

# 안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2007년10월18일

담당자	연구관	팀 장
고은정	김희성	서경원

종류: 안전성유효성심사(단독심사)

① 회 사 명	한국릴리유한회사	② 문서번호	20070284374 (2007.8.24)
③ 제 품 명	액토스메트정15/850 (염산피오글리타존15mg, 염산 메트포르민 850mg)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 396(당뇨병용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(1100.0mg) 중 염산피오글리타존 16.53mg 염산메트포르민 850.0mg		
⑥ 성 상	흰색 내지 회백색의 장방형의 볼록한 필름 코팅된 정제이며, 한 한면 에 15/850, 다른면에는 4833M 가 새겨져 있다.		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 이미 피오글리타존 및 메트포르민의 병용 요법으로 치료 받고 있거나 또는 메트포르민 단독으로 혈당이 적절히 조절되지 않거나 또는 초기에 피오 글리타존 단독 요법에 반응을 하였으나, 추가적인 혈당 조절이 필요한 제 2 형 당뇨병 환자들에서 혈당 조절을 개선하기 위해서 식사요법 및 운동요법에 대 한 보조치료에 사용된다.  제 2 형 당뇨병의 관리는 영양 상담, 필요시 체중 감소 및 운동을 포함하여야 한다. 이러한 노력들은 제 2 형 당뇨병의 초기 치료에서는 물론 약물 치료의 효 과를 유지하는 데에도 중요하다		
⑧ 신청용법·용량	<p><i>일반</i></p> <p>제 2형 당뇨병 환자 치료에 있어서 혈당강하제의 사용은 일일 최대 추천 용량 인 피오글리타존 30 mg과 메트포르민 2500 mg을 초과하지 않는 범위에서 유효성과 내약성에 근거하여 개별화해야 한다.</p> <p><i>권장 용량</i></p> <p>액토스메트의 시작 용량 선택은 환자의 현재 피오글리타존 그리고/ 또는 메트 포르민 요법에 근거해야 한다. 액토스메트는 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 감소시키기 위해서 일일 투여량을 분할하여 식사와 함께 투여해야 한다.</p> <p><b>메트포르민 단독 요법으로 부적절하게 조절되는 환자의 시작 용량</b></p> <p>피오글리타존의 일반적인 시작 용량 (1일 15 mg)에 근거하여, 액토스메트는</p>		

15 mg/850 mg 함량의 정제를 1일 1회로 시작하여 치료 반응의 적절성을 평가하여 점차 용량 조절한다.

**초기에 피오글리타존 단독 요법에 반응하였으나, 추가적인 혈당 조절이 필요한 환자의 시작 용량**

메트포르민의 일반적인 시작 용량 (500 mg 1일 2회 또는 850 mg 1일 1회)에 근거하여, 액토스메트는 15 mg/850 mg 함량의 정제 1일 1회로 시작하여, 치료 반응의 적절성을 평가하여 점차 용량 조절한다.

**별도의 정제로 투여한 피오글리타존과 메트포르민 병용 요법으로부터 전환하고자 하는 환자의 시작 용량**

이 약은 이미 복용하고 있는 피오글리타존 및 메트포르민의 용량을 근거로 하여 15 mg/850 mg 함량의 정제로 시작할 수 있다. 과거에 다른 경구용 혈당강하제로 치료를 받았으며, 액토스메트로 전환한 환자를 대상으로 한 액토스메트의 안전성과 유효성을 특이적으로 확인한 임상 시험은 시행된 바 없다. 제 2형 당뇨병 환자 치료에 있어서의 모든 변경은, 혈당 조절의 변화가 일어날 수 있으므로, 신중하게, 그리고 적절한 모니터링 하에 이루어져야 한다.

치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서 충분한 시간이 필요하다. 이상적으로는 치료에 대한 반응을 A<sub>1c</sub>를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복 혈당 (FPG) 단독 보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. A<sub>1c</sub>는 과거 2 - 3개월에 동안의 혈당을 반영한다. 임상적인 사용에 있어서, 공복 혈당 (FPG)로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는 한 A<sub>1c</sub>의 변화를 평가하기에 적절한 기간 동안 (8-12 주) 액토스메트로 치료하는 것이 추천된다.

