PET346I02-00

엑토린메트정15/850밀리그램 (피오글리타존, 메트포르민염산염)

전 문 의 약 품
분류번호:03960

Pioglitazone Hydrochloride · Metformin Hydrochloride

■ **원료약품 및 분량:** 1정 중
· 유효성분:
피오글리타존염산염(피오글리타존으로서 15mg)(별규)-16.53mg
메트포르민염산염(BP)-850.0mg
· 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소,우유)
· 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 탭쉴드흰색(11W923), 히드록시프로필셀룰로오스

■ **성상:** 흰색 내지 회백색의 장방형 필름코팅정

■ 효능·효과

이 약은 피오글리타존과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

■ 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 기존투여용량으로 시작할 수 있다.
   이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로 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 최대용량까지 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.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

1) 유산산증

유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 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, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/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.

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.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 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(〈7.35), 젖산농도와 메트포르민의 혈중 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 메트포르민의 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 육체활동 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 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

피오글리타존염산염

1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리디딘디온계 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 관리되어 야 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 티아졸리디딘디온계 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 중단이나 용량 감소가 고려되어야 한다.
   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 일과성허혈발작 (4.1%), 및 울혈성 심부전 (2.3%).
   이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 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 30mg와 인슐린을 투여받은 345명의 환자 중 1명(0.3%), 피오글리타존 45mg와 인슐린을 투여받은 345명의 환자 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 % 미만의 박출계수 (치료 전 단계에서 평균 박출계수 30%)를 가진 조절되지 않는 당뇨병 환자들 (치료전 단계에서 평균 당화혈색소(HbA1C) 8.8%)을 대상으로 피오글리타존(n=262)과 글리부라이드(n=256)를 비교하기 위해서 24주 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 64세 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.
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 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 발생율은 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.
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. 다음환자에는 투여하지 말 것

1) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA)분류3,4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다.
2) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 〈45ml/min 또는 사구체 여과율 〈45ml/min/$1.73m^2$). 심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
3) 활동성 방광암 환자
4) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
5) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예: 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
6) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
7) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료 한다.]
8) 당뇨병성 전혼수
9) 중증감염증, 중증외상성전신장애환자, 수술전후
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
11) 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 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
12) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

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

[피오글리타존염산염/메트포르민염산염]

PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2605명의 환자를 포함하여, 8500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받았다. 이들 임상시험에서 6000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았다.

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%, 병용요법군15.5%), 설사 (위약군6.3%, 병용요법군4.8%), 복합 부종/ 말초부종 (위약군2.5%, 병용요법군 6.0%) 그리고 두통 (위약군1.9%, 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)
요로감염	24(5.8)	22(5.3)
부비동염	18(4.4)	21(5.0)
어지러움	22(5.4)	20(4.8)
하지부종	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 빈혈이 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 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5238명이 표준 요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군(N=2605), 피오글리타존을 1일 용량 45mg까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(N=2633)에 무작위 배정되었다. 거의 모든 환자들(95%)이 심혈관계 약물(베타 차단제, ACE 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼륨 채널 차단제, 질산염 제제, 이뇨제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 HbA1C는 8.1%였다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었다.

이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(MI)을 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 윗부분의 주요 하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다. 피오글리타존을 투여 받은 피험자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 총 572명(21.7%)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p=0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였다.

이러한 복합 변수 중 최초 사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표2와 같다.

표 2. PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2633 명		피오글리타존 2605 명	
	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n
모든 사례	572(21.7)	900	514(19.7)	803
모든 원인에 의한 사망	122(4.6)	186	110(4.2)	177
비치명적 심근 경색	18(4.5)	157	105(4.0)	131
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)	92
급성 관상 동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)	65
심혈관 중재술 (CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)	195
다리 대절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리 혈관 재건술	57(2.2)	92	71(2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percutaneous intervention)

[임상검사치에의 영향]

- 피오글리타존염산염

1) 혈액학: 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 피오글리타존에 의한 헤모글로빈 및 헤마토크리트 수치 감소는 용량과 관련되어 있는 것으로 보인다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 위약을 투여 받은 환자의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1% ~ +1%인 것에 비하여, 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 관련있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않다.
2) 혈청 트란스아미나제 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 혈청 크레아틴 포스포키나아제(CPK)를 임상시험 계획서에 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CPK 단독 상승이 피오글리타존을 투여 받은 피험자 9명(0.2%)에서(수치= 2150~11400 IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여받은 피험자에서는 관찰되지 않았다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CPK 상승이 발견되었으며, 한명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 반응과 피오글리타존 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

- 메트포르민염산염

1) 29주간 염산 메트포르민을 투여한 대조 임상
   시험에서 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.

