

## 제2형 당뇨병환자에서 글리메피리드와 메트포르민 복합제 대 자유병합요법의 유효성 및 안전성 비교: 다기관 제3상 임상시험

가톨릭대학교 강남성모병원, 계명대학교 동산의료원<sup>1</sup>, 고려대학교 구로병원<sup>2</sup>, 고려대학교 안암병원<sup>3</sup>, 서울대학교병원<sup>4</sup>  
가톨릭대학교 성빈센트병원<sup>5</sup>, 아주대학교병원<sup>6</sup>, 연세대학교 세브란스병원<sup>7</sup>, 연세대학교 영동세브란스병원<sup>8</sup>  
영남대학교 의료원<sup>9</sup>, 원주기독병원<sup>10</sup>, 인하대학교병원<sup>11</sup>, 전북대학교병원<sup>12</sup>, 부산대학교병원<sup>13</sup>, 한독약품<sup>14</sup>

이승환 · 이인규<sup>1</sup> · 백세현<sup>2</sup> · 최동섭<sup>3</sup> · 박경수<sup>4</sup> · 송기호<sup>5</sup> · 이관우<sup>6</sup> · 차봉수<sup>7</sup> · 안철우<sup>8</sup>  
이형우<sup>9</sup> · 정춘희<sup>10</sup> · 남문석<sup>11</sup> · 백홍선<sup>12</sup> · 김용기<sup>13</sup> · 임효영<sup>14</sup> · 손호영

### Comparison of the Efficacy and Safety of Glimepiride/Metformin Fixed Combination Versus Free Combination in Patients with Type 2 Diabetes: Multicenter, Randomized, Controlled Trial

Seung-Hwan Lee, In-Kyu Lee<sup>1</sup>, Sei-Hyun Baik<sup>2</sup>, Dong-Seop Choi<sup>3</sup>, Kyong-Soo Park<sup>4</sup>, Ki-Ho Song<sup>5</sup>  
Kwan-Woo Lee<sup>6</sup>, Bong-Soo Cha<sup>7</sup>, Chul-Woo Ahn<sup>8</sup>, Hyoung-Woo Lee<sup>9</sup>, Choon-Hee Chung<sup>10</sup>,  
Moon-Suk Nam<sup>11</sup>, Hong-Sun Baek<sup>12</sup>, Yong-Ki Kim<sup>13</sup>, Hyo-Young Rhim<sup>14</sup>, Ho-Young Son,  
on behalf of the Amaryl M investigators

*Kangnam St. Mary's hospital, The Catholic University of Korea; Keimyung University Medical Center<sup>1</sup>;  
Korea University Guro Hospital<sup>2</sup>; Korea University Anam Hospital<sup>3</sup>; Seoul National University Hospital<sup>4</sup>;  
St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea<sup>5</sup>; Ajou University Hospital<sup>6</sup>;  
Severance Hospital, Yonsei University<sup>7</sup>; Yongdong Severance Hospital, Yonsei University<sup>8</sup>;  
Yeongnam University Medical Center<sup>9</sup>; Wonju Christian Hospital<sup>10</sup>; Inha University Hospital<sup>11</sup>;  
Chonbuk National University Hospital<sup>12</sup>; Pusan National University Hospital<sup>13</sup>; and Handok Pharmaceuticals Co., LTD.<sup>14</sup>*

#### - Abstract -

**Background:** Failure to manage diabetes mellitus receiving monotherapy increases as the duration of the disease is protracted, and in many cases it becomes inevitable to introduce combined therapies. However, compliance of the patients tends to decrease. We conducted a clinical study to compare the efficacy and safety of preconstituted and fixed combination therapy of glimepiride plus metformin to those of free combination therapy.

**Methods:** Two hundred and thirteen patients with type 2 diabetes who had been diagnosed at least six months ago were randomly assigned either to a fixed group or a free group. The initial dosage was chosen according to the previous treatment history and then adjusted every two weeks following a predefined titration algorithm to meet the target mean fasting glucose levels (140 mg/dL). The medications were given for 16 weeks. The primary endpoint was the change in HbA1c level from baseline to week 16. Various parameters were checked as secondary outcome measures and safety criteria.

**Results:** HbA1c level of the fixed group and the free group decreased by 1.09% and 1.08%, respectively. The 95% CI of the changes' difference between the two groups (-0.21%, +0.19%) was within the predefined equivalence interval (-0.5%, +0.5%). Secondary

outcome measures (the changes of fasting and postprandial plasma glucose level, response rate and compliance) and safety criteria (frequency of hypoglycemia and adverse reactions) were similar between the two groups.

**Conclusion:** Fixed combination of glimepiride/metformin is as effective and safe therapy as free combination in type 2 diabetes patients. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:466~475, 2006)

