

경구용 혈당 강하제 하이피오 정 (피오글리타존염산염)

의 약 약 분류번호	396
당뇨병용제	

■ 원료약물 및 그 분량 : 1정 중

피오글리타존염산염(별구) 16.53mg
(피오글리타존으로 15mg)

참가제(동등물류) : 유당수화물(소·유무)

■ 성 상 : 백색 내지 흰색색의 불룩한 원형물 정제

■ 효능 · 효과

이 약은 제 2형 당뇨병 환자 (인슐린비의존형)의 혈당조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 보조치료로 사용된다. 이 약은 당뇨요법으로 사용할 수 있으며 필요에 따라서는 식사요법 및 운동요법과 함께 다른 약제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선 효과를 보지 못했을 경우에는 설폰모나리드 제제, 메트포르민, 혹은 인슐린과 함께 병용요법을 가능하게 한다. 제 2형 당뇨병환자는 이외에도 영양 상태가 필요하여 경우에 따라서는 제2형당뇨병 요구되고 운동요법도 실시하여야 한다. 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 모든 장기(뇌포만 아니나) 약물 요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요하다.

■ 용법 · 용량

이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 복용하여야 한다.

당뇨병의 관리는 각자 개인요법에 차별화 되어 실시하여야 한다. 가장 이상적인 방법은 FPG공복혈당 측정보다는 더 정확한 진단방법인 HbA1c(당화혈색소) 수치를 보아기 위해 치료의 반응을 평가하여야 한다. HbA1c는 과거 2~3개월 간의 혈당상태를 반영한다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 HbA1c의 변화를 평가하기에 적합한 기간은 (최소 3개월) 후에 하여야 한다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않는다.

• 단독요법

이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 1일 1회 15mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 치료 효과량으로 충분한 효과를 얻을 수 있는 경우에는 1일 1회 30 mg 까지 증량할 수 있다. 단독요법에 적절한 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 한다.

• 병용요법

1. 설폰모나리드(sulfonylureas) 이 약은 설폰모나리드계 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초량범위인 1일 15mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설폰모나리드계 약물은 동일한 용량범위상으로 지속적으로 투여해야 한다. 그러나 만약 환자가 저혈당경향을 보이면 설폰모나리드 투여량을 줄여야 한다.

2. 메트포르민(metformin) 이 약은 메트포르민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초량범위는 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포르민은 동일한 용량범위상으로 지속적으로 투여해야 수 있다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당증에 대해 메트포르민 투여량을 조절할 필요가 있을 것 같지는 않다.

3. 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있지만 이때 용량은 1일 1회 80mg을 투여한다. 이 약은 병용요법을 시작할 때 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당증세를 보이거나 혈당 클루스도 농도가 100mg/dL이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10%~20%까지 감량할 수 있다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절한다.

• 최대 권장용량

단일요법 또는 설폰모나리드, 메트포르민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30mg을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 신기능을 가진 환자에서는 투여량 조정 기전과도 일치한다.(약물학 및 약독학사 참조)

치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 트랜스아미나제 수치 증가/ALT 정상 상한치의 2배에 이상의 임상적 증상을 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안된다. (부작용 참조. 투장진단-간기능부전 참조)

이 약의 약성을 사하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 소변 모니터링이 권장된다. (부작용-간 참조)

■ 다른 thiazolidinedione과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 이 약을 포함한 thiazolidinedione 계열은 일부 환자에서 유희성심부전증을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중증가, 호흡곤란, 부종 포함)에 대해 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타나면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 한다.

2) 중증의 심부전증(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장단계인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다. 중증심 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
이 약은 다른 thiazolidinedione계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 또는 다른 항당뇨병약물과 병용 투여할 때 체중과 체류를 일으킬 수 있다. 체중과 체류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 따라서 심부전증의 징후나 증상이 나타나면 환자를 주의깊게 관찰해야 한다.
(5. 일반적 주의 사항에 관한 참조 참조). 심장 상태의 여부에 따라 약화되고 발생할 경우에는 이 약을 즉시 중단하여야 한다.

