

- OCT2 억제제(시메티딘, 톨루레트라비르, 라라나지, 트리메토프릴, 반대타민, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT11 동시 억제제(크리스토딘, 올라파린)와 병용 시 메트포 르민의 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 신장에 환자가 있을 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.

또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists) 이노제(특히 푸로시미드) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산중독의 위험을 증가시킬 수 있으므로 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.

- 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.
- 신소장증 상태: 원인이 무엇이든 그로 인한 심혈관계 허탈(속), 급성 유행성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산중독과 연관되어 있으며 신진 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
- 일코를 섭취: 일코졸은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 일코졸의 과량섭취는 피해야 한다.
- 수술: 수술과정동안은 이약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 정맥주 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여한다.
- 비타민 B₁₂: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민은 B₁₂ 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B₁₂나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B₁₂ 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B₁₂ 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 조절되지 않은 당뇨병의 변화: 이전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면 즉시 케톤 산증이나 유산산중독의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타나다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한 고혈반 조치를 취한다.
- 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 일코졸을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히, 고령자, 식약하거나 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.
- 혈당조절의 실패: 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 임상적으로 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.
- 특정 질환의 환자: 이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해 드물게 심한 유산산중, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산중 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 고지 및 철저히해 주어야 한다.
- 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 유산산중독의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불명증적인 증상이 나타나면 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 알려도록 하여야 한다.
 - 환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.
- 모든 당뇨 치료의 반응은 정상적인 범위로 수치를 감시시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당만을 치료 반응을 결정하는 데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
- 중기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤모크리, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링을 최소 1년을 기준으로 행해야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심된다면 비타민 B₁₂ 결핍은 배제해야 한다.
- 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨중이나 질배뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상은 방광염에 기인한 것일 수 있으므로 의사에게 즉시 알려도록 환자에게 지시해야 한다.
- 대혈관 합병증: 이 약 또는 다른 어떠한 항당뇨병 약물에 대해서도 대혈관 위험 감소에 대한 결정적 근거를 확립하는 임상 시험은 없다.

- 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.

- 피오글리타존 연산염
 - 강력한 CYP2C8 저해제
 - CYP2C8 저해제(예, 겐피브로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 겐피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있다.
 - CYP2C8 유도제
 - CYP2C8 유도제(예, 리람핀)는 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감소시킨다. 따라서 피오글리타존으로 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료방법을 변경할 필요가 있을 수 있다.
- 약물-약물 상호작용

표 1: 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향	병용 투여된 약물			
	약물명 및 투여 용량	AUC 변화†	C _{max} 변화†	
피오글리타존 투여 용량(mg)*				
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%	
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 피인약 21일 동안 [에지날 에스트라디온 (EE) 0.035mg + 노르에틴드론(NE) 1mg] 투여	EE ↓ 11%	EE ↓ 13%	↓ 7%
45 mg (N = 23)	펙스페나딘 7일 동안 1일 2회 60mg 투여	↑ 30%		↑ 37%
45 mg (N = 14)	클리피지드 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 프로토티핀 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

표 2: 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향	피오글리타존		
	투여 용법(mg)*	AUC 변화†	C _{max} 변화†
병용 투여된 약물 및 투여 용량			
겐피브로질 600mg 1일 2회, 2일간 투여 (N=12)	30mg 단회 투여	↑ 3.4배‡	↑ 6%
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=28)	45mg	↑ 34%	↑ 14%
리람핀 600mg 1일 1회, 5일간 투여 (N=10)	30mg 단회 투여	↓ 54%	↓ 5%
펙스페나딘 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 겐피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었다.

- 메트포르민 연산염
 - 다른 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, 구아네틴, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
 - 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
 - 에피네프린, 고전성인성 약, 코르티코스테로이드, 간상서초종, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피인약, 치아지와 기타 이노제, 피라지아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페니치아지드계 약제, 페니토인, 갈슘채널 길항제
- 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산중독의 위험성이 증가된다.
 - 감염 또는 영양실조
 - 간장애

- 음식 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
- 3)요도염 표지 조영제: 신부전성 요도드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산중독의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요도 표지 조영제를 이용한 검사들을 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48 시간 후에 그리고 신장 기능이 정상인 환자에 한하여 투여를 다시 시작해야 한다.
- 4)글리부라이드: 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동태학적 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 효과의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 5)푸로세미드: 건강한 사람에게서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는 병용 투여에 의해 각 약물의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민과 함께 투여시키며, 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 정보가 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 미치지 못시킨다.
- 7) 신기능에 영향을 미칠 수 있으나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물: 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아미노글리코사이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아마이드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테네, 트리메토프릴과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동체에 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 전혈종의 메트포르민 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하기시메티딘은 제제), 구취 세제와 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받은 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.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 임부에 대한 투여
 - 현저한 정보에 따르면 임신 중 비정상적인 혈당치가 산생아 합병을 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 동물 실험은 없다.
 - 수유부에 대한 투여
 - 이 약으로 배乳된 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 약 중단 했으나 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 유산산중독을 예방하기 위하여 신기능에 대한 모니터링이 필요하다.