**Key Words:** Combination, Glimepiride, Metformin, Type 2 diabetes

## 서 론

제2형 당뇨병은 전세계적으로 약 5%의 유병률을 나타내는 가장 흔한 대사성 질환의 하나이며 2025년에는 약 3억 명의 성인이 당뇨병에 이환되어 심각한 사회적, 경제적 문제를 일으킬 것으로 추산되고 있다<sup>1)</sup>. 제2형 당뇨병환자의 주된 병태생리인 인슐린 분비장애와 인슐린저항성은 고혈당을 초래하며 이는 미세혈관 및 대혈관 합병증을 유발하는 중요한 원인이 된다. 엄격한 혈당 조절이 이러한 만성 합병증들의 발생위험을 낮추는데 도움이 된다는 것은 이미 혈당 조절과 합병증 연구 (Diabetes Control and Complication Trial, DCCT)와 영국 전향적 당뇨병 연구 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) 등을 통해 널리 알려진 바 있으나<sup>2,3)</sup> 실제 임상에서는 많은 수의 제2형 당뇨병환자들이 목표치 이하로 혈당을 조절하는데 실패하고 있다. 또한 UKPDS의 분석 결과에 의하면 경구용 혈당 강하제 단독 요법의 실패율은 시간이 갈수록 증가하며, 이에 따라 보다 나은 혈당 조절을 위해서는 타 약물의 병용 투여가 필요하게 된다<sup>4)</sup>. 병용 요법에 있어 적절한 약제의 선택은 환자 개개인의 특성에 따라 달라질 수 있지만 상호 보완적인 효과를 고려하여 서로 다른 기전을 가지는 약제를 병용하는 것이 바람직하다. 이러한 측면에서 설폰요소제와 메트포르민의 병용은 제2형 당뇨병의 두 가지 주요 병기전인 인슐린 분비 장애와 인슐린저항성에 동시에 접근할 수 있는 이상적인 병용 요법이며 이는 이미 많은 임상 시험을 통해 각각의 단독 요법에 비해 효과적이라는 사실이 입증된 바 있다<sup>5-7)</sup>. 그러나 두 가지 이상의 경구용 혈당강하제를 사용할 경우 환자의 순응도가 문제가 되며 이는 결국 혈당 조절 실패의 중요한 원인이 된다. 경구용 혈당강하제의 병용 요법에서 투여 방식에 따른 환자의 순응도를 비교한 한 연구에 따르면 각각을 따로 복용한 피험자군의 순응도는 54%에 머무르는데 비해 복합제를 복용한 피험자군의 순응도는 77%로 나타나 이러한 복합제가 장기간 병용 요법이 요구되는 상당수의 제2형 당뇨병환자에게 실질적인 이득을 줄 수 있음이 입증되었다<sup>8)</sup>. 이에 본 연구자들은 제2형 당뇨병환자에서 글리메피리드와 메트포르민의 병용 요법 시 복합제와 자유병용 요법의 효과 및 안전성을 비교 평가하고자 임상시험을 시행

하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

국내 14개 기관에서 등록된 만 30~75세의 제2형 당뇨병환자로 시험 참가 시점보다 최소 6개월 전에 진단 받은 286 명에 대해 선별 검사를 시행하였다. 시험 참가 전 최소 3개월간 식이요법과 운동만을 시행한 피험자나 과거 또는 현재에 설폰요소제 또는 메트포르민을 단독 혹은 병용으로 투여 받고 있는 피험자 (이 경우 최근 3개월 이내에 글리메피리드 4 mg 또는 동등한 용량의 설폰요소제, 메트포르민 1,700 mg 이하로 병용한 자)를 선정하였다. 선별 검사 시 당화혈색소는 7~10% 사이 (기준에 두 가지 약물을 병용해 온 경우는 9%)이고 체질량지수는 30 kg/m<sup>2</sup> 이하로 자가혈당 측정이 가능하고 식이요법과 운동 요법을 준수할 수 있는 환자가 참여하였다. 시험 참가 전 3개월 이내에 당뇨병성 케톤산증, 고혈당성 고삼투압증후군 등과 같은 급성 대사성 합병증의 과거력이 있었던 자, 현재 인슐린 치료 중이거나 최근 3개월 이내에 7일 이상 인슐린 투여를 받은 자, 시험 참가 전 4주 이내에 설폰요소제나 메트포르민 이외의 경구 혈당 강하제를 복용한 자, 스테로이드를 투여 중인 자는 시험에서 제외되었다. 또한 의미있는 신장질환 (혈청 크레아티닌: 남성 > 1.5 mg/dL, 여성 > 1.4 mg/dL)이나 간질환 (SGOT, SGPT가 정상 상한선의 2배 이상 초과), 기타 시험에 영향을 미칠 것으로 판단되는 심혈관계, 신경계, 위장관 계질환이나 악성 종양이 동반된 피험자나 임신부, 수유부, 약물 또는 알코올 남용력이 있는 자, 글리메피리드 또는 메트포르민에 과민한 자도 탈락되었다. 본 임상시험은 임상시험관리기준 (KGCP)에 따라 진행되었으며 헬싱키 선언문을 준수하였고 모든 피험자에게 동의서를 받았으며 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