제 2형 당뇨병 환자 666명을 대상으로 한, 미국에서의 병용, 이중맹검, 위약조도 임상 시험에서, 인슐린이 이 약 15mg 및 30mg을 투여한 병용군과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상 시험은, 모든 계측된 당뇨병과 다음과 같이 위험분이 높은 기존의 의학적 증상(당뇨, 심장질환)을 포함하였다. 동맥성 고혈압(67.2%), 말초 신경병증(22.8%), 간성 골격질환(19.6%), 말초경(13.1%), 심근경색(8.8%), 백반 질환(6.4%), 혈당장애(4.4%), 당뇨병 및/또는 일차성당뇨병발작(3.1%), 및 골절상(2.3%). 이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 18mg의 환자 중 49.4%는 유희성 심부전으로 진단되지 않았던 치료 비교할 때, 이 약 15mg과 인슐린을 투여 받은 19.9%의 환자 중 2.9% (1.1%)과 이 약 30mg과 인슐린을 투여 받은 18.8%의 환자 중 2.8%(1.1%)이 유희성 심부전으로 진단되었다. 이 나 명의 환자를 모두 가진 골상, 골절상, 관상동맥류종양 이진 (previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 의사의 병력을 가지고 있었다. (참조. 이 약과 인슐린을 병용투여한 24주의 유희성질환 시험에서, 30mg 투여군의 0.3% (1/345명) 및 45mg 투여군의 0.9%(3/345명)가 중대한 이식반응으로 유희성 심부전을 보고하였다. 이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 유희성 심부전 증후군(유희성 폐쇄성 및/또는 특이한 신장기 화상)이 없었다.

2) 위험한 합병증 및/또는 기존에 주요한 합병증과 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 효과와 체중 변화에 대한 임상시험이 피오글리타존 또는 위약을 투여한 환자의 당뇨병과 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였다. 이 시험은 기근의 보고가 주위하였음에도 불구하고(이로인하여 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았다). 이러한 합병증에 대한 경향이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 한다.

제 2형 당뇨병 환자 및 유희성 심부전증(심부전증)이 기능장애, 전 단계에서 평균 비출혈률 30%를 가진 조실질환 있는 당뇨병 환자(심혈관계 단계에서 평균 HbA1c 8.8%)에 시 이 약(252명)과 글리벳벤라피드(266명)를 비교하기 위하여 24주 임상시험 안전성 시험이 수행되었다. 본 시험결과 중, 유희성 심부전에 대한 위험한 증상의 위험이 글리벳벤라피드를 투여 받은 환자를 중 4.7%에 비해서 이 약을 투여 받은 환자들에는 9.9%에서 보고되었다. 치료별 차이는 6 주에서 관찰되었다. 이 약과 관련된 이상 반응들은 치료전 단계에서 인슐린을 투여 받은 환자를 포함 64 세 이상이고 환자들에서 10세 미만이었다. 치료군을 사이에, 심혈관 사망에 있어서는 관찰되지 않았다.

이 약이 제 2형 당뇨병 환자 및 유희성 심부전증 (뉴욕심장학회 분류 2)에 대한 병용요법은 제 2형 당뇨병 환자 및 유희성 심부전증에 있어서는, 이 약, 동맥 질환이 필요없다면 용량을 제 2형 당뇨병 또는 유희성 심부전증 환자의 의학적 징후 및 증상대에 대한 신중한 모니터링을 동반한 주 개월의 치료에 사용될 수 있다. (참조 참조)

이 대혈관 효과에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROACTIVE)
이 대혈관 효과에 대한 제 2형 당뇨병과 함께 기존에 대혈관 효과가 있는 5238명의 환자들에서 이 약 15mg을 투여한 1일 1회 45mg과 12주제 제정적(once-in-tration)이 투여하거나, 또는 이 약을 피오글리타존을 투여하였다(이식 반향 없음). 중대한 심부전증, 나년 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자(2.9%, 140명)에서 위약 투여군 환자(1.1%, 108명)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전증의 보고에 이 약 사망의 발생률은 이 약 투여군 환자에서 1.5%였다. 위약 투여군 환자에서 1.4%(37명)였다. 비요법성 심부전 이 약과 인슐린을 병용한 환자에서 있어서 중대한 심부전증의 발생률은 6.3%(454/694명)로, 위약에서는 5.2%(473/696명)였다.