**특이 환자군**

액토스메트는 임신시의 사용 또는 소아 또는 18세 이하의 환자에서의 사용이 추천되지 않는다.

고령의 환자에서는 신기능 감소의 잠재성 때문에 액토스메트의 초기 용량 및 유지 용량은 신중히 선택해야 한다. 모든 용량 조절은 신기능의 면밀한 평가에 근거해야 한다. 일반적으로, 노인, 쇠약한 환자, 그리고 영양 결핍 환자는 액토스메트의 최대 용량까지 증량해서는 안된다. 특히 노인 환자에서 메트포르민과 관련된 젓산 산증 예방에 도움이 되기 위해서는 신기능 모니터링이 필요하다 (**경고, *염산 메트포르민* 및 일반적 주의 사항, 전체: *염산 메트포르민* 참고**).

치료 시작 당시 활동성 간질환의 임상적인 증거를 보이거나 또는 혈청 트랜스아미나제 수치 (ALT 정상 상한치의 2.5배)가 상승한 경우에는 액토스메트 치료를 시작해서는 안된다 (**일반적 주의 사항, 전체: *염산 피오글리타존* 및 임상 약리, 특이 환자군, 간기능 부전 참고**). 모든 환자에서 액토스메트 치료를 시작

	<p>하기 전에, 그리고 투여 후 주기적으로 간 효소 수치 모니터링을 시행할 것이 권장된다 (일반적 주의 사항, 전체: <b>염산 피오글리타존</b> 및 일반적 주의 사항, 실험실적 검사 참고).</p> <p><b>최대 권장 용량</b>  액토스메트 정제는 피오글리타존 15 mg 과 메트포르민 850 mg 복합제의 경구 투여 제제로 나와 있다. 피오글리타존의 최대 추천 용량은 1일 30 mg이다. 메트포르민의 최대 추천 용량은 성인에서 2500mg이다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 3년, 기밀용기, 실온보관
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	티아졸리딘디온 유도체 및 비구아나이드계
⑫ 국내외 사용현황	<p>FDA허가(15/500, 15/850mg)  EMEA허가 (15/850 )</p> <p>■ PDR(2007), ROTE LISTE(2007) 수재</p>
⑬ 관련조항	<p>의약품등안전성유효성심사에 관한 규정 중</p> <p>-제2조①항1호 자료제출의약품 2.유효성분의 새로운 조성</p> <p>-제7조②항 면제조항</p>
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <p>※ 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 시정</p>
<p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

붙임)

## 시정사항-엑토스메트 15/850mg 정

1. 다음과 같이 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

- 다 음 -

### □ 효능·효과

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.

### □ 용법·용량

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 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.

이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병치료요법의 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(HbA<sub>1c</sub>)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복시 혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA<sub>1c</sub>는 과거 2 - 3개월에 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA<sub>1c</sub>의 변화를 평가하기에 적절한 기간(8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다.

## □ 사용상의주의사항

### 1. 경고

#### 유산메트포르민

심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.

##### 1) 유산산증

유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈

중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 이 약의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

### 염산피오글리타존

1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 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 주의깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 한다.

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

3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 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. 심장 상태의 어떠한 악화라도 발생할 경우에는 이 약을 즉시 중단하여야 한다. 뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자들에 대하여 임상 시험 중에 연구된 바 없다 따라서, 이 약은 이러한 환자들한테는 권장되지 않는다.

제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 피오글리타존 15mg 및 30mg 용량과 인슐린 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 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈성 심부전으로 전개되지 않았던 것 과 비교할 때, 피오글리타존 15mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명 (1.1%)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 30mg와 인슐린을 투여 받은 345명의 환자 중 1명(0.3%), 피오글리타존 45mg와 인슐린을 투여받은 345환자 중 3명(0.9%)이 중대한 이상반응으로서 울혈성심부전이 보고되었다.