### 2. 시험 프로토콜

본 연구는 제2형 당뇨병환자에서 글리메피리드와 메트포르민 병용요법 시 복합제 대 자유병합 요법의 유효성 및 안

전성을 평가하기 위하여 다기관, 무작위 배정, 공개형, 비교 임상 시험으로 진행되었다. 4주간의 선별 검사를 통해 피험자는 복합제와 자유통합요법의 두 군으로 배정되었고 모두 글리메피리드와 메트포르민을 16주간 1일 2회 식전(아침, 저녁)에 경구 투여하였으며 초기 용량은 기초방문 전 복용 하던 경구용 혈당강하제의 용량별로 설정된 초기용량 계획 표 (Table 1)에 따라 결정되었다. 시험약 용량 조절을 위해 매 방문 일주일 전부터 아침 공복혈당과 저녁 식전혈당을 각각 최소한 3회 이상 측정하여 아침 공복혈당의 평균치를 저녁 용량 조절의 기준으로, 저녁 식전혈당의 평균치를 아침 용량 조절의 기준으로 삼았다. 이 수치들이 각각 140 mg/dL 미만으로 유지될 때까지 또는 일일 투여량이 최대 용량 (글리메피리드 8 mg과 메트포르민 2,000 mg)에 이를 때까지 2주 간격으로 용량을 조절하였다. 평균치가 140 mg/dL 이상인 경우 해당 식전의 용량을 글리메피리드 1 mg/메트포르민 250 mg씩 각각 증량하였고 140 mg/dL 미만인 경우에는 그대로 유지하였으며 평균치가 80 mg/dL 미만이거나 두 번 연속 증상이 있는 80 mg/dL 미만의 저혈당 또는 중증의 저혈당이 있는 경우에는 해당 식전의 용량을 글리메피리드 1 mg/메트포르민 250 mg씩 각각 감량하였다. 중증의 저혈당이란 피험자가 다른 사람의 도움을 필요로 하며 동시에 혈당 측정치가 36 mg/dL 미만, 또는 치료 후 즉각적인 회복이 이루어진 경우로 정의하였고 1단계의 초기 용량에서 2회 이상 연속으로 감량이 필요한 피험자는 본 시험에서 탈락되었다.

### 3. 유효성 및 안전성 평가

1차 유효성 평가변수로 기초방문으로부터 종료방문까지의 당화혈색소의 변화 정도를 측정하였다. 2차 유효성 평가 변수로는 공복 및 식후 2시간 혈당의 변화, 종료 방문 시 당화혈색소 및 공복혈당을 기준으로 조절된 피험자의 비율,

약물의 순응도를 측정하였다. 안전성 평가 기준으로 저혈당의 발생 빈도, 이상 반응, 실험실 검사치의 비정상적인 변화, 활력징후 및 신체검사를 살펴보았다.

### 4. 통계분석

중대한 임상시험 계획서 위반을 제외한 전체 집단에 해당하는 모든 피험자를 순응 피험자군 (Per-Protocol, PP)으로 규정하고 일차 유효성 평가변수에 대한 동등성 검정을 위한 주요 분석 대상집단으로 하였다. 일차 유효성 평가변수인 당화혈색소 변화 정도가 동등함을 보이기 위해 두 치료군의 일차 유효성 평가변수의 차이에 대하여 95% 양측신뢰구간을 계산하고, 미리 설정된 동등성 범위 (-0.5%~+0.5%) 내에 존재하게 되면 '동등하다'고 결론 내렸다. 이때 통계적 분석은 공분산분석 (ANCOVA) 모형을 통해 실시하였다.

Intent-to-treat (ITT) 분석 집단은 임상시험 약물을 최소한 한 번 이상 투여한 피험자로 구성되었으며 치료 기간 동안 최소 하나 이상의 유효성 평가 자료가 있는 피험자를 대상으로 하였고 이차 유효성 평가변수에 대한 우월성 검정을 위한 주요 분석 대상집단으로 하였다. 공복 및 식후 2시간 혈당의 변화, 약물의 순응도 평가를 위해서 ANCOVA, t 검정을 실시하였고 종료 방문 시 당화혈색소 및 공복혈당을 기준으로 조절된 피험자의 비율 평가를 위해서는 Cochran-Mantel-Haenszel 검정을 사용하였다.

안전성 분석집단은 임상시험 약물을 최소 한 번 이상 투여 받은 피험자로 구성되었다. 저혈당 발현율의 차이는 Cochran-Mantel-Haenszel 검정을, 이상반응 발현율의 차이는 Fisher's exact 검정을 사용하였다.

모든 통계 분석은 SAS 프로그램 (version 8; SAS institute, NC, USA)을 이용하였다.

**Table 1. Decision of the Initial Dose**

Previous dose of oral hypoglycemic agent		Initial dose <sup>†</sup>
Drug naive		1 <sup>st</sup> step
Sulfonylurea monotherapy	Glimepiride ≤ 3 mg or equivalent dose*	1 <sup>st</sup> step
	Glimepiride > 3 mg or equivalent dose	2 <sup>nd</sup> step
Metformin monotherapy	Metformin ≤ 1,000 mg	1 <sup>st</sup> step
	Metformin > 1,000 mg	2 <sup>nd</sup> step
Sulfonylurea/Metformin	Glimepiride ≤ 3 mg and Metformin ≤ 1,000 mg	2 <sup>nd</sup> step
Combination therapy	Glimepiride > 3 mg or Metformin > 1,000 mg	3 <sup>rd</sup> step

1<sup>st</sup> step, Glimepiride 1 mg/ Metformin 250 mg bid; 2<sup>nd</sup> step, Glimepiride 2 mg/ Metformin 500 mg before breakfast & Glimepiride 1 mg/ Metformin 250 mg before dinner; 3<sup>rd</sup> step, Glimepiride 2 mg/ Metformin 500 mg bid.

\* Glibenclamide 7.5 mg or gliclazide 120 mg.

† Initial dose according to the step.

**결 과**

**1. 시험자의 특성**

임상시험에 참여한 286명 중 73명 (25.5%)이 선정 기준을 만족하지 않거나 동의를 철회하여 총 213명의 시험자가 무작위 배정을 받았다 (Fig. 1). 시험자들의 인구학적 정보 및 기초자료와 당뇨병관련 질환, 기타 질환의 과거력, 병발질환, 경구용 혈당강하제의 사용력, 다른 약물의 병용 빈도 등에서 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 2).

