

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용 기간 동안 다음 이상반응들이 확인되었다. 이들 이상반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 해당 이상반응의 발생률을 신뢰성있게 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- 식욕 감소를 동반한 당뇨병성 황반부종의 발병 또는 악화

• 치명적 및 비-치명적인 간부전

이 약을 투여 받은. 이전에 심장 질환의 병력이 있거나 없는 환자 모두 및 인슐린을 병용 투여하거나 하지 않은 환자 모두에서 유희심부전에 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 유희심부전과 같은 체액 축적 및 용적 관련 사례에 대하여 평가되어야 한다.

3) 국내 시판 후 조사

(1) 국내에서 재사용을 위하여 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 사용 효과조사결과와 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.80% (377/13,454명, 445건)로 보고되었고, 이 중 심혈관계 유해사례는 1.37%(184/13,454명)였다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 1.58%(212명/13,454명, 236건)로 조사되었으며, 부종 0.54%(73명/13,454명, 74건), 체중증가 0.46%(62명/13,454명, 62건), 저혈당증 0.13%(17명/13,454명, 17건), 어지럼 0.07%(9명/13,454명, 9명), 상기도감염 0.03%(4명/13,454명, 4건), 혈당증가 0.04%(6명/13,454명, 6건), ALT/AST 상승 0.03%(4명/13,454명), 식욕부진, 변비, 위속 복통, 두통 0.02%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 호흡곤란, 가려움 0.01%(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 딸림, 오한, 위치자질한, 복통, 명치 불편, 저림감, 떨림, 근육이상, 머리불편, 간혹소 증가, 간질형 악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔뚝염증증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 심장기능 상실, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질형악화, 무릎 이상, 뇌졸중이 각 0.01%(1명/13,454명, 1건)이었다. 시판 전 임상 시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41%(55명/13,454명, 63건)으로 어지럼 0.07%(9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위속 복통이 0.0%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 기침, 가려움, 딸림 0.01%(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 위치자 질한, 명치불편, 복부팽만, 저림감, 오한, 근육경직, 머리불편, 간질형악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘염증증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각 흐림, 고혈압, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 복통, 심장기능상실이 각 1건 보고되었다(재사용결과 반영).

(2)티아졸리딘디온계 약물의 심혈관계 위험과 관련한 분석 결과, 전체 환자 13,454명 중 심혈관계 동반질환(혈관 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 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다(표14 참고).

[표14] 심혈관계 동반질환 유무에 따른 심혈관계 유해사례 및 심혈관계 이외의 유해사례			
	심혈관계 동반질환 이 있는 환자	심혈관계 동반질환 이 없는 환자	
심혈관계 유해사례	2.48% (80명)	1.02% (104명)	
부종	1.15% (37명)	0.44% (45명)	
심혈관계 이외의 유해사례	2.67% (86명)	1.22% (125명)	
어지럼	0.25% (8명)	0.08% (8명)	

(3) 신장에 환자에서의 발현율(19.39%, 19/98명)은 신장에가 없는 환자에서의 발현율(2.68%, 358/13,356명)보다 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.0001, odds ratio=4.787).

(4)간장애 환자에서의 발현율(8.33%, 23/276명)은 간장애가 없는 환자에서의 발현율(2.69%, 354/13,178명)보다 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.0001, odds ratio=1.719).

