든 부작용사례의 70% 이상을 차지하는 것

로 나타났다. 그러나 대부분의 저혈당현상이 가벼운 정도에 그쳤으며 발생율에 있어서 용량의존적인 현상은 발견되지 않았다.

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 세 번째 논문은 Hollander에 의하여 실시된 임상시험으로서 동원된 환자수는 538명이고 시험기간은 52주이었다. 미국에서만 이루어졌다.²⁴⁾ 이 임상시험은 지원자를 네 개의 군으로 나누고 한 군에는 위약을, 나머지 군에는 pramlintide를 60 µg 1일 3회, 90 µg 1일 2회, 120 µg 1일 2회 피하주사로 투여하였으며 모든 환자는 그동안 사용해오던 인슐린치료를 계속하도록 허용되었다. 시험종료 후 위약군의 당화혈색소치는 0.22% 감소하였지만 시험약 90 µg 1일 2회 또는 120 µg 1일 2회 투여받은 경우에는 각각 0.35%(p>0.05)와 0.62%(p<0.05) 감소하여 pramlintide의 약효에 있어서 용량의존성이 있는 것으로 나타났다. 시험약군에서의 체중변화는 pramlintide의 용량에 따라서 약 0.5~1.4 kg 감소하였지만 위약군에서는 반대로 0.7 kg 증가한 것으로 나타났으며 시험약 120 µg 1일 2회 투여받은 군을 제외하면 통계적 유의성은 없었다. 시험기간 중 나타난 부작용은 오심과 두통이 가장 빈번하게 나타났지만 용량의존적인 현상은 발견되지 않았다.

결 론

Pramlintide는 6건의 제3상 임상시험을 통하여 인슐린으로 치료를 받고 있는데도 불구하고 목표혈당치를 달성하지 못하는 제1형 및 제2형의 당뇨병환자에게 인슐린치료에 부가적으로 사용될 경우 용량의존적으로 혈당조절에 상당한 도움을 주는 것으로 밝혀졌다. 그러나 이 약은 부작용으로 저혈당현상과 오심 구도가 매우 빈번하게 나타났기 때문에 우리나라에서 실시될 가교시험에 있어서 이 부분에 관한 평가는 매우 심도있게 실시되어야 할 것으로 사료된다.

또한 외국에서 실시된 6건의 제3상 임상시험에서 환자의 인종 구성비가 모두 백인이 대다수를 차지하고 흑인과 남미인이 약간 명 정도일 뿐 아시아인은 거의 없었던 것으로 드러났다. 우리나라 당뇨병환자는 백인의 경우에 비하여 제1형 및 제2형 당뇨병의 질병역학이 서로 다르며 비만하지 않은데도 불구하고 제2형 당뇨병에 잘 이환되는 등의 특성이 있기 때문에 pramlintide의 효용성이 다를 수 있다. 본 연구결과가 pramlintide의 가교시험의 설계에 필요한 사항들을 모두 해결하지는 못하지만 참고자료는 될 수 있을 것으로 사료되며, 향후 국내에서 실시될 가교시험의 설계는 간소화된 형식이 아닌 약동학시험과 약력학시험을 포함한 제3상 수준의 임상시험으로 진행되어야 할 것으로 여겨진다.

참고문헌

1) Havas, S. and Donner, T. : Tight control of type 1 diabetes:

- recommendations for patients. *Am. Fam. Physician* **74**, 971 (2006).
- 2) Cramer, J. A. : A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* **27**, 1218 (2004).
 - 3) Stumvoll, M., Goldstein, B. J. and van Haefen, T. W. : Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* **365**, 1333 (2005).
 - 4) Vivian, E. M., Olarte, S. V. and Gutierrez, A. M. : Insulin strategies for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* **38**, 1916 (2004).
 - 5) 식품의약품안전청 의약품안전국 : 외국임상자료의 평가, 가교자료 평가 및 가교시험 결정을 위한 가이드라인. 의약 65625-13552 호(2000. 12. 29).
 - 6) Kong, M. F., Stubbs, T. A., King, P., Macdonald, I. A., Lambourne, J. E., Blackshaw, P. E., Perkins, A. C. and Tattersall, R. B. : The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. *Diabetologia* **41**, 577 (1998).
 - 7) Fineman, M., Weyer, C., Maggs, D. G., Strobel, S. and Kolterman, O. G. : The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* **34**, 504 (2002).
 - 8) Chapman, I., Parker, B., Doran, S., Feinle-Bisset, C., Wishart, J., Strobel, S., Wang, Y., Burns, C., Lush, C., Weyer, C. and Horowitz, M. : Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* **48**, 838 (2005).
 - 9) Kong, M. F., King, P., Macdonald, I. A., Stubbs, T. A., Perkins, A. C., Blackshaw, P. E., Moyses, C. and Tattersall, R. B. : Infusion of pramlintide, a human amylin analogue, delays gastric emptying in men with IDDM. *Diabetologia* **40**, 82 (1997).
 - 10) Nyholm, B., Orskov, L., Hove, K. Y., Gravholt, C. H., Moller, N., Alberti, K. G., Moyses, C., Kolterman, O. and Schmitz, O. : The amylin analog pramlintide improves glycemic control and reduces postprandial glucagon concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* **48**, 935 (1999).
 - 11) Fineman, M. S., Koda, J. E., Shen, L. Z., Strobel, S. A., Maggs, D. G., Weyer, C. and Kolterman, O. G. : The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* **51**, 636 (2002).
 - 12) Symlin (pramlintide acetate) injection package insert. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals, Inc. (2005).
 - 13) McQueen J. Pramlintide acetate. *Am. J. Health-Sys. Pharm.* **62**, 2363 (2005).
 - 14) Amylin Pharmaceuticals, Inc. Study 137-125 (An open-label, randomized, four-period cross-over study in normal volunteers of the bioavailability of selected concentrations of pramlintide in two different formulations) filed in NDA 21-332 (2000).
 - 15) Cada, D. J., Levien, T. and Baker, D. E. : Pramlintide acetate. *Hospital Pharmacy* **40**, 599 (2005).
 - 16) Amylin Pharmaceuticals, Inc. Study 137-119 (An open-label, randomized, five-period cross-over study of the pharmacokinetics of subcutaneous pramlintide (AC137) versus placebo plus NPH and regular insulin mixed together and as separate single injections in patients with type 1 diabetes mellitus) filed in NDA 21-332 (2000).
 - 17) Amylin Pharmaceuticals, Inc. Study 137-133 (A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, two-period cross-over study to evaluate the effect of pramlintide on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and norgestrel in healthy female subjects receiving the oral contraceptive, Lo/Ovral) filed in NDA 21-332 (2000).
 - 18) Amylin Pharmaceuticals, Inc. Study 137-134 (A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, two-period cross-over study to determine the effect of pramlintide on the pharmacokinetics of ampicillin in healthy subjects) filed in NDA 21-332 (2000).
 - 19) Fineman, M., Gottlieb, A., Bahner, A., Parker, J., Waite, G. and Kolterman, O. : Pramlintide therapy in addition to insulin in type 1 diabetes on metabolic control after 6 months. *Diabetologia* **42**(suppl 1), Abstract 872 (1999).
 - 20) Whitehouse, F., Kruger, D. F., Fineman, M., Shen, L., Ruggles, J. A., Maggs, D. G., Weyer, C. and Kolterman, O. G. : A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **25**, 724 (2002).
 - 21) Ratner, R. E., Dickey, R., Fineman, M., Maggs, D. G., Shen, L., Strobel, S. A., Weyer, C. and Kolterman, O. G. : Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet. Med.* **21**, 1204 (2004).
 - 22) Gottlieb, A., Fineman, M., Bahner, A., Parker, J., Waite O. and Kolterman, O. : Pramlintide therapy in addition to insulin in type 2 diabetes on metabolic control after 6 months. *Diabetologia* **42**(suppl 1), Abstract 873 (1999).
 - 23) Ratner, R. E., Want, L. L., Fineman, M. S., Velte, M. J., Ruggles, J. A., Gottlieb, A., Weyer, C. and Kolterman, O. G. : Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* **4**, 51 (2002).
 - 24) Hollander, P. A., Levy, P., Fineman, M. S., Maggs, D. G., Shen, L. Z., Strobel, S. A., Weyer, C. and Kolterman, O. G. : Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* **26**, 784 (2003).