- 피오글리타존 연산염
 - 16-24주 동안 농가림, 위약대조, 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 환자 중 92명(15.2%)이 65세 이상이고, 2명(0.3%)이 75세 이상이었다. 설폰요소임아에 병용 투여한 16-24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 201명(18.7%)의 환자가 65세 이상이고, 19명(1.8%)이 75세 이상이었다. 메트포르민에 병용 투여한 16-24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 155명(15.5%)의 환자가 65세 이상이고, 19명(1.9%)이 75세 이상이었다. 인슐린에 병용 투여한 16-24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 272명(25.4%)의 환자가 65세 이상이고, 22명(2.1%)이 75세 이상이었다.
- PROactive 임상시험에서는 피오글리타존을 투여 받은 1068명(41.0%)의 환자가 65세 이상이고, 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.
- 메트포르민 염산염
 - 고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 메트포르민의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내지는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되므로 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
 - 피오글리타존 염산염
 - 배고 임상 시험 중에, 피오글리타존을 과량 투여한 1건의 사례가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 120 mg/일씩 복용하였고, 다음 7 일간은 180 mg/일씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간동안 어떤 임상적인 증상도 무인하였다.
 - 과량투여 사건이 발생하면, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 시작하여야 한다.
 - 메트포르민 염산염
 - 50g을 초과하는 용량을 섭취한 사례를 포함하는 메트포르민 염산염에 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 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율을 투석된다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 전문가를 위한 정보
 - 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 임상시험이 수행되었다. 메트포르민에 피오글리타존을 추가 병용투여 하였을 때 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c}의 개선이 나타났으며(표 1) 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
HbA _{1c} (%)	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, 시험기간, 그리고 시험기간 종료 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 HbA_{1c}의 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 환자에서 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
HbA _{1c} (%)	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, 시험기간, 그리고 시험기간 종료 상호작용을 보정한 평균

- 2) 독성정보
 - 피오글리타존 염산염
 - ① 발암성, 변이원성, 수태능
 - 임수 랫드를 대상으로 63 mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구 용량인 45mg의 약 14배) 까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 발암을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 암성 또는/및 암성 비암성 세포 신생물이 4mg/kg/일 이상 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫드에서 발견되었다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.
 - 피오글리타존 염산염은 배터리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, 포유세포를 이용한 정량화 유전 자변이시험(CHO/Hprt 및 ASS2/Xprt), CHL 세포를 이용한 체외 세포유전학 분석, 비정기적 DNA 변이원성이 나타나지 않았다.
 - 교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존을 경구용량으로 40 mg/kg까지(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫드에서 수태능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.
 - 피오글리타존은 기관형성이 동안 랫드에서 80 mg/kg까지의 경구 용량 또는 토끼에서 160 mg/kg까지의 경구용량에서 기관형성 결여가 나타나지 않았다.(각각 mg/kg을 근거로 한 인체 최대 경구 권장량의 약 1.7 배 및 4.0 배). 분만 기간 배자독성 (착상 후 손실 증가, 발생 지연 및 태자 체중 감소의 증가와 같이) 이 랫드에서 약 40 mg/kg/일 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대 경구 권장량의 약 10 배)이상의 경구 용량에 서 관찰되었다. 랫드의 자손에서 기능적 또는 행동상의 특성은 관찰되지 않았다. 토끼에서, 160 mg/kg (mg/m²에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 40 배)의 경구 용량에서 배자독성이 관찰되었다. 10 mg/kg (mg/m²에 근거한 인체 최대 경구 권장량의 약 2배) 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/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 각각 약 11 배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫드 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이(대체 13 주간의 연구에서 8.9 mg/kg/day (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났다). 32 mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다.

- 메트포르민 염산염
 - ① 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질

- 을 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 메트포르민의 증가는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 메트포민에 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(림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포에서 메트포르민의 변이원성 기능성에 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 초기형성이 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.

【포장단위】Blister) 28 정/Alu-Alu(7 X 4ea)

【저장방법】기밀용기, 실온보관(1~30℃)

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

- 【비고】
* 약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 약품을 사용하기 전에 병 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
* 부작용 발생 시, 한국약물안전관료원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.
* 본 설명서 개정일 이후의 최신화가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 셀트리온제약 홈페이지(www.celltrionph.com)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

개정연월일: 2025.04.07
관리번호: 8002946-1

Date	2025.04.10
Size	297X420mm
folded size	
minimum point size of text	6pt
line spacing	1pt
Colors used	■ Black