



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년04월04일  
 (11) 등록번호 10-1380813  
 (24) 등록일자 2014년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/4035** (2006.01) **A61K 31/133** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
 (21) 출원번호 **10-2007-7025214**  
 (22) 출원일자(국제) **2006년04월18일**  
 심사청구일자 **2011년02월21일**  
 (85) 번역문제출일자 **2007년10월31일**  
 (65) 공개번호 **10-2007-0118163**  
 (43) 공개일자 **2007년12월13일**  
 (86) 국제출원번호 **PCT/JP2006/308110**  
 (87) 국제공개번호 **WO 2006/115115**  
 국제공개일자 **2006년11월02일**  
 (30) 우선권주장  
 JP-P-2005-00121862 2005년04월20일 일본(JP)  
 JP-P-2005-00166314 2005년06월07일 일본(JP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US20030040490 A1  
 W02004002473 A1  
 전체 청구항 수 : 총 8 항

(73) 특허권자  
**깃세이 야쿠힌 고교 가부시카가이사**  
 일본 나가노켄 마츠모토시 요시노 19반 48고  
 (72) 발명자  
**기요노, 유지**  
 일본 1120002 도쿄도 분쿄구 고이시카와 3초메 1  
 반 3고 **깃세이야쿠힌 고교 가부시카가이사 도쿄혼**  
**샤 내**  
**오쿠보, 요시오**  
 일본 1120002 도쿄도 분쿄구 고이시카와 3초메 1  
 반 3고 **깃세이야쿠힌 고교 가부시카가이사 도쿄혼**  
**샤 내**  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**송봉식, 정삼영**

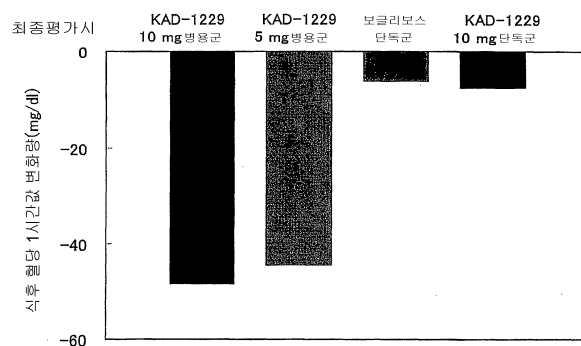
심사관 : 김병숙

**(54) 발명의 명칭 2형 당뇨병 치료용 병용 의약**

**(57) 요약**

2형 당뇨병의 병태를 제어하기 위하여, 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과 보글리보스, 아카보스 등의  $\alpha$ -글루코시다아제 저해 약을 조합하여 이루어지는 의약 및 그것을 이용한 치료 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 의약은 2형 당뇨병 환자의 조조 공복시 혈당값, 식후 혈당값 및 HbA<sub>1c</sub>의 매우 강한 저하 작용을 나타내며, 나아가 글루코오스 스파이크, 인슐린 저항성 및 지질 대사를 개선시킬 수 있다.

**대표도**



(72) 발명자

**혼타니, 가즈미**

일본 1120002 도쿄도 분쿄쿠 고이시카와 3쵸메 1반  
3고 깃세이야쿠힌 교교 가부시킴가이샤 도쿄혼샤  
내

**미요시마, 이마오**

일본 1120002 도쿄도 분쿄쿠 고이시카와 3쵸메 1반  
3고 깃세이야쿠힌 교교 가부시킴가이샤 도쿄혼샤  
내

**오지마, 가즈마**

일본 3998304 나가노켄 아즈미노시 호타카가시와바  
라 4365-1깃세이 야쿠힌 교교 가부시킴가이샤 쥬오  
겐큐쇼 내

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물 5~10mg과 보글리보스 0.2~0.3mg을 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과 보글리보스를 조합하여 이루어지는 2형 당뇨병 치료용 의약.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물이 미티글리나이드 칼슘 수화물인 것을 특징으로 하는 의약.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서, 보글리보스가 0.2mg인 것을 특징으로 하는 의약.

**청구항 4**

미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물 5~10mg과 보글리보스 0.2~0.3mg이 단일의 제제로서 투여되는 것을 특징으로 하는 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과 보글리보스를 조합하여 이루어지는 2형 당뇨병 치료용 의약.

**청구항 5**

제 4 항에 있어서, 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물이 미티글리나이드 칼슘 수화물인 것을 특징으로 하는 의약.

**청구항 6**

제 4 항에 있어서, 보글리보스가 0.2mg인 것을 특징으로 하는 의약.

**청구항 7**

보글리보스 0.2~0.3mg과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 미티글리나이드 칼슘 수화물 10mg을 유효 성분으로서 함유하는 2형 당뇨병 치료용 의약.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서, 보글리보스가 0.2mg인 것을 특징으로 하는 의약.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 2형 당뇨병의 치료에 유용한 의약에 관한 것이다. 더욱 상세하게 설명하면, 본 발명은 미티글리나이드와  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약을 조합하여 이루어지는 의약에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 2형 당뇨병 환자에 대해서는 통상 식사 요법이나 운동 요법 등의 생활 습관 개선을 위한 환자 교육, 경구 혈당 강하약이나 인슐린을 투여하는 약물 요법, 나아가 양자를 조합한 치료가 실시된다.

[0003] 경구 혈당 강하약으로는 술폰닐우레아약 등의 인슐린 분비 촉진약,  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약 등의 당흡수 조절약, 티아졸리딘약이나 비구아나이드약 등의 인슐린 저항성 개선약 등이 환자의 병태에 따라 사용되고 있다.

[0004] 최근, 경구 혈당 강하약의 일종인 나테글리나이드(nateglinide), 레파글리나이드(repaglinide) 및 미티글리나이드(mitiglinide) 칼슘 수화물 [제품명: 글루팩스트(등록 상표)] 등의 속효형 인슐린 분비 촉진약이 제안되었으며, 식후 혈당 추이의 개선에 현저한 치료 효과를 나타내는 것에서 주목을 모으고 있다. 2형 당뇨병 환자에서는 당부하 후의 조기 인슐린 분비의 상승, 특히 부하 후 30분의 상승이 결핍되어 건강한 사람에 비하여 현저하게 낮은 것이 알려져 있다. 즉, 건강한 사람에게 포도당을 부하하면 30~60분 동안에 걸쳐 혈당값이 서서히 상승한 후, 완만하게 하강하는 데 반해, 당뇨병 환자에게 포도당을 부하하면 인슐린 분비능이 낮기 때문에 30~90분 동안 혈당값이 급격하게 상승하는 글루코오스 스파이크의 현상이 관찰된다(비 특허 문헌 1). 따라서, 식후 초기에, 특히 30~60분 동안에 약효를 나타냄으로써 건강한 사람에 가까운 혈당 추이를 나타내는 약물이 바람직하다. 속효형 인슐린 분비 촉진약, 특히 미티글리나이드 칼슘 수화물에 대해서는 식후 혈당 추이의 개선에 현저한 효과를 나타내는 것이 알려져 있다. 그러나, 미티글리나이드 칼슘 수화물이 글루코오스 스파이크, 특히 식후 1시간 이내에 발생하는 글루코오스 스파이크를 효과적으로 억제하는 것은 알려져 있지 않다.