이 약과 설폰모나리드(아를 투여한 환자)에 있어서 중대한 심부전증의 발생률은 5.8%(94명/1624명)였다. 위약에서는 4.4%(71명/1628명)였다.
6) 병발질환이 있는경우에 이 약을 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 일 지체에 대한 위험, 대량 및 혈당 조절의 위험성을 고려하여야 한다.
7) 치료 중 육안적 혈변, 또는 대변에 검은색이나 적색노와 같은 기타 증상의 징후가 발생되거나 증가되는 경우, 이러한 증상은 병발염에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록, 환자에게 지시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말라

1) 이 약이나 이 약의 성분에 대해 과민성 이력한 환자

2) 중증의 부신전증 또는 심부전 병력 환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장단계인 환자)

3) 활동성 망막질환 환자

4) 간장애 환자

5) 중증 신장애 환자

6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제형 당뇨병 환자

7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자

8) 정제에서 이 약 유무를 함유하고 있으므로 갑각류소 불내성, Lapp 유전자변태소 결핍증 또는 피오글리타존-갈락토소 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자 (유용 유제제제 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용투여되는 환자

2) 폐경전 여성

3) 부종이 있는 환자

4) 심장병증

5) 약물상호작용 및 시판용 조제

제 2형 당뇨병 환자에 있는 8500명이 넘는 환자들에 무작위 배정, 이중맹검, 비교 임상시험에서 이 약은 설폰모나리드, 메트포르민, 인슐린과 병용하여 제 2형 당뇨병이 있는 2605명의 과잉환자를 대상으로 포함되었다. 6,000명이 넘는 환자들이 개별 임상 투여를 받았고, 4,500명이 넘는 환자는 1년 이상 투여를 받았고, 3,000명이 넘는 환자들이 제 2형 당뇨병이 있는 환자 투여되었다.

이 약 7.5 mg, 15 mg, 30 mg 또는 45 mg을 1일 1회 단독 투여한 위약대조 임상시험에서 보고된 이상 반응의 전체적인 발생률의 위험이 1% 이내 이었다.

[표1] 이 약을 단독 투여한 위약대조 임상시험 :

이 약 투여 환자에서 5 % 이상의 빈도로 보고된 이상 반응

(빈도 %)	위약 (placebo) 255명	피오글리타존 임상시험 666명
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부위감염	4.6	6.3
근통	2.7	5.4
치아질환	2.3	5.3
상부원 인화	2.1	5.1
인두염	0.8	5.1

이 약은 단독요법 투여 군과 설폰모나리드, 메트포르민, 인슐린과의 병용 요법 투여 군에서 대부분의 임상적 이상반응에 대한 발생빈도가 유사하였다. 인슐린 단독투여와 비교하였을 때, 이 약과 인슐린을 투여한 환자들에서 부종의 발생이 증가하였다. 이 약과 인슐린을 병용한 임상시험 (370명)에서, 이 약과 인슐린을 투여한 10명의 환자들에 초음파관측을 나타냈고, 또한 치료 기간 동안, 이 시험에서 체중 변화 도는 부종을 나타냈다. 이 10명의 환자들 중 7명이 이러한 증상을 치료하기 위하여 이노제를 투여 받았다. 이것은 인슐린 투여된 군에서는 보고되지 않았다. 과당증과 이외의 이노제 병을 때에도 임상시험을 포함한 발생률이 위약 (2.8 %)이나 이 약 (3.3 %)을 투여한 환자들에서 유사하였다. 설폰모나리드나 인슐린과의 병용 요법 동안, 중증~중등도의 저혈당증이 보고되었다. (5 일반적 주의 사항 참조)
(참조)

미국에서 실시된 이중맹검 임상시험, 병행 이 약과 설폰모나리드, 메트포르민 또는 인슐린을 병용 투여한 환자들의 2% 이 약에 투여되었다.