209명의 시험자에게 시험 등록 시 복용하던 경구용 혈당강하제의 용량에 따라 초기용량이 설정되었다. 복합제군에서는 2단계의, 자유병합요법군에서는 1단계의 초기용량을 투여 받은 시험자의 비율이 높았으며 3단계를 초기 용량으

로 투여 받은 시험자 수는 동일하였다 (Table 3A). 시험 종료 시 일일 용량의 중앙값은 복합제군이 글리메피리드 4 mg/메트포르민 1,000 mg으로 자유병합요법군의 중앙값인 글리메피리드 3 mg/메트포르민 750 mg에 비해 다소 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다 (Table 3B).

**2. 1차 유효성 평가**

기초 방문 시 측정된 당화혈색소는 복합제군에서 7.99%, 자유병합요법군에서 7.88%로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다 ( $P = 0.3261$ ). 당화혈색소는 임상시험 기간 동안 복합제군에서 평균 1.13% (보정 후 1.09%), 자유병합요법군에서 평균 1.04% (보정 후 1.08%) 감소를 보였다. 기저 당화혈색소 수치를 보정한 후 두 군 간의 평균 변화의 차이는 -0.01%였으며 95% 양측 신뢰구간은 -0.21, 0.19%로 동등

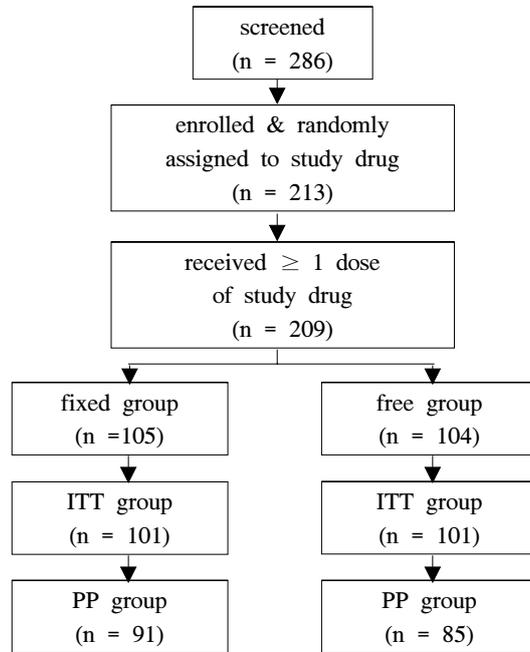


Fig. 1. Flow of patients through the study.  
ITT, intent-to-treat; PP, per protocol.

**Table 2. Patient Characteristics at Study Entry**

	Fixed N = 109	Free N = 104	Total N = 213	P-value
Age (years)				
Mean [SD]	54.6(9.7)	54.3(8.9)	54.4(9.3)	0.7754
Gender				
Male / Female	56 / 53	59 / 45	115 / 98	0.4332
Height (cm)				
Mean [SD]	161.4(7.4)	162.8(8.2)	162.1(7.8)	0.1992
Weight (kg)				
Mean [SD]	64.8(9.0)	67.0(9.3)	65.9(9.2)	0.0792
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
Mean [SD]	24.8(2.6)	25.2(2.6)	25.0(2.6)	0.2812

**Table 3A. Initial dose**

	Fixed N = 105	Free N = 104	Total N = 209
1 <sup>st</sup> step	33 (31.4%)	43 (41.3%)	76 (36.4%)
Glimepiride 1 mg / Metformin 250 mg bid			
2 <sup>nd</sup> step	40 (38.1%)	29 (27.9%)	69 (33.0%)
Glimepiride 2 mg / Metformin 500 mg before breakfast			
Glimepiride 1 mg / Metformin 250 mg before dinner			
3 <sup>rd</sup> step	32 (30.5%)	32 (30.8%)	64 (30.6%)
Glimepiride 2 mg / Metformin 500 mg bid			

**Table 3B. Daily dose at Completion of the Study**

		Fixed N = 105	Free N = 104	Total N = 209
Glimepiride 1 mg / Metformin 250 mg	n(%)	3 (2.9)	5 (4.8)	8 (3.8)
Glimepiride 2 mg / Metformin 500 mg	n(%)	23 (21.9)	22 (21.2)	45 (21.5)
Glimepiride 3 mg / Metformin 750 mg	n(%)	16 (15.2)	30 (28.8)	46 (22.0)
Glimepiride 4 mg / Metformin 1,000 mg	n(%)	21 (20.0)	16 (15.4)	37 (17.7)
Glimepiride 5 mg / Metformin 1,250 mg	n(%)	20 (19.0)	10 (9.6)	30 (14.4)
Glimepiride 6 mg / Metformin 1,500 mg	n(%)	11 (10.5)	10 (9.6)	21 (10.0)
Glimepiride 7 mg / Metformin 1,750 mg	n(%)	5 (4.8)	7 (6.7)	12 (5.7)
Glimepiride 8 mg / Metformin 2,000 mg	n(%)	6 (5.7)	4 (3.8)	10 (4.8)
Median dose	Glimepiride / Metformin	4 / 1000	3 / 750	

**Table 4. Equivalence Analysis for the Change in HbA1c(%) in the PP and ITT Analysis Set**

	PP analysis		ITT analysis	
	Fixed N = 91	Free N = 85	Fixed N = 101	Free N = 101
Baseline (mean)	7.99	7.88	7.99	7.95
End of study (mean)	6.85	6.84	6.90	6.90
Adjusted means between baseline and study end	-1.09	-1.08	-1.07	-1.06
Difference between adjusted means		-0.01		-0.01
95% CI for the differences		-0.21, 0.19		-0.21, 0.19
P (ANCOVA)		0.9306		0.9118

