

한국인 제2형 당뇨병환자에서 Mitiglinide의 유효성 및 안전성 평가: 전향적, 무작위배정, 다기관 비교 3상 시험

을지대학교 의과대학 내과학교실, 고려대학교 의과대학 내과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실², 연세대학교 의과대학 내과학교실³
김세영, 김효정, 한경아, 백세현¹, 손현식², 차봉수³, 민경완

Efficacy and Safety of Mitiglinide in Korean Type 2 Diabetic Patients:
Prospective Randomised Multicenter Comparative Phase III Study

Se-Young Kim, Hyo-Jeong Kim, Kyung Ah Han, Se Hyun Baek¹, Hyun Sik Son², Bong Soo Cha³, Kyung Wan Min

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine;

Department of Internal Medicine¹, Korea University College of Medicine;

Department of Internal Medicine², The Catholic University of Korea College of Medicine; and

Department of Internal Medicine³, Yonsei University College of Medicine

Abstract

Background: Mitiglinide, one of the meglitinides, is expected to prevent postprandial hyperglycemia of type 2 diabetes by enhancing early phase insulin secretion. The aim of this study was to verify the efficacy and safety of mitiglinide compared to nateglinide.

Methods: One hundred eleven of diabetic patients were randomised and administered of mitiglinide (n = 56) and nateglinide (n = 55) before a meal time for 12 weeks. The changes of HbA1c, fasting plasma glucose (FPG) and postprandial plasma glucose (PPG) were analyzed. The safety of this drug was investigated as well.

Results: The change of HbA1c was not significantly different between two groups ($-0.77 \pm 1.08\%$ in mitiglinide vs. $-0.66 \pm 0.79\%$ in nateglinide, $P = 0.57$). The reduction of FPG (-12.2 ± 25.0 mg/dL vs. -6.1 ± 22.3 mg/dL, $P = 0.218$), PPG 1 hr (-48.0 ± 47.1 mg/dL vs. -29.4 ± 43.2 mg/dL, $P = 0.051$), and PPG 2 hr (-59.2 ± 58.0 mg/dL vs. -43.3 ± 59.0 mg/dL, $P = 0.194$) were not significantly different between the mitiglinide and the nateglinide, respectively. Drug-related adverse effects were not different between two groups (16.1% in mitiglinide vs. 27.8% in nateglinide, $P = 0.137$). The frequency of hypoglycemic events were not different between two groups (8.9% in mitiglinide vs. 14.8% in nateglinide, $P = 0.339$). There were two patients who had complained shoulder pain in the mitiglinide or deterioration of visual acuity in the nateglinide, but those were found to be unrelated with medications.

Conclusion: This study showed that mitiglinide had reduced HbA1c as similar to nateglinide and that significantly improved HbA1c, FPG and PPG during 12 weeks of treatment. The safety of mitiglinide was also comparable to nateglinide. Mitiglinide could be used as an effective glucose-lowering agent by enhancing early insulin secretion and reducing postprandial glucose excursion, and thereby might contribute long-term cardioprotective effect in Korean type 2 diabetic patients. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:163~174, 2007)

Key Words: Efficacy, Korean type 2 diabetes, Mitiglinide, Nateglinide, Safety

서 론

당뇨병은 인슐린 작용의 저하에 의한 만성적인 고혈당이 주증상으로 특징적인 다양한 대사 이상을 수반하는 질환이다. 한국의 당뇨병환자는 90~95%가 제2형 당뇨병으로 분류되고 그 원인은 베타세포로부터의 인슐린분비 부족과 각 조직의 인슐린에 대한 저항성이 같이 작용하여 발생하는 것으로 되어있다. 특히 한국인 당뇨병은 당부하 후 인슐린의 조기분비가 서양에 비하여 유의하게 적다고 보고되어 있다¹⁾. 인슐린 작용의 부족으로 발생하는 고혈당은 최초로 식후 혈당치가 정상범위를 넘는 높은 식후 고혈당으로서 나타난다. 즉 정상인에는 식후에 당분이 흡수되면 혈당치의 상승 시기에 맞추어 인슐린이 추가로 분비되는 것에 반해, 제2형 당뇨병환자에서는 혈당치의 상승에도 불구하고 인슐린의 신속한 추가 분비가 되지 않아 식후 고혈당이 발생한다.

당뇨병 치료의 목적은 당뇨병성 합병증의 발생을 예방 또는 지연시키는 것이다. 근래에 실시된 Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)²⁾, Kumamoto Study³⁾, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{4,5)} 등의 대규모 임상시험 결과로부터 엄격한 혈당 조절에 의해 당뇨병성 합병증의 발생이 억제되는 것이 입증되었고 당뇨병성 합병증의 발생이 종합적인 혈당조절 지표인 당화혈색소 (HbA1c)와 높은 상관관계를 보인다는 것이 확인되었다. 또한 유럽에서 실시된 Paris Prospective Study⁶⁾ 등의 메타 분석과 DECODE study⁷⁾, Funagata Study⁸⁾ 등의 역학조사 결과로부터 식후 고혈당이 심혈관계 합병증의 독립된 위험 인자임이 밝혀짐에 따라 식후 고혈당의 개선이 의학적으로 중요한 위치를 차지하게 되었다. 따라서 식후 조기의 인슐린분비를 촉진시켜 식후 고혈당을 정상인에 가깝게 개선시키고 동시에 HbA1c를 개선할 수 있는 약물이 당뇨병의 진행 및 심혈관계 합병증을 포함한 각종 합병증의 발생을 억제하는 임상적으로 유용한 당뇨병 치료약으로 생각되고 있다.

현재 가장 널리 사용되고 있는 인슐린분비촉진제인 설폰요소제는 발현시간이 느리고 그 작용도 지속적이어서 공복혈당을 저하시키나 식후 조기의 인슐린 추가 분비가 충분하지 않아 식후 고혈당에 대한 적절한 효과를 기대하기는 어렵다. 또한 장기간 사용 시 베타세포의 기능 상실을 초래할 수 있고 저혈당 및 비만을 유발할 수 있다는 점 등이 단점으로 지적되고 있다. 식후 고혈당 개선제로 많이 사용되어 왔던 알파글루코시다제 억제제는 당질의 소화 및 흡수를 지연시켜 식후 급격한 고혈당을 억제시키나 그 작용은 당흡수를 지연시키는 것일 뿐 흡수된 당분의 양에는 크게 영향이 없으므로 당화혈색소의 개선효과가 크지 않다. 또한 예전부터 사용되어 온 비구아나이드제 및 인슐린저항성 개선제는 전자는 주로 간에서의 인슐린저항성을, 후자는 주로 말초조

직에 있어서 인슐린저항성을 개선시키는 약제로 내인성 또는 외인성 인슐린이 있어야 효과적으로 작용한다. 이상과 같은 문제점을 해결한 속효성, 단시간 작용형 인슐린분비 촉진제로 메글리티나이드계 약물인 레파글리나이드, 나테글리나이드가 많이 사용되고 있다.

본 임상시험의 시험약인 미티글리나이드는 일본 키세이약품에서 개발하여 2004년에 승인되어 현재 시판 중인 새로운 메글리티나이드계 혈당강하제로 비임상 시험결과 동일계열 약물 중 가장 혈당강하 효과가 빠르고 강하며 작용시간이 짧은 것으로 보고되었다⁹⁾. 임상약리시험에서도 최고 혈중농도 도달시간이 빠르고, 짧은 반감기를 가지고 있어 식후 고혈당 개선에 적합한 약동력학적 특성을 가지고 있고, 신장에 환자 또는 고령의 환자에서도 혈중 농도의 변화가 없어 별도의 용량조절이 필요하지 않는 것으로 밝혀졌다¹⁰⁾. 보글리보스를 대조약으로 한 임상 3상 시험에서는 12주간 투여시 HbA1c 및 공복 혈당치의 변화량이 위약군 및 보글리보스군과 비교하여 유의하게 개선되었다. 안전성에 있어서도 저혈당 증상의 발현율은 미티글리나이드군, 보글리보스군 및 위약군에서 각각 2.0%, 5.5%, 2.9%로 위약군과 유의한 차이가 없었고 전반적인 이상반응에 있어서도 보글리보스군과 유의한 차이가 없었다.