단독 요법 연구에서, 위약-투여 환자들의 12%에서 부종이 보고된 반면, 이 약 투여 환자들의 4.8 %에서 부종이 보고되었다. 병용 요법 연구에서, 설폰모나리드(아를 단독 투여한 환자)의 21 %에서 부종이 보고된 반면, 이 약과 설폰모나리드(아를 병용 투여한 환자)들의 7.2 %에서 부종이 보고되었다. 메트포르민과의 병용 요법 연구에서, 메트포르민을 단독 투여한 환자들(25 %에서 부종이 보고된 반면, 병용 투여한 환자들의 6.0 %에서 부종이 보고되었다. 인슐린과의 병용 요법 연구에서, 인슐린을 단독 투여한 환자들의 7.0 %에서 부종이 보고된 반면, 병용 투여한 환자들의 15.3 %에서 부종이 보고되었다.

(5 일반적 주의 사항 참조)

(참조) 이 약의 병용요법에 대한 6 주간의 임상시험에서, 유희성 심부전이 인슐린 단독요법에서와 비교하여 1% 미만, 병용 요법 (7.7%)에서 더 많았은 것으로 나타났다.

(참조) 이 약의 병용요법에 대한 다른 작용 참조)

근독증, 근화약, 크레아틴 키나제(CK)에 의한 포스파크리아제(CK)의 증가, 혈중 또는 높은 미오글로빈의 증가(발현되는 미소혈 소변에는 혈당근독증에 이 발생할 수 있다. 이런 경우, 이 약의 사용을 중단하고 적절한 수치를 회복할 때까지 한다.

대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROACTIVE)
PROACTIVE는 제 2형 당뇨병과 함께 기존에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 이 약 15mg을 투여한 1일 1회 45mg과 12주제의 제정적(once-in-tration)이 투여하거나, 또는 위약(2633명)을 투여하였다. 거의 모든 피합질환 이(95%) 시험기간에 약물을 투여하고 있었다(내년, 차년도, 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제, 인슐린요법으로 차년도(ACE) 억제제, 체중 관리, 차년도, 인슐린(whites), 10세 이하, 아시아인, 스타틴, 피아제틴). 환자들의 평균 연령은 68세였고, 평균 당뇨 유병 기간은 9.55이었다. 평균 당화혈색소(HbA1c)는 8.1%였다. 평균 추적 관찰 기간은 34.5 개월이었다. 이 시험의 1차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 있는 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 이 약 및 대혈관 합병증 위험에 미치는 이 약의 영향을 조사하는 것이었다. 1차 주요성 변수는 심혈관계 복합 1차 변수에서 모든 사례(모든 치료조도 발현될 때까지 걸린 시간)(이노제 1도 2점)과 이러한 복합 1차 변수 내에서 최초의 3번 발현에 있어서 이 약과 위약 군에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이 약 군에서 사망 또는 총 대혈관 증가는 증가하지 않았다.

[표2]심혈관계 복합 평가변수 내에서 각 변수에 대한 최초 사례 및 전체 사례의 발생빈도

	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 혈인의 사망	122	186	110	177
비지혈적 심근경색증	118	157	105	131
뇌졸중	96	119	76	92
관상 전심 동맥 중후군	63	78	42	65
심혈관 중재술	101	240	101	195
다리의 주요 혈단술	15	28	9	28
다리 혈관 재건술	57	92	71	115

이 약의 시판용 주 조사에서 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반변성의 새로운 발현 또는 악화(가 보고되었다. (5 일반적 주의 사항 참조)

방광암 : 752건의 발한 임상 시험을 실시한 결과 5년 켈트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 크로미타존을 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상 시험 22에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3665명 중 16명(0.44%)에서 방광암이 보고되었다.