성 구간인 -0.5%와 +0.5% 사이에 존재하여 복합제와 자유 병합요법은 당화혈색소 변화량에 대하여 동등함을 보였다. 또한 상기의 신뢰구간은 0을 포함하여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보였다 ( $P = 0.9306$ ). ITT 분석집단을 대상으로 시행한 동등성 검정에서도 결과가 동일하였으며 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P = 0.9118$ ) (Table 4). 과거 약물 투여력에 따른 영향을 가능성을 확인하기 위해 drug naive, 단독요법, 병용요법별로 소그룹 분석을 실시하였다. 당화혈색소 변화량이 복합제군에서는 각각 -1.83%, -1.29%, -0.94%였고 자유병합요법군에서는 각각 -1.83%, -1.32%, -0.73%로 이전에 약물 투여력이 없는 경우에 가장 많이 감소하였으며 병용요법을 투여 받았

던 피험자에게서는 상대적으로 당화혈색소 감소가 적은 것으로 나타났다.

### 3. 2차 유효성 평가

#### 1) 공복혈당

공복혈당 수치는 16주의 치료기간에 걸쳐 복합제군에서는 157.2 mg/dL에서 121.8 mg/dL로 35.4 mg/dL 감소하였고, 자유병합요법군에서는 158.5 mg/dL에서 121.2 mg/dL로 37.3 mg/dL 감소하였다. 두 군 간에 공복혈당의 보정된 평균 변화의 차이는 0.7 mg/dL로 치료 기간 동안의 공복혈당 변화에 대하여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P = 0.8486$ ) (Table 5).

**Table 5.** Fasting Plasma Glucose and Postprandial (2 hr) Glucose in the ITT Analysis Set

		Fasting glucose (mg/dL)		Postprandial (2hr) glucose (mg/dL)	
		Fixed	Free	Fixed	Free
		N = 98	N = 97	N = 100	N = 98
Baseline	Mean[SD]	157.2 [36.9]	158.5 [40.5]	246.6 [69.2]	253.9 [74.6]
End of Study	Mean[SD]	121.8 [27.3]	121.2 [28.1]	193.5 [57.1]	204.1 [59.5]
Change from baseline	Mean[SD]	-35.4 [41.4]	-37.3 [44.2]	-49.1 [84.2]	-49.8 [77.3]
Adjusted mean change		-36.0	-36.7	-53.6	-45.2
Difference [95% CI]		0.7 [-6.9, 8.4]		-8.4 [-24.4, 7.5]	
P-value		0.8486		0.2992	

**Table 6.** Response Rates at Study End in the ITT Analysis Set

	Fixed	Free	Total	P
HbA1c Response	54/101 (53.5%)	58/101 (57.4%)	112/202 (55.5%)	0.5917
FPG Response	80/99 (80.8%)	76/98 (77.6%)	156/197 (79.2%)	0.5446
Combined Response				
Responders I*	83/99 (83.8%)	80/98 (81.6%)	163/197 (82.7%)	0.6778
Responders II†	50/99 (50.5%)	52/98 (53.1%)	102/197 (51.8%)	0.7706

\* HbA1c < 7.0% or FPG < 140 mg/dL

† HbA1c < 7.0% and FPG < 140 mg/dL

**Table 7.** Compliance (%) in the ITT Analysis Set

	Fixed	Free
	N = 101	N = 101
Mean [SD]	94.6 [13.8]	91.4 [17.4]
Difference between means	3.2	
95% CI for the differences	-1.2, 7.5	
P (t-test)	0.1511	

### 2) 식후 2시간 혈당

치료 기간 동안 두 군 모두 식후 2시간 혈당이 약 50 mg/dL씩 감소하였으며 두 군 간에 보정된 평균 변화의 차이는 -8.4 mg/dL로 유의한 차이는 없었다 ( $P = 0.2992$ ) (Table 5).

### 3) 반응률

당화혈색소를 기준으로 하였을 때 치료 목표인 7.0% 미만으로 감소한 반응자는 복합제군에서 53.5%, 자유병합요법군에서 57.4%로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다 ( $P = 0.5917$ ). 공복혈당을 기준으로 하였을 경우 140 mg/dL 미만으로 감소한 반응률은 각각 80.8%와 77.6%로 역시 통계적 유의성은 없었다 ( $P = 0.5446$ ). 전체적으로 두 경우 중 적어도 하나를 만족하는 복합 반응율은 82.7%였고, 두 경우를 모두 만족하는 복합반응률은 51.8%였으며, 복합 반응률에서도 두 군 간의 차이는 없었다 (Table 6).

### 4) 약물 순응도

순응도 평가는 [(실제 복용한 횟수/복용해야 할 횟수) × 100]으로 추정하였다. 복합제군에서는 평균 94.6%, 자유병합요법군에서는 평균 91.4%의 약물 순응도를 보였으며 두 군 간의 유의한 차이는 없었다 ( $P = 0.1511$ ) (Table 7).

