네시나 액트® 정

전문의약품

25/15밀리그램, 25/30밀리그램

알로글립틴벤조산염/피오글리타존염산염

사용 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보시고 의약품과 함께 보관하세요.사용기간이 지난 의약품은 사용하지 마십시오. 의약품을 어린이의 손에 닿지 않는곳에 보관하십시오.

셀트리온제약 CELLTRION

【원료약품 및 분량】

■ 네시나액트정25/15mg: 이 약1정 중
-유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) ……… 34mg(알로글립틴으로서 25mg)
피오글리타존염산염(별규) ……… 16.53mg(피오글리타존으로서 15mg)
-첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소/우유)
-기타 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화철(황색), 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜8000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

■ 네시나액트정25/30mg: 이 약1정 중
-유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) ……… 34mg(알로글립틴으로서 25mg)
피오글리타존염산염(별규) ……… 33.06mg(피오글리타존으로서 30mg)
-첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소/우유)
-기타 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화철(적색),산화철(황색), 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜8000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

【성상】
· 25/15밀리그램: 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
· 25/30밀리그램: 분홍색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능·효과】
이 약은 알로글립틴과 피오글리타존의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

【용법·용량】
이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 정제는 분할하지 않는다.
이 약(알로글립틴/피오글리타존)의 권장 시작용량은 다음과 같다.
· 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다.
· 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다.
· 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 현재 치료법에 따라 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.
· 피오글리타존 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 현재 치료법에 따라 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.
· 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체: 알로글립틴과 피오글리타존의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 기존 투여용량으로 시작한다.
이 약은 혈당조절 반응에 따라 최대 25mg/30mg 1일 1회로 증량할 수 있다.
이 약 치료를 시작하거나 용량을 증가 시, 피오글리타존 투여에서 관찰된 체액저류와 관련된 이상반응(예: 체중증가, 부종, 울혈성심부전 증상 및 징후)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다
신장애 환자
- 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥50 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다.
- 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥30~ <50 mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다.
- 중증의 신장애 환자 또는 말기 신질환 환자에서 이 약을 투여해서는 안된다.
- 신기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 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) 심부전 환자는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다. 중증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 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, 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서, 인슐린과 피오글리타존 15 mg 및 30 mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다. : 동맥성고혈압(57.2 %), 말초 신경병증(22.6 %), 관상 동맥질환(19.6 %), 망막증(13.1 %), 심근경색(8.8 %), 혈관질환(6.4 %), 협심증(4.4 %), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작(4.1 %), 및 울혈성심부전(2.3 %).
이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈성심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15 mg과 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 피오글리타존 30 mg과 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈성심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 또한, 피오글리타존과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 %(1/345)와 45 mg 투여군의 0.9 %(3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈성심부전을 보고하였다.
이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈성심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다.
제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였다. 피오글리타존 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의하여 사용하여야 한다.
4) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)
PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 피오글리타존(2,605명)을 1일 최대 45 mg까지 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였다(이상반응항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생율은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5 %(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 %(37명)였다. 베이스라인에서 피오글리타존과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 %(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 %(47명/896명)였다. 피오글리타존과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 %(94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 %(71명/1,626명)였다.
5) 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. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 당뇨병성케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자 (수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
3) 중증감염증, 수술전후, 중등도의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
4) 심부전 환자 또는 심부전 병력환자(동물실험에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로는 심부전을 악화 또는 발병시켰다는 보고가 있다.)
5) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자
6) 간장애 환자
7) 중증 신장애 환자
8) 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
10) 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
1) 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자
2) 폐경 전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) 다른 경구용 혈당강하제를 복용중인 환자
5) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
6) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
7) 격렬한 근육운동을 한 환자
8) 과도한 알콜 섭취자
9) 고령자

4. 이상반응
1) 임상시험
<알로글립틴 및 피오글리타존>
1500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 4개의 대규모 무작위, 이중눈가림 대조 임상시험에서 피오글리타존과 함께 알로글립틴을 투여하였다. 이 약의 평균 노출은 29주였으며, 100명 이상의 환자들이 1년 넘게 투여하였다.
4건의 대조임상시험의 분석에서 이상반응의 전체 발생율은 이 약(알로글립틴/피오글리타존)을 투여한 환자에서 65%, 위약군에서는 57%이었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 이 약 투여군에서 2.5%, 위약 투여군에서 2.0%이고, 피오글리타존 투여군에서 3.7%, 알로글립틴 투여군에서 1.3%이었다.
이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고 알로글립틴, 피오글리타존 또는 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다. (표1)
표1. 이 약을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 피오글리타존 또는 위약을 투여받은 환자 보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)			
	이 약* N=1533	알로글립틴† N=446	피오글리타존‡ N=949	위약 N=153
비인두염	75 (4.9)	21 (4.7)	37 (3.9)	6 (3.9)
요통	64 (4.2)	9 (2.0)	32 (3.4)	5 (3.3)
상기도 감염	63 (4.1)	19 (4.3)	26 (2.7)	5 (3.3)

*이 약 : 알로글립틴 25 mg 또는 12.5 mg을 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 45 mg과 병용 투여하는 환자에 대한 통합 자료를 포함
†알로글립틴 : 알로글립틴 25 mg 또는 12.5 mg을 투여하는 환자에 대한 통합 자료를 포함
‡피오글리타존 : 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg을 투여하는 환자에 대한 통합자료를 포함