5. 일반적 주의

- 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항하혈당 효과를 나타낸다. 그러므로 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용되어 안 된다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여한다. 인슐린 저항성 기준은 신체질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비 상태가 공복시 혈중 인슐린 값으로 5μU/mL 이상이다.
- 방광암 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫드에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조군으로 한 이 약의 3년간의 임상시험 22건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3,668명 중 16명(0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 이 약의 경우 62건(0.16%), 위약의 경우 22건(0.05%)으로 나타났다. 현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 이 약에 노출 되지 않은 피험자들에 비해 이 약에 노출된 피험자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(HR 1.2[95% CI 0.9 ~1.5]). 이 약에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 이 약 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95% CI 0.9~2.1])와 관련이 있었고, 이 약을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였다(HR 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 7건)이 약을 복용하지 않은 경우에서 10,000명당 약 10건이 약을 복용한 경우)으로 증가). 피오글리타존이 방광암에 대한 강한 촉진자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족하다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안 되며 이 약을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안 된다.
- 저혈당증 : 인슐린 또는 다른 항 당뇨병 약물(특히 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제)와 이 약을 병용 투여 받은 환자들은 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로, 저혈당 위험을 줄이기 위해 병용 투여되는 항당뇨병 약물의 용량 감소가 필요할 수 있다.
- 심혈관계 : 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들을 배제한 미국의 위약대조 임상시험에서, 이 약을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, 용적확장 (volume expansion)과 연관된 중대한 심장 이상반응의 발생률이 증가 하지 않았다. 인슐린 병용 연구에서, 이 약을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 유희성 심부전으로 전개 되었다(경고항 참조). 이 약은 임상시험에서 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들에 대하여 연구되지 않았으며 치료 적응증으로 하지 않는다.

- 이 약의 시판후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 유희심부전의 증세가 보고되었다.
- 부종 : 대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서, 부종이 더 빈번하게 보고되었으며, 용량과 관련이 있었다. 시판후 경험에서, 부종의 새로운 발병이나 악화가 보고되었다. 부종이 있는 환자들의 경우 이 약을 주의하여 사용하여야 한다(이상반응항 참조). 이 약을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 유희심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 유희심부전에 대한 위험이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여 하여야 한다. 이 약을 투여 받은 환자들은 유희심부전의 증상 및 징후에 대해 모니터링되어야 한다.
- 배란 : 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경전 무배란성 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.
- 간에 대한 작용 : 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전 에 대한 시판 후 보고가 있었으나, 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았다. 이 약에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없다. 제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 유희심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, ALP 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.
- 피로, 식욕감퇴, 위속 식복부 불편감, 혹색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 된다.
- 다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증

약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있다.

- 황반부종 : 이 약의 시판 후 조사에서 황반 부종은 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고 되었다. 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 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사 를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료 를 받아야 한다(이상반응항 참조).
- 골절 : PRActive시험에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자가 표준 치료에 부가적으로 이 약(n=2,605), 이 약 용량 1일 450mg까지 감제 적정 또는 위약(n=2,633)군에 무작위 배정되었다. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5%(23/905)였는데 비해, 이 약의 경우 5.1%(44/870)였다. 이러한 차이는 치료 첫 해 후에 관찰되었으며, 시험 기간 동안 지속되었다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 하지와 원위 상지(distal upper limb)를 포함한 비특수 골절이었다. 이 약 1.7%)로 치료 받은 남성에서는 위약 (2.1%) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았다. 시판 후 조사 결과, 남성과 여성 모두에게 골절이 보고되었다. 이 약으로 장기간 치료 시, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가 하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.
- 대혈관 합병증 : 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았다.
- 심혈상 검사 : 혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터링 하위하여 정기적으로 공복시 혈당(FPG) 및 당화헤모글로빈(HbA1C)측정이 수행 되어야 한다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링 이 권장된다. 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다(이상반응 및 일반적 주의 중)에 대한 작용 참조).
- 신장에 환자 : 중증도 (크레아티닌청소를 30~60mL/min)~중증도 (크레아티닌청소율 < 30mL/분)의 신장애 환자에서 정상 피합차와 비교 하였을 때, 피오글리타존, M-III, M-IV의 혈청 제거 반감기가 변하지 않는다. 신기능부전 환자에서 투여량의 조정이 권장되지 않는다(용법 용량 참조).
- 환자를 위한 정보 : 환자들에게 식이요법 교육대조 준수할 것과 정기적 으로 혈당 검사 및 당화헤모글로빈(HbA1c) 포도당화헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요하다. 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에 신속히 의사의 진찰을 받도록 상시시켜야 한다. 이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들 나타낸 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 한다. 치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 한다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 한다. 환자에게 이 약을 1일 1회 복용하라고 알려주어야 한다. 이 약은 식사와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 만약 하루에 1회 복용량을 같았을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안 된다. 인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 한다.
- 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약 의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.
- 치료 중 육안적 혈뇨 또는 뇨배양제나 질배뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발견되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광염에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 한다.

