전문의약품
분류번호:396

글루스탑 정 GLUSTOP Tab.
(염산피오글리타존) (Pioglitazone HCl)

【성분 · 함량】

1정 중
염산피오글리타존(별규) ································ 16.53mg (피오글리타존으로서 15mg)
동물유래성분 : 유당수화물 (소, 우유)

【성　　상】

백색 내지 회백색의 볼록한 원형 정제

【효능 · 효과】

이 약은 제2형 당뇨병 환자 (인슐린비의존형)의 혈당조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 보조치료제로 사용됩니다. 이 약은 단독요법으로 사용할 수 있으며 필요에 따라서는 식사요법 및 운동요법과 함께 다른 약제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포민, 혹은 인슐린과 함께 병용요법도 가능합니다. 제2형 당뇨병환자는 이외에도 영양 상담이 필요하며 경우에 따라서는 체중감량도 요구되고 운동요법도 실시하여야 합니다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 초기 치료뿐만 아니라 약물 요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요합니다.

【용법 · 용량】

이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 복용하여야 합니다.

당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 합니다. 가장 이상적인 방법은 FBG (Fasting Blood Glucose, 공복 시 혈당)보다는 더 정확한 진단방법인 HbA$_{1c}$ (hemoglobin A$_{1c}$, 당화혈색소) 수치를 보아가며 치료의 반응을 평가하여야 합니다. HbA$_{1c}$는 과거 2~3개월간의 혈당상태를 반영합니다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 HbA$_{1c}$의 변화를 평가하기에 적당한 기간은 (최소 3개월) 투여 하여야 합니다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않습니다.

● 단독요법 : 이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 1일 1회 15㎎으로 시작할 수 있습니다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 1일 1회 30㎎ 까지 증량할 수 있습니다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 합니다.

● 병용요법

1. 설포닐우레아 (sulfonylureas) : 이 약은 설포닐우레아계 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15㎎을 투여하여 주십시오. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아계 약물은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 그러나 만약 환자가 저혈당증세를 보이면 설포닐우레아 투여량을 줄여야 합니다.
2. 메트포민 (metformin) : 이 약은 메트포민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15㎎을 투여하여 주십시오. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포민은 동일한 용법 · 용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당증세 때문에 메트포민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않습니다.
3. 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15㎎을 투여하여 주십시오. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있습니다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당증세를 보이거나 혈장 글루코스 농도가 100㎎/㎗이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10% ~ 25% 까지 감량할 수 있습니다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절하여 주십시오.

● 최대 권장용량

단일요법 또는 설포닐우레아, 메트포민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30㎎을 초과하는 용량은 권장되지 않습니다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조정이 권장되지 않습니다. (약동학 및 약물대사 참조). 치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 트란스아미나제 수치 증가 (ALT 정상 상한치의 2.5배 이상)의 임상적 증거를 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안 됩니다 (부작용–간, 특정집단–간기능부전증 참조). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장됩니다.(부작용–간 참조). 다른 thiazolidinedione과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 이 약을 포함한 치아졸리딘디온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있습니다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 합니다.

2) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안됩니다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

이 약은 다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있습니다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 합니다. (5. 일반적주의 중 환자를 위한 정보 참조). 심장 상태의 어떠한 악화라도 발생할 경우에는 이 약을 즉시 중단하여야 합니다.

제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 이 약 15mg 및 30mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였습니다. 이 임상 시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였습니다. : 동맥성 고혈압(57.2%), 말초신경병증(22.6%), 관상 동맥질환(19.6%), 망막증(13.1%), 심근경색(8.8%), 맥관 질환(6.4%), 협심증(4.4%), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작(4.1%), 및 울혈성 심부전(2.3%).

이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈성 심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 이 약 15mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명 (1.1%)과 이 약 30mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1%)이 울혈성 심부전으로 전개되었습니다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었습니다. 또한, 이 약과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3%(1/345) 및 45mg 투여군의 0.9%(3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈성 심부전을 보고하였습니다.

이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈성 심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았습니다.

제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였습니다. 피오글리타존 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였습니다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았습니다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 합니다.

4) 제 2 형 당뇨병 및 울혈성 심부전(수축기 기능장애)

뉴욕심장학회 분류 2, 3 심부전 및 40 % 이하의 박출계수(치료전 단계에서 평균 박출계수 30%)를 가진 조절되지 않는 당뇨병 환자들(치료전 단계에서 평균 HbA$_{1C}$ 8.8%)에서 이 약(262명)과 글리벤클라미드(256명)를 비교하기 위하여 24주 시판후 안전성 시험이 수행되었습니다. 본 시험과정 중에, 울혈성 심부전에 대한 하룻밤 동안의 입원이 글리벤클라미드를 투여 받은 환자들 중 4.7%에 비해서 이 약을 투여 받은 환자들에서는 9.9%에서 보고되었으며, 치료법 차이는 6 주부터 관찰되었습니다. 이 약과 연관된 이상 반응들은 치료전 단계에서 인슐린을 투여 받은 환자들 및 64 세 이상의 고령 환자들에서 더 두드러졌습니다. 치료군들 사이에 심혈관 사망에서 차이는 관찰되지 않았습니다.

이 약이 제 2 형 당뇨병 및 수축기 심부전 환자들 (뉴욕심장학회 분류 2)에게 처방 되는 경우에는 허가된 가장 낮은 용량으로 시작되어야 합니다. 이후 용량 상승이 필요하다면, 용량은 체중 증가, 부종 또는 울혈성심부전 악화의 징후 및 증상에 대한 신중한 모니터링을 동반한 수 개월의 치료 이후에 서서히 증가되어야 합니다.

5) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive)

PROactive에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자들에서 이 약(2,605명)를 1일 1회 45mg까지의 강제 적정(force–titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였습니다(이상 반응 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자군(5.7%, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1%, 108명)에 비해 더 높았습니다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생율은 이 약 투여군 환자에서 1.5%(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4%(37명)였습니다. 베이스라인에서 이 약과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3%(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2%(47명/896명)였습니다. 이 약과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8%(94명/1624명)였고, 위약에서는 4.4%(71명/1626명)이였습니다.

6) 방광암의 기왕력이 있는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 암 재발에 대한 위험 대비 혈당 조절의 유익성을 고려하여야 합니다.

7) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말아 주십시오.

1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
2) 중증의 심부전환자 또는 심부전 병력 환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)
3) 활동성 방광암 환자
4) 간장애 환자
5) 중증 신장애 환자
6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자
8) 정제에서 이 약이 유당을 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스–갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하여 주십시오.

1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용 투여되는 환자
2) 폐경전 여성
3) 부종이 있는 환자

4. 이상반응

1) 외국 임상시험 및 시판 후 조사

제 2형 당뇨병이 있는 8500명이 넘는 환자들이 무작위 배정, 이중맹검, 비교 임상시험에서 이 약을 투여 받았습니다. 여기에는 PROactive 임상 시험에서 이 약을 투여한 제 2형 당뇨병이 있는 2,605명의 고위험 환자들도 포함 되었습니다. 6,000명이 넘는 환자들이 6개월 이상 투여를 받았고, 4,500명이 넘는 환자는 1년 이상 투여를 받았습니다. 3,000명이 넘는 환자들이 적어도 2년 이상 이 약을 투여하였습니다.

이 약 7.5 mg, 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg을 1일 1회 단독 투여한 위약대조 임상시험에서 보고된 이상 반응의 전체적인 발생빈도와 유형이 표 1에 나와 있습니다.

[표 1] 이 약을 단독 투여한 위약대조 임상시험 : 이 약 투여 환자에서 5 % 이상의 빈도로 보고된 이상 반응

(환자 %)	위약 (Placebo) 259명	피오글리타존 염산염 606명
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비강염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
치아질환	2.3	5.3
당뇨병 악화	8.1	5.1
인두염	0.8	5.1

이 약은 단독요법 투여 군과 설포닐우레아, 메트포르민, 인슐린과의 병용 요법 투여 군에서 대부분의 임상적 이상반응들에 대한 발생빈도가 유사 하였습니다. 인슐린 단독투여와 비교하였을 때, 이 약과 인슐린을 투여한 환자들에서 부종의 발생이 증가하였습니다.

이 약과 인슐린 투약 임상시험 (379명)에서, 이 약과 인슐린을 투여한 10명의 환자들이 호흡곤란을 나타냈고, 또한 치료 기간 중 어느 시점에서, 체중 변화 또는 부종을 나타냈습니다. 이 10명의 환자들 중 7명이 이러한 증상들을 치료하기 위하여 이뇨제를 투여 받았습니다. 이것은 인슐린+위약 군에서는 보고되지 않았습니다.