[피오글리타존염산염 시판 후 경험]

피오글리타존의 시판 후 사용 기간 동안 다음 이상 반응들이 확인되었다. 이들 이상 반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 해당 이상 반응의 발생률을 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

· 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반 부종의 발병 또는 악화
· 치명적 및 비-치명적인 간부전

피오글리타존을 투여 받은, 이전에 심장 질환의 병력이 있거나 없는 환자 모두 및 인슐린을 병용 투여하거나 하지 않은 환자 모두에서 울혈성 심부전에 대한 시판 후 보고가 보고되었다.

시판 후 경험에서, 임상시험에서 일반적으로 관찰된 정도를 초과하여 비정상적으로 빠른 체중 증가에 대한 보고가 있었다. 이러한 체중 증가를 경험한 환자들은 과도한 부종 및 울혈성 심부전과 같은 체액 축적 및 용적 관련 사례에 대하여 평가되어야 한다.

[피오글리타존염산염/메트포르민염산염 국내 시판 후 조사 결과]

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 638명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.49%(35/638명, 총 42건)로 보고되었다.
이 중 중대한 유해사례의 발현율은 0.31%(2/638명, 2건)로 '혈당이상', '위장염' 각 0.16%(1/638명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례는 없었다.
예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.13%(20/638명, 총 23건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 '소화불량' 0.47%(3/638명, 3건), '불면증' 0.31%(2/638명, 2건), '구강건조', '변비', '복부팽만', '혈당이상', '관절통' 각 0.16%(1/638명, 1건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.94%(6/638명, 총 7건)로 '소화불량', '변비', '복부팽만', '위식도역류질환', '위창자내공기참', '혈중 크레아티닌 증가', '혈중요소증가' 각 0.16%(1/638명, 1건)이 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 정신질환: 불면증
· 위장관계 장애: 소화불량

5. 일반적주의

1) 피오글리타존은 인슐린의 존재 하에서만 혈당강하 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 된다.
2) 방광암: 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫드에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상 시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 2633명 중 5명(0.19%)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 2605명 중 14명(0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.23%), 위약의 경우 2건(0.08%)으로 나타났다.
   임상시험 완료 후 10년간 피오글리타존에 노출된 환자를 관찰하였다. 임상시험과 추적관찰 기간을 포함한 13년간 피오글리타존 처방 환자와 위약 처방 환자 사이 방광암 발병에 차이가 없었 다.(HR=1.00; [95% CI 0.59-1.72])
   피오글리타존에 노출된 환자에서 방광암 위험성에 대한 결과는 연구에 따라 다르게 나타났다.
   10년간의 전향적 코호트 시험에서, 피오글리타존에 노출 되지 않은 피험자들에 비해 피오글리타존에 노출된 피험자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(HR 1.60 [95% CI 0.89-1.26]). 후향적 코호트 시험에서, 피오글리타존과 방광암 사이 통계적 유의성이 있었다(HR: 1.63; [95% CI: 1.22-2.19]). 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 (10,000명당 약 7건[피오글리타존을 복용하지 않은 경우]에서 10,000명당 약 10건[피오글리타존을 복용한 경우]으로 증가).
   피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 아닌지를 결정하기에는 관찰 결과가 일치하지 않고 방광암 위험성을 확인할 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.
3) 저혈당증: 인슐린 또는 다른 항 당뇨병 약물(특히 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제)와 피오글리타존을 병용 투여 받는 환자들은 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로, 저혈당 위험을 줄이기 위해 병용 투여되는 항당뇨병 약물의 용량 감소가 필요할 수 있다.
4) 심혈관계: 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류3, 4 의 심장상태를 가진 환자들을 배제한 미국의 위약-비교 임상 시험에서, 피오글리타존을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, 체액량 증가와 연관된 중대한 심장 이상 반응의 발생률이 증가하지 않았다.
   인슐린 병용 연구에서, 피오글리타존을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 울혈성 심부전으로 전개되었다 (경고 참조). 피오글리타존은 임상 시험에서뉴욕심장학회 (NYHA) 분류3, 4 의 심장상태를 가진 환자들에 대하여 연구되지 않았다. 이 약은 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류3, 4의 심장상태를 가진 환자들을 치료 적응증으로 하지 않는다.
   피오글리타존의 시판후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성 심부전의 증례가 보고되었다.
5) 부종: 미국에서 실시된 모든 피오글리타존 임상시험에서, 위약-투여 환자들보다 피오글리타존을 투여한 환자들에게서 부종이 더 빈번하게 보고되었고, 용량과 관련이 있는 것으로 나타났다(이상반응항 참조). 시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었다. 부종이 있는 환자들의 경우 이 약을 주의하여 사용하여야 한다. 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 울혈성심부전을 일으키거나, 악화시킬수 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).
6) 체중 증가: 피오글리타존을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으나, 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다.
   16-26주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16-24주 병용요법 임상시험, 그리고 PROactive 임상시험에서의 피오글리타존과 위약에 대한 체중 변화는 표1 및 2와 같다.