이상과 같은 임상시험 결과 미티글리나이드는 식후 고혈당에 효과적인 속효성, 단시간형 혈당강하제로 인정되나 한국인에 대한 안전성, 유효성 자료는 없는 실정이다. 동일계열 약물인 나테글리나이드의 경우, 한국인 제2형 당뇨병환자에서 식후 및 공복 혈당 상승 억제 효과와 HbA1c의 유의한 감소를 보였다고 보고된 바 있다¹¹⁾. 본 연구에서는 한국인 당뇨병환자에서 동일계열 약물인 나테글리나이드를 대조약으로 하여 미티글리나이드의 안전성과 유효성에서의 비열등성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1) 대상자수 산출 및 근거

본 임상시험은 다기관 공동 임상시험의 방법으로, 유효성 비교평가가 가능한 각각 42명씩 전체 84명을 목표로 20%의 탈락률을 고려하여 각 군당 50명씩 전체 100명의 피험자를 대상으로 임상시험을 진행하였다. 본 임상시험의 목적은 유효성 평가의 주 평가항목인 HbA1c의 변화치에서 시험약이 대조약에 비해 떨어지지 않는다는 비열등성 (동등성)을 입증하는 것이었다. 대상수 (sample size)는 미티글리나이드의 일본 2상 임상시험에 근거하여 산출하였는데 이 시험결과에 의하면 위약 및 미티글리나이드 5, 10, 20 mg을 12주간 투여 시 HbA1c의 변화치는 투여 전에 비해 각각 0.49 ± 1.41 , -0.22 ± 0.96 , -0.35 ± 1.03 및 -0.38 ± 1.03 를

나타내었다. 국내 제2형 당뇨병 혈당강하제 임상시험 평가 지침에서는 비열등성의 판단기준을 시험약과 대조약 간의 평균 HbA1c 차이의 95% 신뢰구간의 상한선이 0.6% 보다 작을 것으로 규정하고 있으므로 두 군 간에 차이가 있다고 인정할 Δ (d)를 0.6, SD (S)는 1.1로 가정하여 다음과 같이 필요한 대상수를 산출하였다. 유의수준은 5%, 검정력은 80%로 하였을 때 최종 평가례 (n)는 각 군당 42명씩 전체 84명으로 산출되었고, 계획서 위반례 등을 20% 정도로 고려하여 각 군당 50명씩 전체 100명의 피험자를 대상으로 임상시험을 진행하였다.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times S^2 \times 2}{d^2}$$

$$= \frac{(1.645 + 0.84)^2 \times 1.1^2 \times 2}{0.6^2} = 41.5$$

2) 대상자의 선정 및 제외 기준

피험자의 선정기준은 다음 사항이 모두 충족되는 경우로 하였다. ① 연령 20세 이상 70세 미만의 제2형 당뇨병환자 ② 시험약 투여 전 4주 이상의 식사요법 및 운동요법을 실시하고 있는 환자 ③ 경구용 혈당강하제를 복용하던 환자는 시험약 투여 8주 전부터 중단하고 식사요법 및 운동요법을 실시하고 있는 환자 ④ 시험약 투여 전 측정된 HbA1c가 6.5% 이상인 환자. 단, 경구용 혈당강하제를 시험약 투여 8주 전 중단한 환자는 시험약 투약 4주 전과 0일째 측정된 HbA1c의 차이가 0.5% 이내인 환자 ⑤ 시험약 투여 전 4주 내에 측정된 대용식 후 1시간째 또는 2시간째 혈당치가 200 mg/dL 이상인 환자 ⑥ 당뇨병 이환기간이 10년 이내인 환자 ⑦ BMI 지수가 20~35 kg/m²인 환자 ⑧ 외래 환자의 경우이었다.

본 연구에서 다음의 환자들은 제외되었다. ① 인슐린 치료를 필요로 하는 환자 ② 메글리티나이드 계열의 혈당강하제를 투여받은 경험이 있는 환자 ③ 시험약 투여 전 8주 이내 설폰요소제 초기용량의 2배 이상을 투여받은 경험이 있는 환자 ④ 맹장수술을 제외한 위장관 절제수술을 받은 병력이 있는 환자 ⑤ 시험약 투여 전 측정된 공복혈당 (fasting plasma glucose, FPG)이 250 mg/dL 이상인 환자 ⑥ 심각한 당뇨병성 합병증이 있는 환자 ⑦ 다음과 같은 중증의 간장애 (비대장성 간경변 환자 또는 AST나 ALT가 정상 상한치의 2.5배 이상) 또는 신장애 환자 (신부전 환자 또는 혈청 크레아티닌 치가 2 mg/dL 이상) ⑧ 다음과 같은 저혈당을 일으킬 우려가 있는 환자 (저하수체기능부전·부신기능부전 등의 병력이 있는 환자, 설사·구토 등의 위장장애가 있는 환자, 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태의 환자, 격렬한 근육 운동자) ⑨ 중증의 고혈압 환자 (약물치료에도 불구하고 확장기 혈

압이 110 mmHg 이상인 환자) ⑩ 급성 심근경색 등의 중증 급성 심질환을 가지고 있는 환자 ⑪ 중증의 외상 또는 중증의 감염증 또는 수술 전후의 환자 ⑫ 약물 알레르기의 기왕력이 있는 환자 ⑬ 과도한 알코올 섭취자 (1일 평균 60 g 이상의 알코올 섭취자) ⑭ 임신부 또는 임신할 가능성이 있는 여성 환자 ⑮ 그 외 시험자가 임상시험 대상자로 부적절하다고 판단한 환자의 경우 본 시험에서 제외되었다.

2. 연구방법

본 임상시험은 각 임상시험기관의 임상시험 심사위원회 (IRB)의 승인을 받은 시험계획서에 따라 진행되었고, 헬싱키 선언에 근거한 윤리규정 및 의약품 임상시험관리기준 (KGCP)에 입각하여 시행되었다. 본 시험의 목적 및 위험 등을 알고 동의서를 작성한 피험자만 시험에 참여할 수 있도록 하였으며, 피험자는 언제라도 자유의사에 의해 시험을 그만둘 수 있도록 하였다. 내원한 환자가 본 임상시험에 적합한 피험자로 추정되면 시험참여와 관련된 사항을 충분히 설명하고 서면동의서를 취득한 후 피험자에게 선별 번호를 부여하였다.

운동 및 식사요법과 자가 혈당 측정방법에 대해 이해시키고, 환자가 준수할 수 있도록 주지시켰으며, 자가 혈당측정은 다음 방문 전 3일간의 공복 및 식후 2시간 혈당치를 측정하여 방문 시 결과치를 시험자에게 제시하도록 하였다. 식사요법 및 운동요법 지도 시 식사시간 및 식사내용, 활동사항 및 특이사항 등에 대하여 식사일지에 기재하도록 지도하였고 투약 전 방문 및 4주, 8주, 12주 방문 시 3일간의 식사요법 및 운동요법의 준수사항에 대하여 문진 및 식사일지를 평가하였다. 지시를 준수하고 있을 경우는 ' 좋음', 특별한 경우 이외에 지시를 준수하고 있을 경우는 '보통', 그다지 신경쓰지 않을 경우는 '나쁨'으로 분류하여 평가하였다. 4주간의 운동 및 식사요법 후에 혈당검사 및 혈액학 검사, 혈액화학 검사, 요 검사 등을 실시하였고, 본 임상시험의 피험자 선정기준 및 제외기준을 만족하는 환자에 대해서만 무작위 배정을 실시하고 피험자 등록번호를 부여하였다. 또한 시험약 및 대조약의 복용법 및 주의사항, 예측 이상반응 등을 주지시켰고 피험자 등록번호에 따라 시험약 또는 대조약을 4주간 처방하였다. 피험자 등록 후 4주, 8주째 방문토록 하여 시험계획 준수사항과 유효성 및 안전성을 평가하였다. 총 12주간의 시험약 또는 대조약을 처방하였고, 12주째 최종적으로 투약종료 방문을 하도록 하였다.

