

피오스정

(피오글리타존염산염)

- **성분 및 분량** : 1정 중 피오글리타존염산염(병칭)(피오글리타존으로서 15밀리그램).....16.53mg 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소의 우유)
- **성상** : 백색의 원형 정제
- **효능·효과**
이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.
1. 이 약은 단독요법으로 투여합니다.
2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여합니다.
다른 경우용 혈당강화제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포르민 혹은 인슐린과 함께 병용투여 제2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양 상태에 따라서는 체중감량도 요구되고, 운동요법도 실시하여야 합니다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 초기치료뿐만 아니라 약물요법의 효과를 유지하기 위해서도 중요합니다.
- **용법·용량**
이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 경구투여한다.
당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 합니다. 가장 이상적인 방법은 공복혈당(FBG)보다는 더 정확한 진단방법인 당화헤모글로빈(HbA1c) 수치를 보이기며 치료의 반응을 평가하여야 합니다. 당화헤모글로빈은 과거 2 ~ 3개월 간의 혈당상태를 반영합니다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 당화헤모글로빈의 변화를 평가하기에 적당한 기간(최소 3개월)은 투여 하여야 합니다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않습니다.
1. 단독요법
이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 피오글리타존으로서 1일 1회 15 mg으로 시작할 수 있습니다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 이 약으로서 1일 1회 30mg까지 증량할 수 있습니다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 합니다.
2. 병용요법
1) 설포닐우레아 : 이 약은 설포닐우레아계 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여합니다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아계 약물은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 그러나 만약 환자가 저혈당 증세를 보이면 설포닐우레아 투여량을 줄여야 합니다.
2) 메트포르민 : 이 약은 메트포르민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여합니다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포르민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당 증세 때문에 메트포르민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않습니다.
3) 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15 mg을 투여합니다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있습니다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당 증세를 보이거나 혈장 글루코스 농도가 100 mg/dL 이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10 ~ 25 %까지 감량할 수 있습니다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절합니다.
•최대 권장용량
단일요법 또는 설포닐우레아, 메트포르민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30mg을 초과하는 용량은 권장되지 않습니다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조절이 권장되지 않습니다(일반적 주의항 신장애 환자 참고).
치로법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 아미노전달효소 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2.5배 이상)의 임상적 증거를 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안됩니다(이상반응 및 일반적 주의항의 간에 대한 적용 참고). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장됩니다. 다른 디옥솔리디나온과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없습니다.
- **사용상의 주의사항**
1. 경고
1) 이 약을 포함한 티아졸리디나온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있습니다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 합니다.
2) 심부전 환자는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안됩니다. 중후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
3) 심부전증 및 신장애에 대한 다른 작용
이 약은 다른 티아졸리디나온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있습니다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 합니다(일반적 주의 항 환자를 위한 정보 참고). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여 중단이나 용량 감소가 고려되어야 합니다.
제2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 이 약 15mg 및 30 mg을 투여한 병용 요법과 인슐린 단독요법에 비교하였을때, 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 위험률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였습니다. : 동맥성 고혈압(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 심근경색(4.1 %) 및 울혈성심부전(2.3 %) 이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈성심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 이 약 15mg과 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 이 약 30mg과 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈성심부전으로 전개되었습니다. 이 네 명의 환자들은 모두 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었습니다. 또한, 이 약과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 % (1/345) 및 45 mg 투여군의 0.9 % (3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈성심부전을 보고되었습니다. 이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈성심부전의 증가 위험을 예방할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았습니다. 제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였습 니다. 이 약 또는 위약을 기존의 혈당노 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였습니다. 이 시험은 결과의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았습니다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 합니다.
4)대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROActive)
PROActive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 이 약(2,605명)을 1일 1회 45 mg까지의 간제 적 용량(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였습니다(이상반응항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았습니다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생률은 이 약 투여군 환자에서 1.5 %(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 %(37명)였습니다. 베이스라인에서 이 약과 인슐린을 투약한 환자에서 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 %(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였습니다. 이 약과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 %(94명/1,624명)이고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)이었습니다.
5) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발견되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광염에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민반응이 알려진 환자
2) 심부전 환자 또는 심부전 병력 환자(동물시험에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로 는 심부전을 악화 또는 발생시켰다는 보고가 있습니다.)
3) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자
4) 간장애 환자
5) 중증 신장애 환자
6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 천 혼수, 제1형 당뇨병 환자
7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자(인슐린 주사에 의한 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적합하지 않습니다.)
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 유당분해 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.
3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여하십시오.
1) 다른 경우용 혈당강화제를 복용중인 환자
2) 폐경전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) 심부전 발병 우려가 있는 심근경색, 협심증, 심근증, 고혈압성 심장환 등의 심질환이 있는 환자(순환혈장량의 증가에 의해 심부전을 발생시킬 우려가 있습니다.)
5) 신기능장애 환자
6) 보하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
7) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 식약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
8) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
9) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
10) 고령자
4. 이상반응
1) 위약 임상시험 및 시판후 조사
(1) PROActive 임상시험에서 이 약을 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 받았습니 다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 이 약을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 이 약을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 이 약을 투여 받았으며, 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험 6건을 통합하였을 때, 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 4.5 %였고, 대조약을 투여 받은 환자의 경우 5.8 %였습니다. 시험 중단을 유발한 가장 흔한 이상 반응은 부적절한 혈당조절과 관련되어 있었으나 이들 이상 반응의 발생률은 위약(3.0 %)에 비해 이 약(1.5 %)에서 더 낮았습니다. PROActive 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 9.0 %였고, 위약을 투여 받은 환자의 경우 7.7 %였습니다. 나, 울혈성심부전은 시험 중단을 유발한 가장 흔한 중대한 이상 반응이었으며, 이 약을 투여 받은 환자의 1.3 %, 위약을 투여 받은 환자의 0.6 %에서 발생하였습니다.
(2) 흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험
이 약에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표1과 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다. 이들 이상 반응 중 어떤 것도 이 약의 용량과 관련되지 않았습니다.