표 1. 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)

		대조군 (위약)	피오글리타존 15mg	피오글리타존 30mg	피오글리타존 45mg
		중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
단독요법 (16-26주)		-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 (16-24주)	설포닐우레아	-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	-1.4 (-3.2/0.3) N=160	N/A	-0.9 (-1.3/3.2) N=567	1.8 (-0.9/5.0) N=407
	인슐린	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

표 2: PROactive 임상시험에서 이중 눈가림 치료 기간 동안 피오글리타존을 투여 받은 피험자 vs 위약을 투여 받은 피험자에서의 체중 변화 중앙값

	위약	피오글리타존
	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
최종 방문 시 기저치로부터의 체중 변화 (kg)	-0.5 (-3.3, 2.0) N=2581	+3.6 (0.0, 7.5) N=2560

단: 피오글리타존 및 위약 모두에 대한 노출 기간 중앙값은 2.7년이었다.

7) 배란: 다른 티아졸리딘디온계 약물과 마찬가지로, 이 약 요법이 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.
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 투여해서는안된다. 모든 환자에 대하여 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적인 간 효소 수치 모니터링이 권장된다.
   피오글리타존을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전에 대한 시판 후 보고가 있었으나, 이러한 보고들은 인과 관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았다. 피오글리타존에 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 피오글리타존으로의 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 피오글리타존 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, 피오글리타존 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 피오글리타존 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 피오글리타존 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 피오글리타존으로 치료 할 수 있다.
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, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종이 개선되었다. 당뇨병 환자 들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 안과 검사를 받아야 한다. 어떤 종류든 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 기저 약물 또는 기타 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사의 진료를 받아야 한다.
10) 골절
    PROactive시험에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자가 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존(N= 2605), 피오글리타존 용량을 1일 45mg까지 강제 적정 또는 위약(N=2633)군에 무작위 배정되었다.
    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. 시판 후 조사 결과, 남성과 여성 모두에게 골절이 보고되었다. 피오글리타존으로 장기간 치료받는 환자들에게 골절 위험을 고려해야 하고, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.
11) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 된다.
    이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율 〈45ml/min 또는 사구체 여과율 〈45ml/min/$1.73m^2$)인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
12) 신기능에 영향을 미치거나 메트포르민의 소실에 영향을 미칠 수 있는 약물의 병용투여: 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 초래할 수 있거나 신 세뇨관 분비에 의해서 소실되는 양이온성 약물과 같이 메트포르민의 소실을 저해할 수 있는 약물의 병용 투여는 신중해야 한다.
    메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
    - OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
    - OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
    - OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
    - OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
    따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수있다.
    또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 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: 원인이 무엇이든 그로 인한 심혈관계 허탈(쇽), 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 메트포르민이 미치는 영향을 증대시키는 것으로 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$_{12}$치: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B$_{12}$ 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B$_{12}$-내부인자 복합체로부터 B$_{12}$흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B$_{12}$를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B$_{12}$나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B$_{12}$값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B$_{12}$측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
18) 조절되던 당뇨환자의 변화: 이전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 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 메트포르민을 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 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B$_{12}$결핍은 배제해야 한다.
25) 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.
26) 대혈관 합병증: 이 약 또는 다른 어떠한 항당뇨병 약물에 대해서도 대혈관 위험 감소에 대한 결정적 근거를 확립하는 임상 시험은 없다.

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.

