

제2형 당뇨병 환자 치료에 있어서 GLIMEPIRIDE와 GLICLAZIDE의 유효성 및 안전성 비교, 평가를 위한 다기관 공동 제3상 임상시험

서울중앙병원 내과¹, 중앙대학교부속 용산병원 내과², 가톨릭대학부속 강남성모병원 내과³, 삼성서울병원 내과⁴, 연세대학교부속 세브란스병원 내과⁵, 연세대학교부속 영동세브란스병원 내과⁶, 고려대학교부속 안암병원 내과⁷, 고려대학교부속 구로병원 내과⁸, 경희의료원 내과⁹, 아주대학교부속병원 내과¹⁰, 서울대학교병원 내과¹¹, 중앙대학교부속 필동병원 내과¹²

홍성관¹, 이기업¹, 오연상², 손호영³, 김광원⁴, 이현철⁵, 김경래⁶, 최동섭⁷, 박이병⁸, 김영설⁹, 이관우¹⁰, 이홍규¹¹, 신순현¹²

서 론

제2형 당뇨병은 췌장 베타세포의 인슐린 분비 이상과 말초조직 또는 간에서의 인슐린저항성이 복합적으로 작용하여 발병하는데, 질병양상도 다양하고, 치료 방법 또한 간단하지 않다. 식사요법, 운동요법만으로 혈당 조절이 어려운 제2형 당뇨병 환자에게 흔히 경구 혈당강하제가 사용되며, 현재 사용되는 약물에는 기전에 따라 ① 췌장의 인슐린분비를 자극하는 약물(설폰요소제), ② 인슐린감수성을 증가시키고 당 생성을 억제시키는 약물(바이구아나이드, thiazolidinedione 제제 등), ③ 당질 흡수를 지연시키는 약물 등이 있다¹⁾.

설폰요소제는 1950년대에 사용되기 시작한 이후 제2형 당뇨병 조절에 있어 1차 선택약물로 사용되어 왔으며, 현재 다양한 설폰요소제가 도입되어 혈당강하제로 사용되고 있으나, 한편으로는 저혈당, 체중 증가 등의 부작용도 나타나고 있다²⁻⁴⁾. Glimpiride (HOE490, Amaryl[®])는 새로이 개발된 설폰요소제로서⁵⁾ 기존 설폰요소제와 비교할 때 췌장 β-세포에서의 결합부위가 다르고, 수용체와 상호작용하는 시간이 짧으면서도 효과는 길며, 체장의 효과가 강하다고 보고되었다^{6,7)}. 이후 시행된 제2, 3상 임상시험에서는 낮은 용량에서도

효과적인 혈당강하를 보였고, 다른 설폰요소제에 비해 저혈당 빈도수가 적었으며, 혈액내 인슐린 농도의 증가가 적었다⁸⁻¹⁰⁾.

한편 서양인을 대상으로 시행한 glimepiride 임상 연구는 많으며, 미국, 스웨덴, 네덜란드, 스위스, 덴마크 등에서는 이미 허가되어 시판 중이나, 동양인을 대상으로 한 임상 연구로는 일본인에서 임상 1상, 2상 시험보고가 1예 있을 뿐이며⁵⁾, 제3상 임상시험은 아직 없는 상태이다. 이에 연구자들은 한국인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 gliclazide와 공개형 비교임상시험을 시행하여 glimepiride의 유효성과 안정성을 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

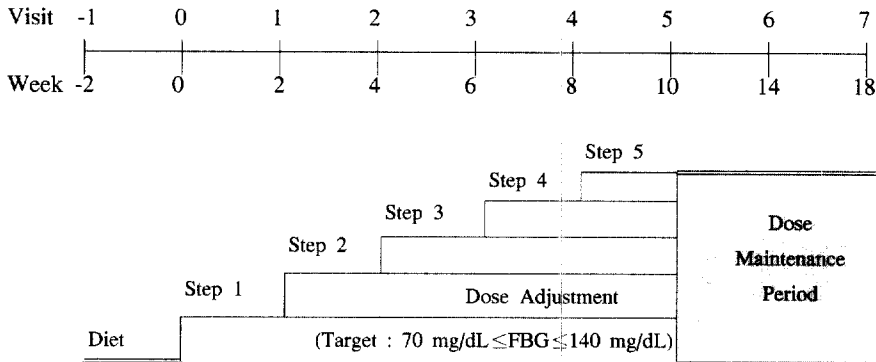
본 연구는 12개 의과대학부속병원 내과에서 실시되었으며, 제2형 당뇨병으로 진단받은 신규 환자가거나 이전에 제2형 당뇨병으로 진단 받았으나 경구용 혈당강하제나 인슐린 요법을 받은 경험이 없는 환자, 또는 이전에 진단받았으나 지난 3개월 동안 경구용 혈당강하제나 인슐린 등 당뇨병 치료약물을 투약받지 않은 환자를 대상으로 하였고, 이중 30세 이상 70세 이하의 환자로서 최초 방문시 공복시 혈당치 (FBG)가 7.8 mmol/L 이상인 환자로서, 2주간의 식사요법 이후 7.8