과혈당증 이외의 이상 반응 때문에 임상시험을 중지한 발생률이 위약 (2.8 %)이나 이 약 (3.3 %)을 투여한 환자들에서 유사하였습니다.

설포닐우레아나 인슐린과의 병용 요법 동안 경증 ~ 중등도의 저혈당증이 보고되었습니다. (5.일반적주의 중 저혈당증 및 "용법용량" 참조).

미국에서 실시된 이중맹검 시험에서, 빈혈이 이 약과 설포닐우레아, 메트포르민 또는 인슐린을 병용 투여한 환자들의 2% 이하에서 보고되었습니다.

단독 요법 연구에서, 위약–투여 환자들의 1.2%에서 부종이 보고된 반면, 이 약 투여 환자들의 4.8 %에서 부종이 보고되었습니다. 병용 요법 연구에서, 설포닐우레아를 단독 투여한 환자들의 2.1 %에서 부종이 보고된 반면, 이 약과 설포닐우레아를 투여한 환자들의 7.2 %에서 부종이 보고되었습니다. 메트포르민과의 병용 요법 연구에서, 메트포르민을 단독 투여한 환자들의 2.5 %에서 부종이 보고된 반면, 병용 투여한 환자들의 6.0 %에서 부종이 보고되었습니다. 인슐린과의 병용 요법 연구에서, 인슐린을 단독 투여한 환자들의 7.0 %에서 부종이 보고된 반면, 병용 투여한 환자들의 15.3 %에서 부종이 보고되었습니다. (5.일반적 주의 중 부종 참조)

인슐린과 이 약의 병용요법에 대한 16 주간의 임상시험에서, 울혈성 심부전이 인슐린 단독요법에서는 나타나지 않은 반면, 병용 요법 (1.1%)에서는 더 많은 환자에서 나타났습니다 (1. 경고 중 심부전 및 심장에 대한 다른 작용 참조).

근육통, 근력저하, 크레아티닌 키나아제(크레아티닌 포스포키나아제)의 증가, 혈중 또는 뇨중 미오글로빈의 증가(발현율은 미상)를 수반하는 횡문근융해증이 발생할 수 있습니다. 이런 경우, 이 약의 복용을 중단하고 적절한 조치를 취해야 합니다.

대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive)

PROactive에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 표준 치료에 부가적으로 이 약(2605명)을 1일 1회 45mg까지의 강제 적정(force–titration)하여 투여하거나 또는 위약(2633명)을 투여하였습니다. 거의 모든 피험자들이(95%) 심혈관계 약물을 투여하고 있었습니다(베타 차단제, 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신수용체 차단제(ARBs), 칼슘 채널 차단제, 질산염(nitrates), 이뇨제, 아스피린, 스타틴, 피브레이트). 환자들의 평균 연령은 61.8세였고, 평균 당뇨 유병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화혈색소(HbA$_{1c}$)는 8.1%였습니다. 평균 추적 관찰 기간은 34.5개월 이었습니다. 이 시험의 1차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 이 약의 영향을 조사하는 것이었습니다. 1차 유효성 변수는 심혈관계 복합 평가 변수에서 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었습니다(아래 표 2참고). 이러한 평가 변수 내에서 최초 사례의 3년 발생율에 있어서 이 약과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이 약 군에서 사망 또는 총 대혈관 사례는 증가하지 않았습니다.

[표 2] 심혈관계 복합 평가변수 내에서 각 변수에 대한 최초 사례 및 전체 사례의 발생건수

	위약 군 2,633명		이 약 2,605명	
심혈관계 사례	최초 사례 (명)	전체 사례	최초 사례 (명)	전체 사례
임의의 사례	572	900	514	803
모든 원인의 사망	122	186	110	177
비치명적 심근경색증	118	157	105	131
뇌졸중	96	119	76	92
급성 관상 동맥 증후군	63	78	42	65
심혈관 중재술	101	240	101	195
다리 주요 절단술	15	28	9	28
다리 혈관 재건술	57	92	71	115

이 약의 시판 후 조사에서 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 악화가 또한 보고 되었습니다 (5.일반적 주의 중 황반 부종 참조).

방광암 :

2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상 시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3656명 중 16명(0.44%)에서 방광암이 보고되었습니다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 이 약의 경우 6건(0.16%), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났습니다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과 관계는 확인할 수 없었습니다.

임상검사치에의 영향

- **혈액학 :** 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있습니다. 모든 임상시험에 걸쳐 이 약 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2% ~ 4% 만큼 감소하였습니다. 이런 변화는 일반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있습니다. 이러한 변화는 이 약 투여와 관련있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 유의한 어떠한 혈액학적인 임상 효과들도 수반하지 않았습니다.
- **혈청 트란스아미나제 수치 :** 미국에서 실시된 모든 임상시험에서 이 약 투여환자 4,780명 중 총 14명(0.30%)이 ALT값이 정상 상한치의 3배 이상이었습니다. 추적 값(follow–up value)을 가진 모든 환자에서 ALT의 상승이 가역적이었습니다. 이 약으로 치료한 환자 모집단에서, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼라인 포스파타제(ALP), 및 GGT(Gamma Glutamyl Transferase)의 평균 값들이 기준선과 비교했을 때 최종 방문 시 감소하였습니다. 이 약으로 치료한 환자의 0.9% 미만이 간기능 검사 이상으로 미국에서 실시한 임상시험을 중지하였습니다. 허가 전 임상시험에서, 간 기능부전을 초래하는 특이체질성 약물반응의 증례는 없었습니다 (5. 일반적 주의 중 간에 대한 작용 참조).
- **크레아틴 포스포키나제(CPK) 수치 :** 임상시험에서 요구되는 실험실적 검사를 하는 동안, CPK 값의 산발적이고 일시적인 증가가 관찰되었습니다. 정상 상한치의(2150~11400 IU/L 까지의 값) 10배를 넘는 단독, 고립성 증가가 9명의 환자에서 나타났습니다. 이들 환자 중 6명은 이 약 투여를 계속하였고, 나머지 2명은 증가한 값에서 연구 약물치료를 완료하였으며, 한명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였습니다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었습니다. 이러한 반응과 이 약 요법과의 연관성은 알려지지 않았습니다.

2) 국내 시판 후 조사

① 국내에서 재심사를 위하여 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.80%(377/13,454명, 445건)로 보고되었고, 이 중 심혈관계 유해사례는 1.37%(184/13,454명)였습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 1.58%(212명/13,454명, 236건)로 조사되었으며, 부종 0.54% (73명/13,454명, 74건), 체중증가 0.46%(62명/13,454명, 62건), 저혈당증 0.13%(17명/13,454명, 17건), 어지러움 0.07%(9명/13,454명, 9명), 상기도감염 0.03% (4명/13,454명, 4건), 혈당증가 0.04%(6명/13,454명, 6건), ALT/AST 상승 0.03%(4명/13,454명), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통, 두통 0.02%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 오심(욕지기), 호흡곤란, 가려움 0.01%(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 떨림, 오한, 위창자질환, 복통, 명치불편, 저린감, 떨림, 근육경직, 머리불편, 간효소증가, 간질환악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔힘없음증, 단백뇨, 크레아티닌혈중증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 심장기능상실, 기립성저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났습니다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질환악화, 무릎이상, 뇌졸중이 각 0.01% (1명/13,454명, 1건)이었습니다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41%(55명/13,454명, 63건)으로 어지러움 0.07% (9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통이 0.02%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 오심, 기침, 가려움, 떨림 0.01% (2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 위창자 질환, 명치불편, 복부팽만, 저린감, 오한, 근육경직, 머리불편, 간질환악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘없음증, 단백뇨, 크레아티닌 혈중증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 기립성저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 복통, 심장기능상실이 각 1건 보고되었습니다 (재심사결과 반영).

② 치아졸리딘디온계 약물의 심혈관계 위험과 관련한 분석 결과, 전체 환자 13,454명 중 심혈관계 동반질환(뇌혈관 장애 포함)이 있는 환자는 3,224명(23.96%)이었으며, 심혈관계 동반질환이 없는 환자는 10,230명(76.04%)이었습니다. 심혈관계 유해사례, 부종의 발현율이 심혈관계 동반질환이 있는 환자에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났습니다(표3 참조).