피오글리타존염산염

1) 강력한 CYP2C8 저해제
   CYP2C8 저해제(예, 겜피브로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 겜피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있다.
2) CYP2C8 유도제
   CYP2C8 유도제(예, 리팜핀)은 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감소시킨다. 따라서 피오글리타존으로 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료법을 변경할 필요가 있을 수 있다.
3) 약물-약물 상호작용

표 1: 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향

피오글리타존 투여 용량(mg)*	병용 투여된 약물				
	약물명 및 투여 용량	AUC 변화†		C$_{max}$변화†	
45 mg (N = 12)	와파린				
	매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치 = 35 ± 5%	R-와파린	↓ 3%	R-와파린	↓ 2%
		S-와파린	↓ 1%	S-와파린	↑ 1%
45 mg (N = 12)	디곡신				
	1일 2회 0.200mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250mg 투여(유지 용량, 7일)	↑ 15%		↑ 17%	
21일 동안 1일 45 mg 투여 (N = 35)	경구용 피임약				
	21일 동안 [에치닐 에스트라디올(EE) 0.035mg + 노르에친드론(NE) 1mg] 투여	EE	↓ 11%	EE	↓ 13%
		NE	↑ 3%	NE	↓ 7%
45 mg (N = 23)	펙소페나딘				
	7일 동안 1일 2회 60mg 투여	↑ 30%		↑ 37%	
45 mg (N = 14)	글리피지드				
	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓ 3%		↓ 8%	
8일 동안 1일 1회 45 mg 투여(N = 16)	메트포르민				
	8일째에 1000mg 단회 투여	↓ 3%		↓ 5%	
45 mg (N = 21)	미다졸람				
	15일째에 7.5mg 단회 투여	↓ 26%		↓ 26%	
45 mg (N = 24)	라니티딘				
	7일 동안 1일 2회 150mg 투여	↑ 1%		↓ 1%	
4일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (N = 24)	니페디핀 서방형				
	4일 동안 1일 1회 30mg 투여	↓ 13%		↓ 17%	
45 mg (N = 25)	아토르바스타틴 칼슘				
	7일 동안 1일 1회 80mg 투여	↓ 14%		↓ 23%	
45 mg (N = 22)	테오필린				
	7일 동안 1일 2회 400mg 투여	↑ 2%		↑ 5%	

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여
† % 변화(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우= 0%); ↑ 및 ↓ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

표 2: 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향

병용 투여된 약물 및 투여 용량	피오글리타존		
	투여 용법 (mg)*	AUC 변화†	C$_{max}$ 변화†
겜피브로질 600mg 1일 2회, 2일간 투여 (N=12)	30mg 단회 투여	↑ 3.4배‡	↑ 6%
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=28)	45mg	↑ 34%	↑ 14%
리팜핀 600mg 1일 1회, 5일간 투여 (N=10)	30mg 단회 투여	↓ 54%	↓ 5%
펙소페나딘 60mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=23)	45mg	↑ 1%	0%
라니티딘 150mg 1일 2회, 4일간 투여 (N=23)	45mg	↓ 13%	↓ 16%
니페디핀 서방형 30mg 1일 1회, 7일간 투여 (N=23)	45mg	↑ 5%	↑ 4%
아토르바스타틴 칼슘 80mg 1일 1회, 7일간 투여 (N=24)	45mg	↓ 24%	↓ 31%
테오필린 400mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=22)	45mg	↓ 4%	↓ 2%

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
† 평균비(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 1배); % 변화(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 0%); ↑ 및 ↓ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존의 반감기는 겜피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었다.

메트포르민염산염

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, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
   - 공복 또는 영양실조 - 간장애
   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 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.
4) 글리부라이드: 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 C$_{max}$가 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.
5) 푸로세미드: 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C$_{max}$를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C$_{max}$와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
6) 니페디핀: 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 C$_{max}$와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T$_{max}$와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 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 메트포르민과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 메트포르민 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
8) 기타: 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.
   메트포르민이 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 임신기간동안 투여해서는 안된다.
   임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없었다. 이 약에 대하여 수행된 동물실험은 없다.
2) 수유부에 대한 투여
   이 약으로 수행된 시험은 없다. 피오글리타존과 메트포르민은 각각의 성분으로 시행된 연구에서 수유 랫드에서 유즙으로 분비된다. 피오글리타존 및/또는 메트포르민이 사람의 유즙으로 분비되는 지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 사람의 유즙으로 배설되므로, 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다. 만약 이 약을 중단했으나 식이 요법만으로는 혈당이 적절히 조절되지 않는 경우에는 인슐린 요법을 고려하여야 한다.

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.