접수일자: 1998년 10월 19일
통과일자: 1999년 1월 12일
책임저자: 신순현, 중앙대부속 필동병원 내과

mmol/L 이상 13.9 mmol/L 이하로서 혈당조절이 되지 않았으며 체질량지수가 30 kg/m² 이하인 환자를 연구대상환자로 선정하였다. 당뇨병성 혼수 환자, 급성 감염질환 환자, 중대한 수술을 요하거나 심각한 외상이 있는 환자, 심근경색증 환자, 약물 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장관계 질환 환자, 임신부와 수유부, 설폰요소제제에 과민반응 병력이 있는 환자, 혈액이나 조혈계 질환이 있는 환자, 시험 시작 전 4주 이내에 다른 임상시험용 약물을 복용한 환자, 치명적인 질환이 진행중인 환자, 약물 및 알코올 남용의 기왕력이 있는 환자, 간기능부전 환자, 신기능부전 환자는 본 시험의 대상에서 제외하였다.

2. 방법

이상 선정기준에 적합한 환자에 대해 자세한 문진을 실시하였고, 진찰과 함께 임상실험실 검사를 실시한 후 최소 2주간의 식사요법을 실시하였다. 대상환자에게는 식사요법을 실시하기 이전에 본 시험의 성격, 범위, 가능한 결과에 대해 설명한 후 시험참가에 대한 서면동의를 받았다. 2주간의 식사요법 실시 후 기초방문(제0 방문)에서 환자선정기준에 적합한 환자를 대상으로 적절한 정보 내역을 자세히 기록하였다. 시험에 참가한 환자는 환자번호에 명시된 무작위 배정코드에 의해 glimepiride 또는 gliclazide 중 한 가지를 배



Visit Weeks	Screening		visit 1	visit 2	visit 3	visit 4	visit 5	visit 6	visit 7	
	week -2	week 0	week 2	week 4	week 6	week 8	week 10	week 14	week 18	
Procedure	Diet		Dose adjustment period					Dose maintenance period		
Patient selection	✓	✓								
Physical examination	✓	✓							✓	
Vital sign	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
FBS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
EKG		✓								
Random assignment		✓								
Laboratory test		✓							✓	
Prescription		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Medical record	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Side effects evaluation		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

Fig. 1. Study design

정받았다. 생명징후, 유효성 평가변수, 임상실험실 검사 등의 기초평가를 마친 환자는 그 다음날부터 투약을 시작하였다. 환자는 매 방문마다 무작위 배정받은 약물을 다음과 같이 용량결정 단계에 따라 적절한 수량의 약물만큼 블리스터 포장의 형태로 투여받았으며, 투약 기간 중 시험약물 이외의 다른 당뇨병 치료제나, 설폰요소제의 혈당강화 작용을 저해할 가능성이 있는 약물(이노제, 부신피질호르몬, 베타길항제 등) 사용은 금지시켰다. 시험 약물은 각각 저용량(glimepiride 1 mg 혹은 2 mg, gliclazide 40 mg 혹은 80 mg)부터 투약을 시작하였다. 용량은 단계별로 증량하였고(glimepiride군에서는 1-2-3-4-6 mg 또는 2-3-4-6 mg, gliclazide군에서는 40-80-120-160-240 mg 또는 80-120-160-240 mg), 제10주(제5 방문)까지 용량을 조절하였는데(Fig. 1), glimepiride군은 모든 용량에서 1회 투약으로, gliclazide군은 80 mg 이상 사용 시 2회 분할 투여하였으며, 유효성 평가를 위하여 공복 혈당, HbA_{1c}, 공복 인슐린, C-펩타이드, 식후 2시간 혈당, 체중을 측정하였다. 임상적으로 중대한 저혈당증이 발생하거나, 공복 혈당치가 3.9 mmol/L 미만이 1주에 2회 이상 관찰될 때, 운동 및 식사요법에 중대한 변화가 있을 경우, 연구자의 판단에 따라 용량을 감량할 수 있게 하였으며, 이 경우 그 이유를 증례기록서에 명시하도록 하였다. 용량결정 단계에서 공복시 혈당치를 3.9~7.8 mmol/L로 조절한 용량을 시험기간이 끝날 때까지 8 주간의 용량유지 기간동안 투약하였다. 용량유지 기간 동안에는 공복시 혈당치가 7.8 mmol/L 이상이 되더라도 임상시험담당자의 판단에 따라 특별한 일이 없는 경우에는 동일용량으로 전용량유지기간 동안 계속하도록 하였다. 그러나 최대 용량으로도 공복시 혈당치가 10 mmol/L를 초과할 때는 치료실패로 간주하고 투약을 중지하도록 하였다. 최종평가를 위해서 마지막 투여용량은 최소 4주간 변경하지 않았고, 임상실험실 검사, 진찰조건, 생명징후를 투약이 종료한 후에 재차 시행하였다. 시험약물 투약을 시작한 이후 비정상적 임상실험실 검사치가 관찰될 경우 1~2주 동안 투약을 중단하여 정상 또는 시험시작 전 상태로 회복됨을 확인하였다. 약물투여 이후부터 투여 종료 후 14일 이내 까지 발생한 모든 부작용들은 부작용(adverse event)