대상자들은 시험약 미티글리나이드 10 mg, 대조약 나테글리나이드 90 mg을 각각 1일 3회, 1회 1정을 식사개시 5분 전에 투여하였다. 총 12주간 투여하였고 식사를 하지 않은 경우에는 복용하지 않도록 하였다. 환자의 순응도를 높이기 위하여 투약종료 후 방문 시 미복용 임상약을 전량 회수하도록 하였고 복약 순응도를 평가하였다.

본 임상시험기간 중 다음과 같은 사항이 발생할 경우에는 시험책임자의 판단 하에 시험을 중지시키고 피험자를 탈락처리하였다. ① 심한 저혈당 증상으로 시험약의 계속적인 투여가 불가능한 경우 ② 중대한 이상반응이 나타난 경우 ③ 피험자 또는 대리인이 시험의 참여를 철회한 경우 ④ 저혈당 이외의 이상약물반응으로 인하여 투여를 계속하기 어렵다고 판단되는 경우 ⑤ 이상약물반응 이외의 이상반응으로 인하여 투여를 계속하기 어렵다고 판단되는 경우 ⑥ 합병증이 악화되어 투여를 계속하기 어렵다고 판단되는 경우 ⑦ 병용금지약의 사용이 필요한 경우 ⑧ 그 외 시험책임자가 시험의 중단이 필요하다고 판단된 경우에는 시험을 중단하였다. 시험중지를 한 경우에는 중지시점에서 가능한 소정의 검사 및 적절한 처치를 실시하여 그 시기와 사유 등을 증례 기록서에 기재하였다.

본 연구에서는 관찰기간 및 시험기간 동안 혈당에 영향을 미칠 것으로 추정되는 약물 - 인슐린 제제, 다른 경구용 혈당강하제, 스테로이드 제제 - 의 사용을 금하였다. 또한 살리실산제, 피라졸론계 약물, 소염제, 피브레이트계 약물, 미트코나졸, 플루코나졸, 프로베네시드, 쿠마린계 약물 등, 설파제, 클로람페니콜, 사프라진, 베타차단제, 모노아민 산화효소 저해제, 단백동화호르몬제, 테트라시클린계 항생물질, 에피네프린, 부신피질호르몬, 난포호르몬, 니코틴산, 이소니아지드, 피라진아미드, 페노티아진계 약물, 이노제, 페니토인, 갑상선호르몬, 황산 구아네티딘에 대해서 병용 주의하도록 하였고, 시험기간 중 병용한 모든 약물에 대해서는 용법, 용량, 투여기간, 투여목적 등을 증례기록서에 기재하도록 하였다.

3. 유효성 및 안전성 평가방법

1) 유효성 평가

본 연구에서 시험약의 유효성 평가항목은 1차 평가항목으로 시험약 투약 전 및 투약종료 시에 측정된 HbA1c 변화치로 하였다. 검체는 관찰기간 (-8주~4주), 투약 전 (-2일~-1일) 및 시험기간 (약물투여 4주, 8주, 12주)동안 각 시험 실시 기관에서 원내 분석을 실시하였고 별도로 집중 수합하여 재분석하였으며 별도로 수합하여 분석한 측정값을 보고하였다. 2차 평가항목으로 시험약 투여종료 후의 HbA1c 개선율 (1% 및 0.5% 이상 개선된 환자의 비율), 시험약 투여 전 및 투여종료 시에 측정된 공복 혈당의 변화치 및 변화율, 대용식 후 [뉴케어 당뇨식, 대상 (주), 400 mL (총 400 kcal)] 1시간 및 2시간 혈당의 변화치 및 변화율, 자가혈당 측정 시의 공복 및 식후 2시간 혈당 평균의 변화치 및 변화율을 분석하였다. 공복 혈당은 시험약 투약 전 4주 이내 및 투약 후 방문 시 (4주, 8주, 12주) 조식 전에 측정하였고, 이때 측정 전날 21시 이후부터 금식하도록 하였다. 대용식후 혈당측정을 위하여 투약 전 4주 이내 및 투약 후 8주 이상

의 투약종료 시에 공복 혈당 측정 후 대용 식품을 제공하여 섭취하도록 하였고 1시간 및 2시간째 혈당을 손가락 끝 부위에서 측정하도록 하였다. 시험약은 대용식 섭취 5분전에 투여하였고 혈당은 혈당 측정기로 측정하였다. 측정완료 시 까지 물 이외의 음식물 섭취 및 혈당에 영향을 줄 만한 급격한 운동 등을 금지하도록 하였다. 자가혈당 측정은 매 방문 전 3일간 공복 혈당 및 3회 이상의 식후 2시간 혈당을 측정하여 투약 전 4주 이내 및 투약 후 방문 시 (4주, 8주, 12주) 측정치를 연구자에게 제시하도록 하였다. 자가혈당 측정결과를 방문 시기별로 정리하였고 공복 및 식후 2시간 혈당의 평균치를 산출하였다. 단, 식사를 거르게 되어 시험약을 복용하지 않은 경우에는 식후 혈당의 측정을 실시하지 않는 것으로 하였다.

2) 안전성 평가

안전성 평가는 투약 전, 투약 중 2회, 투약종료 시 등 총 4회에 걸쳐 측정되는 활력징후 및 심전도 변화, 체중의 증가, 체질량지수 및 각종 임상 검사치를 비교분석하였다. 또한 매 방문 시에 환자 자신의 보고 및 연구자의 문진, 신체검진, 검사실 검사에서 밝혀진 이상반응을 분석하였다. 이상반응을 경험한 환자 중 시험약과 인과관계가 있을 가능성이 있다고 판정된 경우는 증상이 소실되고 비정상적 임상검사치가 정상치로 회복되거나, 혹은 관찰된 변화에 대해 만족스러운 설명이 있을 때까지 가능한 한 감독하였다. 이상반응에 관한 관찰 결과는 증례기록표와 환자 진료기록에 기록하였다. 임상검사로는 혈액학적 검사 백혈구수, 적혈구수, 혈색소, 혈소판수, 혈청 전해질, 혈청 크레아티닌, 요소질소, 요산, 총단백, 알부민, 총빌리루빈, AST, ALT, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤 및 통상노검사를 시행하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 계산식을 이용하여 산출하였다.

4. 통계분석 방법

본 임상시험은 일반적으로 적용되는 연구방법론 (research methodology)과 통계방법론 (statistical methodology)의 원칙을 따랐다. 수집된 자료는 평균 \pm 표준편차로 기술되었으며, intent-to treat (ITT) 및 per protocol (PP) 분석기법을 적용하였다. ITT 분석은 시험약을 1회 이상 투여받고 투여전후의 HbA1c 측정치가 있는 모든 환자를 대상으로 하였고, PP분석법은 ITT 분석법에 대상환자 중 임상시험 계획서대로 완료한 환자 - 시험약을 8주 이상 투여받았고 80% 이상의 복약 순응도를 만족하였던 환자 중 정해진 방문일정 (각 방문일 \pm 5일)을 준수하였으며 측정치가 있었던 증례 - 를 대상으로 하였다. 유효성 평가에 대한 자료는 PP 분석법을 주 분석법으로 하였고, 안전성에 대한 평가는 ITT 분석법을 적용하였다. 이외의 통계분석에서는 자료의 측정수준,

분포형태, 상관관계에 따라서 이분형 변수의 경우에는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였고, 연속형 변수의 경우는 t-test를 적용하였다. 통계결과의 유의수준은 P 값을 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상자의 임상적 특성

본 임상시험에서는 선별검사에 참여했던 223명 중 112명이 탈락하고, 111명이 피험자로 등록되었으며 시험약 (미티글리나이드)군에 56명, 대조약 (나테글리나이드)군에 55명이 각각 무작위 배정되어 투약을 받았다. 한 번이라도 약물을 투여받은 환자 111명 중 PP 분석법의 기준을 만족한 유효성 평가 대상은 93명으로 남자는 38명 (40.9%), 여자 55