[0005] 그런데, 당뇨병의 병태를 개선하기 위하여 다양한 약물을 조합하여 투여하는 병용 요법이 시도되고 있다. 예컨대,  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약과 비술폰닐우레아제 인슐린 분비 촉진약을 조합한 병용 의약이 보고된 바 있다(특허 문헌 1). 그러나, 이 보고에는 미티글리나이드 칼슘 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약의 구체적인 병용 효과, 예컨대 조조 공복시 혈당값, 식후 혈당값 및 HbA<sub>1c</sub>에 대한 매우 강한 상승적인 저하 작용, 글루코오스 스파이크의 억제, 인슐린 저항성 및 지질 대사의 개선 작용, 및 병용 요법의 안전성 등에 대해서는 기재되어 있지 않다.

[0006] 또한, 나테글리나이드와  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약의 병용 요법에 대하여, 병용 요법에 의해 건강한 사람과 동등한 혈당 응답을 재현하는 것이 보고된 바 있다(비 특허 문헌 2). 그러나, 이 보고는 나테글리나이드 또는  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약의 단독 요법과 병용 요법을 상세하게 비교한 것이 아니며, 전술한 구체적인 병용 효과에 관한 기재 및 그것을 시사하는 기재는 없다.

[0007] 비 특허 문헌 1: Mebio 2003년 5월 별책 "식후 고혈당/IGT와 대혈관 장애" p.26-37

[0008] 특허 문헌 1: 일본 특허 공개 2001-316293호 공보

[0009] 비 특허 문헌 2: 가와모리 류조, 내분비·당뇨병과, 12(6): 574-578, 2001

**발명의 상세한 설명**

[0010] (발명이 해결하고자 하는 과제)

[0011] 본 발명은 2형 당뇨병의 병태를 제어하기 위하여 복수 개의 의약을 조합하여 이루어지는 신규한 의약, 및 그것을 이용한 2형 당뇨병의 치료 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

[0012] (과제를 해결하기 위한 수단)

[0013] 본 발명자들은 상기 과제를 감안하여 예의 연구한 바, 미티글리나이드 칼슘 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약을 조합하여 이루어지는 의약이 2형 당뇨병 환자에 대하여 매우 뛰어난 치료 효과를 갖는 것, 특히 식후 1시간 이내에 발생하는 글루코오스 스파이크를 현저하게 억제하는 것, 및 안전한 것을 알아내고 본 발명을 완성시켰다.

- [0014] (발명의 효과)
- [0015] 본 발명에 따른 의약은 2형 당뇨병 환자의 식후 혈당 추이의 개선약으로서, 조조 공복시 혈당값, 식후 혈당값 및 HbA<sub>1c</sub>에 대한 매우 강한 저하 작용을 가지며, 나아가 글루코오스 스파이크, 인슐린 저항성 및 지질 대사를 개선시킬 수 있는 매우 높은 안전성을 갖는 의약이다.
- 실시예**
- [0035] 이하, 본 발명을 실시예에 따라 더욱 상세하게 설명하는데, 본 발명의 범위는 이들에 의해 한정되지 않는다.
- [0036] (경도 시험)
- [0037] 피험정제의 경도를 경도계(TS-75N, 오카다 세이코사 제품)를 이용하여 측정하였다. 또한, 시험은 3정으로 행하고, 평균값을 구하였다.
- [0038] (붕해 시험)
- [0039] 시험액에 37℃의 정제수를 사용하고, 일본 약국방 일반 시험법 붕해 시험법에 준하여 붕해 시험을 실시하였다. 한편, 시험은 3정으로 행하고 평균값을 구하였다.
- [0040] (실시예 1)
- [0041] 미티글리나이드 칼슘 수화물: 10.0mg
- [0042] 보글리보스: 0.2mg
- [0043] 젓당: 137.0mg
- [0044] 옥수수 전분: 60.0mg
- [0045] 결정 셀룰로오스: 55.0mg
- [0046] 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스: 12.0mg
- [0047] 히드록시프로필 셀룰로오스: 2.5mg
- [0048] 스테아르산 마그네슘: 3.3mg
- [0049] (합계 280.0mg/1정)
- [0050] 미티글리나이드 칼슘 수화물 0.5g, 젓당(HMS사 제품) 6.85g, 옥수수 전분(니혼 쇼쿠힌 가코사 제품) 3g, 결정 셀룰로오스(아사히 카세이 고교사 제품) 2.75g 및 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스(신에쓰 가가쿠 고교사 제품) 0.6g을 막자사발로 3분간 혼합한 후, 보글리보스 0.01g 및 히드록시프로필 셀룰로오스(닛폰 소다사 제품) 0.125g을 포함하는 정제수 3.375g을 서서히 첨가하고, 정제수 1.26g을 서서히 더 첨가하면서 교반하여 조립하였다. 이 조립물을 선반 건조기(DN64, 야마토 가가쿠사 제품)로 60℃, 2시간 건조한 후, 30호 체로 체질하였다. 이 조립물 11g에 스테아르산 마그네슘(다이헤이 가가쿠 산교사 제품) 0.131g을 첨가하고 30초간 혼합하였다. 이 혼합물을 단발 타정기(N-30E, 오카다 세이코사 제품)를 이용하여 정제 중량 280mg, φ9.5mm 10.5R 원형, 압축압 13kN/막자의 조건으로 압축 성형하여 정제를 제조하였다. 이 정제의 경도는 68N, 붕해 시간은 3.1분이었다.
- [0051] (실시예 2)
- [0052] 미티글리나이드 칼슘 수화물: 5.0mg
- [0053] 보글리보스: 0.2mg
- [0054] 젓당: 111.4mg
- [0055] 옥수수 전분: 50.0mg
- [0056] 결정 셀룰로오스: 27.5mg
- [0057] 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스: 6.0mg
- [0058] 히드록시프로필 셀룰로오스: 2.5mg