으로 기록하였고 투여 종료 후 14일 이상 경과한 후에 나타난 부작용이라도 시험약물에 기인한 것이라 판단된 경우에는 기록, 보고하였다.

3. 통계 분석

본 임상시험에서는 시험약물 및 대조약물의 유효성을 판단하기 위해 공복 및 식후 2시간 혈당치, HbA_{1c}, 공복 혈청 insulin 및 C-펩타이드, 그리고 체중을 측정하였다. 이들 유효성 평가변수들에 대하여 Cochran-Mantel-Haenszel test와 분산분석을 실시하였고, 유의 수준 5%로 유의성을 검정하였다.

1차 유효성 평가변수는 공복시 혈당치가 3.9~7.8 mmol/L로 조절된 환자의 비율로서, 약물 투여후 공복시 혈당치가 3.9~7.8 mmol/L로 조절된 환자를 시험약물에 의한 “조절성공”으로 판단하였고, 공복시 혈당치가 3.9 mmol/L미만이거나 7.8 mmol/L을 초과하는 환자는 “조절실패”로 판단하였다. 용량결정기간에 중도 탈락되어 약물 투여 후 공복시 혈당치의 자료가 결측된 경우는 “판정불능”으로 평가하였고, 용량유지기간에서 중도 탈락한 경우에는 가장 마지막으로 측정된 평가변수를 최종 평가변수로 판단하였다.

2차 유효성 평가변수들은 HbA_{1c}의 변화, 공복시 및 식후 혈당의 변화, 공복 인슐린의 변화, 공복 C-펩타이드의 변화, 체중의 변화이었는데 이들 역시 1차 유효성 평가변수와 마찬가지로 임상시험 실시기간별로 약간의 차이를 보이고 있으며, 따라서 이를 감안한 일반 선형모형을 이용하여 분석하였다. 한편 평가변수의 기초 상태값이 두 약물투여군간에 차이를 보이거나 평가변수와 선형관계가 나타나는 경우 평가변수의 기초상태를 포함시킨 일반선형모형을 이용하여 두 약물투여군의 차이를 검정하였다.

안전성 평가를 위하여 두 약물투여군간의 부작용 발생률이 차이가 있는 지에 대하여 Fisher's exact 방법으로 유의성을 검정하였고 임상실험실 검사치의 경우에는 약물투여 후 각 항목의 정상범위를 벗어나거나 동시에 사전에 설정한 기준변화치를 초과하여 증가 또는 감소한 환자의 비율에 차이가 있는지에 대하여 Fisher's exact test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

한편, 본 임상시험의 높은 중도 탈락률로 인하여 공

복혈당, 당화혈색소, 식후 2시간 혈당, C-펩타이드, 인슐린, 체중에 대하여 처리의향 (Intention-To-Treat, ITT) 분석을 하였고, 중요한 유효성 평가변수에 대하여 추가적으로 PP (Per-Protocol) 분석을 하였다.

결 과

1. 환자의 기초자료

1996년 11월부터 1998년 2월까지 12개 임상시험 실시기관의 내분비내과에 내원하여 무작위배정을 부여받은 270명 중 실제 262명이 시험약물을 투여받았고

Table 1. Patient Characteristics at Randomization

	Glimepiride	Gliclazide	p-value
n	135	135	
male	75(55.6%)	83(61.5%)	0.32*
female	60(44.4%)	52(38.5%)	
Age (years)	51.4±8.6	51.9±9.3	0.66**
Weight (kg)	65.3±9.1	64.9±10.0	0.74**
Height (cm)	163.0±8.5	163.8±8.0	0.40**

Data are mean±SD or n(%)

* Chi-square test, ** unpaired-t test

(glimepiride군 : 133명, gliclazide군 : 129명), 무작위 배정을 받은 환자에 대하여 두 군간의 성별, 연령, 체중 및 신장에 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 또한 중도 탈락이나 임상시험계획서의 위배없이 임상시험을 종료한 환자는 160명이었는데 (Fig. 2), 임상시험을 종료한 160명과 중도탈락한 102명 사이에 두 투여약물군 모두에서 유의한 임상지표 차이가 없었다 (Table 2).