[표 3] 심혈관계 동반질환 유무에 따른 심혈관계 유해사례 및 심혈관계 이외의 유해사례

	심혈관계 동반질환이 있는 환자 (3,224명)	심혈관계 동반질환이 없는 환자 (10,230명)
심혈관계 유해사례	2.48% (80명)	1.02% (104명)
부종	1.15% (37명)	0.44% (45명)
심혈관계 이외의 유해사례	2.67% (86명)	1.22% (125명)
어지러움	0.25% (8명)	0.08% (8명)

③ 신장애 환자에서의 발현율(19.39%,19/98명)은 신장애가 없는 환자에서의 발현율(2.68%, 358/13,356명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다 (p<0.0001, odds ratio=4.787).

④ 간장애 환자에서의 발현율(8.33%,23/276명)은 간장애가 없는 환자에서의 발현율(2.69%, 354/13,178명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다 (p<0.0001, odds ratio=1.719).

5. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항과혈당 효과를 나타냅니다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 됩니다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여합니다. 인슐린 저항성 기준은 신체질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비상태가 공복시 혈중 인슐린 값으로 5μ U/mL 이상입니다.

2) **방광암 :** 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상 시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3656명 중 16명(0.44%)에서 방광암이 보고되었습니다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 이 약의 경우 6건(0.16%), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났습니다.

현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 이 약에 노출 되지 않은 피험자들에 비해 이 약에 노출된 피험자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었습니다(HR 1.2 [95% CI 0.9 – 1.5]). 이 약에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 이 약 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95% CI 0.9 – 2.1])와 관련이 있었고, 이 약을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였습니다(HR 1.4 [95% CI 1.03 – 2.0]). 이 시험에 대한 중간 결과는 이 약을 12개월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40% 증가시킴을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 3명이라는 절대적 증가율과 동일합니다 (10,000명당 약 7건[이 약을 복용하지 않은 경우]에서 10,000명당 약 10건[이 약을 복용한 경우]으로 증가).

피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족합니다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안되며, 이 약을 방광암의 기왕력이 있는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 암 재발에 대한 알려지지 않은 위험 대비 혈당 조절의 유익성을 고려하여야 합니다.

3) **저혈당증 :** 이 약을 인슐린이나 경구혈당강하제와 병용투여 받는 환자는 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로, 병용 약물의 투여량을 감량할 필요가 있을 수 있습니다.

4) **심혈관계 :** 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들을 배제한 미국의 위약대조 임상 시험에서, 이 약을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약–투여 환자들에서, 용적확장(volume expansion)과 연관된 중대한 심장 이상반응의 발생률이 증가하지 않았습니다. 인슐린 병용 연구에서, 이 약을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 울혈성 심부전으로 전개되었습니다 (1.경고 참조). 이 약은 임상 시험에서 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들에 대하여 연구되지 않았으며 치료 적응증으로 하지 않습니다.

이 약의 시판후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성 심부전의 증례가 보고되었습니다.

5) **부종 :** 이 약은 부종이 있는 환자에게는 주의하여 사용하여야 합니다. 미국의 모든 임상 시험에서 위약–투여 환자들보다 이 약을 투여한 환자들에게서 부종이 더 빈번하게 보고되었습니다 (4. 이상반응항 참조). 시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었습니다. 이 약을 포함한 치아졸리딘디온계 약물들은 체액 저류를 일으킬 수 있고, 이로 인해 울혈성 심부전을 악화시키거나 발현시킬 수 있으므로, 심부전의 위험이 있는 환자에게 이 약을 주의해서 사용해야 하며, 환자들의 심부전 징후 및 증상에 대하여 모니터링 해야 합니다.(1. 경고 및 2. 일반적주의 중 환자를 위한 정보 참조).

6) **체중 증가 :** 이 약은 단독 투여시 또는 다른 혈당저하 약물들과 병용 투여시 용량과 연관성이 있는 체중 증가가 나타났습니다 (표 4 참조). 체중 증가의 기전이 불확실하지만 아마도 체액 저류 및 지방 축적을 복합적으로 포함할 것 같습니다. 일부의 경우, 체중 증가는 심부전의 증상일 수 있으므로 체중을 면밀하게 모니터링 하여야 합니다. 식이조절이 당뇨 치료의 한 방법이므로, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록 교육해야 합니다.

[표4] 이 약에 대한 이중맹검 임상 시험 기간 동안 기준선으로부터의 체중 변화 (kg)

		위약	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
		중간값 (25th / 75th percentile)	중간값 (25th / 75th percentile)	중간값 (25th / 75th percentile)	중간값 (25th / 75th percentile)
단독 요법		–1.4 (–2.7/0.0) 256명	0.9 (–0.5/3.4) 79명	1.0 (–0.9/3.4) 188명	2.6 (0.2/5.4) 79명
병용 요법	설포닐우레아 (Sulfonylurea)	–0.5 (–1.8/0.7) 187명	2.0 (0.2/3.2) 183명	3.1 (1.1/5.4) 528명	4.1 (1.8/7.3) 333명
	메트포르민 (Metformin)	–1.4 (–3.2/0.3) 160명	미적용	0.9 (–0.3/3.2) 567명	1.8 (–0.9/5.0) 407명
	인슐린 (Insulin)	0.2 (–1.4/1.4) 182명	2.3 (0.5/4.3) 190명	3.3 (0.9/6.3) 522명	4.1 (1.4/6.8) 338명

주 : 16 내지 26주의 시험 기간

7) **배란 :** 다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않습니다.

8) **간에 대한 작용 :** 전세계적으로 시판 전 임상 연구에서, 4,500명 이상의 피험자에 대하여 이 약이 투여되었습니다. 미국의 임상연구에서, 4,700명 이상의 제2형 당뇨병 환자에게 이 약을 투여하였다. 이러한 임상 연구에서 약물–유도성 간독성이나 ALT치의 증가에 대한 증거가 없었습니다. 미국에서의 시판 전 위약대조 임상시험 기간 동안, 이 약 투여환자 1,526명 중 총 4명(0.26 %)과 위약 투여환자 793명 중 총 2명(0.25 %)의 ALT값이 정상 상한치의 3배 이상이었습니다. 이 약을 투여한 환자에서 ALT의 증가는 가역적이었고 이 약의 요법과 명확히 관련되어 있지는 않았습니다.

이 약에 대한 시판후 조사에서, 간염과 정상 상한치의 3배 이상에 달하는 간 효소의 증가가 보고되었습니다. 인과관계가 확립되지 않았음에도 불구하고, 매우 드물게, 이러한 보고서들은 치명적인 결과를 가진 간부전증과 치명적인 결과가 없는 간부전을 포함하였습니다.

추가적인 대규모, 장기간 비교 임상 시험과 추가적인 시판 후 안전성 자료가 미결이기 때문에, 이 약을 투여받는 환자들은 간 효소에 대한 정기적인 모니터링을 받을 것이 권장됩니다.

모든 환자에서 이 약 투여를 시작하기 전에 혈청 ALT(Alanine aminotransferase) 농도가 평가되어야 하며 이후로도 주기적으로 의사의 임상적 판단에 따라 이루어져야 합니다. 오심, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변 등과 같이 간기능 부전을 암시하는 증상이 나타날 경우 환자에 대하여 간 기능 검사도 역시 수행하여야 합니다. 이 약 요법을 계속할 것인가 여부에 대한 결정은 실험실 검사 중 임상적 판단을 지표로 하여야 합니다. 황달이 관찰되면, 약물 투여를 중지하여야 합니다.

환자가 활동성 간 질환의 임상적 증거를 보이거나 ALT 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과할 경우에는 이 약 요법을 시작하면 안 됩니다. 간 효소가 기준선에서나 이 약 치료 중 언제라도 약간 (ALT 수치가 정상 상한치의 1–2.5배) 증가한 환자는 간 효소 증가의 원인을 규명하기 위한 평가를 하여야 합니다. 간 효소가 약간 증가한 환자는 이 약 치료의 개시 혹은 지속을 신중하게 진행하여야 하며, 간 효소 모니터링을 좀더 자주 실시하는 적절한 임상적인 추적을 포함하여야 합니다. 혈청 트랜스아미나제 수치가 상승할 경우 (ALT > 정상 상한치의 2.5배), 수치가 정상치나 투여 전 값으로 돌아올 때까지 간 기능 검사를 좀더 자주 수행하여야 합니다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과할 경우, 간 기능 검사를 가능한 한 빨리 반복하여야 합니다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과한 체 남아있거나 황달이 발생한 경우에는, 이 약의 요법을 중지하여야 합니다.