### 4. 안전성 평가

복합제군 중 50명 (45.5%), 자유병합요법군 중 41명 (41.4%)에서 저혈당이 발생하였으며 증상이 있는 저혈당의 발현율도 각각 36.4%, 37.4%로 큰 차이를 보이지 않았다. 모든 저혈당, 증상이 있는 저혈당 그리고 증상이 없는 저혈당의 모든 경우에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 저혈당 발생 횟수로 비교했을 때 복합제군에서 발생 빈도가 높았으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 8). 이상반응의 발현은 복합제군 중 42명 (38.2%), 자유병합요법군 중 42명 (42.4%)으로 비슷하였고 ( $P = 0.5734$ ) 위장관계, 호흡기계 이상반응이 많았으나 대부분 경증 혹은

**Table 8. Frequency of Hypoglycemia**

	Fixed N = 110	Free N = 99	Total N = 209	P
<b>Any hypoglycemia</b>				
Number of patients	50 (45.5%)	41 (41.4%)	91 (43.5%)	0.6838
Number of episodes	186	116	302	
Mean episodes/patient	1.69	1.17	1.44	0.5282
<b>Symptomatic hypoglycemia</b>				
Number of patients	40 (36.4%)	37 (37.4%)	77 (36.8%)	0.9947
Number of episodes	143	99	242	
Mean episodes/patient	1.30	1.00	1.16	0.4877
<b>Asymptomatic hypoglycemia</b>				
Number of patients	14 (12.7%)	10 (10.1 %)	24 (11.5 %)	0.5735
Number of episodes	43	17	60	
Mean episodes/patient	0.39	0.17	0.29	0.9298

중등증이였다. 인과 관계에 따라 치료 기간 중 8명 (복합제 군 7명, 자유병합요법군 1명)의 피험자에서 나타난 13건의 이상반응이 시험약과 연관성이 있는 것으로 판단하였는데 이는 모두 위장관계 증상이였다. 시험 기간 중 발생한 혈액학, 생화학 결과의 변화를 분석한 결과 특이한 변화는 발견되지 않았으며 혈압과 맥박은 두 군 모두에서 소폭 감소한 것으로 관찰되었고 체중의 경우 복합제 군에서는 소폭 증가 (0.25 kg), 자유병합요법군에서는 소폭 감소 (-0.12 kg)가 관찰되었었다.

### 고 찰

대부분의 제2형 당뇨병환자들이 식사나 운동요법, 또는 한 가지의 경구용 혈당강하제로는 목표 혈당에 도달하기 어려운 것으로 알려져 있다. Del Prato는 설폰요소제로 치료를 시작하는 환자의 20~30%는 약제에 반응을 보이지 않으며 이후 매년 약 5~10%의 환자가 이차 치료 실패를 경험한다고 보고하였<sup>9)</sup> DeFronzo는 공복혈당이 220~240 mg/dL 인 제2형 당뇨병환자 중 약 25%만이 설폰요소제나 메트포르민의 최고 용량을 이용한 단독요법을 통해 적절한 혈당 조절 (공복혈당 140 mg/dL 이하, 당화혈색소 8% 이하)을 이룰 수 있다고 제시하였<sup>10)</sup>. 일차 치료 실패는 처음 혈당이 높은 환자들에게만 주로 나타나지만 제2형 당뇨병은 시간이 지남에 따라 진행하기 때문에 이차 치료 실패는 질병의 하나의 과정으로 여겨지고 있으며 이에 따라 여러 약제의 병용요법이 점차 요구된다<sup>4)</sup>. 각각의 혈당강하제는 당신생, 인슐린분비, 인슐린저항성, 체중, 지질대사 등에 서로 다른 영향을 미치기 때문에 이들을 병합했을 때 상승 효과를 기대할 수 있을 뿐만 아니라 한 가지 약제를 고용량으로 투여할 때보다 부작용의 빈도를 낮출 수 있는 장점도 가지고 있다<sup>11)</sup>. 이는 많은 경구 혈당강하제들이 최대 용량의 50%

정도를 투여해도 최대 용량 투여 시의 효과에 근접한 효과를 나타내기 때문에 각각의 용량을 줄일 수 있기 때문이며<sup>11,12)</sup> 또한 적절한 병합요법은 인슐린 투여 시기를 늦출 수 있어<sup>13)</sup> Bell 등은 단일요법 실패 시 설폰요소제와 메트포르민 병합요법을 통해 인슐린이나 thiazolidinedione을 추가하는 것을 평균 7.9년 연장시킬 수 있다고 보고하였<sup>14)</sup>.

현재 다양한 조합의 경구용 혈당강하제 병합요법이 사용되고 있으며 이미 많은 연구결과들에서 이들의 임상적 효과 및 안전성이 증명되었<sup>15-17)</sup>. 이 중 설폰요소제와 메트포르민의 병합은 인슐린 분비장애와 인슐린저항성에 대해 상호 보완적인 효과를 가지고 있기 때문에 가장 널리 쓰이는 방법이며<sup>10)</sup> 최근에는 두 가지의 약제를 하나의 제형으로 만든 복합제들이 소개되고 있다. 이러한 복합제들은 환자에게 보다 간단한 방법으로 약물을 투여할 수 있게 하여 순응도를 높일 뿐만 아니라 치료 효과를 강화시킬 수 있도록 한다<sup>18,19)</sup>. 현재까지는 Glibenclamide<sup>20-23)</sup>, Glyburide<sup>24-26)</sup> 또는 Glipizide<sup>27)</sup>와 메트포르민의 복합제에 관한 여러 연구 결과들이 보고되어 왔으며 이들은 각각의 단독요법 혹은 병합요법에 비해 우수한 효과를 가지고 있음이 증명되었다. 그러나 설폰요소제 중 가장 뒤늦게 개발된 글리메피리드에 대해서는 메트포르민과의 병용 투여에 의한 효과에 대한 보고는 있으나<sup>28)</sup> 복합제에 관해서는 본 연구가 처음이라는 점에 이 임상시험의 의의가 있다고 하겠다.