2. 약물 유효성

ITT 대상분석에서, “조절성공”한 환자의 비율은 glimepiride군에서 54.9%, gliclazide군에서 49.6%이었으며, 두 약물투여군간의 비교 결과 p=0.34로 두 약물투여군간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다. PP 대상분석의 경우에도 “조절성공”한 환자의 비율은 glimepiride 군과 gliclazide 군에서 각각 66.3%와 64.9%의 결과를 보였으며 p=0.81로 두 약물투여군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

2차 유효성 평가변수들 중 HbA_{1c}는 glimepiride 군에서 평균 1.68% 감소하였고 gliclazide 군에서 평균 1.88% 감소하였으며, 두 약물치료군간에 유의한 차이를 발견할 수는 없었다 (p=0.57). 치료후 평균 공복 인슐린치는 glimepiride 군에서 8.39 μU/mL이었고

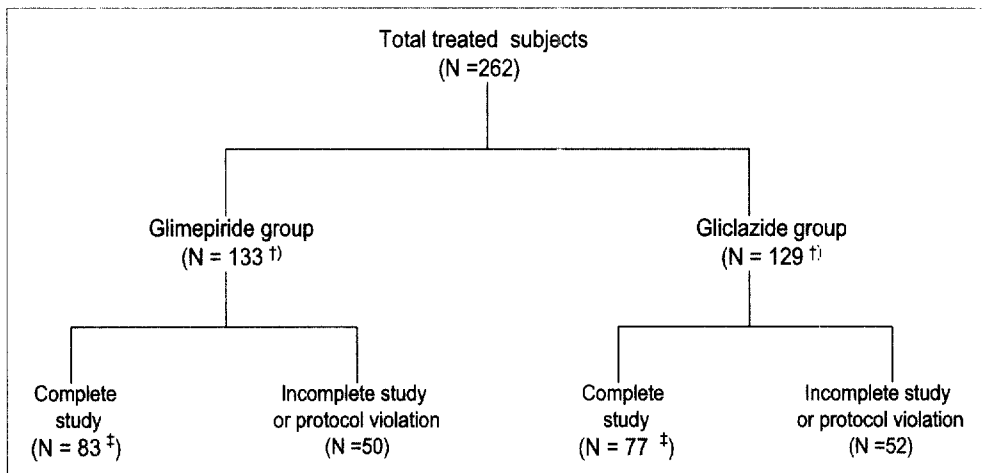


Fig. 2. Proportion of study subjects.

†: Subjects for ITT analysis

‡: Subjects for PP analysis

Table 2. Baseline Characteristics of Study Subjects

	Glimepiride		Gliclazide	
	Completed	Dropped out or violated protocol	Completed	Dropped out or violated protocol
n	83	50	77	52
Age (years)	49.1±15.3	51.0±7.9	52.1±8.5	43.4±22.4
Weight (kg)	65.0±8.7	65.6±9.5	64.2±9.5	65.3±10.7
FBS (mmol/L)	10.3±1.6	10.2±2.2	10.3±1.6	10.3±2.0
PP2 (mmol/L)	16.0±3.9	15.9±5.2	15.9±4.1	16.9±4.5
HbA _{1c} (%)	8.68±1.49	8.51±1.19	8.73±1.39	8.75±1.22
Insulin (pmol/L)	43.8±28.7	51.1±25.5	53.4±44.8	50.3±27.8
C-peptide (nmol/L)	0.69±0.38	0.68±0.49	0.71±0.39	0.69±0.32

Data are mean±SD or n.

Table 3. Effect of 2 Drugs on Fasting Blood Glucose (FBG)

FBG Control	Glimepiride Group n/N (%)	Gliclazide Group n/N (%)	p-value*
ITT			
Success	73/133 (54.9)	64/129 (49.6)	0.34
Failure	43/133 (32.3)	34/129 (26.4)	
Undetermined	17/133 (12.8)	31/129 (24.0)	
PP			
Success	55/83 (66.3)	50/77 (64.9)	0.81
Failure	28/83 (33.7)	27/77 (35.1)	

* Cochran-Mantel-Haenszel test, ITT: Intention-To-Treat, PP:Per Protocol

gliclazide 군에서 9.25 μ U/mL 이었다. 치료 후 glimepiride 군에서 평균 0.72 μ U/mL 증가하였고 gliclazide 군에서는 평균 0.60 μ U/mL 증가하였으며, 인슐린치의 변화나 치료 후 인슐린치 모두 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다 ($p>0.05$). 체중은 glimepiride 군에서 0.6 kg 증가하였고 gliclazide 군에서는 1.0 kg 증가하였으나, 두 약물투여군에서 유의한 차이는 보이지 않았다 ($p=0.23$). 기타 2차 유효성 평가변수인 공복 및 식후 혈당 변화와 공복 C-펩타이드 변화에 있어서도 두 약물투여군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다 ($p>0.05$, Table 4).

