안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 6월 14일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국다케다제약(주)	② 문서번호	20120159624 (2012.11.22) 20120159648 (2012.11.22)
③ 제 품 명	액토스릴정 30/2밀리그램 액토스릴정30/4밀리그램	④ 분류번호	수입, 전문, 396
⑤ 원료약품분량 (주성분)	[액토스릴정 30/2밀리그램] 1정 중 피오글리타존염산염 33.06mg, 글리메피리드2mg [액토스릴정 30/4밀리그램] 1정 중 피오글리타존염산염 33.06mg, 글리메피리드4mg		
⑥ 성 상	흰색 또는 회백색의 볼록한 원형의 나정		
⑦ 신청효능·효과	**<보완후>** 이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다 1. 설포닐우레아제 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 2. 피오글리타존과 설포닐우레아제 병용요법의 대체		
⑧ 신청용법·용량	**<보완후>** 이 약의 치료는 각 환자의 반응에 따라 개별화되어야 한다. 1. 글리메피리드 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자: 환자의 현재 글리메피리드 요법에 근거해야 하며, 피오글리타존의 초기 병용 용량 (1일 15mg)을 고려하여 피오글리타존 15mg과 글리메피리드를 투여할 수 있다. 환자의 반응에 따라 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여할 수 있다. 2. 피오글리타존과 글리메피리드의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자: 피오글리타존과 글리메피리드의 기존 투여용량에 근거하여 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정을 투여할 수 있다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	3. 글리메피리드 이외의 다른 설포닐우레아제 (글리부라이드, 글리피짓, 클로르프로파미드, 톨부타마이드, 아세토헥사마이드 등)의 단독요법 또는 피오글리타존과 이들의 병용요법에서 전환하는 환자: 글리메피리드와 다른 설포닐우레아제 간의 정확한 용량상관관계가 존재하지 않는다. 따라서, 글리메피리드 최대 초기용량 2mg을 근거로 하여, 피오글리타존의 초기 병용 용량(15mg)을 고려하여 병용투여를 시작하고, 환자의 반응에 따라 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여할 수 있다. 최대 권장용량 이 약은 30mg 피오글리타존 + 2mg 글리메피리드 또는 30mg 피오글리타존 + 4mg 글리메피리드의 경구용 제제이다. 피오글리타존의 1일 최대 용량은30mg 이며, 글리메피리드의 1일 최대 용량은 8mg까지 투여 가능하다. 당뇨병 치료요법의 변화는 혈당조절에 영향을 미칠 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 이 약으로 전환한 경우, 특히, 더 긴 반감기를 갖는 설포닐우레아제 (클로르프로파미드 등)에서 이 약으로 전환하는 경우에는 약효가 겹칠 수 있으므로, 1-2주 간 저혈당에 대해 주의 깊게 관찰한다. 치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서는 충분한 시간이 필요하다. 이상적으로는 치료에 대한 반응을 당화혈색소(HbA1c)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA1c는 과거 2 - 3개월 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA1c의 변화를 평가하기에 적절한 기간 (8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다. 적절한 용량용법을 따르지 않으면 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 피오글리타존 및/또는 설포닐우레아 치료요법에 기초해야 한다. 혈당강하제에 민감한 환자는 용량을 조절하는 동안 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 복용을 시작한 후에는 체액저류와 관련된 이상반응에 대해 주의 깊게 모니터링 한다. 이 약은 치료 시작 당시 활동성 간질환의 임상적인 증거를 보이거나 혈청 트랜스아미나제 수치가 상승한 환자 (ALT 정상 상한치의 2.5배 초과)에게 투여하면 안된다. 모든 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전과, 이후 주기적으로 간효소에 대한 모니터링을 권장한다. 수축기 기능이상을 가진 제2형 당뇨병 환자에서는 피오글리타존 15mg에서 30mg으로의 적정이 안전하게 내성이 있는 경우에 한해, 이 약의 최저 허가 용량으로 처방한다. 계속적인 용량조절이 필요한 경우에는 환자의 체중증가, 부종 또는 울혈성 심부전 (CHF) 악화 증상 및 그 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	**[저장방법]** 기밀용기, 실온보관 (1-30°C) **[사용(유효)기간]** 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및	-

개발경위	
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	▷ 국내 _ 단일성분 • 액토스정15mg,30mg(피오글리타존) (한국릴리(유), 2001.01.16) • 아마릴정1mg,2mg,4mg(글리메피리드) ((주)한독약품, 1996.05.22) ▷ 외국 • 미국 (Duetact 2006년 7월 28일) 승인, 미국 의약품집 2011 (Duetact) • 유럽 (Tandemact 2007년 1월 8일) 승인, 독일 의약품집 2011 (Tandemact)
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전청고시 제2012-103호, 2012.09.26) **제25조제2항제8호 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감**
⑭ 검토결과	**시정적합**

※ 참고사항

1. 국내 단일성분으로 허가되어 있는 피오글리타존염산염과 글리메피리드의 복합제 개발 안유 심사

붙임 1. 시정사항 1부
2. 안전성·유효성 검토요약(보완후)

[붙임 1] 시정사항 - 액토스릴정30/2밀리그램, 액토스릴정30/4밀리그램, 나이코메드코리아(주)

[안전성·유효성 심사]

1. 효능・효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 글리메피리드 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
2. 피오글리타존과 글리메피리드 병용요법의 대체

□ 용법·용량

이 약의 용량은 환자의 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화되어야 한다.

이 약은 1일 1회 아침식사와 함께 복용한다.

1. 글리메피리드 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자:

환자의 현재 글리메피리드 용량에 근거해야 하며, 피오글리타존의 초기 병용 용량 (1일 15mg)을 고려하여 피오글리타존 15mg과 글리메피리드를 투여할 수 있다. 치료반응의 적절성을 평가한 후 이 약 피오글리타존/글리메피리드 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여할 수 있다.

2. 피오글리타존과 글리메피리드의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자:

피오글라타존과 글리메피리드의 기존 투여용량에 근거하여, 동일한 용량으로 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정을 투여할 수 있다.

최대 권장용량
이 약은 30mg 피오글리타존 + 2mg 글리메피리드 또는 30mg 피오글리타존 + 4mg 글리메피리드의 경구용 제제이다. 피오글리타존의 1일 최대 용량은 30mg 이며, 글리메피리드의 1일 최대 용량은 8mg까지 투여 가능하다.

적절한 용량용법을 따르지 않으면 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 피오글리타존 및/또는 설포닐우레아 치료요법에 기초해야 한다. 혈당 강하제에 민감한 환자는 용량을 조절하는 동안 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 복용을 시작한 후에는 체액저류와 관련된 이상반응에 대해 주의 깊게 모니터링 한다.

당뇨병 치료요법의 변화는 혈당조절에 영향을 미칠 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 이 약으로 전환한 경우 1-2주 간 저혈당에 대해 주의 깊게 관찰한다.

치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서는 충분한 시간이 필요하다. 이상적으로는 치료에 대한 반응을 당화혈색소(HbA1c)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA1c는 과거 2 - 3개월 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA1c의 변화를 평가하기에 적절한 기간 (8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다.

이 약은 치료 시작 당시 활동성 간질환의 임상적인 증거를 보이거나 혈청 트랜스아미나제 수치가 상승한 환자 (ALT 정상 상한치의 2.5배 초과)에게 투여하면 안 된다. 모든 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전과, 이후 주기적으로 간효소에 대한 모니터링을 권장한다.

수축기 기능이상을 가진 제2형 당뇨병 환자에서는 피오글리타존 15mg에서 30mg으로의 용량 적정이후 안전하게 내약성이 있는 경우에 한해, 이 약의 최저 용량으로 처방한다. 계속적인 용량조절이 필요한 경우에는 환자의 체중증가, 부종 또는 울혈성 심부전 (CHF) 악화 증상 및 그 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

피오글리타존염산염

1) 울혈성 심부전

피오글리타존을 포함한 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지가 고려되어야 한다.

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

3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

피오글리타존은 다른 치아졸리딘디온계 약물과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자의 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰해야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서, 피오글리타

존 15mg 및 30mg 용량과 인슐린의 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상 시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다: 동맥성 고혈압 (57.2%), 말초 신경병증 (22.6%), 관상 심장 질환 (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 단독요법을 투여 받은 187명의 환자 중 아무도 울혈성 심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명 (1.0%)과 피오글리타존 30mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명 (1.1%)이 울혈성 심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 이전에 관상동맥우회술(CABG) 시행, 심근경색 등을 포함하는 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 피오글리타존과 인슐린 병용요법의 24주간의 용량조절시험에서 피오글리타존 30mg과 인슐린을 투여 받은 345명의 환자 중 1명 (0.3%), 피오글리타존 45mg과 인슐린을 투여 받은 345명의 환자 중 3명 (0.9%)에서 중대한 이상반응으로서 울혈성 심부전이 보고되었다.

이 연구의 분석 데이터에 따르면, 인슐린과의 병용요법 시 울혈성 심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다.

4) 제 2 형 당뇨병 및 울혈성 심부전 (수축기 기능장애)

뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 2, 3 심장상태 및 40% 미만의 박출계수 (치료 전 단계에서 평균 박출계수 30%)를 가진 조절되지 않는 당뇨병 환자들 (치료 전 단계에서 평균 당화혈색소 (HbA1c) 8.8%)을 대상으로 피오글리타존 (n=262)과 글리벤클라미드(n=256)를 비교하기 위해서 24주 시판 후 안전성 시험이 수행되었다. 임상 시험 과정 중에, 울혈성 심부전으로 인한 입원이 6주부터 관찰된 치료의 차이와 함께 글리벤클라미드를 투여 받은 환자들 중 4.7%에 비해서 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서는 9.9%에서 보고되었다. 피오글리타존과 연관된 이 이상반응은 치료 전 단계에서 인슐린을 투여 받고 있는 환자들 및 64세 이상의 고령 환자들에서 더 두드러졌다. 치료군 사이에 심혈관 사망률에 있어서 차이는 관찰되지 않았다.