6. 상호작용

- 강력한 CYP2C8 저해제 CYP2C8 저해제에, 겔피프로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 겔피프로질 이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 이 약의 용량감소가 필요할 수 있다.
- CYP2C8 유도제 CYP2C8 유도제에, 리팜핀)는 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감소시킨다. 따라서 이 약으로의 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작 하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료법을 변경할 필요가 있을 수 있다.
- 약물-약물 상호작용

[표1] 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향					
피오글리타존 투여용량(mg)*	병용 투여된 약물				
	약물명 및 투여 용량	AUC 변화†	Cmax 변화†		
45mg (n=12)	매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick s 수지 = 35±5%	와로파린			
		R-와로 파린	↓ 3%	R-와로 파린	↓ 2%
		S-와로 파린	↓ 1%	S-와로 파린	↑ 1%
		다국적			
45mg (n=12)	1일 2회 0.200mg 투여 후 (초기 용량) 1일 0.250mg 투여 (유지 용량, 7일)	↑ 15%	↑ 17%		
경구 복용 입막임					
21일 동안 1일 45mg 투여 (n=35)	21일 동안 [에타닐 에스트 라디올(EE) 0.035mg + 노레티드론(NE) 1mg] 투여	EE	↓ 11%	EE	↓ 13%
		NE	13%	NE	↓ 7%
45mg (n=23)	7일 동안 1일 2회 60mg 투여	팩소페나딘			
		↑ 30%			
45mg (n=14)	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	클리피디드			
		↓ 3%			
8일 동안 1일 1회 45mg 투여 (n=16)	8일째에 1,000mg 단회 투여	메트포르민			
		↓ 3%			
45mg (n=21)	15일째에 7.5mg 단회 투여	미다졸람			
		↓ 26%			
45mg (n=24)	7일 동안 1일 2회 150mg 투여	라니티딘			
		↑ 1%			
4일 동안 1일 1회 45mg 투여 (n=24)	4일 동안 1일 1회 30mg 투여	니페디핀 서방형			
		↓ 13%			
45mg (n=25)	7일 동안 1일 1회 80mg 투여	이트로바스타틴 칼슘			
		↓ 14%			
45mg (n=22)	7일 동안 1일 2회 400mg 투여	테오필린			
		↑ 2%			

- * 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여
- † % 변화(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우=1=); † 및 ‡ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
- ‡ 피오글리타존의 반감기는 겔피프로질 존재시 6.54시간에서 15.1시간으로 증가되었다.

[표2] 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향				
병용 투여된 약물 및 투여 용량	피오글리타존			
	투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax 변화†	
겔피프로질 600mg 1일 2회, 29일간 투여 (n=12)	30mg 단회 투여	1 3.4배*	1 6%	
케토코나졸 200mg 1일 2회, 79일간 투여 (n=28)	45mg	1 34%	1 14%	
리팜핀 600mg 1일 1회, 59일간 투여 (n=10)	30mg 단회 투여	↓ 54%	↓ 5%	
팩소페나딘 60mg 1일 2회, 79일간 투여 (n=23)	45mg	↑ 1%	0%	
라니티딘 150mg 1일 2회, 49일간 투여 (n=23)	45mg	↓ 13%	↓ 16%	
니페디핀 서방형 30mg 1일 1회, 79일간 투여 (n=23)	45mg	1 5%	1 4%	
이트로스타틴 질소 80mg 1일 1회, 79일간 투여 (n=24)	45mg	↓ 24%	↓ 31%	
테오필린 400mg 1일 2회, 79일간 투여 (n=22)	45mg	↓ 4%	↓ 2%	

- * 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
- † 평균(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우=1=); † % 변화(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우=0%); † 및 ‡ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
- ‡ 피오글리타존의 반감기는 겔피프로질 존재시 6.54시간에서 15.1시간으로 증가되었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 피오글리타존은 기관형성이 동안 랫드에서 80mg/kg까지 경구 투여량 에서 또는 토끼에 160mg/kg까지 투여했을 때 기형발생이 없었다 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 각각 약 17배 및 40배). 분만 이전 및 배자독성(착상후 손실 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소)이 경구 투여량 40mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구 용량의 약 10배) 이상을 투여한 랫드에서 관찰되었다. 랫드의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견되지 않았다. 토끼에서 160mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 40배)의 경구 투여량 에서 배자독성이 관찰되었다. 10mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 랫트 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생 후 발육의 지연이 임신 후기와 수유기 동안 관찰 되었다.