방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자들 제외할 결과, 이 약의 경우 62%(0.16%), 위약의 경우 22%(0.06 %)으로 나타났다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 이 약과 위약에 대한 비교할 수 없었다.

임상시험에서의 영향
— 혈액학 : 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상 시험에 걸쳐 이 약 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2% ~ 4% 만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적요로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하였고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변화는 이 약 투여와 관련있는 혈청 용적증 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 유한한 어떠한 혈청학적 임상 효과도 관찰되지 않았다.
— 혈청 트랜스아미나제 수치 : 미국에서 실시된 모든 임상시험에서 이 약 투여군(4,700명 중 146명(3.1%))이 ALT가 정상 상한치의 3배 이상이었다. 추적 follow-up value)을 가진 모든 환자에서 ALT의 상승이 기억적이지 않다. 이 약으로 치료한 환자 모집단에 있어, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼라인 포스파티라제(ALP), 및 GGT(Glutaral Glutamy Transferrase)의 평균 값들이 기준치에 비교했을 때 최종 병행치 감소하였다. 이 약으로 치료한 환자들의 0.9% 미만이 기준치 이상으로 이 약에서 미국에서 실시된 임상시험을 중지하였다. 허가 전 임상시험에서, 간 기능부전을 초래하는 특이체질성 약물발현증의 증가는 없었다. (5 일반적 주의 사항에 대한 참조 참조)
— 크레아틴 인산포스파티라제(CPK) 수치 : 임상시험에서 요구되는 심혈관계 검사들은 동안 CPK 값의 상승이 거의 일치적인 경향이 관찰되었다. 정상 상한치(2650~11400 IU/L까지)의 10 배를 넘는 단독, 고량증 환자 9명의 환자에게 나타났다. 이들 환자 중 6명은 이 약 투여를 계속하였고, 나머지 2명은 중대한 환자에 연구 약탈지음을 종료하였으며, 나머지 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중지하였다. 이러한 증가는 본래는 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 반응과 이 약 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

2) 국내 시판용 조제

1) 국내에서 제제사를 위하여 13.45mg을 대상으로 실시한 시판용 시약성조제결과 유희성질환의 발현율은 0.1만건에서 0.34만건(1/28073~1/34544, 445건)으로 보고되었고, 이 약 심혈관계 유해사례는 1.37%(184/13,454명)였다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 약물유형발현율은 1.58%(212명/13,454명), 2367건으로 시판되었고, 부종 0.54%(739/13,454명, 742건), 체중증가 0.46%(627/13,454명, 622건), 저혈당증 0.13%(178/13,454명, 172건), 체중증가 0.07%(99/13,454명, 99건), 상기도감염 0.03%(43/13,454명, 42건), 혈당증가 0.04%(69/13,454명, 62건), ALT/AST 상승 0.03%(48/13,454명), 식욕부진 0.01% 부종, 두통 0.02%(33/13,454명, 32건), 기침통증, 머리통, 소화, 소화불량, 오심/구토가, 복통, 명치통증, 저산증, 0.0%(2/13,454명, 2건), 가슴통증, 떨림, 모든 위양자 질환, 복통, 명치통증, 저산증, 팔, 근육경직, 머리통, 모든 근육경직, 간질원, 소화, 두드러기, 간, 관통증, 무릎마사, 팔 힘없음증, 뎅백노, 크레아티닌혈증증상, 발한, 불면증, 졸림, 단순히페르세, 시각소실, 고혈압, 심장기능저하증, 두근거림, 비호증, 상기도감염, 신장기능저하, 상기도감염, 각 12건으로 나타났다. 이 중 중대한 약물유형발현은, 뇌졸중, 저혈당증, 무릎마사, 비호증증상 각 2.0%(187/13,454명, 171건)였다. 1년 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유형발현은 0.4%(55명/13,454명, 63건)으로 이치들은 0.07%(9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위양 부종 0.02%(3명/13,454명, 32건), 가슴통증, 피로, 소화, 소화불량, 오심, 기타 기러움, 떨림 0.0%(2명/13,454명, 2건), 가슴통증, 위양자 질환, 명치통증, 복부병증, 저산증, 모든 근육경직, 머리통, 간질원, 소화, 두드러기, 간, 관통증, 무릎마사, 팔 힘없음증, 뎅백노, 크레아티닌 혈중증상, 발한, 불면증, 졸림, 단순히페르세, 시각소실, 고혈압, 기침상기능저하, 두근거림, 비호증, 상기도감염, 신장기능저하, 복통, 심장기능저하, 상기도감염, 각 1건 보고되었다 (이상사발생 빈도).
2) 제이콜리타존은 제 2형 당뇨병의 심혈관계 위험과 관련없는 본고 결과, 전향적 13,454명 임상시험에 동반질환 (뇌졸중 장애 포함)이 있는 환자는 3,224명(23.96%)이었으며, 심혈관계 동반질환이 없는 환자는 10,230명(76.04%)이었다. 심혈관계 유해사례, 부종의 발현율이 심혈관계 동반질환이 있는 환자에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(333 건)