피오글리타존에 대한 알로글립틴 추가 요법
26주의 위약 대조, 이중눈가림 시험에서, 피오글리타존 단독요법 또는 메트포르민이나 설포닐우레아와의 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 환자들은에게 알로글립틴 또는 위약을 추가 투여하였다; 환자의 5% 이상에서 보고되고, 위약 투여군보다 더 빈번히 보고된 이상반응은 인플루엔자(알로글립틴 투여군: 5.5%, 위약 투여군: 4.1%)이었다.
저혈당
메트포르민에 알로글립틴과 피오글리타존을 추가 병용 투여한 26주간의 위약 대조 요인(factorial) 시험에서 저혈당이 보고된 환자는 알로글립틴 25mg + 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg 병용투여군에서 각각 0.8%, 0%, 3.8%였고, 알로글립틴 25mg 투여군에서 2.3%, 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg 투여군에서 4.7%, 0.8%, 0.8%였으며, 위약 투여군에서 0.8%이었다.
식사 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에서 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법, 알로글립틴 단일요법, 피오글리타존 단일요법을 실시한 26주간의 활성 대조, 이중 눈가림 시험에서 저혈당 발생율은 알로글립틴 25mg과 피오글리타존 30mg 병용투여군에서 3%, 알로글립틴 25 mg 투여군에서 0.6%, 피오글리타존 30 mg 투여군에서 1.8%이었다.
피오글리타존 30mg과 메트포르민의 병용 요법에 알로글립틴 추가 투여한 군과 피오글리타존을 30mg에서 45mg으로 용량 적정하고 메트포르민과 병용투여한 군과 비교한 52주, 활성 대조, 이중눈가림 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 25mg + 피오글리타존 30mg + 메트포르민 병용투여군에서 4.5%, 피오글리타존 45mg+ 메트포르민 병용투여군에서 1.5%로 나타났다.
<알로글립틴>
약 8500명의 제2형 당뇨병 환자들이 14건의 무작위, 이중눈가림 대조 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받았다(위약 대조군 약 2900명, 활성 대조군 약 2200명). 1년 이상 치료받은 2400명 이상의 환자에서 이 약의 노출은 평균 40주이었다.
14건의 대조임상시험 분석에서 알로글립틴 25mg 투여군과 위약 투여군 그리고 활성대조약 투여군에서 각각 66%, 62%, 70%의 이상반응 발생율을 나타내었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 알로글립틴 25mg 투여군에서 4.5%, 위약투여군, 활성대조약 투여군에서 각각 4.5%, 6.2%이었다.
알로글립틴 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다.(표2)
표2. 알로글립틴 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)		
	알로글립틴 25mg N=5902	위약 N=2926	활성대조약 N=2257
비인두염	257(4.4)	89(3.0)	113(5.0)
두통	247(4.2)	72(2.5)	121(5.4)
상기도감염	247(4.2)	61(2.1)	113(5.0)

췌장염
임상시험에서 알로글립틴 25mg을 1일 1회 투여 받은 환자 5902명 중 11명(0.2%)에서 췌장염이 보고되었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자는 5183명 중 5명(<0.1%)이었다.
과민반응
임상시험에서 과민반응에 대한 총 발생율은 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자에서 0.6%이었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자에서는 0.8%이었다. 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자에서 한 건의 혈청병 사례가 보고되었다.
저혈당
저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다. 단독요법 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받은 군에서의 저혈당 발생율은 1.5%이었으며, 위약 투여군에서는 1.6%이었다. 글리부리드 또는 인슐린과의 병용투여는 위약과 비교하였을 때 저혈당의 발생을 증가시키지 않았다. 고령자를 대상으로 한 설포닐우레아와 알로글립틴의 비교 단독요법 임상시험에서 알로글립틴의 저혈당 발생율은 5.4%, 글리피진은 26%이었다.
<피오글리타존>
PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2,605명의 환자를 포함하여, 8,500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았다.
흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험
피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표3과 같다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다. 이들 이상반응 중 어떤 것도 피오글리타존의 용량과 관련되지 않았다.

표3 피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	위약 (259명)	피오글리타존 (606명)
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비동염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
인두염	0.8	5.1

울혈성 심부전
16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 적어도 1회 이상의 울혈성 심부전은 0.2-1.7 %, 울혈성 심부전으로 인한 입원은 0.2 %-0.9 %이었다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었다.
제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 피오글리타존 1일 용량 30 ~ 45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10 ~ 15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여 받았다. 이 임상시험에서 보고된 울혈심부전 관련 이상반응의 발생률은 표4과 같다.

표4 피오글리타존 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	환자 수(%)	
	피오글리타존 (262명)	글리부리드 (256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망(판결됨)	5(1.9 %)	6(2.3 %)
울혈심부전 악화로 인한 1박 입원(판결됨)	26(9.9 %)	12(4.7 %)
울혈심부전으로 인한 응급실 방문(판결됨)	4(1.5 %)	3(1.2 %)
시험 기간 동안 울혈심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈심부전 사례는 표 5와 같다.

표5 PROactive 임상시험에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	환자 수(%)	
	위약 (2,633명)	피오글리타존 (2,605명)
울혈성 심부전 사례로 인한 최소 1회 이상 입원	108(4.1%)	149(5.7%)
치명적	22(0.8 %)	25(1.0 %)
비-치명적 입원	86(3.3 %)	124(4.7 %)

심혈관계 안전성
PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군(n = 2,605), 피오글리타존을 1일 용량 45 mg까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE저해제, 안지오텐신II수용체 차단제, 칼륨채널차단제, 질산염 제제, 이뇨제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)는 8.1 %이었다. 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 심근경색(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 환자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 환자 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 표6와 같다.