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

#### 4) 제 2 형 당뇨병 및 울혈성 심부전 (수축기 기능장애)

뉴욕심장학회(NYHA) 분류2, 3 심장상태 및 40 % 이하의 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 글리부라이드(n=256)를 비교하기 위해서 24 주 시판 후 안전성 시험이 수행되었다. 임상 시험 과정 중에, 울혈성 심부전으로 인한 입원이 6주부터 관찰된 치료의 차이와 함께 글리부라이드를 투여 받은 환자들 중 4.7%에 비해서 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서는 9.9%에서 보고되었다. 피오글리타존과 연관된 이 이상 반응은 치료전 단계에서 인슐린을 투여 받은 환자들 및 64 세 이상의 고령 환자들에서 더 두드러졌다. 치료 그룹 사이에 심혈관 사망률에 있어서 차이는 관찰되지 않았다. 피오글리타존을 제 2 형 당뇨병 및 수축기 심부전 환자들 (뉴욕심장학회(NYHA) 분류2)에게 처방할 경우에는 허가된 가장 낮은 용량으로 시작되어야 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

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 45mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(n=2633)을 투여하였다(이상 반응 참고). 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 발생률은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5%(n=40), 위약 투여군 환자에서 1.4%(n=37)였다. 베이스라인에서 피오글리타존과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3%(n=54/864)이고, 위약에서는 5.2%(n=47/896)였다. 피오글리타존과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8%(n=94/1624)였고, 위약에서는 4.4%(n=71/1626)였다.

#### 2. 다음환자에는 투여하지 말 것

- 1) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA)분류3,4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다.
- 2) 심혈관계 허탈(축), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능 부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
- 3) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 4) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성심부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48 시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개 한다.)
- 5) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
- 6) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 7) 중증감염증, 중증외상성전신장애환자, 수술전후

- 8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 9) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것  
(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다)

- 1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

**염산피오글리타존/염산메트포르민**

제 2형 당뇨병이 있는 8500명이 넘는 환자들이 무작위 배정, 이중맹검, 대조 임상 시험에서 피오글리타존 투여를 받았다. 여기에는 PROactive 임상 시험에서 이 약을 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 이 약을 투여하였다.

16주간 시행된 위약과 메트포르민의 병용과 피오글리타존 30 mg과 메트포르민 병용요법에 대한 대조 임상 시험에서 환자의 최소 5%에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 각각 상기도 감염 (위약군 15.6% , 병용요법군 15.5%), 설사 (위약군 6.3% , 병용요법군 4.8%), 복합 부종/ 말초 부종 (위약군 2.5%, 병용요법군 6.0%) 그리고 두통 (위약군 1.9% , 병용요법군 6.0%)이었다.

피오글리타존 30 mg 와 메트포르민의 병용과 피오글리타존 45 mg과 메트포르민의 병용을 비교하는 24주 임상 시험에서 모든 병용 투여 군에 속한 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응의 발현율과 종류가 표1에 나와 있다 두 치료 그룹 사이에 시험 중단을 초래한 이상반응의 발생율은 각각 7.8%와 7.7% 였다.

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

이상반응	피오글리타존 30 mg + 메트포르민 N=411 n (%)	피오글리타존 45 mg + 메트포르민 N=416 n (%)
상기도 감염	51 (12.4)	56 (13.5)
설사	24 (5.8)	20 (4.8)
오심	24 (5.8)	15 (3.6)
두통	19 (4.6)	22 (5.3)
요로 감염	24 (5.8)	22 (5.3)
부비동염	18 (4.4)	21 (5.0)
어지러움	22 (5.4)	20 (4.8)
하지 부종	12 (2.9)	47 (11.3)
체중 증가	12 (2.9)	28 (6.7)

대부분의 임상적인 이상반응은 피오글리타존과 메트포르민의 병용 투여 치료 그룹과 피오글리타존 단독 요법 치료 그룹에서 유사하였다. 위약과 피오글리타존 단독 요법 사이의 비교 임상 시험의 최소 5%의 환자에서 보고된 다른 이상 반응에는 각각 근육통 (위약군2.7% , 피오글리타존군 5.4%), 치아 장애 (위약군2.3% , 피오글리타존군 5.3%), 당뇨병 악화 (위약군8.1% , 피오글리타존군 5.1%) 그리고 인두염 (위약군0.8%, 피오글리타존군 5.1%)이 포함된다.