- [0059] 스테아르산 마그네슘: 2.4mg
- [0060] (합계 205.0mg/1정)
- [0061] 미티글리나이드 칼슘 수화물 0.25g, 젓당(HMS사 제품) 5.57g, 옥수수 전분(니혼 쇼쿠힌 가코사 제품) 2.5g, 결정 셀룰로오스(아사히 가세이 고교사 제품) 1.375g 및 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스(신에쓰 가가쿠 고교사 제품) 0.3g을 막자사발로 3분간 혼합한 후, 보글리보스 0.01g 및 히드록시프로필 셀룰로오스(닛폰 소다사 제품) 0.125g을 포함하는 정제수 3.375g을 서서히 첨가하면서 교반하여 조립하였다. 이 조립물을 선반 건조기(DN64, 야마토 가가쿠사 제품)로 60℃, 2시간 건조한 후, 30호 체로 체질하였다. 이 조립물 8g에 스테아르산 마그네슘(다이헤이 가가쿠 산교사 제품) 0.095g을 첨가하고 30초간 혼합하였다. 이 혼합물을 단발 타정기(N-30E, 오카다 세이코사 제품)를 이용하여 정제 중량 205mg, ϕ8mm 12R 원형, 압축압 10kN/막자의 조건으로 압축 성형하여 정제를 제조하였다. 이 정제의 경도는 62N, 봉해 시간은 4.3분이었다.
- [0062] (시험예 1, 2 및 비교예 1, 2)
- [0063] 2형 당뇨병 환자를 대상으로 2중 맹검 병행군간 비교 시험에 의해 이하의 임상 시험을 실시하였다.
- [0064] [선택 기준]
- [0065] 식사 요법에 의해 충분한 혈당 컨트롤을 얻을 수 없어 약품 요법의 도입이 필요한 환자로서, HbA<sub>1c</sub>가 6.5% 이상 이면서 8.5% 미만인 연령 20세 이상의 2형 당뇨병 환자.
- [0066] [치험약]
- [0067] (1)미티글리나이드 칼슘 수화물(mitiglinide calcium hydrate; 이하 "KAD-1229"라고 할 수 있음.)의 5mg정
- [0068] (2)KAD-1229의 5mg정 플라세보정
- [0069] (3)KAD-1229의 10mg정
- [0070] (4)KAD-1229의 10mg정 플라세보정
- [0071] (5)보글리보스(voglibose)의 0.2mg정
- [0072] (6)보글리보스의 0.2mg정 플라세보정
- [0073] [투여 방법]
- [0074] 보글리보스의 0.2mg정을 1회 1정, 1일 3회 매식 직전(식사 시작전 5분 이내)에 16주 동안 경구 투여한(관찰기: 비맹검기) 후, 표 1과 같이 할당된 치험약을 1일 3회 매식 직전(식사 시작전 5분 이내)에 12주 동안 경구 투여 하였다(치료기: 2중 맹검기). 또한, 치험약의 식후 투여는 불가로 하였고, 식사를 섭취하지 않는 경우에는 투여하지 않는 것으로 하였다.

**표 1**

	투여군	치험약
실시예 1	KAD-1229 (10mg) 및 보글리보스	(2)+(3)+(5)
실시예 2	KAD-1229 (5mg) 및 보글리보스	(1)+(4)+(5)
비교예 1	보글리보스	(2)+(4)+(5)
비교예 2	KAD-1229 (10mg)	(2)+(3)+(6)

- [0075]
- [0076] 투여 기간 중 및 투여 종료 후에 이하의 항목을 평가하였다.
- [0077] (1)HbA<sub>1c</sub>값
- [0078] 도 1에 치료기 시작시부터의 임상 시험 중의 HbA<sub>1c</sub>값 변화량의 추이를 도시하였다.
- [0079] 또한, 술폰닐우레아 등의 인슐린 분비 촉진약을 사용한 경우, HbA<sub>1c</sub>값의 추이는 투약 기간의 장기화에 따라 저하 경향이 둔화되고, 때로는 상승하는 경우조차 있다. 그러나, 병용 투여군에서는 장기 투여에 있어서도 양호하게 HbA<sub>1c</sub>값을 제어할 수 있다.

- [0080] 도 2에 치료기 종료시 HbA<sub>1c</sub>값의 변화량 HbA<sub>1c</sub>을 도시하였다. 병용 투여군은 어느 경우도 단독 투여군에 비하여 상승적으로 HbA<sub>1c</sub>값이 저하하였음을 알 수 있다.
- [0081] 도 3에 최종 평가 HbA<sub>1c</sub>값을 6.5% 미만 저하시킨 것의 비율 HbA<sub>1c</sub>을 도시하였다. 병용 투여군은 단독 투여군보다 HbA<sub>1c</sub>가 명백하게 높음을 알 수 있다.
- [0082] 도 4에 혈중 인슐린값(IRI) 5 μU/mL 미만의 인슐린 저항성 경향이 없는 환자와 5 μU/mL 이상의 인슐린 저항성 경향이 있는 환자의 HbA<sub>1c</sub> 변화량을 도시하였다.
- [0083] 도 5에 혈중 인슐린값 5 μU/mL 이상의 환자 HbA<sub>1c</sub> 목표 달성률을 도시하였다.
- [0084] 인슐린 저항성 경향이 있는 혈중 인슐린값 5 μU/mL 이상의 환자에 대한 KAD-1229와 보글리보스의 병용 투여가 KAD-1229 또는 보글리보스의 단독 투여보다 매우 양호하게 HbA<sub>1c</sub>값을 제어하고 있음을 알 수 있다. 즉, 인슐린 저항성 환자의 치료 목표 달성률은 병용 투여에 의해 현저하게 높아져 있다. 이는 KAD-1229와 보글리보스의 병용 투여에 의해 환자의 인슐린 저항성이 개선된 HbA<sub>1c</sub> 비율을 나타내는 것이다.
- [0085] (2)조조 공복시 혈당값
- [0086] 치료기 시작시부터의 조조 공복시 혈당값(FPG)의 변화량의 추이를 도 6에 도시하였다. 병용 투여군은 단독 투여군에 비하여 상승적으로 조조 공복시 혈당값을 저하시켰다.
- [0087] (3)식후 혈당 1시간 값 및 2시간 값
- [0088] 최종 평가시의 치료기 시작시부터의 식후 혈당 1시간 값 및 2시간 값의 변화량을 도 7 및 도 8에 도시하였다. 병용 투여군은 단독 투여군에 비하여 상승적으로 혈당값을 저하시켰다. 또한, 식후 혈당 1시간 값으로부터, 병용 투여군의 글루코오스 스파이크가 단독 투여군에 비하여 현저하게 억제되어 있음을 알 수 있다.
- [0089] (4)지질 검사값
- [0090] 고지혈증을 합병하고 있는 환자의 트리글리세라이드(TG) 및 총 콜레스테롤(TC) 값의 변화량을 도 9에 도시하였다. 단독 투여군에 비하여 병용군에서는 TG값 및 TC값이 현저하게 저하하였음을 알 수 있다.
- [0091] (5)저혈당 증상
- [0092] 치료 기간 중에 보인 저혈당 증상의 발현률은 시험예 1에서는 6.9%, 시험예 2에서는 3.3%, 비교예 1에서는 1.1%, 비교예 2에서는 3.9%이었다.
- [0093] (6)위장 장애
- [0094] 치료 기간 중에 보인 위장 장애의 발현률은 시험예 1에서는 9.8%, 시험예 2에서는 6.6%, 비교예 1에서는 10.1%, 비교예 2에서는 6.8%이었다. 병용 투여군의 위장 장애 발현률은 모두 보글리보스 단독 투여군보다 낮은 것이다. 이는 KAD-1229 투여에 의해 보글리보스에 의해 발생하는 위장 장애가 경감된 것을 의미한다.
- [0095] (시험예 3)
- [0096] 보글리보스 1회 0.2~0.3mg 또는 아카보스 1회 50~100mg을 1일 3회 매식 직전(식사 시작전 5분 이내)에 16주일 경구 투여하였다(관찰기). 이어서, 1회 10mg의 KAD-1229를 보글리보스 또는 아카보스와 함께 1일 3회 매식 직전(식사 시작전 5분 이내)에 28주 동안 경구 투여하였다(치료기).
- [0097] 또한, 치료기 시작시의 HbA<sub>1c</sub>가 7.0% 이상이던 환자의 12주 후의 HbA<sub>1c</sub>가 70% 이상일 때, 및 치료기 시작시의 HbA<sub>1c</sub>가 6.5% 이상 7.0% 미만이던 환자의 12주 후의 HbA<sub>1c</sub>가 6.5% 이상일 때에는 KAD-1229를 1회 20mg으로 증량 하였다. 또한, KAD-1229의 감량은 수시로 가능할 수 있도록 하였다.
- [0098] 도 10에 관찰기 시작시부터의 HbA<sub>1c</sub> 측정값의 추이를 도시하였다. HbA<sub>1c</sub> 측정값에 대한 KAD-1229와 보글리보스의 병용 또는 KAD-1229와 아카보스의 병용 효과는 거의 동등하였다.
- [0099] 상기 임상 시험에서 중독한 부작용이 보이지 않았으므로 병용 요법의 안전성이 확인되었다.
- [0100] 이상과 같이, 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과 보글리보스 등의 α-글루코시다