표6 PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2,633명		피오글리타존 2,605명	
	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	118(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)
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
부종
피오글리타존 투여로 유발된 부종은 피오글리타존을 중단할 경우 가역적이다. 울혈심부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않다.
간에 대한 영향
현재까지의 피오글리타존에 대한 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존에 의한 간독성에 대한 근거는 없었다. 임상시험의 첫 48주 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 혈청 ALT 수치를 측정하였을 때, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우에 대한 발생률을 평가하기 위해 피오글리타존을 메트포르민 및 인슐린 요법에 병용 투여한 것을 글리부리드와 비교한 한 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 3년 임상시험이 특별히 설계되었다. 피오글리타존을 투여 받은 환자 1,051명 중 총 3명(0.3 %), 글리부리드를 투여 받은 환자 1,046명 중 총 9명(0.9 %)이 정상범위 상한치의 3배를 초과한 ALT 수치를 나타냈다. 현재까지 피오글리타존 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존을 투여 받은 환자 중 정상범위 상한치의 3배를 초과한 혈청 ALT 수치 및 이에 상응하는 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 총 빌리루빈 수치를 보인(이 둘의 조합은 중증 약물 유발 간 손상 가능성을 암시함) 환자는 없었다.
저혈당
피오글리타존 임상시험에서 저혈당 이상반응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사 (fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았다. 설포닐우레아에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30 mg의 경우 3.7 %, 위약의 경우 0.5 %이었다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 15 mg의 경우 7.9 %, 피오글리타존 30 mg의 경우 15.4 %, 위약의 경우 4.8 %이었다. 설포닐우레아(15.7 % vs. 13.4 %) 및 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험(47.8 % vs. 43.5 %) 모두에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30 mg에 비해 피오글리타존 45 mg에서 더 높았다.
이들 4건의 임상시험에서 3명의 환자가 저혈당으로 인해 입원하였다. 3명의 환자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 이 약 30 mg(0.9 %)을 투여 받고 있었다. 추가로 14명의 환자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당(환자의 평상시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였다. 이들 환자들은 설포닐우레아와 병용하여 피오글리타존 45 mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 피오글리타존 30 mg 또는 45 mg(12명)을 투여 받고 있었다.
방광암
2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과관계는 확인할 수 없었다.
2) 실험실적 조사
알로글립틴
이 약을 투여 받은 환자에서 혈액학적, 혈청 화학적 또는 뇨검사 상 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.
피오글리타존
① 혈액학 : 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 위약을 투여 받은 환자들의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1 % ~ +1 %인 것에 비해, 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 평균 헤모글로빈 수치가 2 % ~ 4 %로 감소하였다. 이러한 변화는 치료 시작 후 첫 4 ~ 12주 이내에 주로 발생하였으며 이후에 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변화는 피오글리타존 투여와 관련된 혈장용적 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않다.
② 크레아티닌키나아제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아티닌키나아제(CK)를 임상시험 계획서에 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CK 단독 상승이 피오글리타존을 투여 받은 피험자 9명(0.2 %)에서(수치 = 2,150 ~ 11,400 IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여 받은 피험자에서는 관찰되지 않았다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 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.
3) 외국에서의 시판 후 조사
알로글립틴
다음의 이상반응들이 미국외 국가에서 알로글립틴의 시판 후 조사기간 동안 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상 그 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 가능한 관계를 확립하는 것이 가능하지는 않다.
아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 스티븐-존슨 증후군을 포함한 심각한 피부 이상반응을 포함하는 과민 반응; 유사천포창; 간 효소 수치 상승; 전격성 간부전; 중증 및 장애를 동반하는 관절통, 급성 췌장염, 장폐색증, 간질성신세뇨관염
피오글리타존
다음의 이상반응들이 피오글리타존의 시판 후 조사기간 동안 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상 그 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 가능한 관계를 확립하는 것이 가능하지는 않다.