3. 안전성

시험약물이나 대조약물을 한 번이라도 투여 받고

이 후 적어도 한 번 이상 임상시험실시기관을 방문하여 부작용이나 생명징후 또는 임상실험실검사치 변화 등의 안전성자료를 평가할 수 있는 환자를 안전성 평가대상으로 하였다. Glimepiride군에서는 총 131명의 대상자 중 21명 (16.0%)에서 부작용이 발생하였고, gliclazide 군에서는 총 112명의 대상자 중 18명 (16.1%)에서 부작용이 발생하여 두 약물치료군간의 부작용 발생률의 유의한 차이는 없었다 ($p=1.00$, Table 5). glimepiride 군과 gliclazide 군 모두에서 저혈당증세가 가장 많이 발생하였는데, 저혈당증세는 glimepiride 군에서는 5명(3.8%)이 발생하였고, gliclazide 군에서는 8명(7.1%)이 발생하여, 두 약물투여군간의 유의한 차이는 없었다 ($p=0.27$).

Table 4. Evaluation of Secondary Efficacy Variables

variables		Glimepiride	Gliclazide	p-value*
HbA _{1c} (%)	n	104	90	
	baseline	8.61±1.42	8.65±1.37	
	endpoint	6.93±1.10	6.77±1.05	
	change	-1.68±1.46	-1.88±1.30	
	change (LSMean) p-value**	-1.68 0.0001	-1.76 0.0001	0.57
Fasting Blood Glucose (mmol/L)	n	115	97	
	baseline	10.3±1.8	10.2±1.7	
	endpoint	7.7±1.7	7.3±1.8	
	change	-2.6±2.0	-2.9±2.1	
	change (LSMean) p-value**	-2.54 0.0001	-2.94 0.0001	0.09
Postprandial 2h Glucose (mmol/L)	n	99	86	
	baseline	15.8±4.0	16.0±4.4	
	endpoint	10.9±3.5	11.1±3.8	
	change	-4.9±4.5	-5.0±5.1	
	change (LSMean) p-value**	-5.03 0.0001	-5.05 0.0001	0.96
C-peptide (nmol/L)	n	105	89	
	baseline	0.67±0.35	0.71±0.38	
	endpoint	0.76±0.47	0.78±0.33	
	change	-0.09±0.52	-0.07±0.43	
	change (LSMean) p-value**	0.06 0.12	0.05 0.23	0.87
Insulin (pmol/L)	n	103	88	
	baseline	46±28	52±42	
	endpoint	50±31	56±37	
	change	-4±33	-4±41	
	change (LSMean) p-value**	3.7 0.22	6.0 0.07	0.58
Weight (kg)	n	103	84	
	baseline	64.9±8.2	64.0±9.0	
	endpoint	65.6±8.4	65.0±9.7	
	change	-0.6±1.9	-1.0±2.3	
	change (LSMean) p-value**	0.6 0.001	1.0 0.0001	0.23

Data are mean±SD, or n.

* Linear model, glimepiride vs. gliclazide

** p-value for H₀ : LSMEAN=0, endpoint vs. baseline

고 찰

LPCA (Last evaluation Predefined Change Abnormal)란 약물투여 후 마지막 시점의 임상실험실검사치에서 정상범위를 벗어남과 동시에 사전에 설정된 기준 변화량을 초과하여 증가 또는 감소한 경우를 말한다. 두 약물투여군간에 모든 임상실험실 검사치 항목에서 기준 변화량을 벗어난 환자의 수는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$, Table 6).

본 연구는 새로운 설폰요소제 glimepiride에 대한 제3상 임상시험으로서, 한국인 제2형 당뇨병 환자의 대사조절에 있어 glimepiride와 국내에서 사용되고 있는 대표적 설폰요소제 gliclazide와의 유효성, 안정성을 비교 평가하기 위한 공개형, 무작위배정, 다기관 공동 임상연구 결과이다. 본 연구에서 glimepiride와 gliclazide 사용군간에 공복 혈당, 식후 2시간 혈당, 당화 혈색소 모두에서 차이가 없었으며, 이들 수치의 변화 값(연구 종료시점 값 - 연구 시작시점 값)에도 모두 유의한 차이가 없었다. 한편 공복혈당 조절성공률도 ITT와 PP 대상 분석 모두에서 차이가 없었는데, 공복혈당 조절실패율 35% 정도는 일반적으로 알려진 일차적 경구혈당강하제 실패율과 유사한 값이다. 한편 자료를 제시하지는 않았지만 각 약물 사용군간에 공복혈당 조절 성공 대상과 실패 대상군 자료를 비교 분석하였을 때에도 차이가 없어 혈당강하능이 특정 대상군에 더욱 효과적으로 나타나지는 않는 것으로 생각되