명 (59.1%)이었고, 평균 연령은 53.7 ± 8.7 세 (28~68세)이었다. 평균 체중과 신장은 각각 63.9 ± 8.4 kg (44.8~87.4 kg), 160.3 ± 8.0 cm (144~181 cm)이었으며 평균 체질량지수와 복부둘레는 각각 24.9 ± 3.0 kg/m² (20.4~34.8 kg/m²), 85.3 ± 7.3 cm (71~112 cm)이었다. 임상약 투여 전에 측정된 평균 HbA1c는 $7.7 \pm 1.0\%$ 이었고, 평균 공복 혈당은 각각 151 ± 29 mg/dL이었다. 대상자의 식사요법, 운동요법, 흡연, 음주의 네 가지 변수에 대해서 비교분석하였을 때, 식사요법에서는 좋음, 보통, 나쁨이 각각 12명 (13.2%), 45명 (49.5%), 34명 (37.4%)이었고, 운동요법에서는 좋음, 보통, 나쁨이 각각 20명 (22.0%), 41명 (45.1%), 30명 (33.0%)이었다. 흡연을 하는 환자는 16명 (17.6%), 음주를 하는 환자는 36명 (39.6%)이었다. 위의 항목들에서 미티글리나이드군, 나테글리나이드군 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이

Table 1. Clinical characteristics of subjects with type 2 diabetes mellitus

	Mitiglinide (n = 47)	Nateglinide (n = 45)	<i>P</i> value
Sex (Male : Female, %)	42.6 : 57.4	39.1 : 60.9	0.74
Age (years)	53.5 ± 8.9	53.9 ± 8.6	0.84
Duration of diabetes mellitus (years)	3.1 ± 2.8	2.8 ± 2.7	0.62
Body mass index (kg/m ²)	24.6 ± 2.8	25.2 ± 3.2	0.34
Waist (cm)	84.6 ± 8.3	86.0 ± 6.2	0.38
Systolic blood pressure (mmHg)	121.4 ± 14.6	124.7 ± 13.2	0.25
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.4 ± 8.0	78.4 ± 8.2	0.02
HbA1c (%)	7.9 ± 1.1	7.6 ± 0.8	0.18
Fasting blood glucose (mg/dL)	157.0 ± 32.1	145.5 ± 23.5	0.05

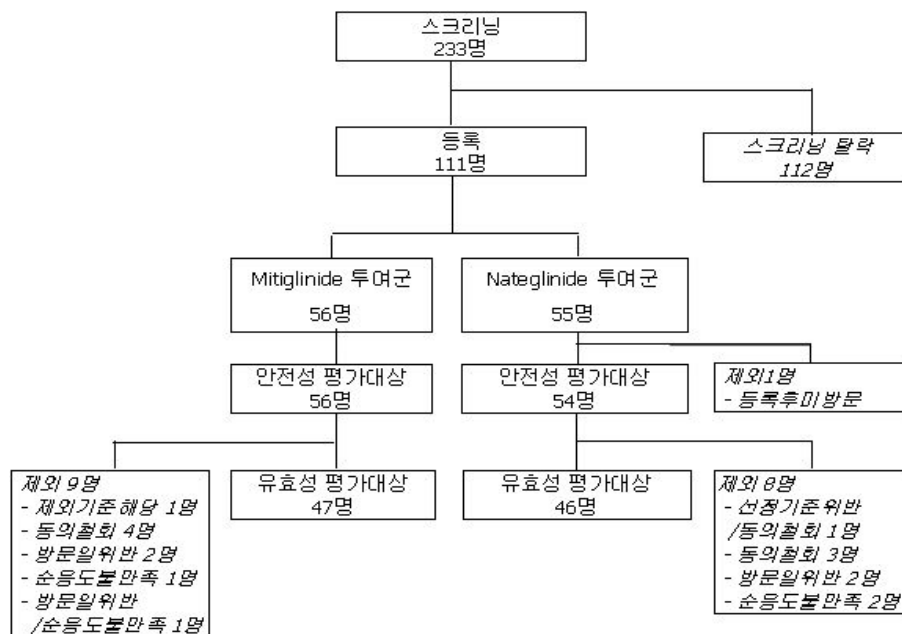


Fig. 1. Disposition of screened patients in the intention to treat population.

는 없었다 (Table 1). 임상약 투여 전에 조사된 대상자의 당뇨병 이환기간, 당뇨병관련 자각증상, 당뇨병성 합병증, 기타 동반질환 및 당뇨병 가족력의 유무에 관해서도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

2. 임상계획서 위반과 중도 탈락

본 임상시험에서 선별검사에 참여했던 223명에서 탈락된 112명의 주된 사유는 대용식 후 혈당치가 200 mg/dL 미만 또는 HbA1c가 6.5% 미만 및 동의 철회 등이었다. 탈락되지 않은 111명의 대상자 중 유효성 평가대상은 93명으로 18명이 제외되었다. 그 사유는 선정기준 위배 1명, 이상반응발현으로 인한 동의철회 9명, 방문일 위반 5명, 약물순응도 미달 3명이었다. 발현된 이상반응은 상복부통, 발한, 전신쇠약, 손발저림, 어지럼증, 두통, 불안, 호흡곤란, 심계항

진, 요로감염, 요도소양증, 구갈, 감기, 무기력 및 열감이었다 (Fig. 1).

3. HbA1c 변화치와 개선을

미티글리나이드와 나테글리나이드를 투약한 후의 HbA1c 수치를 paired t-test로 분석한 결과, 두 군 모두에서 투약 전에 비하여 투약 후 4주, 8주, 12주 각각에서 HbA1c 측정치가 유의하게 감소하였다 (Fig. 2A). 또한 미티글리나이드 투약 전과 투약 후 12주에 측정된 HbA1c 변화치의 평균은 $-0.77 \pm 1.08\%$ 로 independent-t-test로 비교분석하였을 때, 나테글리나이드군의 $-0.66 \pm 0.79\%$ 에 비해 비열등함 (비열등성의 한계치 $\Delta = 0.6\%$)이 확인되었다 ($P = 0.57$) (Fig. 2B).

미티글리나이드군과 나테글리나이드군에서 투약 종료 시

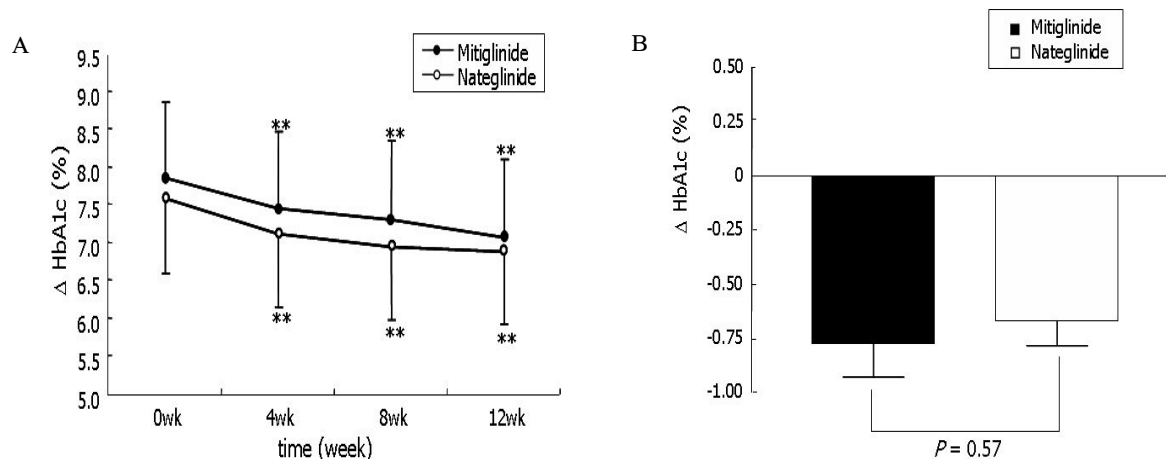


Fig. 2. The change of HbA1c level. A, The graph shows the changes in HbA1c between two groups for 12 weeks by paired t-test. There are significant reductions of HbA1c in both groups (**; $P < 0.001$); B, The graph shows the difference of HbA1c changes between two groups for 12 weeks by independent t-test. There is no significant difference of HbA1c between two groups ($P = 0.57$).