피오글리타존을 제 2형 당뇨병 및 수축기 심부전 환자들 (뉴욕심장학회 (NYHA) 분류2)에게 처방할 경우에는 허가된 가장 낮은 용량으로 시작해야 한다. 이후 용량 증량이 필요하다면, 체중 증가, 부종 또는 울혈성 심부전 악화의 징후 및 증상에 대한 신중한 모니터링을 동반한 수 개월의 치료 이후에 서서히 증가되어야 한다.

5) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive) PROactive에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자들에서 피오글리타존 (n=2605)을 1일 1회 45mg까지 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 위약 (n=2633)을 투여하였다 (3. 이상반응 항 참조). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군에서 (5.7%, n=149) 위약 투여군 환자 (4.1%, n=108)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생율은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5% (n=40), 위약 투여군 환자에서 1.4% (n=37)였다. 기저단계에서 인슐린을 포함한 요법으로 치료받은 환자에서의 심각한 심부전의 발생률은 피오글리타존군에서는 6.3% (n=54/864), 위약군에서는 5.2% (n=47/896) 였다. 설포닐우레아를 포함하는 요법으로 치료받은 환자에서의 심각한 심부전의 발생률은 피오글리타존군에서는 5.8% (n=94/1624), 위약군에서는 4.4% (n=71/1626) 였다.

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

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 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

피오글리타존염산염

1) 폐경전 여성
2) 부종이 있는 환자

글리메피리드

저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.
1) 비협조적 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자
2) 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자
3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자
4) 식사를 변경했을 때
5) 알코올섭취자, 특히 식사를 거른 환자의 경우
6) 경증~중등도 신장애 환자
7) 비대상성 내분비계질환(예를 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자) : 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

4. 이상반응

16주간 시행된 위약과 설포닐우레아의 병용투여군과 피오글리타존 (15mg/30mg)과 설포닐우레아 병용투여군 사이의 대조 임상시험에서 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응은 각각 상기도 감염 (위약군 15.5%, 병용요법군 16.6%), 우발적 손상 (위약군 8.6%, 병용요법군 3.5%) 그리고 복합 부종/말초 부종 (위약군 2.1%, 병용요법군 7.2%) 이었다.

피오글리타존 30mg과 설포닐우레아의 병용과 피오글리타존 45mg과 설포닐우레아의 병용을 비교하는 24주 임상시험에서 모든 병용 투여 군에 속한 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응의 발현율과 종류가 표1에 나와 있다. 두 치료군 사이에 시험 중단을 초래한 이상반응의 발생율은 각 각 6.0%와 9.7%였다.

표 1. 24주간의 임상 시험 기간 동안 모든 치료군에 속한 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아 N=351 n (%)	피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아 N=351 n (%)
저혈당	47 (13.4)	55 (15.7)

상기도감염	43 (12.3)	52 (1.8)
체중증가	32 (9.1)	47 (13.4)
하지부종	20 (5.7)	43 (12.3)
두통	25 (7.1)	14 (4.0)
요로감염	20 (5.7)	24 (6.8)
설사	21 (6.0)	15 (4.3)
오심	18 (5.1)	14 (4.0)
팔다리통증	19 (5.4)	14 (4.0)

미국에서 실시된 이중맹검 임상 시험에서 피오글리타존과 설포닐우레아 병용 투여로 치료 받은 환자의 2% 이하에서 빈혈이 보고되었다.

피오글리타존염산염

제 2형 당뇨병이 있는 8500명이 넘는 환자들이 무작위 배정, 이중맹검, 대조 임상 시험에서 피오글리타존 투여를 받았다. 여기에는 PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여한 제 2형 당뇨병이 있는 2605명의 고위험 환자들도 포함되었다. 6000명이 넘는 환자들이 6개월 이상 투여를 받았고, 4500명이 넘는 환자는 1년 이상 투여를 받았다. 3000명이 넘는 환자들이 적어도 2년 이상 피오글리타존을 투여받았다.

대부분의 임상적인 이상반응은 피오글리타존과 설포닐우레아의 병용투여 치료군과 피오글리타존 단독투여 치료군에서 유사하였다. 위약과 피오글리타존 단독투여 사이의 대조 임상시험에서 최소 5%의 환자에서 보고된 다른 이상 반응에는 각각 근육통 (위약군2.7%, 피오글리타존군 5.4%), 치아 장애 (위약군 2.3%, 피오글리타존군 5.3%), 당뇨병 악화 (위약군 8.1%, 피오글리타존군 5.1%) 그리고 인두염 (위약군 0.8%, 피오글리타존군 5.1%)이 포함된다.

피오글리타존 단독 요법 임상시험에서, 부종은 위약 투여 환자의 1.2%에서 발생한 반면 피오글리타존 투여 환자에서는 4.8% (용량 7.5mg~45mg의 범위)에서 보고되었다. 대부분의 이들 이상 반응은 경등도 또는 중등도로 간주되었다.

대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive)에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자들에서 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존 (n=2605)을 1일 1회 45mg까지 강제 적정 (force-titration) 하여 투여하거나 위약 (n=2633)을 투여하였다. 거의 모든 피험자들이 (95%) 심혈관계 약물을 투여하고 있었다 (베타 차단제, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 질산염(nitrates), 이뇨제, 아스피린, 스타틴, 피브리네이트). 환자들의 평균 연령은 61.8세였고, 평균 당뇨병 유병 기간은 9.5년이었으며, 평균 HbA1c는 8.1%였다. 평균 추적 관찰 기간은 34.5개월이었다.

이 시험의 1차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었다. 1차 유효성 변수는 심혈관계 복합 평가 변수에서 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다 (아래 표 2 참고). 이러한 평가 변수 내에서 최초 사례의 3년 발생율에 있어서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존 군에서 사망 또는 총 대혈관 합병증 사례는 증가하지 않았다.

표 2. 심혈관계 복합 평가 변수 내에서 각 변수에 대한 최초 사례 및 전체 사례의 발생 건수

	위약 N=2633		피오글리타존 N=2605	
심혈관계 사례	최초사례 (N)	전체사례 (N)	최초사례 (N)	전체사례 (N)
임의의 사례	572	900	514	803

모든 원인의 사망	122	186	110	177
비치명적 심근경색증	118	157	105	131
뇌졸증	96	119	76	92
급성관상동맥증후군	63	78	42	65
심혈관 중재술	101	240	101	195
다리 주요 절단술	15	28	9	28
다리 혈관 재건술	57	92	71	115

피오글리타존의 시판후 조사에서 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 악화가 또한 보고되었다.

글리메피리드

위약과 글리메피리드 단독요법 대조 임상시험에서 발생한 이상반응은 저혈당, 두통 및 구역 이외에, 어지러움증 (위약군 0.3%, 글리메피리드군 1.7%)과 무력증 (위약군 1.0%, 글리메피리드군 1.6%) 이 포함되었다.

소화기계 반응: 글리메피리드 투여시 구토, 소화기계 통증 및 설사가 보고된 적이 있지만, 위약 대조 시험에서의 발생율은 1% 미만이었다. 드물게, 간효소 수치가 상승될 수 있다. 개별적인 경우에서 글리메피리드를 포함한 설포닐우레아제 투여 환자에서 간부전으로 발전할 수 있는 간염과 간기능 손상이 보고되었다.

피부 반응: 글리메피리드 투여환자의 1% 미만에서 알레르기성 피부반응, 즉, 가려움, 홍반, 두드러기 및 홍역모양 또는 반구진 발진 등이 발생한다. 이러한 증상은 일시적인 것으로, 글리메피리드를 계속 사용하더라도 사라질 수 있다. 이러한 과민반응이 지속되거나 악화되면 글리메피리드의 사용을 중지해야 한다. 설포닐우레아제 투여시 지연피부포르피린증, 광민감성 반응 및 알레르기성 혈관염이 보고되었다.

대사 반응: 설포닐우레아제 투여시 간 포르피린증과 디설피람 유사증상이 보고되었다; 그러나, 글리메피리드 투여환자에서는 아직 보고된 적이 없다. 저나트륨혈증의 경우는, 특히, 저나트륨혈증 또는 항이뇨호르몬의 분비 증가를 유발하는 것으로 알려진 다른 약물을 복용 중이거나 의학적 상태인 환자에서, 글리메피리드와 모든 다른 설포닐우레아제 사용 시 보고되었다. 다른 특정 설포닐우레아제 투여환자에서 부적절한 항이뇨호르몬 분비 증후군 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH))이 보고되었고, 이러한 설포닐우레아제는 항이뇨호르몬 (ADH)의 말초(항이뇨) 작용 및 /또는 ADH 분비를 증가시킬 수 있다.

혈액학적 반응: 설포닐우레아제 투여환자에서 백혈구감소증, 무과립구증, 혈소판감소증, 용혈성 빈혈, 무형성 빈혈 및 범혈구감소증등이 보고되었다.

기타 반응: 글리메피리드 투여환자에서 수정체 조절의 변화 및/또는 시력흐림이 발생할 수 있다. 글리메피리드의 위약 대조 시험에서 시력흐림 발생은 위약군에서 0.7%, 글리메피리드군에서 0.4% 이었다. 이러한 증상은 혈당 변화 때문에 발생하는 것으로 생각되고, 치료를 시작할 때 더 자주 보고되기도 한다. 이러한 상태는 치료받지 않은 당뇨병 환자에서도 관찰되며, 실제로 치료에 의해 감소될 수도 있다.

[임상검사치에의 영향]

피오글리타존염산염

1) 혈액학: 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상 연구에서, 피오글리타존 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2% ~ 4%만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변화는 피오글리타존 요

법과 관련 있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 거 같지는 않다.

2) 혈청 트랜스아미나제 수치: 미국에서 실시된 모든 임상시험에서, 피오글리타존 투여환자 4780명 중 총 14명 (0.30 %)에서 ALT값이 정상 상한치의 3배 이상이었다.