Table 5. Frequency of Side Effects

	Glimepiride	Gliclazide	p-value*
All	21/131 (16.0%)	18/112 (16.1%)	1.00
Hypoglycemia	5/131 (3.8%)	8/112 (7.1%)	0.27
GI tract	5/131 (3.8%)	5/112 (4.5%)	1.00
Others	11/131 (8.4%)	8/112 (7.1%)	0.27

* Fisher's exact test

Table 6. Analysis of LPCAs for each laboratory measurements

Measurements / ↑ or ↓	Glimepiride n/N (%)	Gliclazide n/N (%)	p-value*
Hemoglobin / ↓	1/106 (0.9)	0/91 (0.0)	1.000
WBC count / ↑	0/106 (0.0)	1/91 (1.1)	0.67
WBC count / ↓	2/106 (1.9)	2/91 (2.2)	
Serum creatinine / ↑	0/104 (0.0)	1/92 (1.1)	0.47
Serum urea(BUN) / ↑	2/104 (1.9)	0/89 (0.0)	0.50
Total bilirubin / ↑	1/102 (1.0)	1/87 (1.1)	1.00
Total bilirubin / ↓	1/102 (1.0)	1/87 (1.1)	
AST(SGOT) / ↑	1/106 (0.9)	4/92 (4.3)	0.19
ALT(SGPT) / ↑	1/105 (1.0)	5/92 (5.4)	0.10
Triglyceride / ↑	1/105 (1.0)	1/91 (1.1)	0.60
Triglyceride / ↓	0/105 (0.0)	1/91 (1.1)	
Total cholesterol / ↑	0/105 (0.0)	1/90 (1.1)	0.21
Total cholesterol / ↓	0/105 (0.0)	1/90 (1.1)	
HDL / ↑	1/102 (1.0)	0/89 (0.0)	1.00
Uric acid / ↑	2/102 (2.0)	1/91 (1.1)	1.00

* Fisher's exact test, LPCA:Last evaluation Predefined Change Abnormal

있다. 인슐린, 체중의 증가 정도는 상대적으로 gliclazide에서 좀 더 높은 경향을 보였지만 통계적 차이는 없어 이전의 연구보고들⁸⁻¹⁰⁾과는 차이가 있었는데, 이와 같은 연구는 대상환자의 특성(비만도 등), 대상환자 수 등의 차이에 기인하는 것으로 추정된다. 이전의 연구^{9,10)}에 의하면 glimepiride 치료군에서 다른 설폰요소제 치료군에 비해 저혈당이 덜 발생한다고 하였다. 본 연구에서도 저혈당 발생 빈도는 glimepiride 군에서 낮은 빈도를 보이는 경향을 보였지만 통계적 차이는 없었다. 한편 위장관장애나 피부, 심혈관 계통, 신경 등의 부작용 빈도에서도 양군간에 차이는 없었으며, LCPA 분석에서도 유의한 차이는 없었다. 한편 UDGP 연구 결과에서 설폰요소제 사용이 심혈관계에 나쁜 영향을 미칠 수 있다고 보고한 바 있으며¹²⁾, 동물 실험에서 설폰요소제 중 한 가지인 glibenclamide 사용이 심근 경색 범위를 증가시킬 수 있다는 보고¹³⁾도 있어 설폰요소제 사용이 심혈관계에 미치는 영향에 대해서 많은 논란이 있어왔다. 동물실험에서 기존 설폰요소제보다 glimepiride가 관상동맥 혈류장애를 상대적으로 감소시킨다는 보고나¹⁴⁾, glimepiride가 심근에서 포도당 수송체 표현을 증가시킨다는 보고¹⁵⁾들은 glimepiride의 긍정적인 체장의 효과를 시사하고 있다. 본 연구의 연구대상이나 구성상 이들 효과를 직접적으로 확인할 수는 없었으나 향후 실험동물에서 관찰된 효과가 인체 장기에서도 나타나는 지에 대해서는 지속적인 연구가 필요하다.

