액토존®메트정 15/850밀리그램

(피오글리타존염산염/메트포르민염산염)

Actozon® Met Tab. 15/850mg

(Pioglitazone HCl/Metformin HCl)

KGMP 전문의약품

[원료약품 및 분량] 이 약 1정 중

■유효성분

피오글리타존염산염(별규) …… 16.53 mg

(피오글리타존으로서 15mg)

메트포르민염산염(BP) …… 850.0 mg

■첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원 : 소, 사용부위 : 우유)

■기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 탤셀드환색(11W923), 히드록시프로필셀룰로오스

[성상] 환색 내지 회백색의 장방형 필름코팅정

[효능 및 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 및 용량]

제 2형 당뇨병환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 각 성분의 최대 용량인 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 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, 모든 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$_{1c}$)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복시 혈당치 (FPG)보다 장기 혈당조절의 더 우수한 지표이다. HbA$_{1c}$는 과거 2 - 3개월에 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA$_{1c}$의 변화를 평가하기에 적절한 기간(8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

메트포르민 염산염

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 pH 저하, 음이온 간극 차이 가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 μg/mL 을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000 명당 약 0.03 건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000 명당 약 0.015 건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유하하게 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 기다릴 것 없이 필요한 치치를 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/L 이하인 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(케톤노증과 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 측적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

피오글리타존 염산염

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 주의 깊게 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.

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. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이나 용량감소가 고려되어야 한다.

제 2 형 당뇨병 환자 566 명을 대상으로 한, 미국에서의 16 주, 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 심질환 (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 187 명의 환자 중 아무도 울혈성 심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15mg 와 인슐린을 투여 받은 191 명의 환자 중 2 명 (1.0%)과 피오글리타존 30mg 와 인슐린을 투여 받은 188 명의 환자 중 2 명 (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 24 주간의 용량조절시험에서 피오글리타존 30mg 와 인슐린을 투여받은 345 명의 환자 중 1 명(0.3%), 피오글리타존 45mg 와 인슐린을 투여받은 345 명의 환자 중 3 명(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) 분류 2, 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 24 주 시판 후 안전성 시험이 수행되었다. 임상 시험 과정 중에, 울혈성 심부전으로 인한 입원이 6 주부터 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) 분류 2)에게 처방할 경우에는 허가된 가장 낮은 용량으로 시작되어야 한다. 이후 용량 증량이 필요하다면, 체중증가, 부종 또는 울혈성 심부전 악화의 징후 및 증상에 대한 신중한 모니터링을 동반한 후 개월의 치료 이후에 서서히 증가되어야 한다.

5) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험 (PROactive) : PROactive 에서, 제 2 형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238 명의 환자들에서 피오글리타존 (n=2605)을 1 일 1 회 45mg 까지의 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 안슐린을 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)분류 3,4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다.

2) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율(45 ml/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 투여받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48 시간 전에 중지해야 하고, 48 시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)

6) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자

7) 제 1 형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1 형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]

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.), 폐경새, 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 유당분해효소결핍증(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

[피오글리타존 염산염/메트포르민 염산염]

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

16 주간 시행된 위약과 메트포르민의 병용과 피오글리타존 30 mg 과 메트포르민 병용요법에 대한 대조 임상 시험에서 환자의 최소 5%에서 보고된 가장 흔한 이상반응은각각 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 mg 과 메트포르민의 병용을 비교하는 24 주 임상 시험에서 모든 병용 투여 군에 속한 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응의 발현율과 종류가 표 1 에 나와 있다. 두 치료 그룹 사이에 시험 중단율 조래한 이상반응의 발생율은 각각 7.8%와 7.7%였다.

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

이상반응	피오글리타존30mg + 메트포르민 N=411 n(%)	피오글리타존45mg + 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)
체중증가	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 (위약군 2.7% , 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.

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 mg 의 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 제 2 형 당뇨병 환자 5238 명이 표준 요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군(N=2605), 피오글리타존을 1 일 용량 45mg 까지 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 62 세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5 년이었으며, 평균 HbA1c 는 8.1%였다. 평균 추적 기간은 34.5 개월이었다.

이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2 형 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 심근경색, 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 514 명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 총 572 명(21.7%)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p=0.10) 중 1 건 이상의 사례를 경험하였다.

이러한 복합 변수 중 최초 사례에 대한 3 년 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 표 2 와 같다.