아제 저해약을 병용함으로써 매우 높은 치료 효과를 얻을 수 있고, 동일한 효과를 얻는 데 필요한 α-글루코시다아제 저해약의 투여량을 감소시킬 수 있고, 나아가 치료 목표 달성률을 현저하게 높일 수 있다. 따라서, α-글루코시다아제 저해약이 갖는 부작용, 특히 위장 장애의 발현률을 저하시키거나 증상을 경감시킬 수 있다.

- [0101] (시험예 4)
- [0102] 1)동물
- [0103] 넛폰 SLC 가부시키가이샤에서 구입한 수컷의 Wistar 래트를 시험에 사용하였다.
- [0104] 2)경구 수크로오스 부하 시험
- [0105] 경구 스크로오스 부하 시험은 7주령의 래트를 사용하여 행하였다.
- [0106] 래트를 16시간 이상 절식시켜, 조제 피험 물질 또는 매체(0.5% CMC 용액)를 2.5mL/kg 경구 투여 후, 계속하여 0.5g/mL 수크로오스 용액을 5mL/kg 경구 투여(2.5g/kg)하였다. 채혈은 투여 직전, 부하 0.25 및 0.5시간 후의 각 포인트에서 래트 꼬리 정맥으로부터 행하였다. 혈장중 글루코오스 농도는 글루코오스 CII-테스트와코(와코 준야쿠 고교 가부시키가이샤)를 이용하여 측정하였다.
- [0107] 피험 물질의 투여량은 각 약물의 2형 당뇨병 환자에서의 통상의 투여량(미티글리나이드 10mg, 나테글리나이드 120mg, 레파글리나이드 1mg)으로부터 환산하였다. 한편, 나테글리나이드에 대해서는 그 효과를 감안하여, 환산 값인 12mg을 20mg으로 변경하여 투여량으로 하였다. 데이터 처리는 다음과 같이 행하였다.
- [0108] 1)평가 항목
- [0109] 수크로오스 부하전부터 수크로오스 부하 0.5시간 후까지의 혈장중 글루코오스 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC<sub>0-0.5hr</sub>)을 평가 항목으로 하였다. 혈당(AUC<sub>0-0.5hr</sub>)은 혈장중 글루코오스 농도-시간 곡선 아래 면적을 이용하여 혈장중 글루코오스 농도로부터 사다리꼴 방법(trapezoidal method)을 이용하여 산출하였다. 각 데이터는 Excel을 이용하여 평균값 및 표준 오차를 산출하고, 소수점 한자리수까지 표시하였다.
- [0110] 2)사용 소프트웨어
- [0111] 데이터의 집계, 계산 및 도표의 작성 등에는 Excel(Microsoft Corp.) 및 GraphPad Prism 3.0(GraphPad Software Inc.)을 이용하였다. 데이터의 통계 해석에는 SAS System Version 8.2(SAS Institute Inc.) 및 그 연동 프로그램의 이전 임상 패키지 Version 5.0(가부시키가이샤 SAS Institute Japan)을 사용하였다.
- [0112] 3)통계 해석
- [0113] 보글리보스와 미티글리나이드 병용군, 나테글리나이드 병용군 및 레파글리나이드 병용군간의 비교는 파라메트릭 Dunnett 다중 비교 검정을 이용하였다. 위험률은 5% 미만을 유의 수준(양측 검정)으로 채용하였다.
- [0114] 결과를 도 11에 도시하였다. α-글루코시다아제 저해약과 조합함으로써 속효형 인슐린 분비 촉진제 중 미티글리나이드는 나테글리나이드 또는 레파글리나이드에 비하여 매우 단시간 내에 강력한 혈당 저하 작용을 나타내었다.