시력 저하를 수반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 악화, 치명적 및 비치명적 간부전
심장 질환이 알려지거나 알려지지 않은 환자 및 인슐린 병용 투여 여부와 관계없이 피오글리타존을 투여한 환자들에서 울혈성 심부전의 시판 후 보고가 있었다.
시판 후 조사에서, 임상시험 중 일반적으로 관찰된 정도보다 비정상적인 체중의 증가와 과도한 증가가 보고되었다. 이러한 증가를 나타낸 환자들은 과도한 부종 및 울혈성 심부전과 같은 체액 축적 및 체액량과 관련된 반응에 대해 평가되어야 한다.
4) 국내 시판 후 조사결과
<알로글립틴>
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,131명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.71%(304/3,131명, 총 414건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.18%(37/3,131명, 48건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16%(5/3,131명, 6건)
드물게 (0.1%미만)	근육-골격계 장애	건초염, 골절, 늑연골염, 다리골절, 상지골절, 척추골절, 횡문근융해	
	신생물	갑상샘암종, 폐암, 폐암종	폐암
	위장관계 장애	급성췌장염, 설사, 위궤양, 위염악화, 출혈성위궤양, 충수돌기염	충수돌기염
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병악화, 산증	당뇨병악화
	호흡기계 질환	호흡곤란, 천식악화, 폐렴악화, 호흡멈춤	
	방어기전 장애	농양, 감염, 상처결손	
	전신적 질환	가슴불편감, 요통, 전신부종, 전신쇠약	전신부종
	간 및 담도계 질환	간경변, 담석증	
	비뇨기계 질환	급성신부전, 신결석, 신기능이상	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증, 협심증	
	정신질환	식욕부진	
	혈관 질환	뇌경색, 일과성허혈발작	뇌경색, 일과성허혈발작
	기타 용어	열상	
	심장 박동 장애	심방세동악화	
	중추 및 말초신경계 장애	구어장애	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 8.88%(278/3,131명, 376건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.01%(63/3,131명, 81건)
드물게 (0.1%미만)	위장관계 장애	구내염, 복통, 역류성식도염, 위식도역류, 위장장애, 위축성위염, 음식관계없는명치통증, 장염, 가슴쓰림, 복부불쾌감, 복부팽만, 상복부통, 소화궤양, 위궤양, 위장관통증, 위장염, 입마름, 출혈성위궤양, 충수돌기염, 치주염, 치통, 트림, 항문열창, 혈변, 흑색변	변비, 위염악화, 메스꺼움, 오심, 위식도역류, 위장장애, 위축성위염, 음식관계없는명치통증, 충수돌기염, 항문열창
	호흡기계 질환	비염, 천식, 가래증가, 객혈, 기관지연축, 마른기침, 만성폐쇄성기도질환, 목구멍자극, 부비동염, 숨참, 인후통, 천식악화, 편도선염, 폐렴악화, 호흡곤란악화, 호흡멈춤	가래질환, 기관지염, 콧물, 천식, 만성폐쇄성기도질환, 편도선염, 호흡곤란악화
	전신적 질환	가슴불편감, 다리부종, 발열, 부종, 전신부종, 피로, 가슴불편함, 골반통, 다리부종, 등통증악화, 무력증, 엉치엉덩통증, 옆구리통증, 요통, 전신쇠약, 통증, 팔부기, 흉통악화	발열, 부종, 전신부종, 피로, 엉치엉덩통증
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍, 트리글리세라이드증가, CPK증가, 고중성지방혈증, 고칼륨혈증, 산증, 안구건조증, 통풍, 혈당치증가	고혈당증, 고지혈증, 당뇨합병증, 당뇨병악화, 안구건조증, 혈당치증가
	중추 및 말초신경계 장애	구어장애, 피부저림, 감각이상, 넙다리감각이상증, 대변실금, 떨림, 무감각, 신경병증통증, 척추관협착, 편마비, 피부감각이상, 현기증	어지러움, 현훈(vertigo)
	근육-골격계 장애	인대장애, 갈비뼈골절, 건초염, 골절, 관절통증, 근섬유통, 근육경련, 근육통, 늑연골염, 다리골절, 다리힘없음증, 몸살, 방아쇠손가락증, 상지골절, 족저근막염, 척추골절, 횡문근융해, 힘줄파열	관절증, 다리힘없음증, 몸살
	피부와 부속기관 장애	소양증, 접촉성피부염, 가려움, 각화증, 경화, 땀증가, 손발톱질환, 외이염, 장미색잔비늘증, 장미증, 접촉피부염, 종기증, 지루성피부염	소양증
	비뇨기계 질환	방광염, 신기능이상, 급성신부전, 방광염악화, 빈뇨, 신결석, 신경인성방광, 신낭종, 요도염, 혈뇨, 혈중크레아티닌증가	혈뇨
	시각장애	결막염, 녹내장, 황반변성, 백내장, 각막염, 망막병, 망막장애, 망막질환	당뇨병성망막병증, 망막질환
	간 및 담도계 질환	담석증, 상세불명의간기능검사이상, 간경변, 담도경화, 지방간	AST증가, ALT증가
	방어기전 장애	농양, 대상포진, 감염, 그람음성세균감염, 상처결손, 입술헤르페스, 헤르페스바이러스감염	대상포진
	정신질환	식욕부진, 우울증, 과민성, 발기기능장애, 불면증, 수면장애	우울증, 수면장애
	생식기능 장애(남성)	전립선비대	양성전립선비대증
	신생물	갑상샘암종, 폐암, 폐암종	폐암
	일반적 심혈관 질환	기립성저혈압, 저혈압	
	청력 및 전정기관 장애	이명, 급성청력상실, 메니에르병, 상세불명의귀질환	이명, 메니에르병
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	관상동맥폐쇄, 심근경색증, 협심증, 협심증악화	
	기타 용어	백내장적출술, 열상, 찢긴상처	
	심장 박동 장애	서맥, 심계항진, 심방세동악화	심계항진
	혈관 질환	뇌경색, 일과성허혈발작, 죽상경화증	뇌경색, 일과성허혈발작
	내분비 질환	갑상선기능저하증, 결절성갑상선	갑상선기능저하증
때때로 (0.1~5%미만)	위장관계 장애	설사, 소화불량, 변비, 위염,위염악화, 메스꺼움, 오심, 구토	설사, 위염, 구토
	호흡기계 질환	기침, 가래질환, 기관지염, 비인두염, 콧물, 폐렴, 호흡곤란	
	전신적 질환	효과부족, 가슴통증, 허리통증	효과부족
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 고지혈증, 당뇨합병증, 당뇨병악화, 이상지질혈증, 중성지방증가	
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 현훈(vertigo), 뇌장애,	
	근육-골격계 장애	관절통, 목/어깨통증, 관절증	
	피부와 부속기관 장애	가려움증	가려움증
	시각장애	당뇨병성망막병증	
	간 및 담도계 질환	ALT증가, AST 증가	
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증	
	일반적 심혈관 질환	고혈압	