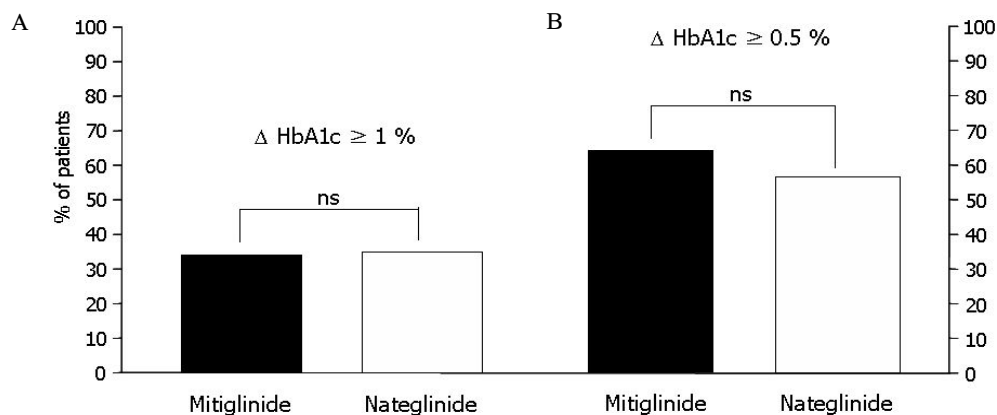


Fig. 3. The % of patients according to the HbA1c reductions after 12 week treatment. A, $\Delta \text{HbA1c} \geq 1\%$; B, $\Delta \text{HbA1c} \geq 0.5\%$. There are no significant differences of % of patients between two groups by independent t-test, respectively.

의 HbA1c가 1% 이상 개선된 환자의 비율은 각각 34.0%, 34.8%로 두 군 간에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.940$) (Fig. 3A). 또한 0.5% 이상 개선된 환자의 비율도 각각 63.8%, 56.5%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.470$) (Fig. 3B).

4. 공복 혈당치

미티글리나이드와 나테글리나이드를 투약한 후의 공복 혈당치를 paired t-test로 분석한 결과, 미티글리나이드군에서는 투약 전에 비하여 투약 후 12주에 공복혈당치가 유의하게 감소하였으나 나테글리나이드군에서는 유의한 감소가

없었다 (Fig. 4A). 공복혈당치의 변화치는 미티글리나이드군과 나테글리나이드군에서 각각 -12.2 ± 25.0 mg/dL, -6.1 ± 22.3 mg/dL로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.218$) (Fig. 4B).

5. 대용식 후 혈당치

미티글리나이드와 나테글리나이드를 투약한 후의 대용식 후 1시간째 혈당치를 보면 paired t-test로 분석한 결과, 두 군 모두에서 투약 전에 비하여 투약 후 12주에 혈당치가 유의하게 감소하였다 (Fig. 5A). 투약 전과 종료 시의 대용식 후 1시간째 혈당 (PPG 1 hr) 변화치의 평균은 미티글리나

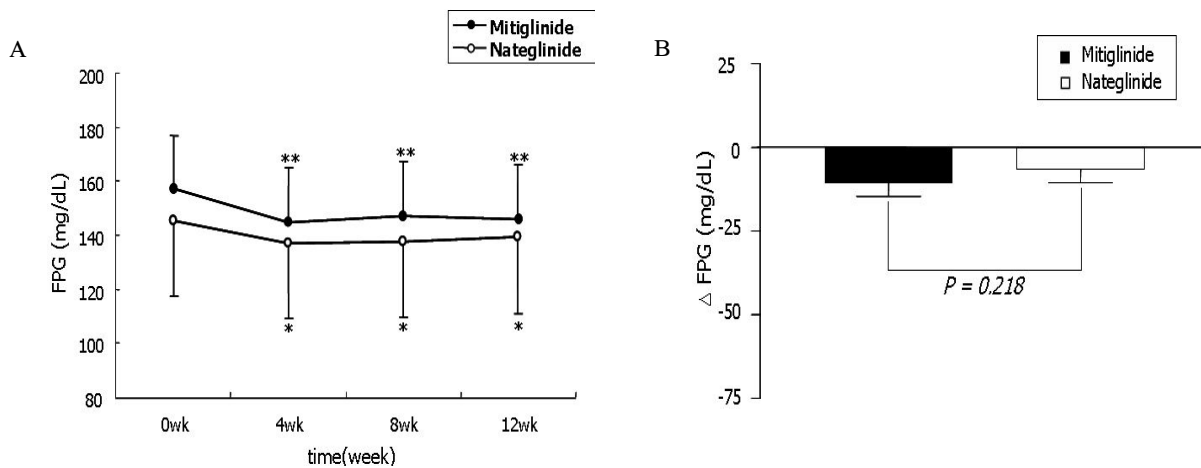


Fig. 4. The change of FPG level. A, The graph shows the changes in FPG for two groups for 12 weeks by paired t-test. There are significant reductions of FPG in both groups (*; $P < 0.05$, ** $P < 0.001$); B, The graph shows the difference of FPG changes between two groups for 12 weeks by independent t-test. There is no significant difference of HbA1c between two groups ($P = 0.218$).

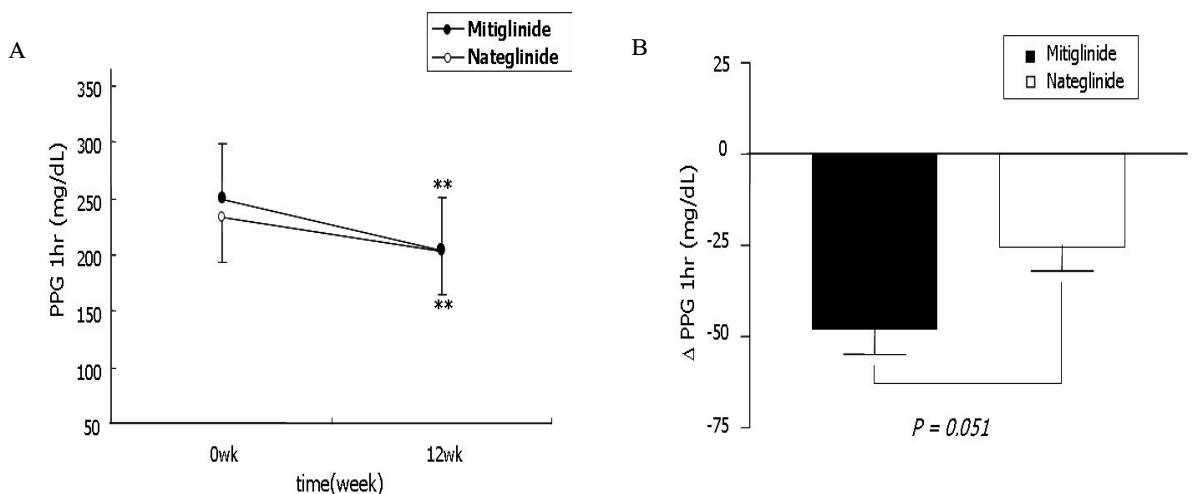


Fig. 5. The change of PPG 1 hr level. A, The graph shows the changes in PPG 1 hr for two groups for 12 weeks by paired t-test. There are significant reductions of PPG 1 hr in both groups (**; $P < 0.001$); B, The graph shows the difference of PPG 1 hr changes between two groups for 12 weeks by independent t-test. There is no significant difference of PPG 1 hr between two groups ($P = 0.051$).

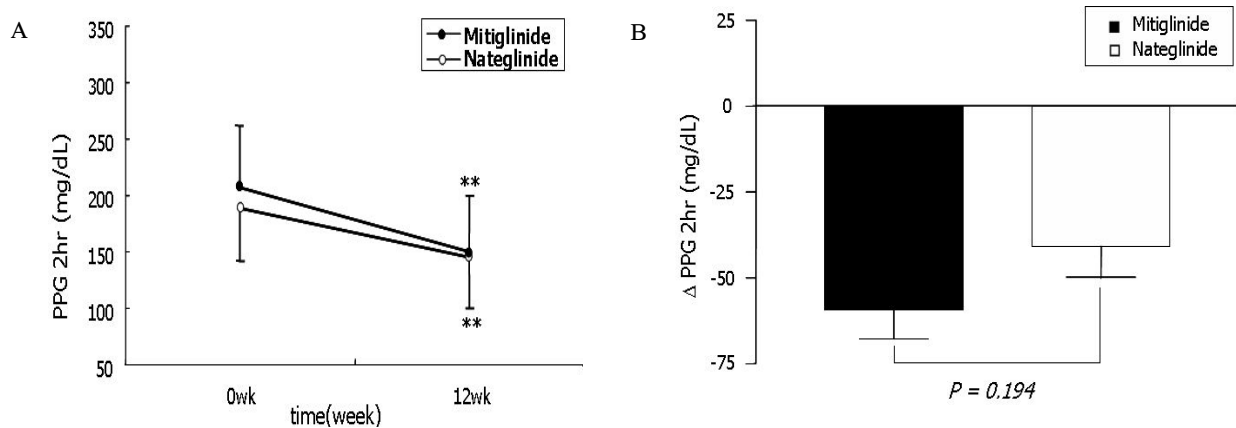


Fig. 6. The change of PPG 2 hr level. A, The graph shows the changes in PPG 2hr for two groups for 12 weeks by paired t-test. There are significant reductions of PPG 2hr in both groups (**; $P < 0.001$); B, The graph shows the difference of PPG 2 hr changes between two groups for 12 weeks by independent t-test. There is no significant difference of PPG 2 hr between two groups ($P = 0.194$).