임신 여성에 대한 적절한과 잘 대조된 임상시험은 없다. 동물시험에서 최대 사람 권장 용량의 10배~40배 용량에서 착상 후 손실률 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소 및 분만 지연이 나타났다. 잠재적 유산성이 태자에 대한 잠재적 위험을 정당화하는 경우에만 임신 중에 이 약을 사용하여야 한다.

임신 중 비정상적인 혈당치는 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다. 임신중에 혈당치 를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용될 것을 권장 한다.

2) 이 약이 인체의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 피오글리타존 은 수유 중인 랫드의 유즙으로 분비된다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 이행되고 이 약이 수유 중인 영아에서 중대한 이상반응을 유발할 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여, 수유를 중단할 지 또는 이 약을 중단할 지를 결정하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성이 18세 미만 소아 환자에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

16~26주 이중 눈기능, 위약대조, 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때, 이 약을 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, 이 약을 투여 받은 201명(18.7%)의 환자가 65세 이상 이었고, 19명(1.8%)이 75세 이상이었다. 메트포르민에 병용 투여한 16~24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 이 약을 투여 받은 155명(15.5%)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.9%)이 75세 이상이었다. 인슐린에 병용 투여한 16~24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 이 약을 투여 받은 272명(25.4%)의 환자가 65세 이상이었고, 22명(2.1%)이 75세 이상이었다.

PRActive 임상시험에서는 이 약을 투여 받은 1,068명(41.0%)의 환자가 65세 이상이었고, 42명(1.6%)이 75세 이상이었다.

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

10. 과량투여시의 처치

비교 임상시험 중에, 이 약을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 120mg/day씩 복용하였고, 다음 7일간은 180mg/day 씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간 동안 어떤 임상적인 증상도 부인 하였다.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 의약품을 원래 용기에 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기 에 넣어 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

- 발암성, 변이원성, 수태능 암수 랫드를 대상으로 63mg/kg/mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구 용량의 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 1년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 아는 기관에서도 약물 유도성 종양 이 발견되지 않았다. 암성 또는 및 암성 변이성 세포 생성률이 4mg/kg/day 이상(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫드에서 발견되었다. 암수 마우스를 대상으로 100mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 피오글리타존 연산염은 복귀물연변이시험, 포유류세포 염색체이상시험 (CHO/HPRT 및 ASS2/XPR1), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 나타나지 않았다. 교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존 연산염을 경구용량 으로 40mg/kg까지(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫드에서 수태능에 대한 이상 반응(adverse effects) 이 전혀 관찰되지 않았다.
- 동물 독성 암산 피오글리타존을 경구 투여한 마우스(100mg/kg), 랫트(4mg/kg 이상), 개(3mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다(마우스, 랫트, 개에서 mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구 용량의 약 35배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원인에 대한 13주간의 연구에서 8.9mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 4배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났다. 32mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 13배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다.

13. 의약품동등성시험 정보*1

가. 시험약
케이토스정(피오글리타존연산염(주식회사제뉴원사이언스)과 대조약
엑토스정15밀리그램(피오글리타존연산염(한국다케다제약주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여 하여 22명의 혈중 피오글리타존을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 거의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC ₀₋₃₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	엑토스정15밀리그램 (피오글리타존연산염) (한국다케다제약주)	7670 ±1709	873.3 ±216.6	1.50 (0.50 ~4.00)	5.80 ±1.22
시험약	케이토스정(피오글리 타존연산염)(주식회사 제뉴원사이언스)	7224 ±1791	784.5 ±223.4	1.50 (0.50 ~4.00)	6.29 ±0.90
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)					
		log0.8827 ~0.9984	log0.8174 ~0.9719	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=22)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정형시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 90%신뢰구간					