<알로글립틴 및 피오글리타존>
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 655명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.56%(43/655명, 총 56건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.15%(1/655명, 1건)
때때로 (0.1~5%미만)	근육-골격계 장애	힘줄파열

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.58%(30/655명, 36건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.22%(8/655명, 10건)
때때로 (0.1~5%미만)	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병악화, 고지혈증, 혈당치증가, 비타민D결핍	고혈당증, 혈당치증가
	위장관계 장애	가슴쓰림, 변비, 위장관내공기참, 위염, 치질, 소화불량	변비, 위장관내공기참
	호흡기계질환	천식, 기관지염, 폐렴, 비염, 인후염	
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 중독, 감각이상	어지러움
	근육-골격계 장애	다리골절, 힘줄파열	
	방어기전 장애	대상포진, 바이러스감염	대상포진
	일반적 심혈관 질환	고혈압	고혈압
	정신질환	불면증	불면증
	피부와 부속기관 장애	가려움, 손발톱곰팡이증	
	비뇨기계 질환	신우신염, 요관결석	
	혈소판, 출혈, 응고장애	타박상	
	생식기능 장애(남성)	전립선비대	

5. 일반적 주의
1) 췌장염
알로글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약의 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 의심된다면 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.
2) 과민 반응
시판 후 알로글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다. 다른 DPP-4 저해제를 복용하였을 때 혈관부종이 발생하였던 환자들은 이 약의 투여 시 혈관부종이 발생할 수 있으므로 신중히 투여한다.
3) 간기능에의 영향
몇몇 보고서가 가능한 원인을 확인하기 위해 필요한 정보가 불충분함에도 불구하고 알로글립틴 또는 피오글리타존을 투여한 환자에서 치명적, 비치명적 간부전이 발생하였다는 시판 후 조사 보고가 있었다. 피오글리타존에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없다. 알로글립틴 무작위 대조 시험들에서 혈청 ALT가 정상치의 3배 이상으로 상승하는 것이 관찰되었다: 알로글립틴 투여군에서 1.3%, 모든 대조군에서 1.5%.
2형 당뇨병 환자들은 간기능 검사를 비정상으로 나타나게 하는 지방간 또는 울혈성 심부전을 포함하는 심장병을 가지고 있을 수 있으며, 또한 치료 또는 관리될 수 있는 다른 형태의 간질환을 가지고 있을 수 있다. 그러므로 이 약의 치료를 시작하기 전, 간 검사 패널(ALT, aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, 및 total bilirubin) 결과를 얻고 환자를 평가해야 한다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.
간상해를 나타내는 피로, 식욕부진, 우상복부 불편, 흑색뇨 또는 황달 등의 증상이 확인된 환자는 즉시 간기능 검사를 실시한다. 임상적으로 만일 환자에서 비정상적인 간기능 상태(ALT가 정상범위 상한의 3배 초과)가 확인되면 이 약의 투여를 중지하고 가능한 원인을 확인하기 위한 검사를 실시하여야 한다. 간기능 이상이 다른 이유로 설명되지 않는다면 이러한 환자에게 이 약을 재투여 하여서는 안된다.
4) 부종
피오글리타존
임상시험에서, 피오글리타존을 투여한 환자에서 위약을 투여한 환자에 비해 부종이 더 흔하게 보고되었고 용량과 관련이 있다. 시판 후 사용에서, 부종의 새로운 발현 또는 악화가 보고되었다. 이 약은 부종 환자에게 주의해서 사용해야 한다.
피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온은 체액 저류를 일으킬 수 있고 이로 인해 울혈성 심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 울혈성 심부전의 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 이 약을 투여한 환자들은 울혈성 심부전의 징후 및 증상에 대해 모니터링 되어야 한다.
5) 골절
피오글리타존
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. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5%(23/905)였는데 비해, 피오글리타존의 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 비척추 골절이었다. 피오글리타존으로 치료 받은 남성(1.7%)에서는 위약(2.1%) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았다. 시판 후 조사결과, 남성과 여성 모두에게 골절이 보고되었다. 피오글리타존으로 장기간 치료 시, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.
6) 방광암
피오글리타존
2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났다.
현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 피오글리타존에 노출 되지 않은 환자들에 비해 피오글리타존에 노출된 환자들에서 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(HR 1.2[95 % CI 0.9 ~ 1.5]). 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 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 경우]에서 10,000명당 약 10건[피오글리타존을 복용한 경우]으로 증가).
피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 여부를 결정하기에는 자료가 충분하지 않다. 따라서 피오글리타존을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안 되며 피오글리타존을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안 된다.
7) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용
인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약과 병용 사용할 때는 저혈당의 위험을 최소화하기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량 감소가 필요할 수 있다.
8) 황반 부종
피오글리타존
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 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 한다.
9) 배란
피오글리타존
피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 같이 일부 폐경전 무배란증 여성에서 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과 이 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 이 영향은 임상시험에서 연구되지 않았으므로, 발생의 빈도는 알려지지 않았다. 이 약을 투여하는 모든 폐경 전 여성에 대하여 적절한 피임이 권장된다.
10) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고 되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
11) 수포성 유사천포창
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.
12) 이 약 또는 기타 항당뇨병약 사용으로 대혈관 위험 감소의 결론적 증거를 확립하기 위한 임상시험은 없었다.