미국에서 시행된 이중 맹검 임상 시험에서 피오글리타존과 메트포르민 병용 투여로 치료 받은 환자의 2% 이상에서 **빈혈**이 보고되었다

**피오글리타존** 단독 요법 임상 시험에서, 부종은 위약 투여 환자에서 1.2%에서 발생한 반면 피오글리타존 투여 환자에서는 4.8% (용량 7.5 mg~45 mg의 범위)에서 보고되었다. 대부분의 이들 이상 반응은 강도가 경증 또는 중등도로 간주되었다.

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

PROactive 임상시험에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자들에서 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존(n=2605)을 1일 1회 45mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(n=2633)을 투여하였다. 거의 모든 피험자들이(95%) 심혈관계 약물을 투여하고 있었다(베타 차단제, ACE 억제제, ARBs, 칼슘 채널 차단제, 질산염(nitrates), 이뇨제, 아스피린, 스타틴, 피브레이트). 환자들의 평균 연령은 61.8세였고, 평균 당뇨 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 이 약의 영향을 조사하는 것이었다. 1차 유효성 변수는 심혈관계 복합 평가 변수에서 어떤 사례이든 최초로 발현 될 때까지 걸린 시간이었다(아래 표 2참고). 이러한 평가 변수 내에서 최초 사례의 3년 발생율에 있어서 이 약과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존 군에서 사망 또는 총 대혈관 사례는 증가하지 않았다.

**표2. 심혈관계 복합 평가 변수 내에서 각 변수에 대한 최초 사례 및 전체 사례의 발생 건수**

	위약 군 N=2633		이 약 N=2605	
	최초 사례	전체 사례	최초 사례	전체 사례
심혈관계 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

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

**5. 일반적주의**

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 혈당강하 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당

노병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 된다.

- 2) 저혈당증: 이 약을 인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용하여 투여 받는 환자는 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로, 병용 약물의 투여량을 감량할 필요가 있을 수 있다.
- 3) 심혈관계: 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 의 심장상태를 가진 환자들을 배제한 미국의 위약-비교 임상 시험에서, **피오글리타존**을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, **체액량 증가**와 연관된 중대한 심장 이상 반응의 발생률이 증가하지 않았다.

인슐린 병용 연구에서, **피오글리타존**을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 울혈성 심부전으로 전개되었다 (경고 참조). **피오글리타존**은 임상 시험에서 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 의 심장상태를 가진 환자들에 대하여 연구되지 않았다. 이 약은 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4의 심장상태를 가진 환자들을 치료 적응증으로 하지 않는다.

**피오글리타존**의 시판후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성 심부전의 증례가 보고되었다.

- 4) 부종: 미국에서 실시된 모든 피오글리타존 임상시험에서, 위약-투여 환자들보다 이 약을 투여한 환자들에게서 부종이 더 빈번하게 보고되었고, **용량과 관련이 있는 것으로 나타났다** (이상반응항 참조). 시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었다. **피오글리타존을 포함한 티아졸리디온계 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 되어야 한다**(경고 참조).
- 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 기저치으로부터의 체중 변화 (kg)

		대조군 (위약)	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
		중간값 (25 <sup>th</sup> / 75 <sup>th</sup> percentile)			
단독 요법		-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
	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
병용 요법	메트포르민 (Metformin)	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	미적용	0.9 (-0.3/3.2) n=567	1.8 (-0.9/5.0) 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) 배란: 다른 티아졸리디온계 약물과 마찬가지로, 이 약 요법이 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란

을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.

- 7) 혈액학: 피오글리타존의 모든 임상 시험에서, 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 평균 헤모글로빈 (hemoglobin) 수치는 2% - 4%까지 감소되었다. 이러한 변화는 주로 치료의 첫 4주~12주 이내에 발생하였고 그 후에는 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변화는 혈장 용적의 증가와 관련될 수 있으며, 유의한 어떠한 혈액학적 임상 효과와 연관이 없었다. **이 약은 헤모글로빈 및 헤마토크리트 (hematocrit)의 감소를 일으킬 수 있다.**

- 8) 간에 대한 작용:

**이 약은 치료 시작 당시 활동성 간질환의 임상적인 증거를 보이거나 또는 혈청 트랜스아미나제 수치 (ALT 정상 상한치의 2.5배)가 상승한 환자에 투여해서는 안된다. 모든 환자에 대하여 이 약 투여전 및 투여 후 주기적인 간 효소 수치 모니터링이 권장된다.**

전세계적으로 허가 전 임상 연구에서, 4500명 이상의 피험자에 대하여 **피오글리타존**이 투여되었다. 미국의 임상연구에서, 4700명 이상의 제2형 당뇨병 환자에게 **피오글리타존**을 투여하였다. 이러한 임상 연구에서 약물-유도성 간독성이나 ALT치의 증가에 대한 증거가 없었다.