이번 연구에서 무작위배정된 총 213명의 피험자 중 중대한 임상시험계획서 위반자 수는 37명으로 비교적 낮아 1차 유효성 평가 분석에 사용된 PP 분석집단은 전체 피험자 집단을 대표한다고 할 수 있으며, ITT 분석 집단에서도 유사한 결과를 보였고 시험약물에 대한 순응도도 높아 시험결과는 믿을 만하다고 판단된다.

본 시험에서 목표한 공복혈당치 ( $\leq 140$  mg/dL)는 최근 임상에서 널리 받아들여지고 있는 혈당조절 지침에 비해서 다소 높게 설정 되었으나 이는 실제 임상과는 달리 임상시

험계획서에 따른 강제적인 용량 조절에 의한 저혈당의 발생 위험을 최소화하면서도 가능한 최적의 혈당 조절을 위해서는 상대적으로 완만한 목표 혈당치가 설정될 필요가 있었기 때문이다.

시험 기간 동안 당화혈색소는 복합제군과 자유병합요법군에서 각각 1.09%, 1.08%씩 감소하였으며 두 군의 이러한 변화량의 차이는 미리 정의한 동등성의 범위 안에 존재하였다. 그 밖에 이차 유효성 평가 변수인 공복혈당과 식후혈당의 변화, 반응률 및 약물의 순응도 역시 차이가 없었고, 저혈당 및 이상반응 발생빈도 등으로 평가한 안전성에서도 복합제는 자유병합요법군과 비교하여 유사한 결과를 나타내어 이는 글리메피리드/메트포르민 복합제의 임상적인 유효성 및 안전성을 최종적으로 입증하는 결과라 할 수 있다.

피험자의 당뇨 치료력에 따른 소그룹 분석 결과에 따르면 과거 어떠한 경구용 혈당강하제도 복용하지 않았던 군에서 가장 급격한 당화혈색소의 감소가 관찰되었고 다음으로 실폰요소제 또는 메트포르민을 단독으로 투여받았던 군, 마지막으로 이 두가지 약제를 병용해 온 피험자군에서 감소의 정도가 가장 낮은 양상을 보였다. 이러한 뚜렷한 유효성의 차이는 최근 경구용 혈당강하제 치료에 있어 일차적으로 저용량병용요법을 적용하려는 경향<sup>29,30)</sup>을 지지하는 근거가 될 수도 있다.

순응도는 자유병합요법군보다 복합제군에서 더 높게 나타날 것으로 예상하였으나<sup>8)</sup> 각각 91.4%와 94.6%로 복합제군에서 다소 높은 경향을 보였을 뿐 유의한 차이는 아니었다. 이것은 본 연구가 불특정 장기간 약물을 복용하는 실제 임상과는 달리 16주간의 단기 임상시험이었다는 점과 환자들이 매 방문마다 시험약을 규칙적으로 복용할 것을 교육받았다는 점으로 해석이 가능하다. 따라서 이러한 조건들이 자유병합요법군의 약물 순응도가 실제 임상에서 기대되는 수준 이상으로 높게 유지된 요인으로 작용하였을 가능성이 높다.

저혈당의 발현율은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 중증의 저혈당은 발현되지 않았으나 저혈당 발생 횟수로 비교하였을 경우 복합제군에서 발생빈도가 높았다. 이것은 복합제를 투여받은 두 명의 피험자에서 집중적으로 발생한 저혈당 건수 (각각 15회, 25회)에 기인한 것이기 때문에 임상적인 의미를 두기는 어려우며 통계적으로도 유의한 차이는 아니었다.

결론적으로 글리메피리드/메트포르민 복합제는 제2형 당뇨병환자에게 투여했을 때 기존의 자유병합요법과 비교하여 당화혈색소 변화율에 있어 동등함이 입증되었고 혈당감소, 반응률, 순응도 등의 유효성 자료와 저혈당 및 이상반응 등의 안전성 자료에서 유사한 양상을 보여 안전하고 효과적인 치료제로 사료된다.

## 요 약

**연구배경:** 당뇨병환자에서 경구용 혈당 강하제 단독 요법의 실패율은 시간이 갈수록 증가하며, 이에 따라 타 약물의 병용 투여가 필요하게 되지만 순응도가 떨어지는 경우가 많다. 본 연구자들은 제2형 당뇨병환자에서 글리메피리드와 메트포르민의 병용 요법 시 복합제와 자유병용 요법의 효과 및 안전성을 비교 평가하고자 임상시험을 시행하였다.

**방법:** 최소 6개월 전에 제2형 당뇨병으로 진단 받은 213명의 환자를 대상으로 복합제군과 자유병합요법군으로 무작위 배정하여 기초방문 전 복용하던 경구용 혈당강하제의 용량별로 초기 용량을 설정하고 계획표에 따라 2주 간격으로 용량을 조절하여 16주간 투여하였다. 시험 전후에 일, 이차 유효성 변수들을 포함한 실험실 검사를 시행하였다.

**결과:** 당화혈색소는 복합제군과 자유병합요법군에서 각각 1.09%, 1.08%씩 감소하였으며 두 군의 이러한 변화량의 차이는 미리 정의한 동등성의 범위 안에 존재하였다 ( $P = 0.9306$ ). 이차 유효성 평가 변수인 공복혈당과 식후혈당의 변화, 반응률 및 약물의 순응도 역시 차이가 없었고, 저혈당 및 이상반응 발생빈도 등으로 평가한 안전성에서도 복합제는 자유병합요법군과 비교하여 유사한 결과를 나타내었다.