6. 상호작용
1) 알로글립틴 25mg을 1일 1회, CYP2C8 기질인 피오글리타존 45 mg 1일 1회 12일간 병용 투약하였을 때, 피오글리타존 및 이의 활성 대사체의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 약을 이용한 약동학적 약물 상호작용 시험은 실시되지 않았으나 각 주성분인 알로글립틴 및 피오글리타존에 대해 실시되었다.
2) 알로글립틴
이 약은 주로 신장으로 배설된다. CYP-P450에 의한 대사는 미미하다. CYP 기질, 억제제 또는 신장으로 배설되는 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.
- 약물상호작용의 생체외(In Vitro) 평가
In vitro시험에서 알로글립틴은 임상과 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4의 유도제도 아니고, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4와 CYP2D6의 저해제도 아닌 것으로 확인되었다.
- 약물상호작용의 생체내(In Vivo) 평가
다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향 : 임상시험에서 알로글립틴이 표7의 CYP 효소에 의해 대사되거나 미변화체로서 뇨로 배설되는 약물들의 전신적 노출을 유의하게 증가시키지 않는다.
표7. 다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

알로글립틴	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	Cmax
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일 투여	신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일 투여	1.189 (1.095, 1.291)	1.004 (0.919, 1.097)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일 투여	신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일 투여	1.043 (0.982, 1.107)	0.993 (0.907, 1.087)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일 투여	CYP1A2 기질 (R)-와파린 1일 1회, 7일 투여	0.988 (0.942, 1.036)	0.986 (0.920, 1.056)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일 투여	CYP1A2 기질 Caffeine 200mg 단회투여	1.049 (0.925, 1.190)	0.976 (0.918, 1.037)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일 투여	CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일 투여	1.058 (0.975, 1.148)	1.051 (0.923, 1.197)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 8일 투여	CYP2C9 기질 글리부리드 5mg 단회투여	0.994 (0.931, 1.061)	1.154 (1.060, 1.256)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일 투여	CYP2C9 기질 (S)-와파린 1일 1회, 7일 투여	1.011 (0.972, 1.051)	0.998 (0.921, 1.080)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일 투여	CYP2C9 기질 톨부타미드 500mg 단회투여	0.971 (0.931, 1.020)	0.996 (0.958, 1.035)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일 투여	CYP2D6 기질 덱스트로메토르판 30mg 단회투여	1.260 (1.078, 1.472)	1.320 (1.138, 1.531)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일 투여	CYP3A4 기질 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일 투여	1.142 (1.014, 1.286)	1.127 (0.954, 1.330)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일 투여	CYP3A4 기질 에치닐에스트라디올 35mcg 1일 1회, 21일 투여	0.986 (0.949, 1.024)	0.916 (0.868, 0.967)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일 투여	CYP3A4 기질 노르에친드론 1mg 1일 1회, 21일 투여	1.025 (0.995, 1.056)	1.031 (0.977, 1.087)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일 투여	CYP3A4 기질 미다졸람 4mg 단회투여	1.076 (0.979, 1.182)	1.127 (1.017, 1.248)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일 투여	P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일 투여	0.997 (0.960, 1.036)	0.942 (0.852, 1.041)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일 투여	P-gp 기질 펙소페나딘 80mg 단회투여	1.321 (1.108, 1.574)	1.175 (0.954, 1.447)

알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향 : 알로글립틴을 표8의 약물들과 병용하였을 때 알로글립틴의 약동학에 있어 임상적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다.
표8. 알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

병용투여 약물	알로글립틴	알로글립틴의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	Cmax
신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일 투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일 투여	1.000 (0.972, 1.029)	0.895 (0.820, 0.977)
신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일 투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일 투여	1.065 (1.032, 1.099)	1.048 (0.984, 1.116)
CYP2C8/9 억제제 겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일 투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.129 (1.092, 1.167)	0.847 (0.733, 0.980)
CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일 투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일 투여	1.102 (1.078, 1.128)	1.097 (1.026, 1.173)
CYP2C9 억제제 플루코나졸200mg	1일 1회, 7일 투여 알로글립틴 25mg 단회투여	0.991 (0.965, 1.019)	0.804 (0.701, 0.923)
CYP3A4 억제제 케토코나졸 400mg 1일 1회, 7일 투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.154 (1.110, 1.200)	1.220 (1.096, 1.359)
CYP3A4 억제제 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일 투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일 투여	1.001 (0.964, 1.039)	1.087 (0.963, 1.227)
P-gp 억제제 사이클로스포린 600mg 단회투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.132 (1.041, 1.231)	1.054 (0.951, 1.167)
P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일 투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일 투여	1.028 (0.995, 1.062)	1.108 (1.016, 1.208)

3) 피오글리타존
- CYP2C8 저해제
CYP2C8 저해제(예, 겜피브로질)는 피오글리타존의 노출(농도-시간 곡선하 면적 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 따라서, 피오글리타존의 최대 권장 용량은 겜피브로질 또는 기타 강한 CYP2C8 저해제와 병용 사용하는 경우, 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있다.
- CYP2C8 유도제
CYP2C8의 유도제(예. 리팜핀)는 피오글리타존의 노출(AUC)을 유의하게 감소시킬 수 있습니다. 따라서, CYP2C8의 유도제를 이 약 투여 중 시작하거나 중단하는 경우, 임상 반응에 근거하여 당뇨 치료제의 변경이 필요할 수 있다.