미국에서의 허가 전 위약-비교 임상시험 기간 동안, **피오글리타존** 투여환자 1526명 중 총 4명(0.26 %) 과 위약투여환자 793명 중 총 2명(0.25 %)의 ALT값이 정상 상한치의 3배 이상이었다. **피오글리타존**을 투여한 환자에서 ALT의 증가는 가역적이었고 **피오글리타존**의 요법과 명확히 관련되어 있지는 않았다.

**피오글리타존**에 대한 시판후 조사에서, 간염과 정상 상한치의 3배 이상에 달하는 간 효소의 증가가 보고 되었다. 인과관계가 확립되지 않았음에도 불구하고, 매우 드물게, 이러한 보고서들은 치명적인 결과를 가진 간부전증과 치명적인 결과가 없는 간부전을 포함하였다.

**피오글리타존에 대한** 추가적인 대규모, 장기간 비교 임상 시험과 추가적인 시판후 안전성 자료가 미결이기 때문에, 이 약을 투여 받는 환자들은 간 효소에 대한 정기적인 모니터링을 받을 것이 권장된다.

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

환자가 활동성 간 질환의 임상적 증거를 보이거나 ALT 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과할 경우에는 이 약 요법을 시작하면 안 된다. 간 효소가 기준선에서나 이 약 요법 중 언제라도 약간 (ALT 수치가 정상 상한치의 1-2.5배) 증가한 환자는 간 효소 증가의 원인을 규명하기 위한 평가를 하여야 한다. 간 효소가 약간 증가한 환자는 이 약 요법의 개시 혹은 지속을 신중하게 진행하여야 하며, 간 효소 모니터링을 좀 더 자주 실시하는 적절한 임상적인 추적을 포함하여야 한다.

혈청 트랜스아미나제 수치가 상승할 경우 (ALT > 정상 상한치의 2.5배), 수치가 정상치나 투여 전 값으

로 돌아올 때까지 간 기능 검사를 좀더 자주 수행하여야 한다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과할 경우, 간 기능 검사를 가능한 한 빨리 반복하여야 한다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과한 채 남아있거나 황달이 발생한 경우에는, 이 약의 요법을 중지하여야 한다.

#### 9) 황반부종

시판 후 조사에서 황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 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 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종이 개선되었다. 피오글리타존과 황반 부종 사이의 인과 관계 여부는 알려져 있지 않다. 당뇨병 환자들은 미국 당뇨병 협회의 치료 기준에 따라서 안과 의사에 의해서 정기적인 안과 검사를 받아야 한다. 추가적으로, 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 기저 약물 또는 기타 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사의 진료를 받아야 한다.

#### 10) 골절

2형 당뇨 환자들(당뇨의 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 발생률은 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 1.7%(30/1735명), 위약의 경우 2.1%(37/1728명)로, 골절률의 증가가 관찰되지 않았다. 이 약으로 치료받는 환자들 중 특히 여성환자들에서 골절의 위험성을 고려해야 하고, 현재의 표준 치료법에 따른 뼈 건강의 평가와 유지에 주의를 기울여야 한다.

11) 신기능에 대한 모니터링 : **메트포르민**은 대부분 신장으로 배설되고, **메트포르민**의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자, **특히 80세이상인 환자는** 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 이 약을 일반적으로 **메트포르민**의 최대용량으로 설정하지 않는다.

이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

12) 신기능에 영향을 미치거나 **메트포르민**의 소실에 영향을 미칠 수 있는 약물의 병용투여 : 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 초래할 수 있거나 신 세뇨관 분비에 의해서 소실되는 양이온성 약물과 같이 **메트포르민**의 소실을 저해할 수 있는 약물의 병용 투여 는 신중해야 한다.

13) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

14) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

15) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 **메트포르민**이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위

험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

16) 수술 : 수술과정동안은 이약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여한다.