이전의 연구에서 glimepiride는 다른 설폰요소제에 비해 저용량에서도 혈당 강하효과가 나타나고, 작용 시작시간이 빠름에도 불구하고 작용기간은 길고, 저혈당 빈도는 적다고 보고되었다^{6,7)}. 본 연구에서도 glimepiride는 상대적으로 저용량에서 gliclazide와 비슷한 혈당강하를 나타내었으며, glimepiride의 용량을 증가시킬 때에도 계속 1회 투여를 유지할 수 있었던 것은 상대적으로 작용시간이 긴 것에 기인하였던 것으로 생각된다. 비슷한 혈당강하 효과에 비해 glimepiride군에서 상대적으로 인슐린, 체중 증가가 낮은 경향을 보인 것은 체장의 효과가 있음을 추정하게 하나 대상 환자수가 충분치 않아 통계적 유의성은 보이지 않았는데, 이에 대해서는 추후 더 연구가 필요할

것으로 생각된다.

결론적으로 한국인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 glimepiride 효과 연구에서 혈당강하능, 인슐린분비, 저혈당 등을 포함한 부작용 면에서 gliclazide와 비슷한 결과를 나타냈다. Glimepiride는 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절에 비교적 안전하게 효과적으로 사용될 수 있을 것이며, 하루 1회 투약으로 다른 약물과 유사한 작용을 얻을 수 있다는 점에서 환자의 순응도를 개선시킬 수 있을 것으로 기대되었다.

요 약

1) 연구 배경

서양인을 대상으로 시행한 glimepiride 임상 연구는 많으나, 동양인을 대상으로 한 임상 연구는 매우 드물다. 이에 연구자들은 한국인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 gliclazide와 공개형 비교임상시험을 시행하여 glimepiride의 유효성과 안정성을 검증하고자 하였다.

2) 방법

12개 의과대학부속병원 내과를 방문한 환자 중, 공복시 혈당치 (FBG)가 7.5 mmol/L 이상이었던 환자로써, 2주간의 식사요법 이후 7.5 mmol/L 이상 13.8 mmol/L 이하로서 혈당조절이 되지 않았던 262명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 glimepiride이나 gliclazide를 무작위 배정하여 10~18주간 투약하였다. 약물은 각각 저용량(glimepiride 1 mg 혹은 2 mg, gliclazide 40 mg 혹은 80 mg)부터 투약을 시작하여 공복혈당 3.9 mmol/L~7.8mmol/L를 목표로 단계별로 증량하였고, glimepiride 군은 모든 용량에서 1회 투약으로, gliclazide 군은 80 mg 이상 사용 시 2회 분할 투여하였다. 유효성 평가를 위하여 공복 및 식후 혈당, 당화혈색소, 인슐린, C-펩타이드, 체중을 측정하였고, 안전성 검사를 위하여 부작용, 저혈당 증세 발생 빈도 및 임상평가를 기록하였고, 임상실험실 검사를 시행하였다.

3) 결과

262명의 약물투여자 중 160명이 18주간의 임상시

험을 완료하였다. 공복 혈당이 3.9~7.8 mmol/L로 조절된 조절성공률이 gliclazide 군과 gliclazide 군에서 각각 66.3%와 64.9%로 차이가 없었다.

두 군간에 치료 전과 치료 후 공복시 및 식후 혈당, HbA_{1c}, C-펩타이드 및 인슐린 농도의 변화에 유의한 차이가 없었다.

저혈당 빈도 및 다른 부작용 빈도, 임상검사실 검사 등의 안정성에서도 양군간에 차이는 없었다.

4) 결론

Glimepiride는 혈당강하능, 인슐린 분비, 저혈당 등을 포함한 부작용 면에서 gliclazide와 비슷한 결과를 나타냈다. Glimepiride는 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절에 비교적 안전하게 효과적으로 사용될 수 있을 것이며, 하루 1회 투약으로 다른 약물과 유사한 작용을 얻을 수 있다는 점에서 환자의 순응도를 개선시킬 수 있을 것으로 기대되었다.

감사의 글

본 연구는 다음 연구자들의 적극적인 참여로 이루어졌음을 밝히며 감사드립니다.

가톨릭대학교부속 강남성모병원 내과 차봉연, 장상아; 삼성서울병원 내과 이문규, 김경아; 연세대학교부속 세브란스병원 내과 송영득, 차봉수; 연세대학교부속 영동세브란스병원 내과 남수연; 고려대학교부속 안암병원 내과 김난희; 경희의료원 내과 최영길, 양인명; 서울중앙병원 내과 김홍규; 서울대학교병원 내과 김성연, 신찬수; 아주대학교부속병원 내과 김현만, 정윤석, 신영구, 이성근, 이성규; 한독약품 의학실 이일섭, 정갑도, 오세중, 한은경

= Abstract =

Efficacy and Safety of Glimepiride: A Novel Sulfonylurea Drug Compared with Gliclazide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: an Open, Randomized Comparative Multi-Center Clinical Study

Sung-Kwan Hong¹, Ki-Up Lee¹,
Yeon Sang Oh², Ho Young Son³,
Kwang Won Kim⁴, Hyun Chul Lee⁵,
Kyung Rae Kim⁵, Dong Seop Choi⁶,
Je Byung Park⁶, Young Seol Kim⁷,
Kwan Woo Lee⁸, Hong Kyu Lee⁹,
and Soon Hyun Shin²