표9 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향

피오글리타존 투여 용량(mg)*	병용 투여된 약물: 약물명 및 투여 용량	AUC 변화†		Cmax변화†	
45 mg (n = 12)	와파린 매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치 = 35 ± 5 %	R-와르파린	↓3%	R-와르파린	↓2 %
		S-와르파린	↓1 %	S-와르파린	↑1 %
45 mg (n = 12)	디곡신 1일 2회 0.200 mg 투여 후 (초기 용량) 1일 0.250 mg 투여 (유지 용량, 7일)	↑ 15 %		↑ 17 %	
21일 동안 1일 45mg 투여 (n = 35)	경구용 피임약 21일 동안 [에티닐 에스트라디올(EE) 0.035 mg + 노르에틴드론(NE) 1 mg] 투여	EE	↓11 %	EE	↓13 %
		NE	↑ 3 %	NE	↓ 7 %
45 mg (n = 23)	펙소페나딘 7일 동안 1일 2회 60 mg 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 1,000mg 단회 투여	↓ 3 %		↓ 5 %	
45 mg (n = 21)	미다졸람 15일째에 7.5 mg 단회 투여	↓ 26 %		↓ 26 %	
45 mg (n = 24)	라니티딘 7일 동안 1일 2회 150 mg 투여	↑ 1 %		↓1 %	
4일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 24)	니페디핀 서방형 4일 동안 1일 1회 30 mg 투여	↓ 13 %		↓ 17 %	
45 mg (n = 25)	아토르바스타틴 칼슘 7일 동안 1일 1회 80 mg 투여	↓ 14 %		↓ 23 %	
45 mg (n = 22)	테오필린 7일 동안 1일 2회 400 mg 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.

표10 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향

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

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
† 평균비(병용 약물 유무에 관계없이 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.

7. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약 또는 이약의 주성분에 대한 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험은 없다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
2) 수유부에 대한 투여
이 약으로 실시한 임상시험은 없다. 각각의 주성분으로 실시한 시험에서 알로글립틴과 피오글리타존은 모두 수유중인 랫드의 유즙으로 이행됩니다. 알로글립틴 및 피오글리타존이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 다수의 약물들이 모유로 이행되고, 이 약이 수유 받는 영아에서 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로, 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.
8. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
9. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에 참여한 총 환자(N=1533) 중 248명이(16.2%) 65세 이상이었고, 15명(1%)이 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 군 간에 안전성 및 유효성에서 전반적인 차이가 관찰되지 않았다. 위 자료와 기타 보고된 임상에서 고령 환자와 젊은 환자 간 반응의 차이가 관찰되지 않았으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다
10. 과량투여시의 처치
알로글립틴
임상시험에서 투여된 최고 용량은 건강한 성인에의 단회투여 800mg, 제2형 당뇨병 환자에의 14일간 1일 1회 투여 400mg이었다. 이러한 한계 용량(권장 임상용량의 각 32배, 16배)에서 보고된 이상반응은 없었다. 과량투여가 발생하였을 경우 의료기관은 환자의 상태에 따라 임상적으로 필요한 모니터링과 치료를 고려할 수 있다. 임상적 판단에 따라 위장관내의 흡수되지 않은 약물의 제거를 고려할 수 있다.
알로글립틴은 거의 투석되지 않아 3시간의 혈액투석으로 약 7%가량 제거된다. 따라서 과량투여시 혈액투석은 권장되지 않으며, 복막투석의 효과는 확인되지 않았다.
피오글리타존
임상시험에서, 피오글리타존 과량 투여가 1건 보고되었다. 남성 환자 1명이 4일간 1일 120mg을 투여하였고, 이후 7일간 1일 180mg을 투여하였다. 이 환자는 이 기간 중 별다른 임상 증상이 없었다. 과량 투여시, 환자의 임상적 증후 및 증상에 따라 적절한 치료가 실시되어야 한다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.
12. 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.

알로글립틴과 피오글리타존의 초기병용
식사요법 및 운동요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴과 피오글리타존 초기병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 26주 활성대조 연구가 수행되었다. 알로글립틴과 피오글리타존의 초기병용 요법 투여가 각 단일제 단독요법 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며, 베이스라인 환자 대상 HbA1c 7% 이하 달성 비율은 각 단일제 단독요법 대비 유의하게 높은 비율을 보였다(표11). 또한 초기병용 치료군은 각 단일제의 단독요법 대비 FPG에서 유의한 개선을 보였다.
표11. 알로글립틴과 피오글리타존의 초기병용의 혈당강하 효과를 각 단일제의 단독요법과 비교한 26주 임상시험결과*

유효성 평가변수	알로글립틴 25mg	피오글리타존 30mg	알로글립틴 25mg + 피오글리타존 30mg
HbA1C (%)	N=160	N=153	N=158
베이스라인(평균)	8.8	8.8	8.8
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-1.0	-1.2	-1.7
알로글립틴 25mg 투여군 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-0.8‡ (-1.0, -0.5)
피오글리타존 30mg 투여군 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-0.6‡ (-0.8, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	24% (40/164)	34% (55/163)	63%‡ (103/164)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 지리적 영역 및 베이스라인 수치에 따라 보정된 Least square 평균
‡알로글립틴 25mg 또는 피오글리타존 30mg 투여군 대비 p-value<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 알로글립틴과 피오글리타존의 추가병용
메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴과 피오글리타존의 추가병용에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 26주 위약대조 연구가 수행되었다. 알로글립틴 25 mg과 피오글리타존 병용투여군에서 알로글립틴 25 mg 투여군 또는 피오글리타존 투여군 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표12), FPG에서 유의한 개선을 보였다.
표12. 메트포르민 단독요법에 대한 알로글립틴과 피오글리타존 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상시험결과*