17) 비타민 B<sub>12</sub>치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 **메트포르민**을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B<sub>12</sub> 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B<sub>12</sub>-내부인자 복합체로부터 B<sub>12</sub> 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, **메트포르민**의 투여 중지나 비타민 B<sub>12</sub>를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B<sub>12</sub>나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B<sub>12</sub> 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B<sub>12</sub> 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

18) 조절되던 당뇨병자의 변화 : 이전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발견되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.

19) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 **메트포르민**을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰요소제, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. .

20) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 이 약은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다.

21) 특정 직업의 환자 : **이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해** 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

22) 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.

**이 약의 성분 중 메트포르민으로 인한** 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

23) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

24) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레

아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 이 약으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 가능성을 확인해야 한다.

## 6. 상호작용

피오글리타존 45mg 7일간 투여후 메트포르민1000mg과 피오글리타존의 병용요법은 단회투여시의 메트포르민 약동학을 변화시키지 않았다.

이 약의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 피오글리타존과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

### 염산피오글리타존

다음 약물들과 이 약 45mg을 1일 1회 병용-투여한 건강한 지원자들을 대상으로 연구되었다. 그 결과가 다음과 같이 열거되어 있다:

- 1) 경구용 피임제: 21일 동안 피오글리타존(45mg 1일 1회)과 경구용 피임제(1mg 노르에틴드론 및 0.035mg 에티닐 에스트라디올 1일 1회)의 병용 투여로 에티닐 에스트라디올의 몇(0~24시간) 및 C<sub>max</sub> 각각은 11%와 11~14% 감소하였다. 노르에틴드론의 AUC(0~24시간) 및 C<sub>max</sub>의 유의한 변화는 없었다. 에티닐 에스트라디올 약동학의 매우 다양함을 고려할 때, 이 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.
- 2) 미다졸람: 이 약을 15일간 투여한 후 7.5 mg 용량의 미다졸람 시럽을 단회 투여하였을 때, 미다졸람 C<sub>max</sub>와 AUC가 26 % 감소하였다.
- 3) 니페디핀 ER: 남성 및 여성 지원자들에게 이 약을, 4일간 1일 1회 경구 투여하는 30 mg 니페디핀 ER과 함께 7일간 병용-투여하였을 때, 최소 자승 평균의 비율(90% 신뢰구간)이 미변화 니페디핀 C<sub>max</sub> 의 경우 0.83(0.73~0.95) , AUC의 경우 0.88(0.80~0.96)으로 나타났다. 니페디핀 약동학이 매우 다양함을 고려할 때, 본 결과에서의 임상적인 유의성이 알려지지 않았다.
- 4) 케토코나졸: 7일간 피오글리타존과 케토코나졸 200 mg 1일 2회의 병용 투여는 최소 자승 평균의 비율 (90% 신뢰구간)에 있어 미변화 피오글리타존 C<sub>min</sub>의 경우 1.14 (1.06 - 1.23), AUC의 경우 1.87 (1.71 - 2.04)를 초래하였다.
- 5) 아토르바스타틴 칼슘: 7일간 피오글리타존과 아토르바스타틴 칼슘 (리피토) 80 mg 1일 1회 투여의 병용 투여는 최소 자승 평균의 비율 (90% 신뢰구간)에 있어 미변화 피오글리타존 C<sub>max</sub>의 경우 0.69 (0.57 - 0.85), AUC의 경우 0.76 (0.65 - 0.88), C<sub>min</sub>의 경우 0.96 (0.87 - 1.05)을 초래하였다. 미변화 아토르바스타틴에 있어서, 최소 자승 평균 (90% 신뢰 구간) 수치는 C<sub>max</sub>의 경우 0.77 (0.66 - 0.90), AUC의 경우 0.86 (0.78 - 0.94), C<sub>min</sub>의 경우 0.92 (0.82 - 1.02)로 나타났다.
- 6) 사이토크롬 P450: *In vivo* 약물 상호작용 시험은 피오글리타존이 CYP450 3A4 기질의 약한 유도제일 수 있음을 제시해 왔다.  
CYP2C8의 효소 억제제 (겔피브로질 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 있어서 변화가 필요할 수 있다.
- 7) 겔피브로질: 2일 동안 먼저 겔피브로질 (600 mg 경구로 하루에 두 번)이 투여된 10 명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 저해제인 겔피브로질 (600 mg 경구로 하루에 두 번) 및 피오글리타존 (30 mg 경구)의

병용 투여시 피오글리타존의 AUC가 피오글리타존 단독투여에 비해 226%인 피오글리타존 노출 (AUC<sub>0-24</sub>)을 초래하였다.