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Ulsan University¹, Chung-Ang University²,
Catholic University³, Sungkyunkwan University⁴,
Yonsei University⁵, Korea University⁶,
Kyung Hee University⁷, Ajou University⁸,
Seoul National University⁹

Background: Glimepiride (HOE490, Amaryl[®]) is a new, third generation sulfonylurea, which binds to a different protein of the sulfonylurea receptor than other sulfonylureas. Although there have been many studies proving the efficacy of glimepiride on Caucasian diabetic patients, only a few studies are available on Asian diabetic patients. We performed an open, randomized, comparative multicenter clinical trial to assess the efficacy and safety of glimepiride in Korean type 2 diabetic patients.

Method: We recruited 262 type 2 diabetic patients at 12 different university hospitals whose blood glucose was not controlled effectively with diet alone. Patients were randomized to 1~2mg glimepiride or 40~80mg gliclazide depending on the fasting blood glucose level. Doses were increased stepwise, up to 8mg for glimepiride (once-daily) and 320mg for gliclazide (>80 mg as divided dose)

respectively, until metabolic control (fasting blood glucose < 7.9 mmol/L) or maximum dose was achieved. The quality of metabolic control was assessed by fasting blood glucose and HbA_{1c} as primary variables. Insulin, C-peptide and weight were monitored as secondary variables. Safety was assessed by obtaining patient history and laboratory values of relevant variables.

Results: Of the 262 patients randomized to treatment, 160 (61%) patients completed the 18-week study. The rate of successful blood glucose control (3.9<FBG<7.8 mmol/L) was not statistically different. The changes of secondary parameters, such as fasting blood glucose, postprandial 2h glucose, HbA_{1c}, fasting serum insulin, fasting serum C-peptide were not significantly different between the two groups.

The side effects of the two drugs including hypoglycemia frequency, biochemical laboratory variables were also not different between the groups.

Conclusion: The efficacy and safety of glimepiride was equivalent to gliclazide for the Korean type 2 diabetic patients. Glimepiride can be used effectively and safely for the control of hyperglycemia in diabetic patients. As glimepiride was equally effective with single dose, it was expected that this drug may improve patients' compliance.

Key Words: Glimepiride, Gliclazide, Efficacy, Safety, Korean, Type 2 Diabetes Mellitus

참 고 문 헌

1. Williams G: *Management of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet* 343:95-100, 1994
2. Group LC, Rathersizer K, Luzi L, Melander A, Simonson DC, Petrides A, Bonadonna RC, Widen E, DeFronzo RA: *Effects of sulfonylurea on glucose stimulated insulin secretion in healthy and non-insulin dependent diabetes subjects: a dose-response study. Acta Diabetol* 28:162-168, 1991
3. Marchetti P, Navalesi R: *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of oral hypoglycemic agents. An update. Clin Pharmacokinet* 16:100-128, 1989
4. Haupt E, Laube F, Schoffling K: *Secondary failures in modern therapy of diabetes mellitus with blood glucose lowering sulfonylureas. Med Klin* 72:1529-1536, 1977
5. Schneider J: *An overview of the safety and tolerance of glimepiride. Hormon Metab Res* 28:413-418, 1996
6. Muller G, Satoh Y, Geisen K: *Extrapancreatic effects of sulfonylureas-a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. Diabetes Res Clin Pract* 28(Suppl.):S115-S137, 1995
7. Kramer W, Muller G, Geisen K: *Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at b-cells. Hormon Metab Res* 28:464-468, 1996
8. Muller G, Geisen K: *Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. Hormon Metab Res* 28:469-487, 1996
9. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schuler E, Rosskamp R: *Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): A double-blind comparison with glibenclamide. Hormon Metab Res* 28:419-425, 1996
10. Harrower ADB: *Comparison of diabetic control in type II(non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulfonylureas. Curr Med Res Opin* 9:676-680, 1985

11. Schneider J: *An overview of the safety and tolerance of glimepiride. Hormon Metab Res* 28:413-8, 1996
12. University Group Diabetes Program: *A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus: II. Mortality results. Diabetes* 19(Suppl. 2):785-830, 1970
13. Thornton JC, Thornton CS, Sterling DL, Downey JM: *Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but dose not prevent preconditioning in rabbit hearts. Circ Res* 72:44-49, 1993
14. Geisen K, Vegh Agnes, Krause E, Papp JG: *Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. Horm Metab Res* 28:496-507, 1996
15. Eckel J: *Direct effects of glimepiride on protein expression of cardiac glucose transporters. Horm Metab Res* 28:508-511, 1996