유효성 평가변수	메트포르민							
	위약	알로글립틴 25mg	피오글리타존 15mg	피오글리타존 30mg	피오글리타존 45mg	알로글립틴 25mg + 피오글리타존 15mg	알로글립틴 25mg + 피오글리타존 30mg	알로글립틴 25mg + 피오글리타존 45mg
HbA1C (%)	N=126	N=123	N=127	N=123	N=126	N=127	N=124	N=126
베이스라인(평균)	8.5	8.6	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.6
베이스라인 대비 변화량(LS평균†, 95%CI)	-0.1	-0.9	-0.8	-0.9	-1.0	-1.3‡	-1.4‡	-1.6‡
피오글리타존 투여군 대비 차이(LS평균†, 95%CI)	-	-	-	-	-	-0.5‡ (-0.7, -0.3)	-0.5‡ (-0.7, -0.3)	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
알로글립틴 투여군 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-	-	-	-0.4‡ (-0.6, -0.1)	-0.5‡ (-0.7, -0.3)	-0.7‡ (-0.9, -0.5)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	6% (8/129)	27% (35/129)	26% (33/129)	30% (38/129)	36% (47/129)	55%‡ (71/130)	53%‡ (69/130)	60%‡ (78/130)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 지리적 영역, 베이스라인 수치 및 메트포르민 용량 따라 보정된 Least square 평균
‡알로글립틴 또는 피오글리타존 단독군 대비 p-value≤0.001

티아졸리딘디온 단독요법 또는 티아졸리딘디온과 메트포르민 병용요법에 대한 알로글립틴의 추가병용
피오글리타존 (+/-메트포르민 +/-설포닐우레아) 요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴의 추가병용에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 26주간 이중눈가림, 위약대조로 진행된 연구에서는 알로글립틴 25 mg 투여는 위약대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표13), FPG에서 유의한 개선을 보였다.
표13. 피오글리타존(+/-메트포르민 +/-설포닐우레아)에 대한 알로글립틴의 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상시험 결과*

유효성 평가변수	피오글리타존 (+/-메트포르민 +/-설포닐우레아)	
	위약	알로글립틴 25mg
HbA1C (%)	N=95	N=195
베이스라인(평균)	8.0	8.0
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.2	-0.8
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	34% (33/97)	49%‡ (98/199)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역, 베이스라인 치료요법 (피오글리타존, 피오글리타존+메트포르민 또는 피오글리타존+설포닐우레아), 베이스라인 피오글리타존 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.01

티아졸리딘디온과 메트포르민 병용요법에 대한 알로글립틴의 추가병용
피오글리타존과 메트포르민으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴의 추가병용에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 52주 연구가 수행되었다. 이 연구에서는 피오글리타존 30 mg 과 알로글립틴 25 mg 병용투여군에서 피오글리타존 45 mg 상향 적정군 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표14), FPG에서 유의한 개선을 보였다.
표14. 피오글리타존과 메트포르민 병용요법에 대한 알로글립틴의 추가병용의 혈당강하 효과를 피오글리타존 상향 적정군과 비교한 52주 임상시험결과*

유효성 평가변수	메트포르민	
	피오글리타존 45mg	알로글립틴 25mg + 피오글리타존 30mg
HbA1C (%)	N=394	N=397
베이스라인(평균)	8.1	8.2
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.3	-0.7
피오글리타존 45mg+메트포르민 투여군 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.4‡ (-0.5, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	21% (85/399)	33%§ (134/404)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역 및 베이스라인 메트포르민 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡메트포르민+피오글리타존 투여군과 0.025 단측검정에서 비열등하며, 통계적으로 우월
§메트포르민+피오글리타존 45mg 투여군과 비교 p<0.001

2) 독성시험 정보
피오글리타존염산염
① 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구 용량인 45 mg의 약 14배)까지의 경구 투여용량에서 2년 동안의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 이행성 세포 종양이 4 mg/kg/일 이상 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 관찰되었다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여용량에서 2년 동안의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.
피오글리타존염산염은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 (Ames)시험, 포유세포 (CHO/HPRT 및 AS52/XPRT)를 이용한 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 변이원성을 나타내지 않았다.
교배와 임신 전 및 전체 기간 동안 매일 피오글리타존을 경구용량으로 40 mg/kg까지 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.
② 동물 독성
피오글리타존염산염을 경구 투여한 마우스 (100 mg/kg), 랫트 (4 mg/kg 이상), 개 (3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다 (마우스, 랫트, 개에서 mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 35배)의 경구 투여용량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8.9 mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 4배) 이상의 경구 투여용량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 13배)까지의 경구 투여용량에 대한 52주 동안의 연구에서는 나타나지 않았다.

【포장단위】28정(7정/PTPx4), 100정(10정/PTPx10)

【저장방법】기밀용기, 실온(1~30℃)

【제조자】
Takeda GmbH(원료칭량에서 필름코팅)
Lehnitzstrasse 70-98 Oranienburg, Brandenburg, 16515, Germany

AUPA BIOPHARM CO., LTD(포장)
1Kwang-Fu Rd, Huko/Hsin Chu Hsien, Taiwan

【수입판매자】
㈜셀트리온제약
충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82 / Tel. 080-850-3611(~2)

【기타】
*의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
*의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
*구입시 사용기한이 지났거나 변질ㆍ변패ㆍ오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
* 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 셀트리온제약(080-850-3611)(~2))으로 연락 바랍니다.
*부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.
*본 설명서 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 셀트리온제약 홈페이지(www.celltrionph.com)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

개정연월일: 2022년 12월 06일

91245220 rev3