8) 리팜핀: 5일 동안 먼저 리팜핀 (600 mg 경구로 하루에 한 번)이 투여된 10 명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 유도제인 리팜핀 (600 mg 경구로 하루에 한 번) 과 피오글리타존 (30 mg 경구)의 병용 투여는 피오글리타존 AUC에서 54%의 감소를 초래 하였다.

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

### 염산메트포르민

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제

2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

- 공복 또는 영양실조

- 간기능 저하

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48 시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.

3) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 이 약의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

4) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

5) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

6) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는

양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 이 약과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 이 약과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

7) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

이 약이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부에 대한 투여

현재의 정보에 따르면 임신 중 비정상적인 혈당치가 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다고 강력히 제기되기 때문에, 대부분의 전문가들이 임신중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장한다. 이 약은 임신기간 동안 투여해서는 안된다.

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없었다. 이 약에 대하여 수행된 동물실험은 없다.

### 2) 수유부에 대한 투여

피오글리타존과 메트포르민은 각각의 성분으로 시행된 연구에서 수유 랫드에서 유즙으로 분비된다. 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다.

## 8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성이 소아 환자에서 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

고령자는 신기능이 감소되어 있을 가능성이 있기 때문에 이 약의 초기 용량 및 유지용량은 신중히 선택해야 한다. 또한 메트포르민과 관련된 유산산증을 예방하기 위하여 신기능에 대한 모니터링이 필요하다.

### 염산피오글리타존

이 약의 위약-비교 임상시험에서 약500명의 환자가 65세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 간에 안전성과 유효성에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.

### 염산메트포르민

고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 이 약의 대조 임상 시험은 성인과

다른 반응을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 이 약은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 간·신기능 감소(간기능의 저하 시는 젖산의 대사능이 떨어져 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 이 약은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않는다.

#### 10. 과량투여시의 처치

##### **염산피오글리타존**

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

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

##### **염산메트포르민**

이 약을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

#### 11. 임상검사치에의 영향

##### **염산피오글리타존**

1) 혈액학: 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상 연구를 통틀어, 피오글리타존 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2 % ~ 4 % 만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변화는 피오글리타존 요법과 관련 있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 유의한 어떠한 혈액학적인 임상 효과들도 수반하지 않았다.

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

추적 값(follow-up values)을 가진 모든 환자에서 ALT의 상승이 가역적이었다. 피오글리타존으로 치료한 환자 모집단에서, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼라인 포스파타제, 및 GGT의 평균 값들이 기준선과 비교했을 때 최종 방문시 감소하였다. 피오글리타존으로 치료한 환자의 0.9 % 미만이 간 기능 검사 이상으로 미국에서 실시한 임상 시험을 중지하였다.

허가 전 임상 시험에서, 간 기능부전을 초래하는 특이체질성 약물반응의 증례는 없었다 (일반적 주의, 간에 대한작용 참조).

3) 크레아틴 포스포키나제(CPK) 수치: 임상시험에서 요구되는 실험실적 검사를 하는 동안, 크레아틴 포스포키나제 값 (CPK)의 산발적이고 일시적인 증가가 관찰되었다. 정상 상한치의(2150~11400IU/L까지의 값) 10배를 넘는 단독, 고립성 증가가 9명의 환자에서 언급되었다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 나머지 2명은 증가한 값에서 연구 약물치료를 완료하였으며, 한명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었

다. 이러한 반응과 피오글리타존요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

## 염산메트포르민

1) 29주간 염산 메트포르민을 투여한 대조 임상시험에서 약 7%의 환자에서 임상적 증상 발현 없이 이전에 정상이었던 혈청 비타민 B12치가 정상이하로 감소하였다. 이러한 감소는 B12-내인자 복합체로부터 B12의 흡수가 저해되었기 때문인데 빈혈과는 거의 관련이 없으며 메트포르민의 투여를 중단하거나 비타민 B12를 보조투여하면 신속하게 회복된다.