피오글리타존염산염

16-26주 이중 눈가림, 위약대조, 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 환자 총 92명(15.2%)이 65세 이상이었고, 2명(0.3%)이 75세 이상이었다. 설포닐우레아에 병용 투여한 16-24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 201명(18.7%)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.8%)이 75세 이상이었다. 메트포르민에 병용 투여한 16-24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 155명(15.5%)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.9%)이 75세 이상이었다. 인슐린에 병용 투여한 16-24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 272명(25.4%)의 환자가 65세 이상이었고, 22명(2.1%)이 75세 이상이었다.

PROactive 임상시험에서는 피오글리타존을 투여 받은 1068명 (41.0 %)의 환자가 65세 이상이었고, 42명(1.6%)이 75세 이상이었다.

피오글리타존에 대한 약동학 시험에서 노인 환자와 젊은 환자 간에 약동학 변수 면에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 75세 이상 환자에 대한 표본 수가 작아 결론이 제한되긴 하지만, 이러한 임상 경험에서 노인 환자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성 면에서의 차이는 확인되지 않았다.

메트포르민염산염

고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 메트포르민의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 신기능 감소와 관련이 있으므로, 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

피오글리타존염산염

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

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

메트포르민염산염

50g을 초과하는 용량을 섭취한 사례를 포함하는 메트포르민 염삼염에 대한 과량 투여가 발생하였다. 전체 사례의 약 10%에서 저혈당이 보고되었으나 메트포르민 염산염과의 인과관계는 확립되지 않았다. 메트포르민 과량 투여 사례의 약 32%에서 유산 산증이 보고되었다. 메트포르민은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험정보
   피오글리타존의 약동학적 특징을 민족 간 비교한 연구에서 피오글리타존 15 mg 또는 30 mg을 한국인에게 단회투여 하였을 때의 혈중 노출도는 각각 서양인에게 30 mg 또는 45 mg을 투여한 결과와 유사하였다.
   메트포르민 단독요법에 대한 피오글리타존의 추가 병용
   메트포르민 단독투여로 혈당조절이 잘되지 않는 제2형 당뇨병 환자 328명을 대상으로 피오글리타존 30 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 16주간의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이 수행되었다. 메트포르민에 피오글리타존을 추가 병용투여 하였을 때 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c의 개선이 나타났으며(표1) FPG에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.

표 1. 메트포르민에 피오글리타존을 추가 병용하는 16주 위약 대조 임상시험 결과

유효성 평가변수	위약 + 메트포르민	피오글리타존 30 mg + 메트포르민
HbA1C (%)	N=153	N=161
베이스라인(평균)	9.8	9.9
베이스라인 대비 변화*	0.2	-0.6
위약 + 메트포르민 대비 차이* (95% CI)	-	-0.8† (-1.2, -0.5)

* : 베이스라인, 시험기관, 그리고 시험기관 치료 상호작용을 보정한 평균
† : p≤0.05 vs 위약 + 메트포르민

제2형 당뇨병 환자 827명을 대상으로 메트포르민 단독요법에 추가 병용하는 피오글리타존 30 mg과 45 mg 간의 유효성 및 안전성을 비교 평가하는 24주간의 다기관, 무작위배정 이중눈가림 임상시험이 수행되었다. 24주 결과에서 HbA1c의 베이스라인으로부터의 평균 감소는 피오글리타존 30 mg의 경우 0.8%, 45 mg의 경우 1.0%였으며(표2) FPG의 베이스라인으로부터의 평균 감소는 피오글리타존 30 mg의 경우 38 mg/dL, 45 mg의 경우 51 mg/dL였다. 메트포르민 투여량에 관계없이 환자에게서 추가 병용한 피오글리타존의 혈당 강하 효과가 나타났다.

표 2. 피오글리타존과 메트포르민의 병용투여 시험에서 24주 임상시험 결과

유효성 평가변수	피오글리타존 30mg + 메트포르민	피오글리타존 45 mg + 메트포르민
HbA1C (%)	N=400	N=398
베이스라인(평균)	9.9	9.8
베이스라인 대비 변화*	-0.8	-1.0
피오글리타존 30 mg + 메트포르민 대비 차이* (95% CI)	-	-0.2 (-0.5, 0.1)