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

③ 신장 기능 저하에서의 발현율(19.30%,19.98%)은 신장장애)는 있는, 환자에서의 발현율 (2.68%, 368/13,368명)보다 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.0001, odds ratio=4.78).
④ 간장애 환자에서의 발현율(8.33%,23/276명)은 간장애)는 있는 환자에서의 발현율 (2.69%, 354/13,178명)보다 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.0001, odds ratio=1.79).

5. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항당뇨병 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제 1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증으로 치료적으로 사용하면 안 된다. 또한, 인슐린 전혈당이 수증되는데 환자에 한하여 투여 한다. 인슐린 저항성 기준은 신체질량지수(BMI) 24.0kg/m² 이하 인슐린 분비상태가 공복시 혈당 수치를 5mg/dl 이하로 유지한다. 2) 방광암과 연관있는 발한성 시험을 실시한 결과 5년 켈트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 크로미타존을 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상 시험 22에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3665명 중 16명(0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자들 제외할 결과, 이 약의 경우 62%(0.16%), 위약의 경우 22%(0.06 %)으로 나타났다.

현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 이 약에 노출되지 않은 피합질환에 비해 이 약에 노출된 피합질환에 대한 사망률 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(4-R 12.9% (CI 0.9 ~ 1.5)). 이 약에 노출되지 않은 경우는 비교하여, 12개월 이상의 이 약 치료에 대한 노출은 위험 증가4-R 14.96 % (CI 0.9 ~ 2.1)와 관련이 있었고, 이 약을 24개월 이상 사용했거나 통계학적 유약성에 도달하였(4-R 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 동일하다. (10,000명당 약 72)이 약을 복용하지 않은 경우에서 10,000명당 약 102)이 약을 복용한 경우으로 증가. 피오글리타존이 방광암에 대한 중앙 추적관찰지(이치) 분석을 결정하기에는 자료가 부족하다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안되며, 이 약을 방광암의 기가역)에는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 일 지체에 대한 일리지) 있는 위험 대량 혈당 조절의 위험성을 고려하여야 한다.