## 12. 기타

### 염산피오글리타존

#### 1) 발암성, 변이원성, 수정 장애

암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14 배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4 mg/kg/일 이상 (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 래트에서 발견되었다. 수컷 래트에서 관찰된 이 결과와 인체와의 연관성은 확실하지 않다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.

1년까지의 기간으로 실시한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 1800명의 환자를 포함한 비뇨세포학에 대한 전향적 평가 기간 동안, 방광 종양이 새로 생긴 증례가 확인되지 않았다.

피오글리타존이 위약 또는 글리부라이드와 비교된 두개의 3년 시험들에서, 피오글리타존을 투여 받지 않은 환자들에서 5/3679(0.14%)에 비해서 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 16/3656 (0.44%)의 방광암이 보고되었다. 방광암의 진단 시점에서 시험 약물에 노출된 지 일년미만인 환자들을 제외한 후, 피오글리타존을 투여 받은 6 증례 (0.16%) 및 위약을 투여 받은 2 증례 (0.05%)가 있었다.

염산 피오글리타존은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, 포유세포(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT)를 이용한 정방향 유전자변이시험(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 체외 세포유전학 분석, 비정기적 DNA 합성분석(unscheduled DNA synthesis assay), 체내 소핵시험등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 나타나지 않았다.

교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존을 경구용량으로 40 mg/kg까지(mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 래트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.

피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80 mg/kg까지의 경구 용량 또는 토끼에서 160 mg/kg까지의 경구용량에서 최기형성을 나타내지 않았다 (각각 mg/m<sup>2</sup>에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 17배 및 40 배). 분만 지연 및 배자독성 (착상 후 손실 증가, 발생 지연 및 태자 체중 감소의 증거와 같이)이 랫트에서 40 mg/kg/일 (mg/m<sup>2</sup>에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 10 배)이상의 경구 용량에서 관찰되었다. 랫트의 자손에서 기능적 또는 행동상의 독성은 관찰되지 않았다. 토끼에서, 160 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>에 근거한 인체 최대

경구 권장량의 약 40 배)의 경구 용량에서 배자독성이 관찰되었다. 10 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 2배) 이상의 경구 용량에서 체중 감소로 인한 출생 후 발육 지연이 임신 후기 및 수유기 동안 랫트의 자손에서 관찰되었다 .

## 2) 동물 독성

염산 피오글리타존을 경구 투여한 마우스 (100 mg/kg), 래트 (4 mg/kg 이상), 개 (3 mg/kg)에서 심장 확장이 관찰되었다 (마우스, 래트, 개에서mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 래트 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13 주간의 연구에서 8.9 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여량에서 심장 확장이 나타났으나, 32 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다.

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

첫번째 시험에서, 메트포르민을 다른 항 당뇨병 약물과 단독 혹은 복합적으로 투여한 제 2형 당뇨병 환자 328 명에게 그들의 메트포르민 요법에 덧붙여 이 약 30 mg 또는 위약을 1일 1회 무작위로 **16주 동안** 투여하였다. 다른 어떤 항 당뇨병 약물도 중지하였다. 위약과 비교했을 때, 메트포르민에 이 약을 추가한 결과, **16주에** 평균 HbA<sub>1c</sub> 를 유의하게 **0.83 %** 감소시켰고, 평균 FPG를 유의하게 **37.7 mg/dL** 감소시켰다.

두 번째 시험에서, 827 명의 환자들이 24 주동안 현재 복용 중인 메트포르민 이외에 추가적으로 30 mg 또는 45 mg의 이 약을 하루에 한번 투여 받도록 임의 배정되었다. 24 주에 HbA<sub>1c</sub> 에서, 치료전 단계로부터 평균 감소는 각각 30mg 및 45mg 용량에 대하여 0.80 % 및 1.01%이었다. FPG에서 치료전 단계로부터 평균 감소는 38.2 mg/dL 및 50.7 mg/dL이었다.

환자가 메트포르민 **용량에** 상관없이, 이 약과 메트포르민의 병용요법에 대한 치료효과가 나타났다.

## 염산메트포르민

1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암-수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(*S. typhimurim*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암-수 랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.