**산업상 이용 가능성**

- [0115] 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과 α-글루코시다아제 저해약을 조합하여 이루어지는 의약은 치료 효과가 높고 안전성도 높은 매우 뛰어난 의약이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0016] 도 1은 치료기 시작시로부터의 HbA<sub>1c</sub>값 변화량의 추이를 보인 도면이다.
- [0017] 도 2는 최종 평가시의 치료기 시작시부터의 HbA<sub>1c</sub> 변화량을 보인 도면이다.
- [0018] 도 3은 최종 평가시의 치료기 시작시부터의 HbA<sub>1c</sub> 목표 달성률을 보인 도면이다.
- [0019] 도 4는 치료기 시작시의 혈중 인슐린값(IRI) 5 μU/mL로 층별한, 최종 평가시의 치료기 시작시부터의 HbA<sub>1c</sub>값 변

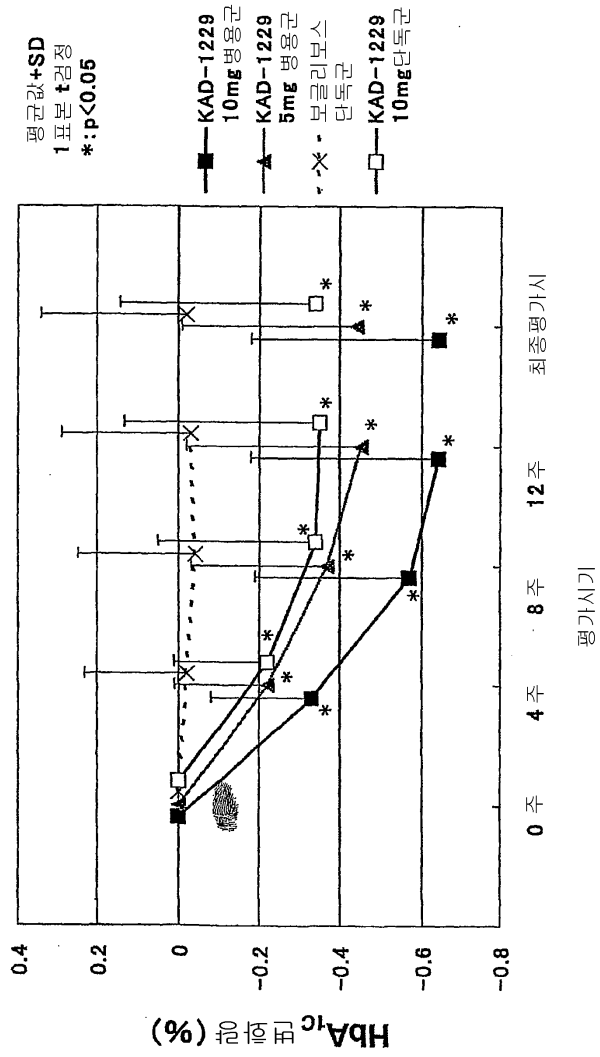
화량을 보인 도면이다. VK10은 시험예 1, VK5는 시험예 2, V는 비교예 1, K10은 비교예 2를 나타내며, IRI는 혈중 인슐린값을 나타낸다.

- [0020] 도 5는 치료기 시작시의 혈중 인슐린값  $5\mu\text{U/mL}$  이상의 환자층의 HbA<sub>1c</sub> 목표 달성률을 보인 도면이다. VK10은 시험예 1, VK5는 시험예 2, V는 비교예 1, K10은 비교예 2를 나타낸다.
- [0021] 도 6은 치료기 시작시부터의 조조 공복시 혈당값(FPG)의 변화량의 추이를 보인 도면이다.
- [0022] 도 7은 최종 평가시의 치료기 시작시부터의 식후 혈당 1시간 값의 변화량을 보인 도면이다.
- [0023] 도 8은 최종 평가시의 치료기 시작시부터의 식후 혈당 2시간 값의 변화량을 보인 도면이다.
- [0024] 도 9는 치료기 시작시부터의 지질 검사의 추이를 보인 도면이다.
- [0025] 도 10은 아카보스 또는 보글리보스의 병용 투여 시험의 관찰기 시작시부터의 HbA<sub>1c</sub> 측정값의 추이를 보인 도면이다.
- [0026] 도 11은 나테글리나이드, 미티글리나이드 또는 레파글리나이드와 보글리보스의 병용 투여 시험의 결과를 보인 도면이다.
- [0027] (발명을 실시하기 위한 최선의 형태)
- [0028] 본 발명에서 사용하는 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물은 일본 특허 공개 평 4-356459호 공보에 기재되어 있는 방법에 의해 제조할 수 있다. 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물 중 미티글리나이드 칼슘 수화물을 사용하는 것이 바람직하다. 미티글리나이드 칼슘 수화물은 시판되고 있는 것을 사용할 수도 있다. 미티글리나이드 칼슘 수화물을 사용하는 경우의 단위 투여량은 통상 5~45mg의 범위이며, 5~20mg, 특히 5~10mg의 범위인 것이 바람직하다.
- [0029]  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약으로는 예컨대 아카보스, 보글리보스, 미글리톨 및 에미글리테이트 등을 들 수 있다. 그중에서도 특히 아카보스 또는 보글리보스가 바람직하다. 아카보스, 보글리보스 또는 미글리톨은 시판되고 있는 것을 사용할 수도 있다. 아카보스를 사용하는 경우의 단위 투여량은 50~100mg의 범위인 것이 바람직하고, 보글리보스를 사용하는 경우의 단위 투여량은 0.2~0.5mg의 범위인 것이 바람직하다.
- [0030] 본 명세서에서 "상승적"이란 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약을 조합하여 투여함으로써 얻어지는 효과가 각각을 단독으로 투여함으로써 얻어지는 효과의 합보다 큰 것을 의미한다.
- [0031] 본 발명에 따른 의약은 1일 3회, 매식전(식사 시작전 10분 이내), 특히 식사 직전(식사 시작전 5분 이내)에 미티글리나이드 칼슘 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해제를 포함하는 단일의 제제(배합제) 또는 미티글리나이드 칼슘 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해제를 따로따로 제제화하여 얻어지는 2종의 제제를 동시에 또는 시간차를 두고 투여하는 것이 바람직하다.
- [0032] 미티글리나이드 칼슘 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해제를 포함하는 배합제로는 정제, 캡슐제, 산제, 과립제 등의 경구제가 바람직하다. 예컨대, 정제는 활성 성분의 미티글리나이드 칼슘 수화물 및  $\alpha$ -글루코시다아제 저해제를 젓당, 백당, 옥수수 전분, D-만니톨, 결정 셀룰로오스, 탄산 칼슘 등의 부형제; 카멜로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 등의 붕해제; 알파화 전분, 아라비아 고무, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 결합제; 탈크, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘 등의 활택제 등과 적당히 혼합하고 압축 성형함으로써 제조할 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따른 의약을 서로 다른 2종의 제제로 하는 경우에는, 미티글리나이드, 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그 수화물과  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약을 동시에 또는 10분 이내라는 매우 짧은 간격으로 투여하기 위하여, 예컨대, 시판되고 있는 미티글리나이드 칼슘 수화물을 유효 성분으로 하는 의약 [제품명: 글루팩스트 (등록 상표)]의 첨부 문서나 판매 소책자 등의 문서에 그러한 취지를 기재하는 것이 바람직하다. 또한, 미티글리나이드 칼슘 수화물을 포함하는 제제 및  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약을 포함하는 제제로 이루어지는 키트로 하는 것도 바람직하다.
- [0034] 본 발명에 따른 의약의 치료 대상인 환자로는 식사 요법에 의해 충분한 혈당 컨트롤을 얻을 수 없어 약물 요법의 도입이 필요한 환자이며, HbA<sub>1c</sub>가 6.5% 이상인 환자, 특히  $\alpha$ -글루코시다아제 저해약을 복용하여도 HbA<sub>1c</sub>가