9) **황반 부종 :** 이 약의 시판 후 조사에서 황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 치아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었습니다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 일부 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단되었던 것으로 보입니다. 일부 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈습니다. 일부 환자들은 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었습니다. 피오글리타존과 황반 부종 사이에 인과관계가 있는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 당뇨병 환자들은 미국 당뇨 협회의 치료 기준에 따라서 안과의사에 의해서 정기적인 눈 검사를 받아야 합니다. 추가적으로, 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 합니다 (4. 이상반응 참조).

10) **골절 :** 제 2형 당뇨병 환자들(당뇨의 평균 유병기간 9.5년)에 대한 무작위배정 시험(PROactive)에서도 이 약을 복용하는 여성 환자들에서 골절 발생률이 증가하였습니다. 평균 34.5개월의 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5%(23/950명)인데 반하여 이 약의 경우 5.1%(44/870명)이었습니다. 이러한 차이는 치료 첫 해 이후에 관찰되었고 시험 기간 동안 지속되었습니다. 여성 환자들에서 관찰된 골절의 대부분은 비척추 골절(Non–vertebral fracture)이었고 하지와 원위 상지(distal upper limb)를 포함하였습니다. 남성의 경우 1.7%(30/1,735명), 위약의 경우 2.1%(37/1,728명)로, 골절율의 증가가 관찰되지 않았습니다.

이 약으로 치료받는 환자들 중 특히 여성들에서 골절의 위험성을 고려해야 하고, 현재의 표준 치료법에 따른 뼈 건강의 평가와 유지에 주의를 기울여야 합니다.

11) **대혈관 합병증 :** 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았습니다.

12) **실험실 검사 :** 혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터하기 위하여 정기적으로 공복시 혈당(FPG) 및 당화혈색소(HbA$_{1C}$)측정이 수행되어야 합니다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장됩니다(4. 이상반응 및 5. 일반적 주의 중간에 대한 작용 참조).

13) **환자를 위한 정보**

환자들에게 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화혈색소 포도당화 헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요합니다. 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 합니다.

이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 합니다.

치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 합니다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 합니다.

환자에게 이 약을 1일 1회 복용하라고 알려주어야 합니다. 이 약은 식사와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. 만약 하루에 1회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안 됩니다.

인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 합니다.

다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있습니다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 이러한 가능한 작용이 임상 시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 않았습니다.

치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.

6. 약물 상호작용

생체내 약물–약물 상호작용 시험은 피오글리타존이 CYP 450 isoform 3A4 기질의 약한 유도제임을 제시하고 있습니다. CYP2C8 억제제(겜피브로질 등)는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 증가시켰고, CYP2C8 유도제(리팜핀 등)는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 감소시켰습니다. 따라서, CYP2C8 억제제 또는 유도제가 피오글리타존 치료 중에 시작되거나 중지될 경우, 임상적 반응에 근거하여 당뇨병 치료에 있어서 변화가 필요할 수 있습니다.

건강한 지원자들을 대상으로 다음 약물들과 이 약 45mg을 1일 1회 병용투여한 결과는 다음과 같습니다.

경구 피임제 : 21일 동안 이 약(1일 1회 45 mg)과 경구용 피임제(노르에친드론 1 mg 및 에치닐에스트라디올 0.035 mg, 1일 1회)의 병용 투여는 각각 에치닐에스트라디올 AUC24h 및 Cmax에서 11% 및 11–14%의 감소를 초래하였습니다. 노르에친드론 AUC24h 및 Cmax에서 유의한 변화는 없었습니다. 에치닐에스트라디올 약동학의 고변이성 관점에서 이 발견의 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다.

염산펙소페나딘 : 60 mg 펙소페나딘을 1일 2회 경구 투여하면서 이 약을 7일간 병용–투여하였을 경우 피오글리타존 약동학에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났습니다. 이 약이 펙소페나딘의 약동학에 유의한 영향을 주지 않았습니다.

글리피짓 : 이 약을 7일간 1일 1회 경구 투여하는 5 mg 글리피짓과 함께 병용투여 시 글리피짓의 항정상태(steady–state) 약동학을 변화시키지 않았습니다.

디곡신 : 이 약을 7일간 1일 1회 경구 투여하는 0.25 mg 디곡신과 함께 병용투여 시 디곡신의 항정상태(steady–state) 약동학을 변화시키지 않았습니다.

와파린 : 이 약을 와파린과 함께 7일간 병용투여 하였을 때 와파린의 항정상태(steady–state) 약동학을 변화시키지 않았습니다. 이 약은 만성 와파린 요법을 받고 있는 환자들에게 투여하였을 때, 프로트롬빈 시간에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

메트포르민 : 이 약을 7일간 투여한 후 메트포르민(1000 mg)의 단회 투여와 이 약을 병용투여하였을 때, 메트포르민 단회 투여에 대한 약동학을 변화시키지 않았습니다.

230X315

미다졸람 : 이 약을 15일간 투여한 후 7.5 mg 용량의 미다졸람 시럽을 단회 투여하였을 때, 미다졸람 Cmax와 AUC가 26% 감소하였습니다.
염산라니티딘 : 이 약을, 4일 또는 7일간 1일 2회 경구 투여하는 라니티딘과 함께 7일간 병용투여하였을 때 피오글리타존의 약동학에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났습니다. 이 약이 라니티딘의 약동학에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 나타났습니다.
니페디핀 서방성 제제 : 남성 및 여성 지원자들에게 이 약을, 4일간 1일 1회 경구 투여하는 30 mg 니페디핀 서방성 제제과 함께 7일간 병용–투여하였을 때, 미변화체 니페디핀의 로그변환 ratio의 최소 자승 평균값(90% 신뢰구간) Cmax는 0.83(0.73 – 0.95), AUC는 0.88 (0.80 – 0.96)이었습니다. 니페디핀 약동학이 매우 다양함을 고려할 때, 본 결과에서의 임상적인 유의성이 알려지지 않았습니다.
케토코나졸 : 7일간 이 약 및 1일 2회 200 mg의 케토코나졸을 병용투여한 결과, 미변화체 피오글리타존에 대한 로그변환 ratio의 최소 자승 평균값은(90% 신뢰구간) Cmax 1.14(1.06 – 1.23), AUC 1.34 (1.26 – 1.41) 및 Cmin 1.87 (1.71 – 2.04)였습니다.
아토르바스타틴칼슘 : 7일간 이 약과 아토르바스타틴 칼슘 80 mg을 1일 1회 병용투여한 결과, 미변화체 피오글리타존에 대한 Cmax는 0.69 (0.57 – 0.85), AUC는 0.76 (0.65 – 0.88) 및 Cmin은 0.96 (0.87 –1.05)의 최소 자승 평균값(90% 신뢰 구간)을 나타내었으며, 미변화체 아토르바스타틴에 대해서는 Cmax 0.77 (0.66 – 0.90), AUC 0.86 (0.78 – 0.94) 및 Cmin 0.92 (0.82 – 1.02)의 최소 자승 평균값(90% 신뢰 구간)들을 나타내었습니다.
테오필린 : 7일간 이 약 및 하루에 두번 400 mg 테오필린의 병용 투여는 두 약물의 약동학에 어떠한 변화도 초래하지 않았습니다.
겜피브로질 : 2일동안 먼저 겜피브로질 (600 mg 경구로 하루에 두번)이 투여된 10 명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 저해제인 겜피브로질 (600 mg 경구로 하루에 두번) 및 이 약 (30 mg 경구)의 병용 투여시 피오글리타존의 AUC가 피오글리타존 단독투여에 비해 226%인 피오글리타존 노출(AUC0–24)을 초래하였습니다.
리팜핀 : 5일동안 먼저 리팜핀 (600 mg 경구로 하루에 한번)이 투여된 10 명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 유도제인 리팜핀 (600 mg 경구로 하루에 한번)과 이 약 (30 mg 경구)의 병용 투여는 피오글리타존 AUC에서 54%의 감소를 초래하였습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80 mg/kg까지 경구 투여량에서 또는 토끼에 160 mg/kg까지 투여했을 때 최기형성이 없었습니다 (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 17 배 및 40 배). 분만 지연 및 배자독성(착상후 손실 증가, 발생 지연, 태아 체중 감소)이 경구 투여량 40 mg/kg/일 (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 10 배) 이상을 투여한 랫트에서 관찰되었습니다. 랫트의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견되지 않았습니다. 토끼에서 160 mg/kg(mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 40 배)의 경구 투여량에서 배자독성이 관찰되었습니다. 10 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 2 배)이상의 경구 투여량에서 랫트 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생 후 발육의 지연이 임신 후기와 수유기 동안 관찰되었습니다.