**결론:** 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 글리메피리드/메트포르민 복합제의 투여는 유용하고 안전한 치료제로 사료된다.

## Amaryl M investigators

가톨릭대학교 강남성모병원: 윤건호, 권혁상, 황성하, 송복래; 계명대학교 동산의료원: 김혜순, 김향미; 고려대학교 구로병원: 최경묵, 이계원, 이현경, 이선화; 고려대학교 안암병원: 김신곤, 서지아, 정미현; 서울대학교병원: 조영민, 강준구, 김해성, 김경희, 차지은; 가톨릭대학교 성빈센트병원: 송기호, 안유배, 고승현, 송민산; 아주대학교병원: 김대중, 홍근정, 유주연; 연세대학교 세브란스병원: 김혜진, 심완섭, 송혜진; 연세대학교 영동세브란스병원: 김뜰미, 박세진, 서정인, 이미영; 영남대학교의료원: 원규장, 은미정, 김재홍, 박정미; 원주기독병원: 김경희; 인하대학교병원: 홍성빈, 박혜영; 전북대학교병원: 박태선, 박지현, 양경희; 부산대학교병원: 김인주, 안준엽, 공옥녀, 나민아, 강양호, 이내영

## 참 고 문 헌

1. King H, Aubert RE, Herman WH: *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 21:1414-31, 1998*
2. The Diabetes Control and Complication Trial Research

- Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med* 329:977-86, 1993
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group UKPDS 24: *A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med* 28:165-75, 1998
  4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group UKPDS 49: *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. JAMA* 281:2005-12, 1999
  5. DeFronzo RA, Goodman AM: *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med* 333(9):541-9, 1995
  6. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A: *Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care* 17(10):1100-9, 1994
  7. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S: *Improved glycemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Diabet Med* 18(10):828-34, 2001
  8. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E: *Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther* 24(3):460-7, 2002
  9. Del Prato S: *Rationale for the association of sulfonylurea and insulin. Am J Med* 90(Suppl. 6A):77S-82S, 1991
  10. DeFronzo RA: *Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med* 131:281-303, 1999
  11. Riddle M: *Combining sulfonylureas and other oral agents. Am J Med* 108(Suppl. 6a):15S-22S, 2000
  12. Tosi F, Muggeo M, Brun E, Spiazzi G, Perobelli L, Zanolin E, Gori M, Coppini A, Moghetti P: *Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. Metabolism* 52(7):862-7, 2003
  13. Mudaliar S, Henry RR: *Combination therapy for type 2 diabetes. Endocr Pract* 5(4):208-19, 1999
  14. Bell DS, Ovalle F: *How long can insulin therapy be avoided in the patient with type 2 diabetes mellitus by use of a combination of metformin and a sulfonylurea? Endocr Pract* 6(4):293-5, 2000
  15. Charpentier G: *Oral combination therapy for type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev* 18:S70-6, 2002
  16. Van Gaal LF, De Leeuw IH: *Rationale and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. Diabetologia* 46(Suppl1):M44-50, 2003
  17. Hermann LS, Lindberg G, Lindblad U, Melander A: *Efficacy, effectiveness and safety of sulphonylurea-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes and Metab* 4(5):296-304, 2002
  18. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A: *Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. Clin Ther* 26(12):2066-75, 2004
  19. Howlett H, Porte F, Allavoine T, Kuhn T, Nicholson G: *The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin* 19(3):218-25, 2003
  20. Davidson JA, Scheen AJ, Howlett HC: *Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus. Drug Saf* 27(15):1205-16, 2004
  21. D'Argenzio R, Cavallo P, Merante D, Morelli A: *Comparison of two treatment models in type-II diabetic patients with poor metabolic control: Preformed combination of glibenclamide 2.5 mg + metformin 400 mg or mono-therapy with sulfonylurea at maximal doses? An evaluation at six months. Minerva Endocrinol* 21(3):101-10, 1996
  22. Scheen AJ: *Medication of the month. Glucovance in type 2 diabetes, a fixed combination of metformin-glibenclamide for the treatment of a bipolar metabolic disease. Rev Med Liege* 58(6):448-52, 2003
  23. Marre M, Howlett H, Lehertt P, Allavoine T: *Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. Diabet Med* 19:673-80, 2002

24. Bokhari SU, Gopal UM, Duckworth WC: *Beneficial effects of a glyburide/metformin combination preparation in type 2 diabetes mellitus. Am J Med Sci* 325(2):66-9, 2003
25. Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, Piper BA, Henry D: *Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. Diabetes Obes and Metab* 4:368-75, 2002
26. Erle G, Lovise S, Stocchiero C, Lora L, Coppini A, Marchetti P, Merante D: *A comparison of preconstituted, fixed combinations of low-dose glyburide plus metformin versus high-dose glyburide alone in the treatment of type 2 diabetic patients. Acta Diabetol* 36:61-5, 1999
27. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ: *Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. Clin Ther* 25(3):890-903, 2003
28. Charpentier G, Jolchine IE, Kabir M: *Addition of glimepiride significantly improves glycaemic control in type 2 diabetic patients insufficiently controlled on metformin. Diabetes* 47(Suppl.1):A351, 1998
29. Horton ES, Foley JE, Shen SG, Baron MA: *Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naive patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin* 20(6):883-9, 2004
30. Bell DS, Ovalle F: *Outcomes of initiation of therapy with once-daily combination of a thiazolidinedione and a biguanide at an early stage of type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab* 6(5):363-6, 2004