추적값 (follow-up values)을 가진 모든 환자에서 ALT의 상승이 가역적이었다. 피오글리타존으로 치료한 환자군에서, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼라인 포스파타제 및 GGT의 평균값들이 기저치와 비교했을 때 최종 방문시 감소하였다. 미국에서 실시한 임상 시험에서 피오글리타존으로 치료한 환자의 0.9% 미만이 간 기능 검사 이상으로 시험을 중지하였다.

허가 전 임상 시험에서, 간 기능부전을 초래하는 특이체질성 약물반응의 증례는 없었다 [5. 일반적 주의, 피오글리타존염산염, 8) 간에 대한 작용 참조].

3) 크레아틴 포스포키나제(CPK) 수치: 임상시험에서 요구되는 실험실적 검사를 하는 동안, 크레아틴 포스포키나제 (CPK) 수치의 산발적이고 일시적인 증가가 관찰되었다. 정상 상한치의(2150~11400 IU/L) 10배를 넘는 CPK 단독 증가가 9명의 환자에서 관찰되었다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 나머지 2명은 증가한 값에서 연구 약물치료를 완료하였으며, 한 명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였다. 이러한 증가는 명백한 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 반응과 피오글리타존 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

5. 일반적 주의

피오글리타존염산염

1) 피오글리타존은 인슐린의 존재 하에서만 혈당강하 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제 1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 된다.

2) 저혈당: 피오글리타존을 인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용하여 투여 받는 환자는 저혈당 위험이 있을 수 있으므로, 병용 약물의 투여량을 감량할 필요가 있을 수 있다.

3) 심혈관계: 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류3, 4 의 심장상태를 가진 환자들을 배제한 미국의 위약-대조 임상시험에서, 피오글리타존을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아제 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, 체액량 증가와 연관된 중대한 심장 이상 반응의 발생률이 증가하지 않았다.

인슐린 병용 연구에서, 피오글리타존을 인슐린과 병용투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 울혈성 심부전으로 발현되었다 (1. 경고, 피오글리타존 항 참조). 피오글리타존은 허가 전 임상 시험에서 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 의 심장상태를 가진 환자들에 대하여 연구되지 않았다. 피오글리타존은 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4의 심장상태를 가진 환자들을 치료 적응증으로 하지 않는다.

피오글리타존의 시판후 조사에서, 기존에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성 심부전의 증례가 보고되었다.

4) 부종: 미국에서 실시된 모든 피오글리타존 임상시험에서, 위약-투여 환자들보다 피오글리타존을 투여한 환자들에게서 부종이 더 빈번하게 보고되었고, 용량과 관련이 있는 것으로 나타났다 (3. 이상반응 항 참조). 시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었다. 피오글리타존을 포함한 치아졸리딘디온계 약물은 울혈성 심부전을 일으키거나, 악화시킬 수 있는 체액저류를 야기할 수 있기 때문에, 이 약은 심부전에 대한 위험이 있는 환자들에게 주의하여 사용해야 한다. 환자는 심부전의 증상 및 징후에 대하여 모니터링 되어

야 한다.

5) 체중 증가: 피오글리타존 단독 투여시 또는 다른 혈당저하 약물들과 병용 투여시 용량과 연관성이 있는 체중 증가가 나타났다 (표 3). 체중 증가의 기전이 불확실하지만 아마도 체액 저류 및 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다.

표 3. 피오글리타존에 대한 이중-맹검 임상 시험 기간 동안 기준선으로부터의 체중 변화 (kg)

		대조군 (위약)	피오글리타존 15 mg	피오글리타존 30 mg	피오글리타존 45 mg
		중간값 (25th/75th percentile)	중간값 (25th/75th percentile)	중간값 (25th/75th percentile)	중간값 (25th/75th percentile)
단독요법		-1.4 (-2.7/0.0) n=256	0.9 (-0.5/3.4) n = 79	1.0 (-0.9/3.4) n=188	2.6 (0.2/5.4) n = 79
병용요법	설포닐우레아 (Sulfonylurea)	-0.5 (-1.8/0.7) n=187	2.0 (0.2/3.2) n=183	3.1 (1.1/5.4) n=528	4.1 (1.8/7.3) n=333
	메트포르민 (Metformin)	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	N/A	0.9 (0.3/3.2) n=567	1.8 (0.9/50) n=407
	인슐린 (Insulin)	0.2 (-1.4/1.4) n=182	2.3 (0.5/4.3) n=190	3.3 (0.9/6.3) n=522	4.1 (1.4/6.8) n=338

주: 16~26주의 시험 기간

6) 방광암: 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다 (11. 기타, 1) 발암성, 변이원성, 수태능 항 참조). 위약 또는 글리부라이드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상 시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명 (0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3656명 중 16명 (0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6례 (0.16%), 위약의 경우 2례 (0.05 %)에서 나타났다.

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

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

7) 배란: 다른 치아졸리딘디온계 약물과 마찬가지로, 피오글리타존 요법이 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에

서 배란을 일으킬 수 있다. 그러므로, 이 약을 복용하는 동안 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.

8) 간에 대한 작용: 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전에 대한 시판 후 보고가 있었으나, 이러한 보고들은 인과 관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았다. 이 약에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없다.

제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈성 심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.
피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 합당한 사유를 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 된다.
다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있다.
9) 황반부종: 시판 후 조사에서 황반부종이 피오글리타존 또는 다른 치아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 일부 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단되었을 것으로 보인다. 일부 환자들은 황반부종이 진단되었을 당시에 말초부종을 나타냈다. 일부 환자들은 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반부종이 개선되었다. 피오글리타존과 황반부종 사이의 인과 관계 여부는 알려져 있지 않다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과 의사에 의해서 정기적인 안과 검사를 받아야 한다. 추가적으로, 어떤 종류든 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 기저 약물 또는 기타 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사의 진료를 받아야 한다.

10) 골절: 2형 당뇨병 환자들 (당뇨병의 평균 유병 기간은 9.5년)에 대한 무작위 배정시험 (PROactive)에서, 피오글리타존을 복용하는 여성 환자들에서의 골절 발생률 증가가 관찰되었다. 평균 34.5개월의 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률이 위약의 경우 2.5% (23/905명)인데 반하여, 피오글리타존의 경우 5.1% (44/870명) 이었다. 이러한 차이는 치료 첫 해 이후에 관찰되었고, 시험 기간 동안 지속되었다. 여성환자들에서 관찰된 골절의 대부분은 비척추 골절 (nonvertebral fractures)이었고, 하지와 원위 상지 (distal upper limb)를 포함하였다. 남성의 경우, 피오글리타존군은 1.7% (30/1735명), 위약군은 2.1% (37/1728명)로, 골절률의 증가가 관찰되지 않았다. 피오글리타존으로 치료받는 환자들 중 특히 여성환자들에서 골절의 위험성을 고려해야 하고, 현재의 표준 치료법에 따른 뼈 건강의 평가와 유지에 주의를 기울여야 한다.

11) 대혈관 합병증: 이 약 또는 다른 혈당강하제로 대혈관 합병증 위험 감소의 결론적인 증거를 수립하기 위한 임상시험은 없었다.

글리메피리드

12) 저혈당: 모든 설포닐우레아제는 심각한 저혈당을 유발할 수 있다. 저혈당 발생을 피하기 위해서는 적합한 환자의 선택, 용량 및 지도가 중요하다. 신기능이 손상된 환자는 글리메피리드의 혈당 강하 효과에 더 민감할 수 있으므로, 이러한 환자에서는 1일 1회 1mg 글리메피리드를 시작용량으로 한 후 적절한 용량 적

정을 수행할 것을 권장한다. 쇠약하거나 영양이 결핍된 환자 및 부신, 뇌하수체 또는 간 기능이 손상된 환자는 혈당강하제의 저혈당 유발 작용에 특히 민감하다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물 또는 다른 교감신경억제제를 투여하는 사람에서는 인지하기 어려울 수 있다. 저혈당은 열량 섭취가 결핍되거나 장기간 또는 심한 운동 후, 알코올 섭취 시 또는 한 가지 이상의 혈당강하제를 사용하는 경우 발생하기가 더 쉽다. 글리메피리드와 인슐린 또는 메트포르민을 병용하는 경우 저혈당 발생 가능성이 증가할 수 있다.

13) 혈당조절의 실패: 일정한 당뇨병 치료요법으로 안정화된 환자가 발열, 외상, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 혈당조절에 실패할 수 있다. 혈당을 원하는 수준까지 낮추는데 있어, 이 약을 포함한 모든 경구용 혈당 강하제의 효과는 많은 환자에서 시간이 지남에 따라 감소한다. 이것은 당뇨병이 진전되거나 약에 대한 반응성이 감소하기 때문이다.

14) 용혈성 빈혈: glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) 결핍 환자가 설포닐우레아제를 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 이 약은 설포닐우레아계에 속하는 글리메피리드를 포함하므로 G6PD 결핍환자에게 투여시 주의하여야 하고 설포닐우레아계 약물 이외의 대체 약물 사용을 고려해야 한다. 시판후 조사에서는 G6PD가 결핍되지 않은 환자에서도 용혈성 빈혈이 보고되었다.

15) UGDP(University Group Deabetes Program)의 연구에 따르면, 설포닐우레아계 약물(톨부타미드 1일 1.5g)을 장기 투여한 경우 식사요법 단독 또는 식사요법과 인슐린 병용투여의 경우와 비교해서 심장혈관계 장애에 의한 사망률이 유의하게 높은 것으로 나타났다.