* : 베이스라인, 시험기관, 그리고 시험기관 치료 상호작용을 보정한 평균

2) 독성정보

피오글리타존염산염

① 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫드를 대상으로 63 mg/kg (mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배) 까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4mg/kg/일 이상 (mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫드에서 발견되었다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일(mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.
피오글리타존 염산염은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험, 포유세포를 이용한 정방향 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 변이원성이 나타나지 않았다.
교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존을 경구용량으로 40 mg/kg까지(mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫드에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.
피오글리타존은 기관형성기 동안 랫드에서 80 mg/kg까지의 경구용량 또는 토끼에서 160 mg/kg까지의 경구용량에서 최기형성을 나타내지 않았다 (각각 mg/m^{2}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 랫드에서 40 mg/kg/일 (mg/m^{2}에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 10 배)이상의 경구 용량에서 관찰되었다. 랫드의 자손에서 기능적 또는 행동상의 독성은 관찰되지 않았다. 토끼에서, 160 mg/kg (mg/m^{2}에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 40 배)의 경구 용량에서 배자독성이 관찰되었다. 10 mg/kg(mg/m^2)에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 2 배) 이상의 경구 용량에서 체중 감소로 인한 출생 후 발육 지연이 임신 후기 및 수유기 동안 랫드의 자손에서 관찰되었다.

② 동물 독성
피오글리타존 염산염을 경구 투여한 마우스 (100 mg/kg), 랫드 (4 mg/kg 이상), 개 (3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다 (마우스, 랫드, 개에서mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫드 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13 주간의 연구에서 8.9 mg/kg/day (mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg (mg/m^{2}을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다.

메트포르민염산염

① 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
② 장기간 발암성시험이 랫드(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 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 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 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
암 · 수 랫드의 수태능은 체표면적을 기준으로 1일 최대 허용량의 약 2배인 600mg/Kg/day의 고용량을 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.
③ 600 mg/kg/day까지의 용량에서 랫드와 토끼에서 메트포르민은 최기형성이 없었다.
이는 랫드와 토끼 각각에 대하여 체표면적에 근거했을 때 인체 1일 권장 용량인 2000mg의 약 2배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자 농도 측정 결과 메트포르민은 부분적으로 태반 벽을 통과하는 것으로 입증되었다.

3) 의약품동등성시험 정보[주1)]
가. 시험약 피오글리타존/메트포르민정15/850밀리그램(주식회사 제뉴원사이언스)과 대조약 액토스메트정15/850밀리그램((주)셀트리온제약)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 32명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 피오글리타존 및 메트포르민을 측정하고, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내 로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈피오글리타존〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0\sim36hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	액토스메트정15/850밀리그램 ((주)셀트리온제약)	6705 ± 2166	708.1 ± 179.4	2.50 (1.50~4.00)	6.62 ± 1.54
시험약	피오글리타존/메트포르민정 15/850밀리그램 (주식회사 제뉴원사이언스)	6354 ± 2522	663.3 ± 230.6	2.50 (1.50~8.00)	6.64 ± 1.82
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8478~1.0026	log 0.8021~1.0146	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n = 32)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈메트포르민〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0\sim36hr}$ (μg · hr/mL)	C$_{max}$ (μg/mL)	T$_{max}$(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	액토스메트정15/850밀리그램 ((주)셀트리온제약)	11.18 ± 2.63	1.932 ± 0.456	2.50 (1.00~4.00)	3.70 ± 1.13
시험약	피오글리타존/메트포르민정 15/850밀리그램 (주식회사 제뉴원사이언스)	11.65 ± 2.95	2.040 ± 0.469	2.50 (1.00~4.00)	3.66 ± 0.81
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9824~1.0972	log 0.9885~1.1249	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n = 32)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[주1)] 이 약은 주식회사 제뉴원사이언스 피오글리타존/메트포르민정15/850밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 주식회사 제뉴원사이언스에 위탁제조하였음.

■ **저장방법:** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
■ **사용기간:** 제조일로부터 36개월
■ **포장단위:** 30 정/상자((10정/PTP*3))

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용기한이 경과하였거나 유통과정 중 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다. 제품에 관한 문의는 전화 070-4346-1213으로 하시기 바랍니다.
※ 본 의약품을 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서는 의약품과 함께 보관하여 주십시오.
※ 본 의약품에 대한 기타 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)의 '의약품검색'에서 확인할 수 있습니다.
※ 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하여야 합니다.
※ 의약품 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

개정연월일: 2024년 01월 15일

■ **제조의뢰자:** (주)넥스팜코리아 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 168-41
■ **제조자:** 주식회사 제뉴원사이언스 세종특별자치시 전의면 산단길 245