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

심혈관계 사례	위약 2633 명		피오글리타존 2605 명	
	최초사례 n(%)	총 사례 수 n	최초사례 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 심근경색	18(4.5)	157	105(4.0)	131
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)	92
급성 관상동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)	65
심혈관 중재술 (CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)	195
다리대절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리혈관 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 4~12 주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변화는 피오글리타존 요법과 관련되는 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 4780 명 중 총 14 명 (0.30 %)이 ALT 값이 정상 상한치의 3 배 이상이었다.

추적 값(follow-up values)을 가진 모든 환자에서 ALT 의 상승이 가역적이었다. 피오글리타존으로 치료한 환자 모집단에서, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼라인 포스파타제, 및 GGT 의 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 10 배를 초과하는 CPK 단독 상승이 피오글리타존을 투여 받은 피험자 9 명(0.2%)에서(수치= 2150~1400 IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여받은 피험자에서는 관찰되지 않았다. 이들 환자 중 6 명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 2 명은 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.

- 메트포르민 염산염

1) 29 주간 염산 메트포르민을 투여한 대조 임상

시험에서 약 7%의 환자에서 임상적 증상 발현 없이 이전에 정상이었던 혈청 비타민 B12 치가 정상이하로 감소하였다. 이러한 감소는 B12-내인자 복합체로부터 B12 의 흡수가 저해되었기 때문인데 빈혈과는 거의 관련이 없으며 메트포르민의 투여를 중단하거나 비타민 B12 를 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.

[피오글리타존 염산염/메트포르민 염산염 국내 시판 후 조사 결과]

① 국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 638 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.49% (35/638 명, 총 42 건)로 보고되었다.

이 중 중대한 유해사례의 발현율은 0.31% (2/638 명, 2 건)로 혈당이상', '위장염'각 0.16%(1/638 명, 1 건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례는 없었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.13% (20/638 명, 총 23 건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 '소화불량' 0.47% (3/638 명, 3 건), '불면증' 0.31% (2/638 명, 2 건), '구강건조', '변비', '복부팽만', '혈당이상', '관절통' 각 0.16% (1/638 명, 1 건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.94% (6/638 명, 총 7 건)로 '소화불량', '변비', '복부팽만', '위식도역류질환', '위창자내공기참', '혈중 크레아티닌 증가', '혈중요소증가' 각 0.16% (1/638 명, 1 건)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 제 1 형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 된다.

2) 방광암: 2 년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫드에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3 년간의 임상 시험 2 건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 2633 명 중 5 명(0.19%)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 2605 명 중 14 명(0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1 년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6 건(0.23%), 위약의 경우 2 건(0.08 %)으로 나타났다.

임상시험 완료 후 10 년간 피오글리타존에 노출된 환자를 관찰하였다. 임상시험과 추적관찰 기간을 포함한 13 년간 피오글리타존 처방 환자와 위약 처방 환자 사이 방광암 발병에 차이가 없었다. (HR=1.00;[95% CI 0.59-1.72])

피오글리타존에 노출된 환자에서 방광암 위험성에 대한 결과는 연구에 따라 다르게 나타났다.

10 년간의 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 통계적유의성이 있었다(HR: 1.63;[95% CI: 1.22-2.19]). 피오글리타존에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12 개월 이상의 피오글리타존 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95% CI 0.9 - 2.1])와 관련이 있었고, 피오글리타존을 24 개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였다(HR 1.4 [95% CI 1.03 - 2.0]). 이 시험에 대한 중간 결과는 피오글리타존을 12 개월 이상 복용하는 것은 방광암 발병에 대한 상대적 위험을 40% 증가시킴을 나타냈으며, 이는 10,000 명 당 3 명이라는 절대적 증가율과 동일하다 (10,000 명당 약 7 건[피오글리타존을 복용하지 않은 경우]에서 10,000 명당 약 10 건[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) 분류 3, 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) 분류 3, 4 의 심장상태를 가진 환자들에 대하여 연구되지 않았다. 이 약은 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 의 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-단독 투여한 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: 피오글리타존은 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했다. 체중 증가전은 명확하지 않으나, 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다.

16-26 주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16-24 주 병용요법 임상시험, 그리고 PROactive 임상시험에서의 피오글리타존과 위약에 대한 체중 변화는 표 1 및 2 와 같다.

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

		대조군 (위약)	피오글리타존 15mg	피오글리타존 30mg	피오글리타존 45mg
		중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
단독요법 (16-26 주)		-1.4 (-2.7/0.0) N=256