16) **실험실적 검사**: 이 약의 치료반응과 혈당조절을 모니터링 하기 위해 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 모든 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다

17) **환자를 위한 정보**: 환자는 식사요법의 준수, 규칙적인 운동 프로그램 그리고 정기적인 혈당 및 당화혈색소 검사의 중요성에 대해 알고 있어야 한다. 열, 외상, 감염 또는 외과수술과 같은 스트레스가 있는 동안은 투약조건이 변화하므로 즉시 의학적 조언을 받도록 환자에게 알린다. 환자는 이 약과 그 대체 치료방법의 잠재적인 유익성과 위험성에 대해 알고 있어야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 저혈당의 위험성, 그 증상과 치료법 및 이 증상이 발생하기 쉬운 조건에 대해 환자와 환자 가족에게 알려야 한다. 다른 혈당강하제와 이 약의 병용치료로 저혈당이 유발될 수 있다.

이 약을 복용 중에 체중의 급격한 증가 또는 부종을 경험하거나, 숨이 차거나 다른 심부전 증상을 보이는 환자는 이런 증상을 즉시 담당의사에게 알려야 한다.

치료시작 전과, 이후 주기적으로 의사의 임상적 판단에 따라 간기능에 대한 혈액검사가 실시될 것임을 환자에게 알려야 한다. 환자는 예상하지 못한 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진 또는 짙은색 소변 등의 증상에 대해서 즉각적인 의학적 조언을 구하도록 해야 한다.

이 약의 활성 피오글리타존 성분을 포함한 치아졸리딘디온의 사용은 일부 폐경전 무배란증 여성에서 배란을 일으킬 수 있고, 그 결과, 이 약의 복용 중에 임신의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 가능한 영향은 임상시험에서 연구된 적이 없으므로 발생 빈도에 대해 알려진 바가 없다. 따라서, 폐경전 여성에게는 적절한 피임을 권장한다. 이 약 복용 중에 임신을 하거나 임신할 계획을 가진 환자는 적절한 당조절을 유지하기 위한 적절한 요법에 대해 의사의 조언을 받아야 한다.

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 알려야 한다.

이 약 단회 용량을 1일 1회, 아침식사와 함께 복용하도록 환자에게 알리고, 복용 일정의 변경은 담당의사의

지시가 있을 때에만 한다는 것을 환자에게 교육해야 한다.

6. 상호작용

피오글리타존 45mg과 설포닐우레아 (글리피짓 5mg)의 1일 1회 7일 간의 경구 병용투여는 글리피짓의 약동학을 변화시키지 않았다. 글리메피리드와 글리피짓은 대사경로가 유사하고 CYP2C9에 의해 대사된다; 따라서, 피오글리타존과 글리메피리드 간의 약물 상호작용은 없을 것으로 생각된다.

피오글리타존과 글리메피리드 각 성분에 대한 연구는 수행하였으나, 이 약으로 약물상호작용에 대한 연구는 실시하지 않았다.

피오글리타존 염산염

다음 약물들과 피오글리타존 45mg을 1일 1회 병용-투여한 건강한 지원자들을 대상으로 연구되었다. 그 결과는 다음과 같다:

1) 경구용 피임제: 21일 동안 피오글리타존 (45mg 1일 1회)과 경구용 피임제 (1mg 노르에틴드론 및 0.035mg 에치닐 에스트라디올 1일 1회)의 병용 투여로 에치닐 에스트라디올의 AUC (0~24시간) 및 Cmax가 각각 11%와 11~14% 감소하였다. 노르에틴드론의 AUC (0~24시간) 및 Cmax의 유의한 변화는 없었다. 에치닐 에스트라디올 약동학이 매우 다양함을 고려할 때, 이 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

2) 미다졸람: 피오글리타존을 15일간 투여한 후 7.5mg 용량의 미다졸람 시럽을 단회 투여하였을 때, 미다졸람의 Cmax와 AUC가 26% 감소하였다.

3) 니페디핀 서방정: 30mg 니페디핀 서방정:을 4일간 1일 1회 경구 투여 받은 남성 및 여성 지원자들게 피오글리타존을 7일 간 병용-투여하였을 때, 미변환 니페디핀에 대한 최소 자승 평균 비율 (90% 신뢰구간)이 Cmax의 경우 0.83 (0.73~0.95), AUC의 경우 0.88 (0.80~0.96)로 나타났다. 니페디핀 약동학이 매우 다양함을 고려할 때, 본 결과에서의 임상적인 유의성이 알려지지 않았다.

4) 케토코나졸: 7일간 피오글리타존과 케토코나졸 200mg 1일 2회의 병용 투여의 경우, 미변환 피오글리타존에 대한 최소 자승 평균 비율 (90% 신뢰구간)이 Cmax의 경우 1.14 (1.06 - 1.23), AUC의 경우 1.87 (1.71- 2.04) 그리고 Cmin의 경우 1.87 (1.71 - 2.04)로 나타났다.

5) 아토르바스타틴칼슘: 7일간 피오글리타존과 아토르바스타틴 칼슘 (리피토) 80mg 1일 1회 투여의 병용투여의 경우, 미변환 피오글리타존에 대한 최소 자승 평균의 비율 (90% 신뢰구간)이 Cmax의 경우 0.69 (0.57 - 0.85), AUC의 경우 0.76 (0.65 - 0.88) 그리고 Cmin의 경우 0.96 (0.87 - 1.05)으로 나타났다. 미변환 아토르바스타틴에 대한 최소 자승 평균 (90% 신뢰 구간) 수치는 Cmax의 경우 0.77 (0.66 - 0.90), AUC의 경우 0.86 (0.78 - 0.94) 그리고 Cmin의 경우 0.92 (0.82 - 1.02)로 나타났다.

6) 시토크롬 P450: In vivo 약물 상호작용 시험은 피오글리타존이 CYP450 3A4 기질의 약한 유도제일 수 있음을 제시해 왔다.

CYP2C8의 효소 억제제 (겜피브로질 같은)는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 증가시킬 수 있고, CYP2C8의 효소 유도제 (리팜핀 같은)는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 감소시킬 수 있다. 그러므로, CYP2C8의 억제제 또는 유도제가 피오글리타존 치료 중에 시작되거나 중지된다면, 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료에 변화가 필요할 수 있다.

7) 겜피브로질: 2일 동안 먼저 겜피브로질 (600mg 경구로 1일 2회)이 투여된 10명의 건강한 지원자들에서

CYP2C8 저해제인 겜피브로질 (600mg 경구로 1일 2회) 및 피오글리타존 (30mg 경구)의 병용 투여시 피오글리타존의 노출 (AUC0-24)이 피오글리타존 단독투여에 비해 226%인 것으로 나타났다.

8) 리팜핀: 5일 동안 먼저 리팜핀 (600mg 경구로 1일 1회)이 투여된 10명의 건강한 지원자들에서 CYP2C8 유도제인 리팜핀 (600mg 경구로 1일 1회)과 피오글리타존 (30mg 경구)의 병용 투여는 피오글리타존의 AUC를 54% 감소시켰다.

9) 기타 약물 상호 작용 시험에서, 피오글리타존은 펙소페나딘, 메트포르민, 디곡신, 와파린, 라니티딘 또는 테오필린의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.

글리메피리드

글리메피리드 투여 중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 글리메피리드 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.

1) 글리메피리드는 cytochrome P450 2C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 글리메피리드와 CYP2C9 유도물질(예 : 리팜피신) 또는 억제제(예 : 플루코나졸)를 병용투여 할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.

2) 혈당강하작용을 증가시키는 약제 : 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강하제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남성호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 항응고제, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 디소피라미드(disopyramide), 펜플루라민(fenfluramine), 페니라미돌(fenyramidol), 피브레이트(fibrates), 플루옥세틴(fluoxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스파미드(ifosfamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(fluconazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜톡시필린(고용량을 비경구투여할 경우), 페닐부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 설핀피라존(sulfinpyrazone), 클래리스로마이신(clarithromycin), 설폰아미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린(tritoqualine), 트로포스파미드(trofosfamide), 교감신경 억제제

3) 혈당강하작용을 감소시키는 약제 : 아세타졸아미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제(barbiturates), 코르티코스테로이드제, 디아족사이드(diazoxide), 이뇨제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 완하제(장기간 복용후), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐(oestrogens), 프로게스토겐(progestogens), 경구용피임약, 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리팜피신(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드

4) 혈당강하작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H_2 수용체 길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)

5) β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(역조절 실패에 기인함)

6) 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약제 : 교감경 차단제, 예 : β-차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등

7) 급성 또는 만성 알코올 섭취는 글리메피리드의 혈당강하작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.

8) 글리메피리드의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

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 권장한다. 이 약은 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 정당화하지 않는 한 임신기간 동안 투여해서는 안 된다.

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없었다. 이 약 복합제에 대하여 수행된 동물실험은 없다. 아래의 데이터는 피오글리타존과 글리메피리드 각각에 대해 수행된 연구 결과를 근거로 한다.

피오글리타존 염산염

피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80 mg/kg까지의 경구 용량 또는 토끼에서 160 mg/kg까지의 경구용량에서 최기형성을 나타내지 않았다 (각각 mg/m^2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 17배 및 40배). 분만 지연 및 배자독성 (착상 후 소실 증가, 발생 지연 및 태자 체중 감소의 증거와 같이)이 랫트에서 40 mg/kg/일 (mg/m2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 10 배)이상의 경구 용량에서 관찰되었다. 랫트의 자손에서 기능적 또는 행동상의 독성은 관찰되지 않았다. 토끼에서, 160 mg/kg (mg/m2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 40 배)의 경구 용량에서 배자독성이 관찰되었다. 10 mg/kg (mg/m2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 2배) 이상의 경구 용량에서 체중 감소로 인한 출생 후 발육 지연이 임신 후기 및 수유기 동안 랫트의 자손에서 관찰되었다.

글리메피리드

최기형성 효과: 글리메피리드는 랫트에서 4000 mg/kg (표면적 기준으로 사람 최대 권장용량의 약 4,000배) 또는 토끼에서 32 mg/kg (표면적 기준으로 사람 최대 권장용량의 약 60배)까지의 경구용량에서 최기형성 효과를 보이지 않았다. 글리메피리드는 랫트에서 표면적 기준으로 사람 사용 용량의 50배, 토끼에서 표면적 기준으로 사람 사용 용량의 0.1배로 투여하였을 때, 자궁내 태자 사망과 연관이 있는 것으로 나타났다. 모체에서 저혈당을 유발하는 용량에서만 관찰되는 이러한 태자독성은 다른 설포닐우레아제에서도 비슷하게 관찰되었고, 이는 글리메피리드의 약리학적 작용 (저혈당)과 직접적으로 관련되어 있다고 판단된다.