임산부를 대상으로 적절하게 잘 조절된 (well–controlled) 연구가 없습니다. 임신 중에는 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화하는 경우에만 이 약을 사용하여야 합니다.

현재의 정보에 따르면 임신 중 비정상적인 혈당치가 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다고 강력히 제기되기 때문에, 대부분의 전문가들이 임신 중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장합니다.

2) 피오글리타존은 수유중인 랫트의 유즙으로 분비됩니다. 이 약이 인체의 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 분비되므로, 이 약을 수유부에게 투여하면 안 됩니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성이 소아 환자에서 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 위약–비교 임상 시험에서 약 500명의 환자가 65세 이상이었습니다.이 환자들과 더 젊은 환자들 간에 유효성과 안전성 면에서 유의한 차이가 발견되지 않았습니다.

10. 과량투여시의 처치

비교 임상 시험 중에, 이 약을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었습니다. 남성 환자가 4일간 120 mg/일씩 복용하였고, 다음 7 일간은 180 mg/일씩 복용하였습니다. 그 환자는 이 기간동안 어떤 임상적인 증상도 부인하였습니다.

과량투여 사건이 발생하면, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 시작하여야 합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여 주십시오.
2) 의약품을 원래 용기에 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관하여 주십시오.

12. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었습니다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았습니다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4 mg/kg/일 이상(mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 발견되었습니다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었습니다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았습니다.

피오글리타존 염산염은 복귀돌연변이시험, 포유류세포 염색체이상시험(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 나타나지 않았습니다.

교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존 염산염을 경구용량으로 40 mg/kg까지(mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았습니다.

2) 동물 독성

염산 피오글리타존을 경구 투여한 마우스 (100 mg/kg), 랫트 (4 mg/kg 이상), 개 (3 mg/kg)에서 심장 확장이 관찰되었습니다 (마우스, 랫트, 개에서 mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물–연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여량에서 발생하였습니다. 원숭이에 대한 13 주간의 연구에서 8.9 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여량에서 심장 확장이 나타났으나, 32 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여량에 대한 52 주간의 연구에서는 나타나지 않았습니다.

3) 작용 기전

이 약은 그 작용 기전에 있어서 인슐린의 존재에 의존적인 치아졸리딘디온(thiazolidinedione)계 항당뇨병 약물입니다. 이 약은 말초와 간에서 인슐린 저항성을 저하시킴으로써 그 결과 인슐린의존성 글루코스 이용이 증가하고 간 글루코스 배출량이 감소됩니다. 설포닐우레아와 달리 피오글리타존은 인슐린 분비촉진물질이 아닙니다. 피오글리타존은 과산화소체 증식제–활성화 수용체–감마 (PPAR–γ : Peroxisome proliferator–activated receptor–gamma)효능약입니다. PPAR–γ 수용체는 인슐린 작용에 매우 중요한 조직인 지방 조직, 골격근, 간 등에서 발견됩니다. PPAR–γ 핵 수용체의 활성화는 글루코스와 지질대사를 조절하는데 관여하는 다수의 인슐린 반응성 유전자의 전사를 조절합니다.

동물 당뇨병 모델에서, 피오글리타존은 제 2형 당뇨병과 같은 인슐린–저항 상태인 과혈당증, 과인슐린혈증, 과트라이글리세라이드혈증 성질을 감소시킵니다. 피오글리타존에 의하여 생성된 대사 변화는 인슐린–의존성 조직의 반응성을 증가시키고 인슐린 저항성이 있는 수많은 동물 모델에서 관찰됩니다.

피오글리타존이 (인슐린 저항성을 감소시킴으로써) 순환 인슐린의 효과를 증진시키기 때문에, 내인성 인슐린이 결핍된 동물 모델에서 혈당을 저하시키지 않습니다.

4) 약동학 및 약물 대사

① 약동학

총 피오글리타존 (피오글리타존+활성 대사체)의 혈청 농도는 1일 1회 투여 후 24시간에 증가된 체 남아있다. 피오글리타존과 총 피오글리타존 모두의 항정상태(steady–state) 혈중 농도는 7일 이내에 도달합니다. 항정상태(steady–state)에서 피오글리타존의 약리적 활성 대사체들 중 2가지인 대사체 Ⅲ (M–Ⅲ)와 Ⅳ (M–Ⅳ)가 피오글리타존과 동일하거나 그 이상인 혈청 농도에 도달합니다. 건강한 지원자 및 제 2형 당뇨병환자 모두에서, 피오글리타존은 피크 총 피오글리타존 혈청 농도의 약 30%~50% 및 총 혈중약물농도곡선하면적(AUC)의 20%~25%를 구성합니다.

피오글리타존과 총 피오글리타존에 대한 최대 혈청 농도(Cmax), AUC, 최소 혈청 농도(Cmin)가 1일 15mg, 30mg의 투여용량에 비례하여 증가합니다. 1일 60 mg의 투여용량에서 피오글리타존과 총 피오글리타존에 대하여 비례치보다 약간 더 적은 증가가 있었습니다.

흡수 : 경구 투여 후 절식 상태에서, 피오글리타존은 30분 이내에 혈청에서 처음 측정가능하며, 피크 농도는 2시간 이내에 관찰됩니다. 식사가 피크 혈청 농도에 도달하는 시간을 3 ~ 4 시간까지 약간 지연시키지만 흡수 정도를 변화시키지는 않습니다.

분포 : 단회 투여 후 피오글리타존의 평균 겉보기 분포용적 (Vd/F)은 0.63 ± 0.41 (평균 ± SD) L/체중kg입니다. 피오글리타존은 사람 혈청에서, 주로 혈청 알부민에 광범위하게 단백질–결합성(〉 99%)입니다. 피오글리타존은 다른 혈청 단백질에도 결합하나 그 친화력은 낮습니다. 대사체 M–Ⅲ와 M–Ⅳ도 혈청 알부민에 광범위하게 결합니다 (〉 98%).

대사 : 피오글리타존은 광범위하게 수산화와 산화에 의하여 대사됩니다. 그 대사체는 또한 글루쿠로나이드나 황 포합체(conjugate)로 전환됩니다. 대사체 M–Ⅱ와 M–Ⅳ (피오글리타존의 수산화 유도체) 및 M–Ⅲ (피오글리타존의 카르보닐기 유도체)는 제 2형 당뇨병 동물 모델에서 약리학적으로 활성입니다. 피오글리타존 외에 M–Ⅲ와 M–Ⅳ는 반복 투여 후 사람 혈청에서 발견되는 주된 약물–연관성 종류입니다. 항정상태(Steady–state)에서, 건강한 지원자 및 제 2형 당뇨병환자 모두에서, 피오글리타존은 피크 총 피오글리타존 혈청 농도의 약 30%~50% 및 총 AUC의 20%~25%를 구성합니다.

Expressed human P450 또는 사람 간 마이크로좀과 배양한 피오글리타존은 M–Ⅳ 및 훨씬 적은 정도의 M–Ⅱ를 형성합니다. 피오글리타존의 간 대사에 관여하는 주된 시토크롬 P450 isoforms은 CYP2C8와 CYP3A4이고 주로 간의 CYP1A1(extrahepatic CYP1A1)을 포함하는 다양한 다른 isoforms 도 기여합니다. 케토코나졸은 in vitro에서 피오글리타존과 동일한 몰농도로 피오글리타존의 간 대사를 85%까지 저해하였습니다. 피오글리타존은 사람 P450간 마이크로좀과 배양할 때 P450 활성을 방해하지 않습니다. 피오글리타존에 의한 CYP3A4의 유도에 대하여 조사하기 위한 사람을 대상으로한 연구가 수행되지 않았습니다.

배설 및 제거 : 경구 투여 후 약 15%~30%의 피오글리타존 투여량이 소변에서 발견됩니다. 피오글리타존의 신 소실은 무시할 정도이며, 약물이 주로 대사체 및 포합체(conjugates)로 배설됩니다. 경구 투여량의 대부분이 그대로 또는 대사체로서 담즙으로 배설되고 대변으로 제거된다고 추정됩니다. 피오글리타존 및 총 피오글리타존의 평균 혈청 반감기는 각각 3~7 시간 및 16~24시간 범위에 있습니다. 피오글리타존은 계산상 겉보기 청소율 (CL/F)가 5~7 L/hr입니다.