3) 저혈당증 : 이 약은 인슐린이나 경구혈당강하제와 병용투여 받는 환자는 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로, 병용 약물의 투여량을 감량할 필요가 있을 수 있다.
4) 심혈관계 : 부류심장학적 분류 3, 4 심장단계인 환자들을 배제한 경우의 위약대조 임상 시험에서, 이 약을 단독요법으로 시작하거나 설폰모나리드 또는 메트포르민과 병용 투여한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, 용적학(liquid volume expansion)과 연관된 중대한 심장 이상반응의 발생률이 증가하지 않았다. 인슐린 병용 연구에서, 이 약을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 가진 환자들 중 소수가 유희성 심부전으로 진단되었다. (참조 참조). 이 약은 임상 시험에서 부류심장학적 분류 3, 4 심장단계인 환자들에 대해 연구되지 않았으며 치료 적응증으로 하지 않는다.
5) 약의 안전성 조사에서, 이전에 심장 질환이 있었고도 일리전 환자 및 일리지) 않은 환자 모두에서 유희성 심부전증의 증가가 보고되었다.

6) 부종 : 이 약은 부종이 있는 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 미국의 모든 임상 시험에서 위약-투여 환자들에서 이 약을 투여한 환자들에서 부종이 더 빈번하게 보고되었다. (4 임상시험을 참조)
7) 시판용 조제에서 시판용 시약이나 약제가 부족하였다. 이 약을 포함한 차이콜리타존계 약물들은 체액 저류할 수있을 수 있다. 8) 또한, 인슐린 병용 투여를 악화시키거나 발한시 수 있으므로, 심부전증의 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안되어야 하며, 환자들의 심부전 위험 및 증상에 대해 모니터링해야한다. (1. 경고 및 2. 일반적 주의 사항 참조)
9) 체중 : 체중 증가는 체중 증가가 나타났고 (표 2 참조). 체중 증가의 기전이 명확화하지만 아마도 체액저류 및 지방 축적을 복합적으로 포함할 수 있다. 일부의 경우, 체중 증가는 심부전의 증상일 수 있으므로 체중을 모니터링 모니터링 하여야 한다. 식이 조절 및 담요 치료의 한 방법으로써, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록, 교육해야 한다.

[표 4] 이 약에 대한 이중맹검 임상 시험 22 동안 기준선으로부터의 체중 변화 (kg)

		위약	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
		중간치 (25 / 75% percentile)	중간치 (25 / 75% percentile)	중간치 (25 / 75% percentile)	중간치 (25 / 75% percentile)
단독 요법		-1.4 (-2.7/0.0) 2569	0.9 (-0.5/3.4) 799	1.0 (-0.9/3.4) 1889	2.6 (0.2/5.4) 799
병용 요법	설폰모나리드 (Sulfonylurea)	-0.5 (-1.9/0.7) 1879	0.2 (0.2/2.2) 329	3.1 (1.7/4.3) 526	4.1 (1.8/7.3) 339
	메트포르민 (Metformin)	-1.4 (-3.2/3.3) 1609	미측됨	0.9 (-3.3/3.2) 5679	1.8 (-0.9/5.0) 4079
	인슐린 (Insulin)	0.2 (-1.4/1.4) 1829	2.3 (0.5/3.3) 1909	3.3 (0.9/3.3) 5229	4.1 (1.4/6.8) 3399

주: 16 지니 26주의 시험 기간

7) 배관: 다른 차이콜리타존계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경전 무배관 여성들에게 배관을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자 들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들 에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 않았다.
8) 간에 대한 작용: 전체적으로 시판 전 임상 연구에서, 4,500명 이상의 피합환자 에 대하여 이 약이 투여 되었다. 미국의 임상연구에서, 4,700명 이상의 제2형 당뇨병 환자에게 이 약을 투여하였다. 이러한 임상 연구에서 약물-유발성 간독성이나 ALT 지의 증가에 대한 증거가 없었다. 다른 위약에서의 시판 전 위약대조 임상시험 기간 동안, 이 약 투여군(15,569명 중 4명(0.26 %)과 위약 투여군(793명 중 2명(0.25 %)의 ALT지) 정상 상한치의 3배 이상이다.)과 이 약을 투여한 환자에서 ALT의 증가는 가역적이었다. 이 약의 유희와 명확히 관련되지 않는 3명.

이 약에 대한 안전성 조사에서, 간장애 증상 상한치의 3배 이상에 달하는 간 효소의 보고가 있었다.