비-최기형성 효과: 랫트로 행한 몇몇 시험에서, 임신과 수유시 고용량의 글리메피리드에 노출된 어미의 자손에서 분만후기 동안 윗팔뼈가 짧아지고 두꺼워지고 굽는 것을 포함하는 골격변형이 나타났다. 새끼의 혈청뿐 아니라 어미의 혈청과 유즙에서도 상당량의 글리메피리드가 관찰되었다. 이러한 골격변형은 글리메피리드에 노출된 어미로부터 수유 받은 결과인 것으로 판단되었다.

분만 시에 설포닐우레아제를 투여 받은 어미에서 태어난 신생자에서 장기간 (4~10일) 중증의 저혈당이 보고되었다. 이것은 긴 반감기를 가지는 제제의 사용시 더 빈번하게 보고되었다. 임신을 계획중인 환자는 담당의사와 상의해야 하고, 임신과 수유 전체 기간 동안 인슐린으로 전환할 것을 권장한다.

2) 수유부에 대한 투여

수유부를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 실시된 바 없다. 이 약의 각각의 성분으로 시행된 연구에서 피오글리타존은 수유 랫트에서 유즙으로 분비되고, 글리메피리드는 상당량이 어미 혈청과 유즙에서, 그리고

새끼 혈청에서 관찰되었다. 피오글리타존 또는 글리메피리드가 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않으나, 다른 설포닐우레아제는 사람 유즙으로 분비된다. 수유동물에서의 효과 때문에 모유 수유를 하는 영아에서 저혈당 가능성이 존재하므로, 이 약을 수유부에 투여하지 않는다. 이 약을 중단하고 식이요법만으로는 혈당 조절이 미흡할 때는 인슐린 치료를 고려한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성이 소아 환자에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

피오글리타존 염산염

피오글리타존의 위약-대조 임상시험에서 약 500명의 환자가 65세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 간에 안전성과 유효성에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.

글리메피리드

미국에서 실시된 글리메피리드에 대한 임상시험에서, 1986명의 환자 중 608명이 65세 이상의 고령자였다. 젊은 피험자에 비해 고령자에서 안전성과 유효성에서 차이가 없었으나 일부 고령자에서 민감성이 증가할 가능성을 배제할 수 없다.

제 2형 당뇨병 환자에서 1일 6mg 요법의 글리메피리드의 약동학을 비교했을 때, ≤65세 (n=49)와 >65 years (n=42), 두 군 간에 큰 차이가 없었다.

글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 손상된 신기능을 갖는 환자에서 독성 반응의 위험이 더 높을 수 있다. 고령의 환자에서는 신기능 감소의 가능성이 있으므로 용량 선택에 주의해야 하다. 신기능에 대한 모니터링이 유용할 수 있다.

고령의 환자는 특히 혈당 강하제의 저혈당 작용에 민감하다. 고령자, 쇠약한 환자, 영양 결핍 환자 또는 신기능이나 간기능이 손상된 환자에서는 저혈당 반응을 피하기 위해 치료 시작 전 후의 혈당 수준을 근거로 하여 초기 용량, 용량 증가 및 유지 용량을 신중히 선택해야 한다. 저혈당은 고령자나 β-아드레날린 차단 약물 또는 다른 교감신경억제제를 투여받는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

피오글리타존 염산염

대조 임상 시험 중에, 피오글리타존을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 120 mg/일씩 복용하였고, 다음 7 일간은 180 mg/일씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간 동안 어떤 임상적인 증상도 부인하였다.

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

글리메피리드

글리메피리드를 포함한 설포닐우레아제의 과량투여는 저혈당을 유발할 수 있다. 의식상실이나 신경학적 소견이 없는 경미한 저혈당 증상은 경구 포도당의 투여와 약의 용량조절 및/또는 음식패턴 조절로 매우 적극

적으로 처치해야 하고, 환자가 위험성에서 벗어났다고 의사가 판단할 때까지 세심한 모니터링을 계속해야 한다. 혼수상태나 발작 또는 다른 신경계 손상이 동반된 중증의 저혈당 반응은 자주 발생하지는 않으나, 즉각적인 입원을 요하는 의학적 응급상황이다. 저혈당성 혼수상태로 진단되거나 의심되는 경우는 환자에게 농축 (50%) 포도당 용액을 급속 정맥 내 주입해야 한다. 이후 혈당을 100mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된 (10%) 포도당 용액을 연속 주입한다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

11. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수태능

이 약에 대하여 수행된 동물실험은 없다. 아래의 데이터는 피오글리타존과 글리메피리드 각각에 대해 수행된 연구 결과를 근거로 한다.

피오글리타존 염산염

암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여용량에서 2년 동안의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 이행성 세포 종양이 4mg/kg/일 이상 (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 관찰되었다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여용량에서 2년 동안의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.

피오글리타존 염산염은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 (Ames)시험, 포유세포 (CHO/HPRT 및 AS52/XPRT)를 이용한 유전자변이시험 (CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 체외 세포유전학 분석, 비정기적 DNA 합성분석 (unscheduled DNA synthesis assay), 체내 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성을 나타내지 않았다.

교배와 임신 전 및 전체 기간 동안 매일 피오글리타존을 경구용량으로 40 mg/kg까지 (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.

글리메피리드

랫트에 대해 30개월 동안 완전한 식이상태에서 최대 5,000 ppm 용량으로 투여한 시험에서 (표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월 동안 글리메피리드를 투여한 결과, 용량과 연관성이 있고 만성적인 췌장 자극의 결과로 판단되는 양성의 췌장선종이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전 식이 조건에서 320 ppm 또는 46-54 mg/kg/일 이었다. 이는 표면적을 기준으로 사람 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.

글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험(복귀돌연변이시험, 체세포 돌연변이시험, 염색체 이상시험, 비정기적 DNA합성시험, 마우스 소핵시험)에서 돌연변이를 유발하지 않았다.

최대 2,500mg/kg의 용량에 (표면적을 기준으로 사람 최대 권장용량의 >1,700배) 노출된 수컷 마우스에서 수태능에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4,000mg/kg의 용량으로 (표면적을 기준으로 사람 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때, 수컷 및 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

2) 동물 독성

피오글리타존 염산염

피오글리타존 염산염을 경구 투여한 마우스 (100 mg/kg), 랫트 (4 mg/kg 이상), 개 (3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다 (마우스, 랫트, 개에서 mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여용량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주 간의 연구에서 8.9 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여용량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg (mg/m2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여용량에 대한 52주 동안의 연구에서는 나타나지 않았다.

글리메피리드

12개월 동안 320mg 글리메피리드/kg/일 (표면적을 기준으로 사람최대 권장용량의 약 1,000배)에 노출된 비글개에서 혈당감소와 췌장 베타세포의 과립감소가 관찰되었다. 어떤 기관에서도 종양 형성의 증거는 관찰되지 않았다. 암컷과 수컷 각 1마리의 개에서 양측 낭하백내장이 발생하였다. Non-GLP 시험에서 글리메피리드가 백내장 생성을 악화시키는 것 같지는 않았다. 몇 몇의 당뇨 및 백내장 랫트 모델에서 글리메피리드의 백내장 유발에 대한 평가는 부정적이었고, 기관배양에서 소 안구렌즈 대사에 미치는 글리메피리드의 이상작용은 없었다. 끝.

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 - 액토스릴정 30/2밀리그램, 액토스릴정 30/4밀리그램, 한국다케다제약(주)

[안전성·유효성 심사관련 제출자료목록]

○ 관련규정 : 의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2012-103호, 2012.09.26)

제2조제8호 별표1의 II. 자료제출의약품

3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (새로운 조성(복합제))

자료번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성								5. 약리				6. 임상		7. 외국현황	8. 국내현황
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반약리	다. ADME	라. 상호작용	가. 임상	나. 가교		
				1) 장기가속	2) 가혹	1) 장기가속	2)가혹						국소	의존	항원면역								
자료범위	○	×	×	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
변제사유	- 개발국(미국) PDR 수재, 독일의약품집 수재																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[안전성 유효성 검토 요약]

<심사자 종합적 검토의견>

1. 피오글리타존 용량 관련 (복합제 개발 함량 타당성 관련)

- 미국 허가사항을 근거로 효능효과 용법용량 신청하였으나, 피오글리타존 초기용량이 미국과 국내가 상이함

○ 복합제 제출자료인 설포닐우레아와 피오글리타존 병용투여 임상시험자료는 단일제 "액토스정" 허가 시 제출한 자료와 동일

○ 외국의 경우 액토스정 초기 용량이 15mg 또는 30mg으로 허가되어 있으므로, 복합제의 경우 15mg 용량을 요구하지 않았음

○ 글리메피리드 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않은 환자에서 피오글리타존 초기 병용투여 용량이 15mg이고, 최대 30mg으로 용량조절하여 병용투여할 수 있음. 그러므로 보완후 신청사항에 따라

피오글리타존 15mg과 글리메피리드 병용투여 후 복합제 30/2mg 또는 30/4mg을 사용하도록 용법용량을 인정함

2. 임상시험자료 관련

- 약물상호작용 :

- 피오글리타존과 글리메피리드의 직접적인 약물상호작용시험은 없으나, 글리메피리드와 주대사효소가 동일한 약물 또는 더 민감한 기질인 와파린에 대한 약물상호작용 시험자료를 제출하여, 이를 통해 피오글리타존과 설포닐우레아 약물계열의 유의한 약동학적 상호작용이 없을것으로 판단됨