② 특정 집단

신장애 환자 : 중등도 (크레아티닌 청소율 30~60 mL/분)~중증(크레아티닌 청소율 〈 30 mL/분)의 신장애 환자에서 정상 피험자와 비교하였을 때, 피오글리타존, M–Ⅲ, M–Ⅳ의 혈청 제거 반감기가 변하지 않습니다. 신 기능부전환자에서 투여량의 조정이 권장되지 않습니다 (용법 · 용량 참조).

간장애환자 : 정상 대조군과 비교하였을 때, 간 기능장애 피험자(Child–Pugh Grade B/C)는 피오글리타존과 총 피오글리타존 평균 피크 농도에서 약 45%가 감소하였으나, 평균 AUC 값은 변하지 않았습니다.

이 약의 요법은 환자가 만약 활동성 간 질환의 임상적 증거가 나타나거나 혈청 트랜스아미나아제 값 (ALT)이 정상 상한선의 2.5배를 초과하면 시작하지 말아야 합니다 (5. 일반적 주의 중 간에 대한 작용 참조).

고령 환자: 건강한 고령의 피험자들에서, 피오글리타존과 총 피오글리타존의 피크 혈청 농도가 크게 다르지 않았으나, 젊은 피험자들보다 AUC 값이 약간 더 높았고 최종 반감기 값이 약간 더 길었습니다. 이러한 변화는 임상적으로 연관성 있다고 고려할 정도로 중대하지 않습니다.

소아 환자 : 소아 집단에서의 약동학 자료가 이용 가능하지 않습니다.

성별 : 여성에서 평균 Cmax, AUC값이 20%~60% 증가하였습니다. 단독요법과 설포닐우레아, 메트포르민, 인슐린과의 병용요법으로서, 이 약은 남성, 여성 모두에서 혈당 조절을 개선하였습니다. 비교 임상 시험에서 기준선으로부터 당화혈색소 (HbA_{1c})의 감소는 일반적으로 남성보다 여성에서 더 컸습니다 (HbA_{1c} 에서의 평균 차이 : 0.5%). 혈당 조절을 성취하기 위하여 치료법이 각 환자마다 개별화되어야 하므로, 성별에만 근거한 투여량의 조정은 권장되지 않습니다.

인종적 차이 : 다양한 인종군 사이에서의 약동학 자료가 이용 가능하지 않습니다.

③ 약력학 및 임상적 효과

임상 연구 결과 이 약은 인슐린–저항성 환자에서 인슐린 감수성을 향상시킨다고 나타났습니다. 이 약은 인슐린에 대한 세포의 반응성을 증진시키고, 인슐린 의존성 글루코스 이용을 증가시키고, 인슐린에 대한 간의 감수성을 증가시키며, 글루코스 항상성 장애를 개선합니다. 제 2형 당뇨병 환자에서, 이 약에 의해 생긴 인슐린–저항성 감소는 혈당 농도의 감소, 혈장 인슐린 농도의 감소 및 HbA_{1c}값의 감소를 가져옵니다. 광범위 공개 임상시험에서 얻은 결과를 근거로, 이 약의 혈당강하 작용은 적어도 1년간 지속되는 것으로 보입니다. 비교 임상시험에서 설포닐우레아, 메트포르민, 또는 인슐린과 병용투여한 이 약은 혈당 조절에 대한 상가 작용을 나타내었습니다.

지질 이상 환자가 이 약 임상 시험에 포함되었습니다. 전체적으로, 이 약을 투여한 환자에서 트리글리세리드의 평균 감소, HDL 콜레스테롤의 평균 증가, LDL과 총 콜레스테롤의 일관되지 않은 평균 변화가 나타났습니다.

26주간, 위약대조 용량–범위 연구에서, 위약군의 평균 증가와 비교하였을 때, 평균 트리글리세리드 농도가 15 mg, 30mg, 45mg 용량 투여군에서 감소하였습니다. 평균 HDL 값이 위약 투여 환자보다 이 약 투여환자에서 훨씬 크게 증가하였습니다. 위약과 비교하였을 때 이 약 투여환자에서 LDL과 총 콜레스테롤에 대한 일관된 차이가 없었습니다.(표5 참조)

[표5] 26주 위약대조 용량–범위 연구에서 지질

	위약	이 약 15 mg 1일 1회	이 약 30 mg 1일 1회	이 약 45 mg 1일 1회
트리글리세리드 (mg/dL)	79명	79명	84명	77명
기준선 (평균)	262.8	283.8	261.1	259.7
기준선에서의 % 변화 (평균)	4.8%	–9.0%	–9.6%	–9.3%
HDL콜레스테롤 (mg/dL)	79명	79명	83명	77명
기준선 (평균)	41.7	40.4	40.8	40.7
기준선에서의 % 변화 (평균)	8.1%	14.1%	12.2%	19.1%
LDL콜레스테롤 (mg/dL)	65명	63명	74명	62명
기준선 (평균)	138.8	131.9	135.6	126.8
기준선에서의 % 변화 (평균)	4.8%	7.2%	5.2%	6.0%
총 콜레스테롤 (mg/dL)	79명	79명	84명	77명
기준선 (평균)	224.6	220.0	222.7	213.7
기준선에서의 % 변화 (평균)	4.4%	4.6%	3.3%	6.4%

다른 2개의 단독요법 연구(24주 및 16주) 및 설포닐우레아 (16주), 메트포르민 (16주)과의 병용 투여의 결과는 위 자료와 일반적으로 일치하였습니다. 이 약 투여환자에서, 기준선으로부터 위약이 보정된 평균 % 변화가 트리글리세리드에 대하여는 5 %~26 %감소하였고, HDL콜레스테롤에 대하여는 6%~13% 증가하였습니다.

인슐린과의 병용요법(16주)에서 이 약 투여환자에 대한 트리글리세리드 값의 경우, 기준선으로부터 위약–보정된 평균 % 변화가 역시 감소하였습니다. 15mg 투여량 군에 대하여 LDL콜레스테롤에서 기준선으로부터 위약–보정된 평균 변화가 7%로 관찰되었습니다. HDL과 총 콜레스테롤에 대하여 위에서 언급한 내용과 유사한 결과가 관찰되었습니다.

6) 임상시험

① 단독요법

미국에서, 3 개의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험이 16~26주의 기간으로 제2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로서 이 약 사용을 평가하기 위하여 수행되었습니다. 이 연구들은 865명의 환자에서 이 약 45mg 까지 또는 위약을 1일 1회의 투여량으로 검사하였습니다.

26주에 걸친 용량범위 연구에서, 제2형 당뇨병 환자 408명에 대하여 무작위로 이 약 7.5mg, 15mg, 30mg 또는 45mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하였습니다. 이중맹검 기간 8주 전에 이전에 투여했던 어떤 항당뇨병요법도 중단하였습니다. 이 약 15mg, 30mg, 45mg 요법은 위약과 비교시 종료시점에서 HbA_{1c} 및 공복시혈당(FPG)을 통계학적으로 유의하게 개선하였습니다 (Figure 1, 표 6 참조).

Figure 1은 이러한 26주 연구에서 전체 연구 집단에서의 FPG와 HbA_{1c} 의 변화에 대한 시간 경과를 나타냅니다.

Figure 1. Mean Change from Baseline for FPG and AbA_{1c} in a 26–Week Placebo–Controlled Dose–Ranging Study

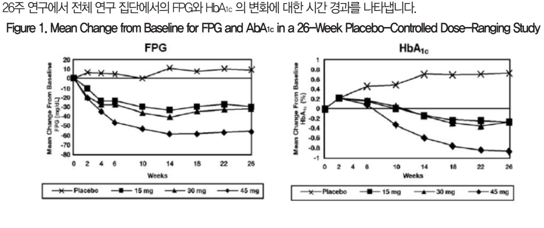

표 6 은 전체 임상연구 집단에 대한 HbA_{1c} 와 FPG 값을 나타냅니다.

[표 6] 26주 위약대조 용량범위 시험 혈당 척도

	위약	이 약 15 mg 1일 1회	이 약 30 mg 1일 1회	이 약 45 mg 1일 1회
총환자수				
HbA_{1c} (%)	79명	79명	85명	76명
기준선 (평균)	10.4	10.2	10.2	10.3
기준선에서의 % 변화 (조정 평균+)	0.7	–0.3	–0.3	–0.9
위약과의 차이(조정 평균+)		–1.0*	–1.0*	–1.6*
FPG (mg/dL)	79명	79명	84명	77명
기준선 (평균)	268	267	269	276
기준선에서의 % 변화 (조정 평균+)	9	–30	–32	–56
위약과의 차이(조정 평균+)		–39*	–41*	–65*

+ 기준선, pooled center, 요법 상호작용에 의한 pooled center에 대하여 조정됨.
* $p \leq 0.050$ 대 위약.