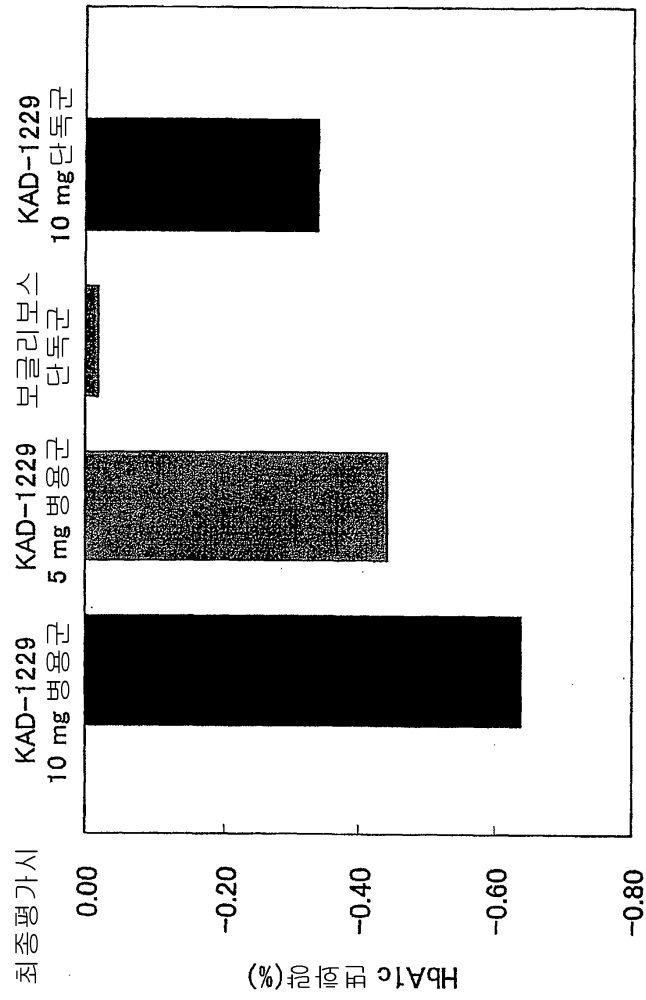
6.5% 이상인 환자가 바람직하다.