- 복합제 투여와 각 단일제 병용투여의 생물학적동등성시험자료 제출
- 3상 임상시험

[PNFP-010] 치료적확증 임상시험 : 현재 sulfonlyurea 치료만으로 조절이 잘 되지 않는 2형 당뇨병 환자에 대하여 두 용량의 pioglitazone (15 또는 30mg)을 sulfonylurea와 병용투여하여 sulfonylurea 단독투여시와 그 안전성과 유효성을 비교한 임상시험임

[PNFP-341] 제 2형 당뇨환자의 치료에서 설포닐우레아와 ACTOS® (Pioglitazone HCl) 30mg 병용투여와 비교한 설포닐우레아와 ACTOS® (Pioglitazone HCl) 45mg 병용투여의 안전성과 유효성에 대한 이중맹검, 무작위배정 시험

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 임상에서 피오글리타존과 설포닐우레아제의 병용요법으로 사용되어짐
- 다케다에서는 이러한 병용치료가 필요한 환자에서 복약 편리성을 증진시키고, 이에 따라 복약 순응도를 높이기 위해 이들 두 성분의 복합제인 AD-4833SU를 개발

- 미국과 유럽에서는 이 제품이 각 각 Duetact® (허가 2006년 7월; 30/2mg, 30/4mg) 및 Tandemact® (허가 2007년 1월; 30/2mg, 30/4mg, 45/4mg)라는 제품명으로 시판됨

1.2. 약리작용기전

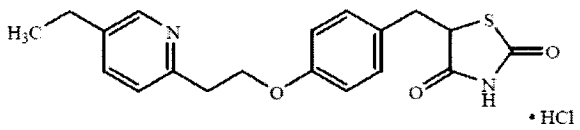
- 글리메피리드 : 설포닐유레아계 인슐린분비촉진제
- 피오글리타존 : TZD (Thiazolidinedione) 계열의 경구용 당뇨 치료제로, PPARγ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma)에 대한 강력하고 선택적인 작용제 (agonist) - 말단조직과 간에서 인슐린 저항성을 감소시켜 혈액 중 당의 흡수를 증가시켜 인슐린 감수성 증가시킴

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

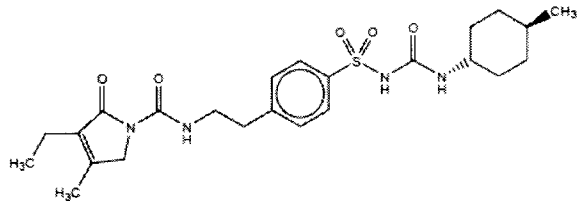
- 기준및시험방법 검토

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

Pioglitazone HCl ($C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$: 392.90)



Glimepiride ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62)



3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험 : 해당사항 없음

3.2. 제품의 안정성시험

- AD-4833 SU 30mg/2mg

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	Alu/Alu 블리스터	3700003D, 370000A, 4700001A	-	0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36	36개월동안 안정
가속시험	40℃/75% RH	"	"		0, 1, 3, 6	6개월동안 안정

- AD-4833 SU 30mg/4mg

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	Alu/Alu 블리스터	3710004A, 3710005A, 3710006A	-	0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36	36개월동안 안정
가속시험	40℃/75% RH				0, 1, 3, 6	6개월동안 안정

)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 :

[저장방법]	기밀용기, 실온보관 (1-30°C)
[사용(유효)기간]	제조일로부터 36개월

- 용기재질 : HDPE 병 + 캡, Alu/Alu 블리스터

3.4. 검토의견

- **시정필요사항 : 용기재질 "Alu/Alu 블리스터"로 시정**

4. 독성시험자료

4.1 단회투여독성시험자료

4.2 반복투여독성시험자료

- 제28조제2항, "개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다"
- 개발국인 미국 (Duetact 2006년 7월 28일) PDR(2011) 수재 및 독일의약품집 (2011,Tandemact) 수재

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 효력시험자료

- 제28조제2항, "개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다"
- 개발국인 미국 (Duetact 2006년 7월 28일) PDR(2011) 수재 및 독일의약품집 (2011,Tandemact) 수재
- 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침 (식품의약품안전청 2011.8), "의약품등의 품목허가·신고심사규정 (식약청 고시) 제28조제4항에 따른 면제 가능: 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능"

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 신청 효능·효과 :

이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 설포닐우레아제 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

2. 피오글리타존과 설포닐우레아제 병용요법의 대체

• 신청 용법·용량 :

이 약의 치료는 각 환자의 반응에 따라 개별화되어야 한다.

1. 글리메피리드 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자:

환자의 현재 글리메피리드 요법에 근거해야 하며, 피오글리타존의 초기 병용 용량 (1일 15mg)을 고려하여 피오글리타존 15mg과 글리메피리드를 투여할 수 있다. 환자의 반응에 따라 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여할 수 있다.

2. 피오글리타존과 글리메피리드의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자:

피오글리타존과 글리메피리드의 기존 투여용량에 근거하여 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정을 투여할 수 있다.

3. 글리메피리드 이외의 다른 설포닐우레아제 (글리부라이드, 글리피짓, 클로르프로파미드, 톨부타마이드, 아세토헥사마이드 등)의 단독요법 또는 피오글리타존과 이들의 병용요법에서 전환하는 환자:

글리메피리드와 다른 설포닐우레아제 간의 정확한 용량상관관계가 존재하지 않는다. 따라서, 글리메피리드 최대 초기용량 2mg을 근거로 하여, 피오글리타존의 초기 병용 용량(15mg)을 고려하여 병용투여를 시작하고, 환자의 반응에 따라 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여할 수 있다.

최대 권장용량

이 약은 30mg 피오글리타존 + 2mg 글리메피리드 또는 30mg 피오글리타존 + 4mg 글리메피리드의 경구용 제제이다. 피오글리타존의 1일 최대 용량은30mg 이며, 글리메피리드의 1일 최대 용량은 8mg까지 투여 가능하다. - 이하 생략 -

6.1.1. 개요

1. 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료

AD-4833/PNFP-003: 피오글리타존과 글리피짓의 상호작용 평가

AD-4833/EC221 : 피오글리타존과 와파린 상호작용 평가

CPH-010B/PD-205-2 : 피오글리타존과 설포닐유레아 병용요법시 설포닐 유레아 농도 평가

2. 복합제에 대한 생체이용율 평가자료

Study 01-04-TL-OPISU-001: 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을 때의, 30mg 피오글리타존과 2mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 4-기간 교차, 중복시험

Study 01-04-TL-OPISU-002: 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을때의, 30mg 피오글리타존과 4mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 4-기간 교차, 중복시험

Study 01-04-TL-OPISU-002 Final Report: An Open-Label, Randomized, 4-Period, Crossover, Replicate Study to Determine the Bioequivalency of Pioglitazone 30 mg and Glimepiride 4 mg When Administered as Separate Commercial Tablets and as a Fixed-Dose Combination Tablet

EC101 : 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을 때의, 30mg 피오글리타존과 2mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 2-기간 교차시험 (☞현재 신청제품과 동일)

AD-4833SU(MF) EC106 : 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을 때의, 30mg 피오글리타존과 4mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 2-기간 교차시험 (☞현재 신청제품과 동일)

3. 음식물 영향 평가자료

Study 01-04-TL-OPISU-004: 복합제로 투여한 피오글리타존과 글리메피리드의 약동학에 미치는 음식물 영향을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 교차시험

EC103 : 음식물이 피오글리타존 45mg과 글리메피리드 4mg의 복합제인 AD-4833SU(MF)의 약물동력학에 미치는 영향을 알아보기 위한 공개, 무작위배정, 교차시험 (☞ 현재 신청제품과 동일)

4. 치료적확증시험자료

PNFP-341: 제 2형 당뇨환자의 치료에서 설포닐우레아와 ACTOS® (Pioglitazone HCl) 30mg 병용투여와 비교한 설포닐우레아와 ACTOS® (Pioglitazone HCl) 45mg 병용투여의 안전성과 유효성에 대한 이중맹검, 무작위배정 시험

PNFP-010: 인슐린 비의존성 당뇨병환자의 치료에서 두 용량의 pioglitazone (15 또는 30mg)과 sulfonylurea를 병용투여 하였을 때, 안전성과 유효성을 평가하기 위한 이중맹검, 위약대조, 무작위 연구

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자				
§ Clinical Pharmacology							
1상	**Study** AD-4833/ PNFP-003: 피오글리타존과 글	무작위, 위약대조, 교차	건강한 사람 14명 완료	**[투여용량 및 투여기간]** 피오글리타존 위약 7일 간 1일1회 경구투여 + 글리피짓 5mg 경구투여 (Treatment A)--> 피오글리타존 45mg 7일 간 1일1회 경구투여 + 글리피짓 5mg 경구투여 (Treatment B), 또는 반대 순서			

	리피짓의 상호작용 평가 (이중맹검, 위약대조, 2-treatment, 2-기간, 반복투여, 교차시험)			
1상	AD-4833/EC221: 피오글리타존(AD-4833) 45mg을 1일 1회의 용법으로 다회 투여시 phenprocoumon과 warfarin의 정류상태(steady state)의 약력학과 약물동력학에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 단일기관 임상시험		건강한 성인 24명	**[투여용량 및 투여기간]** 피오글리타존(AD-4833) 15mg, 1회 3정씩 Warfarin(Coumadin®) 5mg정 -12명에는 warfarin을 총 17일간 경구 투여계획 -18일째부터 항응고제와 함께 피오글리타존을 1일 1회 45mg의 용량으로 7일간 병용투여
1상	인슐린 저항성을 개선시키는 약물 AD-4833(피오글리타존)과 sulfonylurea(SU)제		glibenclamide 또는 gliclazide을 1개월 이상 복용하여 안정화된 2형 당뇨병 환자 9명	**[투여용량 및 투여기간]** 피험자 5명: glibenclamide(Euglucon®) 1일 10mg 피험자 1명: glibenclamide (Euglucon®) 1일 5mg 피험자 3명 : gliclazide(Glimicron®) 1일 160mg 기존에 SU를 복용하고 있던 피험자들에게 피오글리타존 AD-4833 30mg을 1일 1회 1정씩, 7일간 아침식사전에 투여한다.