이드군, 나테글리나이드군에서 각각 -48.0 ± 47.1 mg/dL, -29.4 ± 43.2 mg/dL로 두 군 간에 유의한 차이가 없었고 ($P = 0.051$) (Fig. 5B), 변화율의 평균도 각각 $-18.1 \pm 17.1\%$, $-12.3 \pm 18.8\%$ 로 차이가 없었다 ($P = 0.124$). 같은 방법으로 미티글리나이드와 나테글리나이드를 투약한 후의 대용식 후 2시간째 혈당치를 보면 paired t-test로 분석한 결과, 두 군 모두에서 투약 전에 비하여 투약 후 12주에 혈당치가 유의하게 감소하였다 (Fig. 6A). 대용식 후 2시간째 혈당 (PPG 2 hr)의 변화치 및 변화율을 보면, 각 군에서 변화치는 -59.2 ± 58.0 mg/dL, -43.3 ± 59.0 mg/dL로 ($P = 0.194$) (Fig. 6B), 변화율은 $-25.6 \pm 23.9\%$, $-20.8 \pm 30.0\%$ 로 ($P = 0.389$) 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

6. 자가측정한 공복 및 식후 2시간 혈당

자가측정한 공복혈당의 변화치 및 변화율에서는 유효성 평가 대상 93명 중 자가측정한 공복 혈당이 없었거나 결측치에 해당된 15명을 제외하고, 총 78명을 대상으로 자가측정한 공복혈당의 변화추이를 분석하였다. 투약 전 및 종료 시 자가측정한 공복혈당의 변화치는 미티글리나이드군, 나테글리나이드군에서 각각 -7.6 ± 22.4 mg/dL, -8.3 ± 21.4 mg/dL로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.886$). 자가측정 공복혈당의 변화율도 미티글리나이드군, 나테글리나이드군에서 각각 $-4.5 \pm 13.5\%$, $-5.3 \pm 14.6\%$ 로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.786$).

식후 2시간 자가혈당 분석에서는 자가측정한 식후 2시간째 혈당이 없었거나 결측치에 해당된 33명을 제외하고, 총 60명을 대상으로 자가측정한 식후 2시간째 혈당의 변화추이를 분석하였다. 식후 2시간째 자가측정 혈당의 변화치는 미티글리나이드군, 나테글리나이드군에서 각각 -27.7 ± 40.2 mg/dL, -25.7 ± 37.1 mg/dL로, 두 군 간에 통계적으

로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.844$). 2시간째 자가측정 혈당의 변화율은 미티글리나이드군, 나테글리나이드군에서 각각 $-12.5 \pm 16.3\%$, $-13.9 \pm 18.1\%$ 로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.759$).

7. ITT 분석에 의한 유효성 평가

ITT 분석에 의한 유효성 평가 결과, 전술한 PP 분석 결과와 동일한 결과를 보였다. 미티글리나이드군, 나테글리나이드군에서 HbA1c 변화치는 각각 $-0.63 \pm 1.10\%$, $-0.72 \pm 0.85\%$ 로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고 ($P = 0.627$), 공복 혈당 변화치는 각각 -5.7 ± 45.2 mg/dL, -3.7 ± 30.6 mg/dL로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.792$). 또한 PPG 1 hr 변화치는 각각 -41.4 ± 51.8 mg/dL, -28.1 ± 46.1 mg/dL로 ($P = 0.173$), PPG 2 hr 변화치는 각 군에서 각각 -57.2 ± 61.1 mg/dL, -41.8 ± 61.2 mg/dL로 ($P = 0.206$) 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

8. 안전성 평가

미티글리나이드군 56명과 나테글리나이드군 54명에 대한 이상반응을 조사한 결과, 이상반응이 발견된 대상자는 총 110명 중 42명 (38.2%)으로 미티글리나이드군에서 21명 (37.5%), 나테글리나이드군에서 21명 (38.9%)이었으며, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.881$). 이상반응 발현전수를 산출한 결과 모두 97건으로, 미티글리나이드군에서 48건, 나테글리나이드군에서 49건이었다. 이상약물반응이 발견된 피해자는 24명 (21.8%)으로 미티글리나이드군에서 9명 (16.1%), 나테글리나이드군에서 15명 (27.8%)이었으며, 두 군 간 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.137$). 이상약물반응 발현전수를 산출한 결과 모두 57건으로 미티글리나이드군에서 23건, 나테글리나이드군에서 34건이었다.

저혈당증상이 나타났던 피험자는 13명 (11.8%)으로 미티글리나이드군에서 5명 (8.9%), 나테글리나이드군에서 8명 (14.8%)이었으며, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.339$). 중대한 이상반응은 모두 2명 (1.8%)에서 나타났는데, 1명은 미티글리나이드군에서 어깨통증을 호소하여 수술을 받았고 1명은 나테글리나이드군에서 시력감소를 호소하여 망막중심정맥폐쇄로 진단받았다. 그러나 중대한 이상반응은 모두 시험약물과는 관련성이 적은 것으로 판명되었다. 즉, 안전성에 있어서 미티글리나이드는 나테글리나이드와 유사하였고, 한국인에 있어서 안전하게 사용할 수 있는 약물인 것으로 판단되었다.

고 찰

본 임상시험에서는 유효성과 안전성이 확립된 나테글리나이드를 대조약으로 하여 미티글리나이드의 유효성과 안전성에서의 비열등성 (동등성) 여부를 평가하였다. 본 연구 결과 식후 혈당이 잘 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병환자에서 미티글리나이드는 투약 전후 의미있는 HbA1c 감소, 공복 혈당 및 식후 혈당 감소 효과를 보였으며, 투약 전후 HbA1c, 공복 혈당 및 식후 혈당의 변화치나 변화율에서 나테글리나이드와 동등한 효과를 나타내었다. 또한 임상적으로 의미있는 이상반응이나 검사실 검사의 이상소견은 없어 안전성에서도 나테글리나이드와 동등한 효과를 보였다.

일본에서 시행된 3상 시험결과를 보면 미티글리나이드는 기존의 일차 혈당강화제인 보글리보스와 비교하여 HbA1c, 공복 혈당치, 식후 혈당치 등의 각종 혈당조절 지표를 유의하게 개선시켰다. 또한 안전성의 측면에서도 인슐린분비 촉진약물에서 일반적으로 나타나는 저혈당증상의 발현빈도가 보글리보스와 같은 양상으로 적었고, 보글리보스 특유의 부작용인 소화기 증상도 적었다. 이로부터 식사요법, 운동요법으로 충분한 혈당조절이 이루어지지 않는 제2형 당뇨병환자의 혈당강화제로서 본 약의 임상적 유용성이 확인되었다. 한편, 보글리보스 또는 나테글리나이드를 복용한 후에도 혈당치가 개선되지 않은 환자를 대상으로 미티글리나이드 10 mg으로 교체하고 필요 시 증량한 시험에서도 교체하기 전보다 HbA1c가 개선되었다.