도면

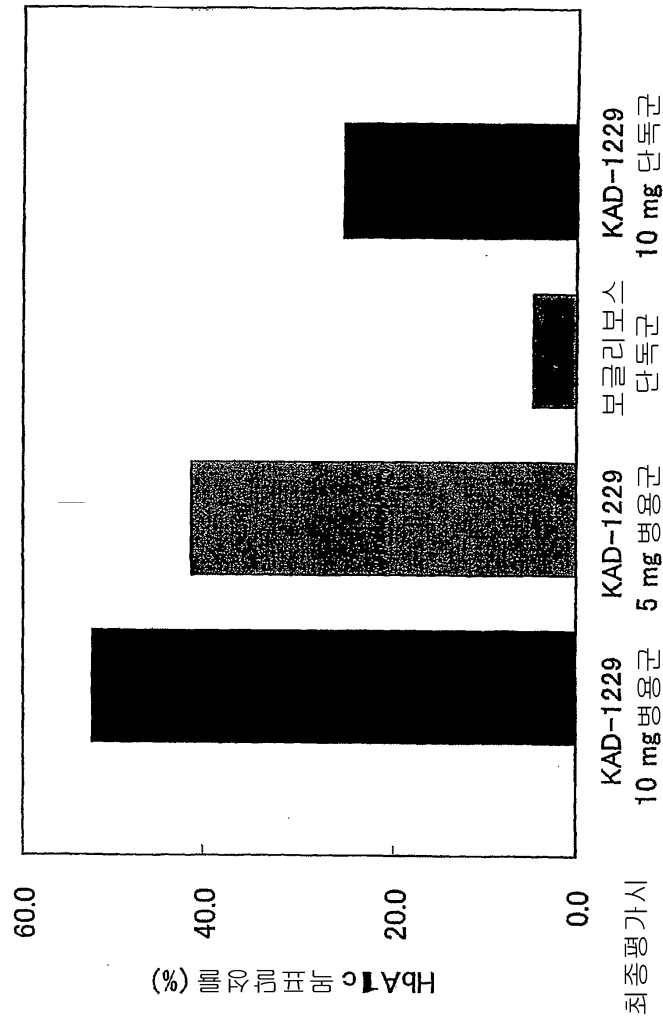
도면1



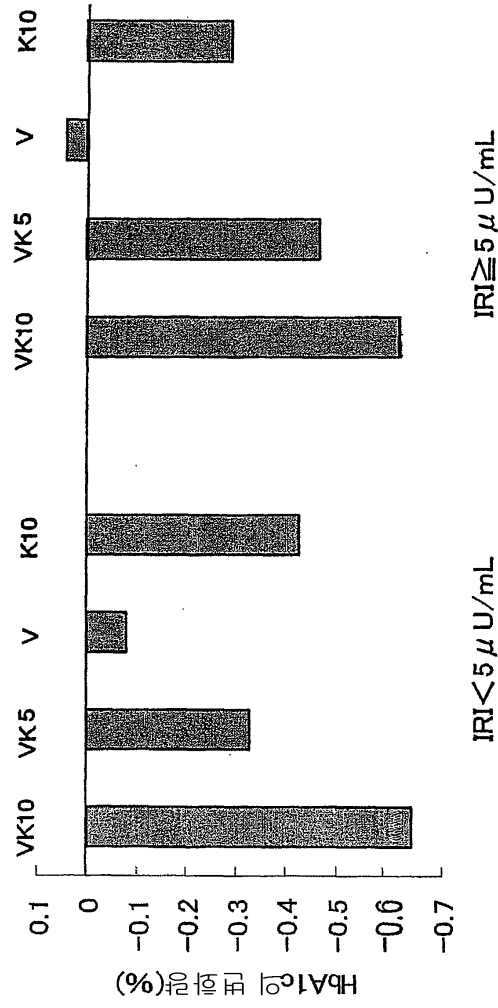
도면2



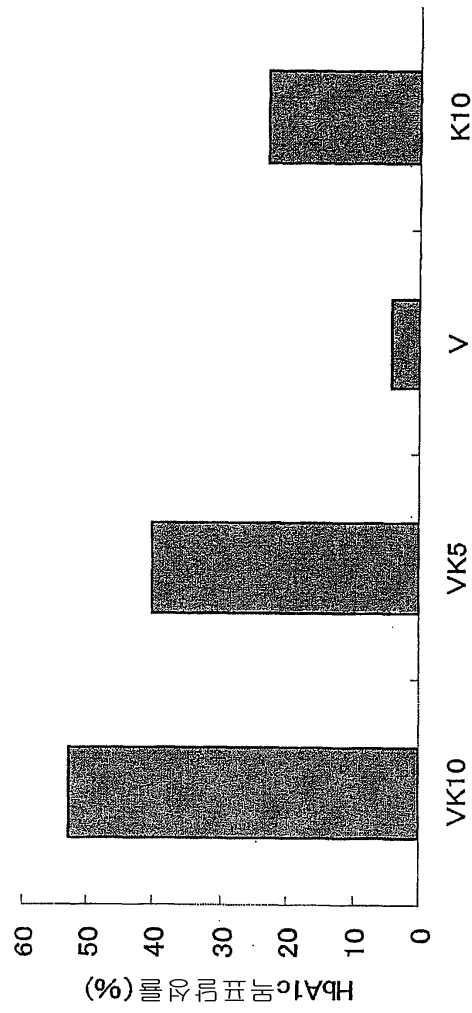
도면3



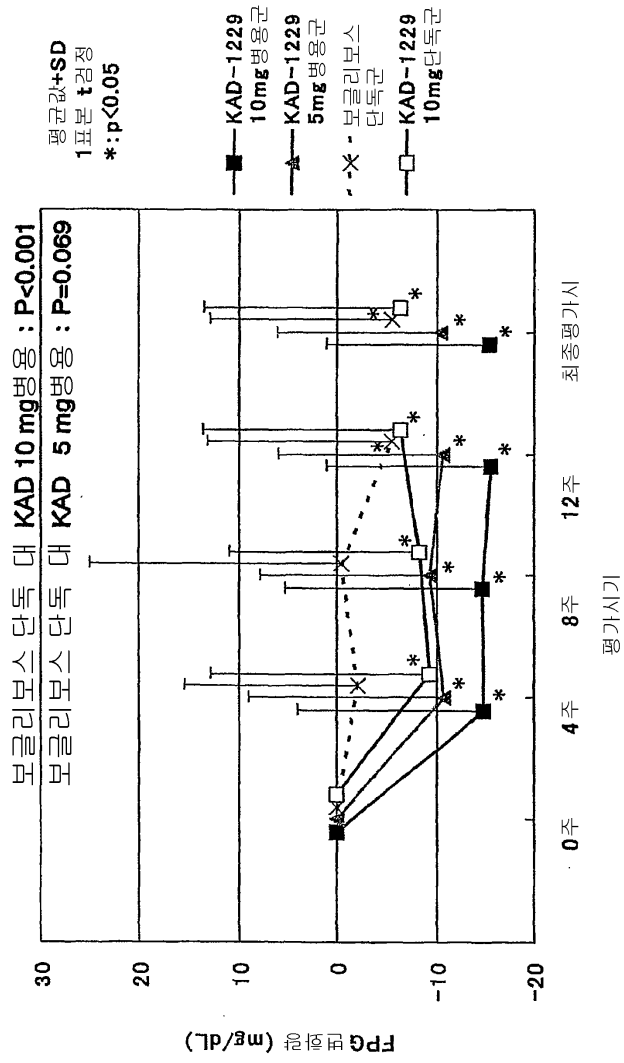
도면4



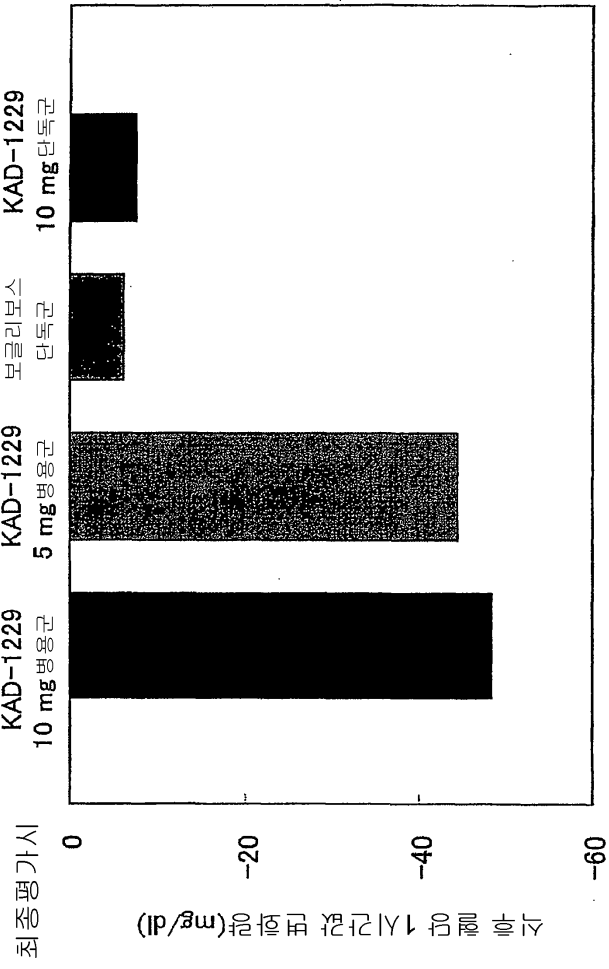
도면5



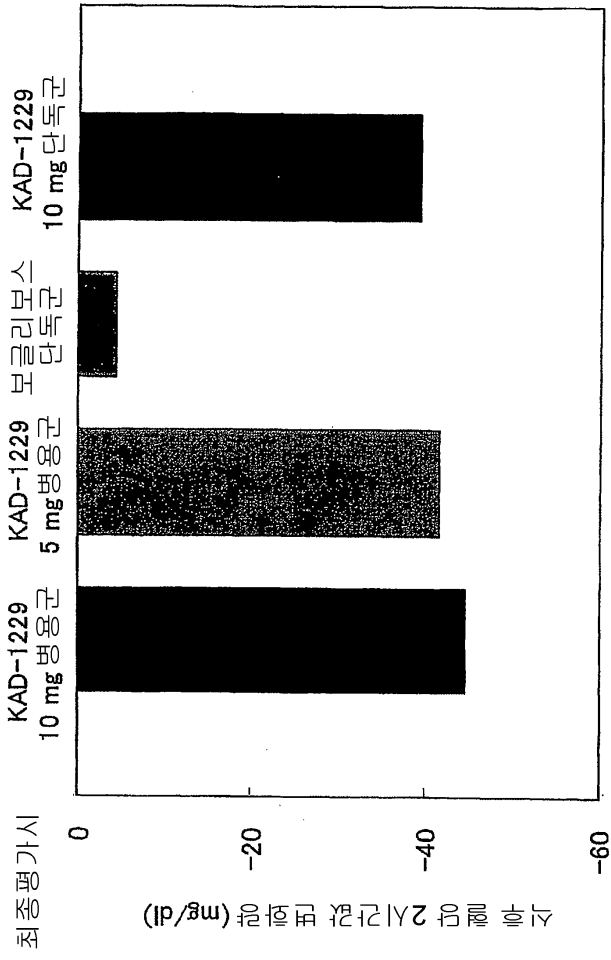