	제를 병용 요법시 혈중 SU 농도에 미치는 영향 평가 (CPH-010 B/PD-205 -2)			
1상	Study 01-04-TL -OPISU-0 01 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을 때의, 30mg 피오글리타존과 2mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 4-기간 교차, 중복시험	공개, 무작위배정, 4 - 기 간 교차, 중복시험	3 6 명 (sequence 당 18명)	**[투여용량 및 투여기간]** **Treatment Sequence1**: AD-4833SU (30/2mg) 1정 경구투여 (A) --> 시판중인30mg 피오글리타존 1정 + 2mg 글리메피리드 1정 동시 경구투여 (B), 2회 반복, 4회 단독투여 사이 7일의 washout **Treatment Sequence2**: 시판중인30mg 피오글리타존 1정 + 2mg 글리메피리드 1정 동시 경구투여 (B) --> AD-4833SU (30/2mg) 1정 경구투여 (A), 2회 반복, 4회 단독투여 사이 7일의 washout
1상	Study 01-04-TL -OPISU-0 02 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여 했 을 때의, 30mg 피오글리타존과 4mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작	공개, 무작위배정, 4 - 기 간 교차, 중복시험	3 8 명 (sequence 당 19명)	**[투여용량 및 투여기간]** **Treatment Sequence1**: AD-4833SU (30/4mg) 1정 경구투여 (A)--> 시판중인30mg 피오글리타존 1정 + 4mg 글리메피리드 1정 동시 경구투여 (B), 2회 반복, 4회 단독투여 사이 7일의 washout **Treatment Sequence2**: 시판중인30mg 피오글리타존 1정 + 4mg 글리메피리드 1정 동시 경구투여 (B) --> AD-4833SU (30/4mg) 1정 경구투여 (A), 2회 반복, 4회 단독투여 사이 7일의 washout

	위배정, 4-기간 교차, 중복시험			
1상	Study 01-04-TL-OPISU-004 복합제로 투여한 피오글리타존과 글리메피리드의 약동학에 미치는 음식물 영향을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 교차시험	공개, 무작위배정, 교차시험	24명 (sequance당 12명)	**[투여용량 및 투여기간]** **Sequence1:** 공복시 AD-4833SU 1정 경구투여 -->7일 간 washout --> 고칼로리, 고지방 식사 후 AD-4833SU 1정 경구투여 **Sequence2:** 고칼로리, 고지방 식사 후 AD-4833SU 1정 경구투여 --> 7일 간 washout --> 공복시 AD-4833SU 1정 경구투여
1상	EC101 복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을 때의, 30mg 피오글리타존과 2mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 2-기간 교차시험	공개, 무작위배정, 2-기간 교차	68명 (sequence당 34명)	**[투여용량 및 투여기간]** **Treatment A:** AD-4833SU (피오글리타존 30mg+글리메피리드 2mg) 1정 **Treatment B:** 시판되는 피오글리타존 30mg 1정+글리메피리드 2mg 1정 **Sequence1:** (A) → 7일의 washout → (B) **Sequence2:** (B) → 7일의 washout → (A)
1상	복합제 또는 시판중인 각각의 정제로 투여했을 때의, 30mg	공개, 무작위배정, 2-기간 교차	68명 (sequence당 34명)	**[투여용량 및 투여기간]** **Treatment A:** AD-4833SU (피오글리타존 30mg+글리메피리드 4mg) 1정 **Treatment B:** 시판되는 피오글리타존 30mg 1정+글리메피리드 4mg 1정 **Sequence1:** (A) → 7일의 washout → (B)

	피오글리타존과 4mg 글리메피리드의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 공개, 무작위배정, 2-기간 교차 시험 (AD-4833SU(MF)EC106)			**Sequence2**: (B) → 7일의 washout → (A)
1상	음식물이 피오글리타존 45mg과 글리메피리드 4mg의 복합제인 AD-4833SU(MF)의 약물동력학에 미치는 영향을 알아보기 위한 공개, 무작위배정, 교차시험 (EC103)	공개, 무작위배정, 교차시험	24명 (sequance당 12명)	**[투여용량 및 투여기간]** **Treatment A**: 공복시 AD-4833SU (45/4mg) 1정 경구투여 **Treatment B**: 고열량, 고지방 식사 후 AD-4833SU (45/4mg) 1정 경구투여
§ Efficacy				
3상	**PNFP-341** 제 2형 당뇨환자의 치료에서 설포닐우레아와 ACTOS® (Pioglitazone HCl) 30mg 병용	무작위, 이중 눈가림	**[피험자수]** 피험자수 / 전체 / 30mg QD Pio+SU / 45mg QD Pio+SU 단일맹검 진입: 763 / - / - 이중맹검 기간: 702 / 351 / 351 이중맹검치료 완료: 521 / 267 / 254 ITT군: 702 / 351 / 351 평가군: 515 / 257 / 258	

	투여와 비교한 설포닐우레아와 ACTOS® (Pioglitazone HCl) 45mg 병용 투여의 안전성과 유효성에 대한 이중맹검, 무작위 배정 시험		
3상	(PNFP-010) 인슐린 비의존성 당뇨병환자의 치료에서 두 용량의 pioglitazone (15 또는 30mg) 과 sulfonylurea를 병용투여 하였을 때, 안전성과 유효성을 평가하기 위한 이중맹검, 위약대조, 무작위 연구	이중맹검, 위약대조, 무작위 연구	**[피험자수]** - 대상질환: 제 2형 당뇨병 (인슐린 비의존성) - 피험자수: 총 560명 (위약 + sulfonylurea 군:187명, pioglitazone 15mg + sulfonylurea군: 184명 pioglitazone 30mg + sulfonylurea군: 189명)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 (Duetact 2006년 7월 28일) 승인, 미국 의약품집 2011 (Duetact)
- 유럽 (Tandemact 2007년 1월 8일) 승인, 독일 의약품집 2011 (Tandemact 30/2mg, 30/4mg)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	액토스릴정 30/2밀리그램	액토스메트정 15/850밀리그램	액토스정 15mg, 30mg	아마릴정 1mg, 2mg, 4mg
주성분 및 함량	피오글리타존염산염 (별규) 33.06밀리그램 글리메피리드 (별규) 2밀리그램	피오글리타존염산염 (별규) 16.53밀리그램 메트포르민염산염 (EP) 850.0밀리그램	[15mg] 피오글리타존염산염 (별규) 16.53밀리그램 [30mg] 피오글리타존염산염 (별규) 33.06밀리그램	글리메피리드 1.0/2.0/4.0밀리그램

효 능 효과	이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 설포닐우레아제 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 2. 피오글리타존과 설포닐우레아제 병용요법의 대체	이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 메트포르민 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 2. 피오글리타존과 메트포르민 병용요법의 대체 제2형 당뇨병의 관리는 영양상담, 필요시 체중감소 및 운동을 포함하여야 한다. 이러한 노력들은 제2형 당뇨병의 초기 치료에서는 물론 약물치료의 효과를 유지하는 데에도 중요하다.	이약은 제2형 당뇨병 환자(인슐린비의존형) 혈당조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 보조치료제로 사용된다. 이약은 단독요법으로 사용할 수 있으며 필요에 따라서는 식사요법 및 운동요법과 함께 다른 약제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포민, 혹은 인슐린과 함께 병용요법도 가능하다. 제2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양 상담이 필요하며 경우에 따라서는 체중감량도 요구되고, 운동요법도 실시하여야 한다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 초기치료뿐만 아니라 약물요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요하다.	인슐린-비의존형(type II) 당뇨병 - 식이요법, 운동요법, 체중감량만으로 혈당조절이 적절하게 이루어지지 않는 경우 단독으로 투여 - 경구용 혈당강하제를 식이요법, 운동요법과 병행하여 혈당조절이 적절하게 이루어지지 않는 경우 인슐린과 병용하여 투여. - 설포닐우레아계 또는 메트포르민을 식이요법, 운동요법과 병행하여 혈당조절이 적절하게 이루어지지 않는 경우 메트포르민과 병용하여 투여
용 법 용 량	제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 사용은 유효성과 내약성을 근거로 각자 개인적으로 차별화 되어 실시 하여야 한다. 이 약은 1일 1회 아침식사와 함께 복용한다. 1. 글리메피리드 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자: 피오글리타존의 일반적인 초기용량 (1일 15mg)을 근거로, 이 약은 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여로 시작하여 치료반응의 적절성을 평가한 후 용량을 조절한다. 2. 피오글리타존 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자: 글리메피리드의 일반적인 초기용량이 1일 1회 1mg 또는 2mg이고 피오글리타존은 1일 1회 15mg 이므로, 이 약은 30mg/2mg정 1일 1회 투여로 시작하여 치료반응의 적절성을 평가한 후 용량을 조절한다. 3. 피오글리타존과 글리메피리드의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자: 피오글리타존과 글리메피리드의 기존 투여용량에 근거하여 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정으로 시작할 수 있다. 글리메피리드와 피오글리타존 15mg 병용투여로 혈당이 조절되지 않는 환자에서 이 약으로 전환하는 경우 주의 깊게 모니터링 한다. 4. 글리메피리드 이외의 다른 설	제 2형 당뇨병환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 각 성분의 최대용량인 피오글리타존 30mg와 메트포르민 2500mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 기초해야 한다. 1. 메트포르민, 피오글리타존 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자 : 현재 투여받고 있는 메트포르민 또는 피오글리타존의 용량에 근거해야 한다. 이 약 1일 1정으로 시작하여 치료반응의 적절성을 평가하여 점차 용량을 조절한다. 2. 피오글리타존과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 : 피오글리타존과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 피오글리타존과 메트포르민의 기존투여용량으로 시작할 수 있다. 이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병치	이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 복용하여야 한다. 당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 한다. 가장 이상적인 방법은 FBG(공복시 혈당)보다는 더 정확한 진단방법인 HbA1c(당화혈색소) 수치를 보아가며 치료의 반응을 평가하여야 한다. HbA1c는 과거 2~3개월간의 혈당상태를 반영한다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 HbA1c의 변화를 평가하기에 적당한 기간은 (최소 3개월) 투여 하여야 한다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않는다. • 단독요법 이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 1일 1회 15mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 1일 1회 30 mg 까지 증량할 수 있다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 한다. • 병용요법 1. 설포닐우레아(sulfonylureas): 이 약은 설포닐우레아계 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아계 약물은 동일한 용법용량으로	각 환자에 대해 개별적으로 조절한다. 물 1/2컵 이상과 함께 씹지 않고 삼킨다. 이 약은 1일 1회 복용한다. 이 약은 아침식사 전 또는 첫번째 주된 식사직전에 복용해야 한다. 이 약 복용 후에 식사를 거르지 않는 것이 매우 중요하다. 1. 초기용량 및 용량결정 이전에 약물을 투여 받은 적이 없는 환자에 대해서는 1일 1회, 글리메피리드로서 1mg으로 투약을 시작한다. 필요할 경우, 1~2주의 간격을 두고 1mg씩 용량을 증가시킨다. 일반적으로 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg(또는 8mg)까지 증량시킴으로써 더 나은 대사조절을 보였다. 1일 4mg 투여가 실패하면, 먼저 인슐린 요법으로의 전환을 고려해 보고 그렇지 않으면 인슐린 또는 기타 경구용 당뇨병 약과의 병용을 고려해야 한다. 2. 2차 용량조절 치료가 진행됨에 따라 당뇨병 조절상태가 호전됨으로써 이 약의 필요량이 감소할 수 있다. 그러므로 저혈당을 피하기 위해 감량이나 이 약의 투여중단이 필요할 수도 있다. 체중감소, 생활방식의 변화, 또는 저혈당 또는 고혈당을 일으킬