본 연구 집단은 이전에 항 당뇨약물요법을 받지 않았던 환자(경험이 없는 : 31%)와 연구 등록 시점에서 항 당뇨약물요법을 받은 환자 (이전에 치료 받았던: 69%)를 포함하였습니다. 이전에 항당뇨약물요법을 받지 않았던 환자와 이전 치료환자 부분집합의 자료는 표 7에 있습니다. 모든 환자는 이중–맹검 요법 8주 전에 washout/run–in 기간에 진입하였습니다. Run–in 기간은 이전에 항당뇨약물요법을 받지 않았던 환자에 대한 기준선까지의 선별검사법(screening)으로부터 HbA_{1c} 와 FPG값의 근소한 변화를 수반하였습니다; 그러나, 이전 치료 환자군에서 전에 받은 항당뇨약물요법의 washout이 혈당 조절의 악화와 HbA_{1c}, FPG의 증가를 가져왔습니다. 이전 치료환자군의 대부분의 환자가 이 약 투여시 HbA_{1c} , FPG가 기준선보다 감소했음에도 불구하고, 많은 경우에 그 값이 연구 종료 때까지 선별검사 값으로 회복되지 않았습니다. 이 연구 계획은 다른 항 당뇨병약에서 이 약으로 바로 바꾼 환자에 대한 평가는 허용하지 않았습니다.

[표 7] 26주 위약대조 용량범위시험(Dose–Ranging Study)에서 혈당 척도

	위약	이 약 15 mg 1일 1회	이 약 30 mg 1일 1회	이 약 45 mg 1일 1회
이전에 항당약물요법을 받지 않았던 환자				
HbA_{1c} (%)	25명	26명	26명	21명
선별검사법 (평균)	9.3	10.0	9.5	9.8
기준선 (평균)	9.0	9.9	9.3	10.0
기준선에서의 % 변화(조정 평균*)	0.6	–0.8	–0.6	–1.9
위약과의 차이(조정 평균*)		–1.4	–1.3	–2.6
FPG (mg/dL)	25명	26명	26명	21명
선별검사법 (평균)	223	245	239	239
기준선 (평균)	229	251	225	235
기준선에서의 % 변화(조정 평균*)	16	–37	–41	–64
위약과의 차이(조정 평균*)		–52	–56	–80
이전에 항당약물요법을 받은 환자				
HbA_{1c} (%)	54명	53명	59명	55명
선별검사법 (평균)	9.3	9.0	9.1	9.0
기준선 (평균)	10.9	10.4	10.4	10.6
기준선에서의 % 변화(조정 평균*)	0.8	–0.1	–0.0	–0.6
위약과의 차이(조정 평균*)		–1.0	–0.9	–1.4
FPG (mg/dL)	54명	53명	58명	56명
선별검사법 (평균)	222	209	230	215
기준선 (평균)	285	275	286	292
기준선에서의 % 변화(조정 평균*)	4	–32	–27	–55
위약과의 차이(조정 평균*)		–36	–31	–59

*기준선과 pooled center에 대하여 조정됨.

24주 연구에서 제 2형 당뇨병 260명의 환자에서 무작위로 두 가지 중 하나의 강제적정 (forced–titration)이 약 투여 군이나 모의적정(mock titration) 위약군에 배정하였습니다. 이중맹검 기간 6주 전에 이전에 투여했던 어떤 항 당뇨병요법도 중단하였습니다. 이 약의 한 투여 군에서, 환자에게 초기 투여량 7.5mg을 1일 1회 투여하였습니다. 4주 후, 투여량을 1일 1회 15mg으로 증량하였고, 다른 4주 후, 연구의 나머지 기간(16주) 동안 투여량을 1일 1회 30mg으로 증량하였습니다. 두 번째 이 약 투여 군에서, 환자에게 초기 투여량 15mg을 1일 1회 투여하였고 1일 1회 30mg까지 적정하였고, 유사한 방법으로 1일 1회 45mg까지 적정하였습니다. 서술한 대로, 이 약 요법은 위약과 비교 시 종료시점에서 HbA_{1c} 및 FPG을 통계학적으로 유의하게 개선하였습니다 (표 8 참조).

[표 8] 24주 위약대조 강제적정시험(Forced–Titration Study)에서 혈당 척도

	위약	이 약 30 mg+ 1일 1회	이 약 45 mg+ 1일 1회
총 환자 수			
HbA_{1c} (%)	83명	85명	85명
기준선 (평균)	10.8	10.3	10.8
기준선에서의 % 변화 (조정 평균++)	0.9	–0.6	–0.6
위약과의 차이(조정 평균++)		–1.5*	–1.5*
FPG (mg/dL)	78명	82명	85명
기준선 (평균)	279	268	281
기준선에서의 % 변화 (조정 평균++)	18	–44	–50
위약과의 차이(조정 평균++)		–62	–68

+ 강제적정(forced titration)에서 최종 투여량
+ + 기준선, pooled center, 요법 상호작용에 의한 pooled center에 대하여 조정됨.
* $p \leq 0.050$ 대 위약.

이전에 항 당뇨병약물요법으로 치료 받은 적이 없는 환자(24%)에 대하여, 선별검사법에서의 평균값은 HbA_{1c}에 대하여 10.1%이었고, FPG에 대하여 238 mg/dL 이었습니다. 기준선에서 평균 HbA_{1c}는 10.2%이었고, 평균 FPG는 243 mg/dL이었습니다. 위약과 비교시, 최종 투여량 30mg와 45mg까지 적정하여 이 약으로 치료한 결과, 평균 HbA_{1c}에서는 기준선으로부터 각각 2.3%와 2.6% 만큼 감소하였고, 평균 FPG에서는 기준선으로부터 각각 63 mg/dL와 95 mg/dL 만큼 감소하였습니다.

이전에 항 당뇨병약물요법으로 치료하였던 환자(76%)에 대하여, 선별검사시 그 요법을 중단하였습니다. 선별검사시 평균 값은 HbA_{1c}에 대하여 9.4 %이었고, FPG에 대하여 216 mg/dL이었습니다. 기준선에서 평균 HbA_{1c}는 10.7 %이고 평균 FPG는 290 mg/dL이었습니다. 위약과 비교시, 최종 투여량 30 mg와 45 mg까지 적정하여 이 약으로 치료한 결과, 평균 HbA_{1c}에서는 기준선으로부터 각각 1.3 %와 1.4 % 만큼 감소하였고, 평균 FPG에서는 기준선으로부터 각각 55 mg/dL와 60 mg/dL 만큼 감소하였습니다. 이전에 치료했던 많은 환자들에 대하여, 임상연구 종료시점까지 Hb_{A1C}와 FPG가 적격심사 수준으로 회복되지 않았습니다.

16 주 임상 연구에서, 제 2형 당뇨병 환자 197 명에게 이 약 30 mg이나 위약을 매일 무작위 투여하였습니다. 이전의 어떠한 항당뇨병 약물요법이라도 이중맹검 기간 6 주 전에 중지하였습니다. 이 약 30 mg 투여한 결과, 위약과 비교하였을 때 종료시점에서 HbA_{1c}와 FPG가 통계학적으로 유의하게 개선 되었습니다 (표 9 참조).

[표 9] 16주 위약대조 연구에서 혈당 척도

	위약	이 약 30 mg 1일 1회
총환자수		
HbA_{1c} (%)	93명	100명
기준선 (평균)	10.3	10.5
기준선에서의 % 변화 (조정 평균+)	0.8	–0.6
위약과의 차이(조정 평균+)		–1.4*
FPG (mg/dL)	91명	99명
기준선 (평균)	270	273
기준선에서의 % 변화 (조정 평균+)	8	–50
위약과의 차이(조정 평균+)		–58*

+ 기준선, pooled center, 요법 상호작용에 의한 pooled center에 대하여 조정됨.
* $p \leq 0.050$ 대 위약.