도면6



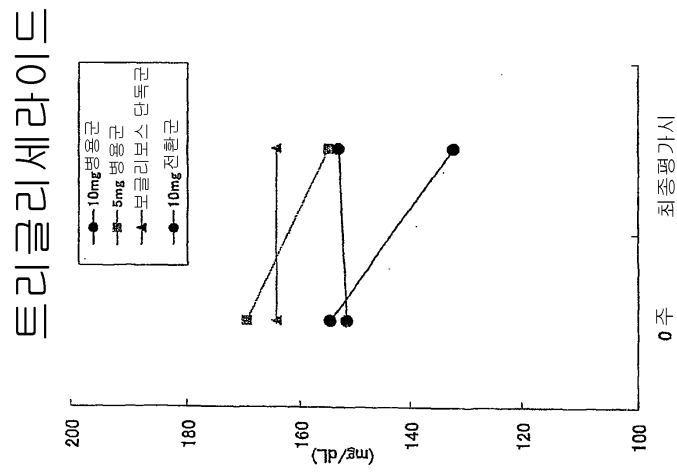
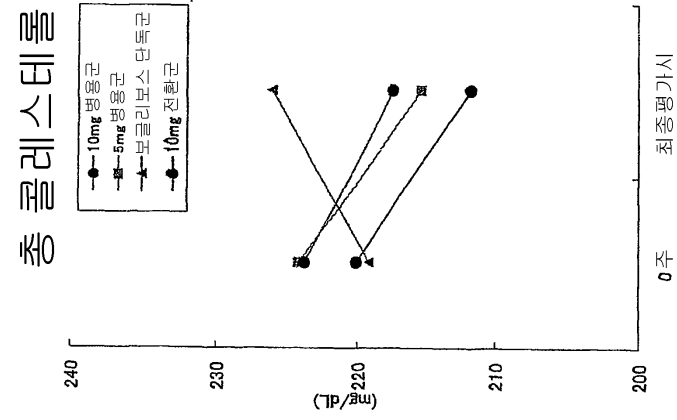
도면7



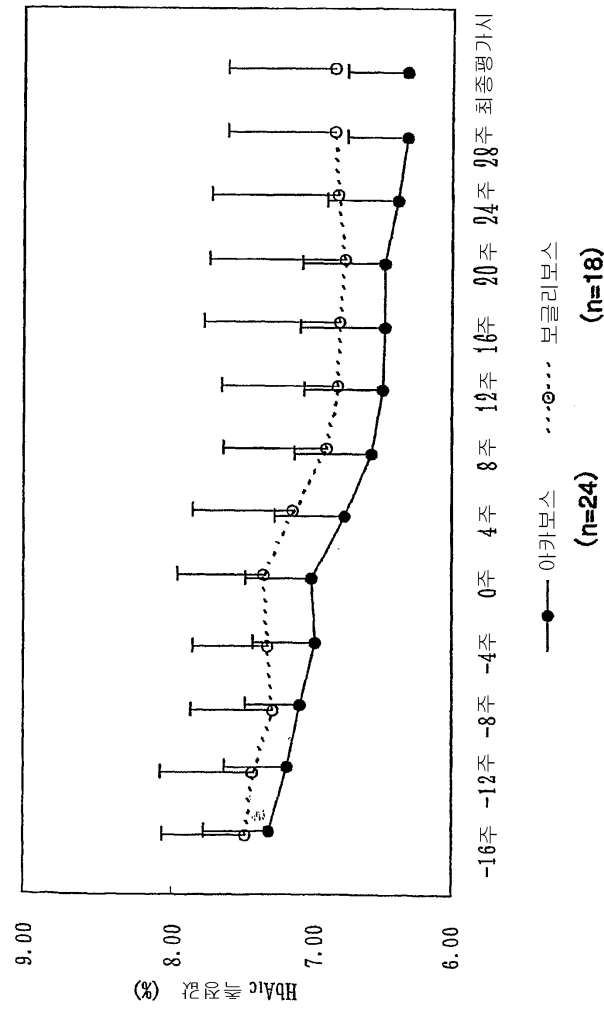
도면8



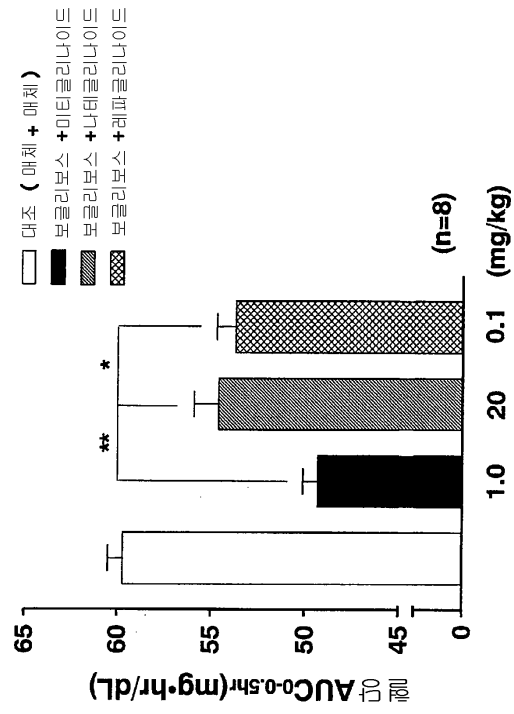
도면9



도면10



도면11



\* p<0.05, \*\* p<0.01 (보클리보스와 미티클리나이드의 조합과 비교했을때)