최근 일본에서 15개월 이상 나테글리나이드를 사용한 효과와 안전성에 대한 연구결과를 보면, 평균적인 식후 혈당의 감소는 53.2 mg/dL (223.8 ± 61.1 mg/dL에서 170.6 ± 40.7 mg/dL로), 공복 혈당의 감소는 9.3 mg/dL (155.1 ± 40.0 mg/dL에서 145.4 ± 35.1 mg/dL로), HbA1c 감소는 0.68 % ($7.51 \pm 1.36\%$ 에서 $6.83 \pm 1.09\%$)이었다¹²⁾. 본 임상시험에서 12주간 대조약으로 사용한 나테글리나이드의 결과를 보면 평균 식후 혈당감소는 43.27 ± 58.98 mg/dL, 공복 혈당감소는 6.13 ± 22.31 mg/dL, HbA1c의 감소는

$0.66 \pm 0.79\%$ 이었다. 이는 나테글리나이드의 혈당 강하 효과가 3개월과 15개월에서 크게 다르지 않아 장기 사용 시에도 효과가 감소하지 않음을 보여준다. 미티글리나이드에 대한 장기적인 연구가 필요하겠지만, 나테글리나이드와 동일 계열 약물인 미티글리나이드의 장기 사용에서도 유효성과 안전성을 기대할 수 있겠다.

정상인에서는 식후에 상승된 혈당을 내리기 위해 식후 10분 동안에 빠르고 박동적인 (pulsatile) 인슐린 조기분비가 나오게 되는데, 제2형 당뇨병에서는 이러한 인슐린 조기분비 패턴이 결여되어 있어 식후 혈당을 감소시키지 못하고^{13,14)}, 초기에 당뇨병의 진행여부를 결정하는 인자로 작용한다¹⁵⁾. 최근 역학 연구들에 의해 제2형 당뇨병환자들에게서 식후 고혈당이 심혈관 질환의 독립적인 위험인자임이 밝혀지고 있다. Bonora 등¹⁶⁾은 식후 1시간 혈당이 180 mg/dL 이상인 군이 144 mg/dL 이하의 군에서보다 심근경색의 발생 빈도가 40% 더 높았다고 보고하였고 Avignon 등¹⁷⁾은 식후 혈당이 공복 혈당보다 당뇨병 조절을 판정하는 더 좋은 지표라고 보고하였다. 또한 2시간 경구 당부하검사가 200 mg/dL 이상인 군에서는 정상인에서 보다 심혈관 질환의 사망률이 2배 이상 높았고 2시간 경구 당부하검사 결과가 약 100 mg/dL 증가할 때마다 심혈관 질환의 위험도가 20% 증가하였음이 보고되었다¹⁸⁾.

공복혈당의 상승이 없더라도 식후고혈당 자체가 심혈관계 합병증을 유발시키는 위험인자로 밝혀짐에 따라 식후 조기의 인슐린분비를 촉진시켜 식후 고혈당을 정상인에 가깝게 개선시키고 동시에 HbA1c를 개선할 수 있는 약물이 당뇨병의 진행 및 심혈관계 합병증을 포함한 각종 합병증의 발생을 억제하는 임상적으로 유용한 당뇨병 치료약으로 생각되고 있다. 최근 식후 혈당 강하와 함께 심혈관에 대한 보호효과가 있을 것으로 기대되는 대표적 경구 혈당강화제는 메글리티나이드 계열 약물과 알파글루코시다제 억제제로 기전은 산화스트레스의 감소, 혈관내피세포 기능 호전, 경동맥 내중막 두께의 감소 등으로 설명되고 있다¹⁹⁻²³⁾. 미티글리나이드와 유사한 기전을 가진 나테글리나이드의 경우도 식후 혈당을 낮춤으로서 심혈관계 합병증의 발생을 예방할 수 있음이 보고된 바 있다²⁴⁾.

K^+ -ATP (K_{ATP}) channel은 K^+ -selective ion channel을 형성하는 Kir6.2 subunit과 설포요소제 수용체를 형성하는 SUR (SUR1, SUR2A, SUR2B) subunit 의 두 부분으로 구성되고²⁵⁻²⁷⁾ 이들 조합에 따라 각 조직에 분포하는 K_{ATP} channel을 구분할 수 있는데, Kir6.2/SUR1은 췌장 베타세포 조직에, Kir6.2/SUR2A는 심근과 골격근 조직에, Kir6.1/SUR2B는 혈관 평활근에 있는 K_{ATP} channel을 구성한다. 이 중 췌장에 존재하는 K_{ATP} channel은 당 부하와 설포요소제 투여에 따른 인슐린분비에 매우 중요한 역할을 하고²⁸⁾ 심장에 존재하는 K_{ATP} channel은 허혈상태에서 심근보호 기

전에 필수요소로^{29,30)} 이 부분이 차단되면 심혈관계 질환의 위험도가 높아지고 심근허혈 후 재관류 과정에서 심근 수축력의 회복을 저해하게 된다³¹⁾.

Hu 등은 동물실험에서 나테글리나이드를 레파글리나이드 및 설폰요소제와 비교한 연구에서 췌장의 K_{ATP} channel에 대한 차단효과는 세 약제에서 62%로 유사하였으나 심장의 K_{ATP} channel에 대한 차단효과는 각각 39%, 55% 및 66%로 나테글리나이드에서 가장 적었다고 보고하였다. 또한 나테글리나이드가 고농도 (300 mM와 1 mM)에서도 심장 K_{ATP} channel을 매우 미미한 정도만 억제했고, 3 μ M의 농도에서는 억제하지 않았다고 보고하였다³²⁾. 미티글리나이드는 나테글리나이드와 마찬가지로 심장의 K_{ATP} channel에 대한 선택성이 적고, 동일 계열인 레파글리나이드의 췌장 K_{ATP} channel에 대한 선택성이 2배 이하이고, 글리벤텔라마이드는 약 10~20배로 중등도의 선택성을 보이는 것에 비해³³⁾ 췌장의 K_{ATP} channel에 대해 1,000배 이상의 높은 선택성을 가지고 있다³⁴⁾. 이는 미티글리나이드가 혈당 강하 효과가 충분한 고농도에서도 심근허혈 후에 심근 기능의 저해를 가져오지 않아³⁵⁾ 기존의 설폰요소제 치료에서 우려하던 허혈성 심질환의 악화를 예방할 수 있음을 시사한다.

본 임상시험에서 미티글리나이드는 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 유효성 및 안전성 측면에서 나테글리나이드와 동일한 효과를 나타내었고 식후 혈당이 잘 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들에서 HbA1c 를 의미있게 낮추고, 특히 식후 고혈당을 억제하였다. 미티글리나이드는 초기 인슐린 분비를 개선시키기 때문에 당뇨병 초기 치료에 효과적인 것으로 기대되며 다른 혈당조절 약제와의 병합요법에서도 유용하게 사용되어 당뇨병의 장기적인 예후에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 미티글리나이드는 메글리타이드 계열 약물로, 제2형 당뇨병환자에서 식후 초기 인슐린분비를 증가시킴으로서 식후 혈당 상승을 억제할 수 있는 약제로 기대되고 있다. 본 연구는 한국인 제2형 당뇨병환자에서 유효성과 안전성이 입증되어 있는 나테글리나이드를 대조약으로 하여, 미티글리나이드의 유효성과 안전성에서의 비열등성을 입증하고자 시행되었다.

방법: 본 임상시험은 유효성 평가가 가능한 42명을 목표로 20%의 탈락률을 감안하여 다기관 공동 임상시험의 방법으로 총 111명의 대상자가 모집되었다. 대상자는 ① 20세 이상 70세 미만의 제2형 당뇨병환자 ② 4주 이상의 식요법 및 운동요법을 실시하고 있는 환자 ③ 경구용 혈당강화제를 복용하던 환자는 시험약 투여 8주전부터 중단한 환자 ④ HbA1c가 6.5% 이상인 환자 ⑤ 대용식후 1시간째 또는

2시간째 혈당치가 200 mg/dL 이상인 환자 ⑥ 당뇨병 이환기간이 10년 이내인 환자 ⑦ 체질량지수가 20~35 kg/m²인 환자 ⑧ 외래 환자의 경우이었다. 대상자들을 시험군 56명, 대조군 55명으로 나누어 총 12주간 시험약인 미티글리나이드 10 mg과 대조약인 나테글리나이드 90 mg을 각각 식사 개시 5분전에 복용하도록 하였다. 유효성 평가는 일차적으로 HbA1c 변화치를 분석하였고, 이차적으로 공복 혈당 및 대용식후 1시간, 2시간 혈당의 변화 등을 분석하였으며 안전성에 대해서도 조사하였다. 본 임상시험에서 수집된 자료는 intent-to-treat (ITT) 및 per protocol (PP) 분석법으로 평가되었다.