이전에 항 당뇨병 약물치료를 받은 적이 없는 환자 (40%)의 경우, 스크리닝 에서의 평균 값이 HbA_{1c}는 10.3 %이고 FPG는 240 mg/dL이었습니다. 기준선에서, 평균 Hb_{A1c}는 10.4%, 평균 FPG는 254 mg/dL이었습니다. 위약과 비교 시, 이 약 30 mg으로 치료한 결과, 평균 HbA_{1c}는 기준선으로부터 1.0 % 감소하였고, 평균 FPG는 기준선으로부터 62 mg/dL 감소하였습니다. 이전에 항당뇨병 약물치료를 받은 환자들 (60 %)은 스크리닝 시점에서 이전의 항당뇨병 약물치료를 중지하였습니다. 스크리닝 시점의 평균 값이 HbA_{1c}는 9.4 %이고 FPG는 216 mg/dL이었습니다. 기준선에서 평균 HbA_{1c}는 10.6%, 평균 FPG는 287 mg/dL이었습니다. 위약과 비교시, 이 약 30 mg으로 치료한 결과, 평균 HbA_{1c}는 기준선으로부터 1.3 % 감소하였고, 평균 FPG는 기준선으로부터 46 mg/dL 감소하였습니다. 이전에 치료했던 많은 환자들에 대하여, 임상연구 종료시에 HbA_{1c}와 FPG가 적격심사 수준으로 회복되지 않았습니다.

②병용 요법

설포닐우레아, 메트포르민, 혹은 인슐린에 의한 현행의 치료법에도 불구하고 조절이 부적절하게 조절된 ($HbA_{1c} \geq 8$ %) 제 2형 당뇨병 환자들에서, 혈당 조절에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위하여 3 개의 16 주에 걸친, 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험이 수행되었습니다. 이전의 당뇨병 치료는 단독요법 혹은 병용 요법이었을 수 있습니다.

이 약과 설포닐우레아의 병용요법

이 약과 설포닐우레아의 병용 요법에 대하여 두 개의 임상시험들이 수행되었습니다. 두 개의 시험들은 설포닐우레아를 단독 또는 다른 당뇨병 약물과 병용하여 투여 받고 있는 제 2 형 당뇨병 환자들을 선정하였습니다. 모든 다른 당뇨병 약물들은 시험 치료를 시작하기 전에 중단되었습니다. 한 병용투여 임상 연구에서, 설포닐우레아를 다른 항당뇨병 약물과 단독 혹은 복합적으로 투여한 제 2형 당뇨병 환자 560 명에게 그들의 현재 설포닐우레아 요법에 덧붙여 이 약 15 mg이나 30 mg 또는 위약을 1일 1회 무작위로 투여하였습니다. 다른 어떤 항당뇨병 약물도 중지하였습니다. 위약과 비교했을 때, 설포닐우레아에 이 약을 추가한 결과 평균 HbA_{1c}가 15 mg과 30 mg 투여량에서 각각 0.9 %, 1.3 %씩 유의하게 감소하였습니다. 위약과 비교했을 때, 평균 FPG가 39mg/dL(15mg 투여량) 및 58mg/dL (30 mg 투여량)씩 감소하였습니다.

두 번째 시험에서, 702 명의 환자들이 24 주 동안 현재 복용중인 설포닐우레아 이외에 하루에 한 번 30mg 또는 45mg 이 약을 투여 받도록 임의 배정되었습니다. 24 주에 치료전 단계로부터 평균 각각 30mg 및 45mg 용량에 대하여 HbA_{1c}가 1.55% 및 1.67% 감소되었습니다. FPG에서 치료전 단계로부터 평균 51.5 mg/dL 및 56.1 mg/dL 감소되었습니다.

환자가 설포닐우레아 1회 투여량을 저용량, 중간용량, 고용량 (1일 최대 권장 용량 〈 50%, 50%, 또는 〉 50%)으로 투여 받았는지에 상관없이, 이 약과 설포닐우레아의 병용요법에 대한 치료효과가 나타났습니다.

이 약과 메트포르민의 병용요법

이 약과 메트포르민의 병용 요법에 대하여 두 개의 임상 시험들이 수행되었습니다. 두 개의 시험들은 메트포르민을 단독 또는 다른 당뇨병 약물과 병용하여 투여 받고 있는 제 2 형 당뇨병 환자들을 선정하였습니다. 모든 다른 당뇨병 약들은 시험 치료를 시작하기 전에 중단되었습니다.

첫번째 시험에서, 메트포르민을 다른 항당뇨병 약물과 단독 혹은 복합적으로 투여한 제 2형 당뇨병 환자 328 명에게 그들의 메트포르민 요법에 덧붙여 이 약 30 mg 또는 위약을 1일 1회 무작위로 투여하였습니다. 다른 어떤 항당뇨병 약물도 중지하였습니다. 위약과 비교했을 때, 메트포르민에 이 약을 추가한 결과 평균 HbA_{1c} 를 유의하게 0.8 % 감소시켰고, 평균 FPG를 유의하게 38 mg/dL 감소시켰습니다.

두 번째 시험에서, 827 명의 환자들이 24 주 동안 현재 복용 중인 메트포르민 이외에 추가적으로 30 mg 또는 45 mg의 이 약을 하루에 한번 투여 받도록 임의 배정하였습니다. 24 주에 HbA_{1c} 에서, 치료전 단계로부터 평균 감소는 각각 30mg 및 45mg 용량에 대하여 0.80 % 및 1.01%이었습니다. FPG에서 치료전 단계로부터 평균 감소는 38.2 mg/dL 및 50.7 mg/dL이었습니다.

환자가 메트포르민 1회 투여량을 저용량이나 고용량 (〈 2000 mg/일 또는 ≥2000 mg/일)으로 투여 받았는지에 상관없이, 이 약과 메트포르민의 병용요법에 대한 치료효과가 나타났습니다.

이 약과 인슐린의 병용요법

이 약과 인슐린의 병용 요법에 대한 두 개의 임상 시험들이 수행되었습니다. 두 개의 시험들은 인슐린을 단독 또는 다른 당뇨병 약과 병용하여 투여 중인 제 2 형 당뇨병 환자들을 선정하였습니다. 모든 다른 당뇨병 약들은 시험 치료를 시작하기 전에 중단되었습니다.

첫번째 임상 연구에서, 인슐린을 중간값으로 60.5 단위/일 씩 다른 항당뇨병 약물과 단독 혹은 복합적으로 투여한 제 2형 당뇨병 환자 566 명에게 그들의 인슐린 요법에 덧붙여 이 약 15 mg이나 30 mg 또는 위약을 1일 1회 무작위로 투여하였습니다. 다른 어떤 항당뇨병 약물도 중지하였습니다. 위약과 비교했을 때, 인슐린에 이 약을 추가 치료한 결과 HbA_{1c} (15 mg 투여량에서는 0.7 %, 30 mg 투여량에서는 1.0 %)와 FPG (15 mg 투여량에서는 35 mg/dL, 30 mg 투여량에서는 49mg/dL)를 모두 유의하게 감소시켰습니다. 환자가 인슐린 1회 투여량을 저용량이나 고용량 (〈 60.5 단위/일 또는 ≥ 60.5 단위/일)으로 투여 받았는지에 상관없이, 이 약과 인슐린의 병용요법에 대한 치료효과가 나타났습니다.

두 번째 시험에서, 인슐린을 중간값으로 일일 60.0 단위를 투여 받고 있는 690 명의 환자들이 24 주 동안 인슐린 요법 이외에 30mg 또는 45mg 이 약을 하루에 한번 투여 받도록 임의 배정하였습니다. 24 주에 HbA_{1C}에서 치료전 단계로부터 평균 감소는 각각 30mg 및 45mg 용량에 대하여 1.17% 및 1.46%이었습니다. FPG에서 치료전 단계로부터 평균 감소는 31.9 mg/dL 및 45.8 mg/dL이었습니다. 개선된 혈당 조절은 30mg 및 45mg 용량 각각에 대하여, 일당 인슐린 필요 용량에서 치료전 단계로부터 6.0% 및 9.4%의 평균 감소가 동반되었습니다.

【저장방법】 기밀용기, 습기를 피하여 25℃에 보관(15~30℃) **【저장방법】** 제조일로부터 24개월 **【저장방법】** 30정, 100정

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. (소비자상담실 : 080–850–3611(~2) 수신자부담)
※ 이 제품 설명서 작성일자 (하단에 표시) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.celltrionph.com), 이지드럭(ezdrug.kfda.go.kr) 또는 문의전화(02–2216–3611(내선:3))에서 확인하실 수 있습니다.

작성일자 T–2012.10..22.

제조의뢰자 :
셀트리온제약
CELLTRION
충청북도 진천군 이월면 사곡리 588–2

제조자 :
청계제약(주)
경기도 화성시 양감면 대양리 1106–4