	포닐우레아제 (글리부라이드, 글리피짓, 클로르프로파미드, 톨부타마이드, 아세토헥사마이드 등)의 단독요법 또는 피오글리타존과 이들의 병용요법에서 전환하는 환자: 글리메피리드와 다른 설포닐우레아제 간의 정확한 용량상관관계가 존재하지 않는다. 따라서, 글리메피리드 최대 초기용량 2mg을 근거로, 이 약은 30mg/2mg정 1일 1회 투여로 시작하여 치료반응의 적절성을 평가한 후 용량을 조절한다. 최대 권장용량 이 약은 30mg 피오글리타존 + 2mg 글리메피리드 또는 30mg 피오글리타존 + 4mg 글리메피리드의 경구용 제제이다. 피오글리타존의 1일 최대 용량은30mg 이며, 글리메피리드의 1일 최대 용량은 8mg까지 투여 가능하다. 당뇨병 치료요법의 변화는 혈당조절에 영향을 미칠 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 이 약으로 전환한 경우, 특히, 더 긴 반감기를 갖는 설포닐우레아제 (클로르프로파미드 등)에서 이 약으로 전환하는 경우에는 약효가 겹칠 수 있으므로, 1-2주 간 저혈당에 대해 주의 깊게 관찰한다. 치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서는 충분한 시간이 필요하다. 이상적으로는 치료에 대한 반응을 당화혈색소(HbA1c)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA1c는 과거 2 - 3개월 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA1c의 변화를 평가하기에 적절한 기간(8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다. 적절한 용량용법을 따르지 않으면 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 피오글리타존 및/또는 설포닐우레아 치료요법에 기초해야 한다. 혈당강하제에 민감한 환자는 용량을 조절하는 동안 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 복용을 시작한 후에는 체액저류와 관련된 이상반응에 대해 주의 깊게 모니터링 한다. 이 약은 치료 시작 당시 활동성 간질환의 임상적인 증거를 보이거나 혈청 트랜스아미나제 수치가	료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 3. 신장애 환자 : 모든 용량 조절은 신기능의 면밀한 평가에 근거해야 한다. 일반적으로, 노인, 쇠약한 환자, 그리고 영양 결핍 환자는 이 약의 최대 용량까지 증량해서는 안된다. 이 약을 환자에게 투여한 후, 또는 용량 증가 시에는 체액저류와 관련된 이상반응에 대하여 주의깊게 모니터링 해야만 한다. 이 약은 일반적으로 식사와 함께 나누어 투여해야 하며, 이렇게 함으로서 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있다. 치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서 충분한 시간이 필요하다. 가장 이상적인 방법으로 치료에 대한 반응을 당화혈색소(HbA1C)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복시 혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA1c는 과거 2 - 3개월에 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA1C의 변화를 평가하기에 적절한 기간(8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다.	지속적으로 투여할 수 있다. 그러나 만약 환자가 저혈당증세를 보이면 설포닐우레아 투여량을 줄여야 한다. 2. 메트포민(metformin): 이 약은 메트포민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당증세 때문에 메트포민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않다. 3. 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당증세를 보이거나 혈장 글루코스 농도가 100mg/dL이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10%~25%까지 감량할 수 있다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절한다. • 최대 권장용량 단일요법 또는 설포닐우레아, 메트포민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30mg을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조정이 권장되지 않는다.(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 안된다.(부작용-간, 특정집단-간기능부전증 참조). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다.(부작용-간 참조) 다른 thiazolidinedione과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없다.	위험성을 증가시킬만한 기타요인이 발생했을 때도 용량조절을 고려해야 한다. 3. 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로의 전환 이 약 및 다른 경구용 혈당강하제 사이에 정확한 용량 상관관계는 없다. 다른 경구용 혈당강하제를 투여하다가 이 약으로 전환할 경우에는 초기용량 항에서 제시한 방법을 따르는 것이 좋다. 즉, 1일 1mg으로 투여를 시작하고 1~2주 간격으로 용량을 조절할 수 있다. 이전에 투여하던 약물의 효력 및 작용지속정도를 고려해야 한다. 4. 투약조절 이 약을 복용하는 동안, 혈당 또는/및 뇨당수준을 규칙적으로 측정해야 하고, 또한 글리코실화 헤모글로빈 수준을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다. 일반적으로, 저혈당은 곧바로 당을 섭취함으로써 즉시 조절된다. 설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 환자를 주의깊게 관찰해야 한다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 즉각적인 처치 및 추적관찰이 필요하고 때때로 입원치료가 필요하다. 5. 인슐린과의 병용요법 이 약과 인슐린의 병용요법은 이차적 실패 환자에게 사용하며 공복시 혈당이 150mg/dL을 넘을 경우 인슐린과의 병용요법을 사용한다. 이 약은 1일 1회 첫번째 식사와 함께 8mg을 투여하며, 인슐린은 저용량으로 시작하여 공복시 혈당 측정치에 따라 대략 일주일 간격으로 증량한다. 안정화되면, 가능한 한 날마다 모세혈당을 모니터해야 한다. 혈당과 글리코실화헤모글로빈(HbA1c)을 측정하면서 주기적으로 인슐린의 용량을 조절하는 것이 필요하다. 6. 메트포민과의 병용요법 환자가 이 약의 최대용량에 적절히 반응하지 않을 경우, 메트포민의 추가를 고려할 수 있

	상승한 환자 (ALT 정상 상한치의 2.5배 초과)에게 투여하면 안 된다. 모든 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전과, 이후 주기적으로 간효소에 대한 모니터링을 권장한다. 수축기 기능이상을 가진 제2형 당뇨병 환자에서는 피오글리타존 15mg에서 30mg으로의 적정이 안전하게 내성이 있는 경우에 한해, 이 약의 최저 허가 용량으로 처방한다. 계속적인 용량조절이 필요한 경우에는 환자의 체중증가, 부종 또는 울혈성 심부전 (CHF) 악화 증상 및 그 징후에 대해 주의깊게 모니터링 한다.			다. 글리벤클라미드, 글리피자이드, 클로르프로파마이드, 톨부타마이드 등의 기타 설포닐우레아계 제제와 메트포민의 병용요법에 대해 발표된 임상정보가 존재한다. 이 약과 메트포민의 병용요법시, 각각의 약물의 용량을 조절함으로써 원하는 혈당에 도달할 수 있다. 그러나 혈당조절을 위한 각 약물의 최소 유효용량을 알아내기 위한 노력이 이루어져야 한다. 이 약과 메트포민의 병용투여시 저혈당의 위험이 존재하며 위험이 증가할 수도 있다. 적절한 주의가 이루어져야 한다.

의약품 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	한국다케다제약주식회사	제품명	액토스릴정30/4밀리그램 액토스릴정30/2밀리그램
성분명	피오글리타존염산염 글리메피리드	제 형	정제
구분	■ 수입 □ 제조	분류번호	396

신 청

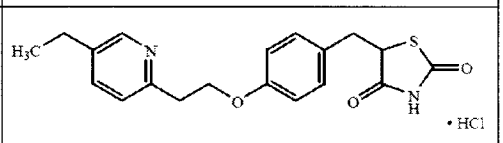
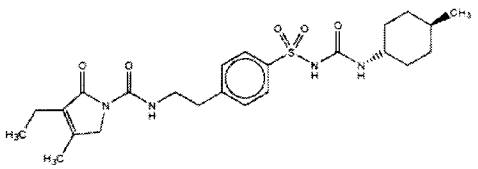
□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타

**1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가							나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료제출의약품																
자료범위	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
피오글리타존 염산염	Pioglitazone HCl	$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ (MW 392.9)	
글리메피리드	Glimepiride	$C_{24}H_{34}N_4O_5S$ (MW 490.62)	

주성분 시험항목 (피오글리타존 염산염)

■ 성상 ■ 확인시험
시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

주성분 시험항목 (글리메피리드)

■ 성상 ■ 확인시험
시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

제제 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험

종합 검토의견	시정적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등