결과: 임상약 투여전 미티글리나이드와 나테글리나이드의 두 군 간에 연령, 체질량지수, HbA1c, 공복 혈당치에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 미티글리나이드 투약전과 투약 후 12주에 측정된 HbA1c 변화치의 평균은 $-0.77 \pm 1.08\%$ 로 independent-t-test로 비교분석하였을 때, 나테글리나이드군의 $-0.66 \pm 0.79\%$ 에 비해 비열등함 (비열등성의 한계치 $\Delta = 0.6\%$)이 확인되었다 ($P = 0.57$). 미티글리나이드군과 나테글리나이드군에서 투약종료 시의 HbA1c가 1% 이상 개선된 환자의 비율은 각각 34.0%, 34.8% ($P = 0.940$)이었고 0.5% 이상 개선된 환자의 비율은 각각 63.8%, 56.5%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.470$). 공복 혈당치의 변화는 미티글리나이드군과 나테글리나이드군에서 각각 -12.2 ± 25.0 mg/dL, -6.1 ± 22.3 mg/dL ($P = 0.218$), 대용식 후 1시간째 혈당 (PPG 1 hr) 변화치는 각각 -48.0 ± 47.1 mg/dL, -29.4 ± 43.2 mg/dL ($P = 0.051$), 대용식 후 2시간째 혈당 (PPG 2 hr)의 변화치는 각각 -59.2 ± 58.0 mg/dL, -43.3 ± 59.0 mg/dL ($P = 0.194$)로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 중대한 이상반응은 모두 2명 (1.8%)에서 발생하였으나 (미티글리나이드군, 어깨통증 1명, 나테글리나이드군, 시력감소 1명), 시험약 투여와는 관련이 없는 것으로 판단되었다.

결론: 미티글리나이드는 12주 투약 후 나테글리나이드와 동등한 정도의 의미있는 HbA1c 감소, 공복 혈당 및 식후 혈당 감소를 보였고 안전성에 있어서도 나테글리나이드와 유사하였다. 식후 혈당이 잘 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병환자에서 미티글리나이드는 식후 초기의 인슐린분비를 촉진시켜 식후 고혈당을 개선시키고 장기적으로 심혈관 질환을 예방할 수 있는 유용한 당뇨병 치료제로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 한국당뇨병임상연구소의 지원으로 이루어졌으며 2006년 대한당뇨병학회 춘계학술대회에서 구연발표되었습니다. 본 논문에서는 Mitiglinide (미티글리나이드)의 유효성과 안전성을 Nateglinide (나테글리나이드)와 비교분석

하였으며 나테글리나이드에 비해 미타글리나이드가 비열등함이 입증되어 이를 보고하는 바입니다. 다기관 임상시험에 도움을 주신 고려의대 백세현 교수님, 가톨릭의대 손현식 교수님, 연세의대 차봉수 교수님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. 윤건호: 한국 제2형 당뇨병환자의 병인. *당뇨병* 24:397-403, 2000
2. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group: *Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Eng J Med* 329:977-86, 1993
3. Shichiri M: *Long-term results of the Fumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care. Suppl* 2:B21-9, 2000
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 352:837-53, 1998
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 352:854-65, 1998
6. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E: *High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-years follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study*. *Diabetes Care* 21:360-7, 1998
7. The DECODE Study Group: *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American diabetes association diagnostic criteria*. *Lancet* 354:617-21, 1999
8. M. Tominaga: *Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose, the Funagata Diabetes Study*. *Diabetes Care* 22 920-924 (1999) 2. Bonora E, Muggeo M: *Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence*. *Diabetologia* V44:2107-14, 2001
9. Malaisse WJ: *Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus*. *Treat Endocrinol* 2:401-14, 2003
10. Landgraf R: *Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Drugs Aging* 17:411-25, 2000
11. 김현만, 정윤석, 이관우, 김대중, 이현철, 김동림, 최동섭, 오은숙, 강무일, 이광우, 박철영, 양인명, 김진우, 김영설, 정형기: 한국인 제2형 당뇨병환자에게서 나테글리나이드의 식후 혈당 상승 억제효과. *당뇨병* 26:405-15, 2002.
12. Taki H, Maki T, Iso T, Iwamoto K, Kajiura T: *Study of nateglinide in Japan: long-term treatment of patients with type 2 diabetes*. *Adv Ther* 23:307-24, 2006
13. Yalow RS, Berson SA: *Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technic*. *Diabetes* 9:254-60, 1960
14. Perley MJ, Kipnis DM: *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. *J Clin Invest* 46:1954-62, 1967
15. Hirose T: *Significance of insulin secretion pattern lectured by "glinides" in the treatment of postprandial hyperglycemia*. *Nippon Rinsho* 63:2237-44, 2005
16. Bonora E, Muggeo M: *Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence*. *Diabetologia* V44:2107-14, 2001
17. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L: *Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 20:1822-6, 1997
18. Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG: *Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes*. *Diabetes* 48:896-902, 1999
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group: *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP NIDDM randomised trial*. *Lancet* 359:2072-7, 2002
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP NIDDM*

- trial. *JAMA* 290:486-94, 2003
21. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T: *Acarbose slows progression of intima media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. Stroke* 35:1073-8, 2004
22. Zeymer U, Schwarzaier-D'assie A, Petzinna D, Chiasson JL; STOP-NIDDM Trial Research Group: *Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarctions in patients with impaired glucose tolerance: results of the randomised STOP-NIDDM trial electrocardiography substudy. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11:412-5, 2004
23. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group: *Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation* 110:214-9, 2004
24. Odawara M: *Nateglinide and mitiglinide. Nippon Rinsho* 61:1230-7, 2003
25. Ohta Y, Tanizawa Y, Inoue H, Hosaka T, Ueda K, Matsutani A, Repunte VP, Yamada M, Kurachi Y, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Permutt MA, Oka Y: *Identification and functional analysis of sulfonylurea receptor 1 variants in Japanese patients with NIDDM. Diabetes* 47:476-81, 1998
26. Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM: *Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels. Diabetes* 47:1412-8, 1998
27. Miki T, Nagashima K, Seino S: *The structure and function of the ATP-sensitive K⁺channel in insulin-secreting pancreatic beta-cells. J Mol Endocrinol* 22:113-23, 1999
28. Miki T, Nagashima K, Tashiro F, Kotake K, Yoshitomi H, Tamamoto A, Gono T, Iwanaga T, Miyazaki J, Seino S: *Defective insulin secretion and enhanced insulin action in K_{ATP} channel channel-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A* 95:10402-6, 1998
29. Cole WC, McPherson CD, Sontag D: *ATP-regulated K⁺channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. Circ Res* 69:571-81, 1991
30. Terzic A, Jahangir A, Kurachi Y: *Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and K⁺channel-opening drugs. Am J Physiol* 269:C525-45, 1995
31. Shigematsu S, Sato T, Abe T, Saikawa T, Sakata T, Arita M: *Pharmacological evidence for the persistent activation of ATP-sensitive K⁺channels in early phase of reperfusion and its protective role against myocardial stunning. Circulation* 92:2266-75, 1995
32. Hu S, Wang S, Dunning BE: *Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: study on cardiovascular and beta cell K(ATP) channels. J Pharmacol Exp Ther* 291:1372-9, 1999
33. Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U: *The impact of ATP-sensitive K⁺channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. Diabetes* 53 Suppl 3:S156-64, 2004
34. Ojima K, Kiyono Y, Kojima M: *Pharmacological and clinical profile of mitiglinide calcium hydrate (Glufast), a new insulinotropic agent with rapid onset. Nippon Yakurigaku Zasshi* 124:245-55, 2004
35. Sunaga Y, Gono T, Shibasaki T, Ichikawa K, Kusama H, Yano H, Seino S: *The effects of mitiglinide (KAD-1229), a new anti-diabetic drug, on ATP-sensitive K⁺channels and insulin secretion: comparison with the sulfonylureas and nateglinide. Eur J Pharmacol* 431:119-25, 2001