표1 이 약에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응			
환자 비율 (%)		기 타	
위약(259명)		이 약(606명)	
상기도 감염	8.5	13.2	
부종	6.9	9.1	
부비동염	4.6	6.3	
근육통	2.7	5.4	
인두염	0.8	5.1	

- (3) 흔한 이상반응 : 16 ~ 24주 병용요법 임상시험
설포닐우레아에 이 약을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체적인 발생률 및 종류는 표2와 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.

표2 설포닐우레아에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들			
16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약+ 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 이 약 30 mg+ 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		환자 비율 (%)	
		위약+ 설포닐우레아(187명)	이 약 15 mg+ 설포닐우레아(184명) 이 약 30 mg+ 설포닐우레아(189명)
부종	2.1	1.6	12.7
두통	3.7	4.3	5.3
복부팽만	0.5	2.7	6.3
5.1	0	2.7	5.3
		환자 비율 (%)	
		이 약 30 mg+ 설포닐우레아(351명)	이 약 45 mg+ 설포닐우레아(351명)
저혈당	13.4	15.7	
부종	10.5	23.1	
상기도 감염	12.3	14.8	
체중 증가	9.1	13.4	
요로 감염	5.7	6.8	

- 단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 “부종”이라는 용어로 통합되었습니다.
(4) 메트포르민에 이 약을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표3과 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.
단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 “부종”이라는 용어로 통합되었습니다.

표3 메트포르민에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들			
16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약+ 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 이 약+ 메트포르민을 투여 받은 환자			

에서 더 흔하게 발생한 이상반응			
환자 비율 (%)			
위약+ 메트포르민(160명)			
이 약 30 mg+ 메트포르민(169명)			
부종	2.5	6.0	
두통	1.9	6.0	
24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 이 약 30 mg+ 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 이 약 45 mg+ 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응			

- (5) 인슐린에 이 약을 병용투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표4와 같습니다. 아래 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.

표4 인슐린에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들			
16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약+인슐린을 투여 받은 환자에 비해 이 약 30 mg+ 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		환자 비율 (%)	
		위약+ 인슐린(187명)	이 약 15 mg+ 인슐린(191명) 이 약 30 mg+ 인슐린(188명)
저혈당	4.8	7.9	15.4
부종	7.0	12.6	17.6
상기도 감염	9.6	8.4	14.9
두통	3.2	3.1	6.9
체중 증가	0.5	5.2	6.4
요로통	4.3	2.6	5.3
여지혈증	3.7	2.1	5.3
복부팽만	1.6	3.7	5.3
24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 이 약 30 mg+ 인슐린을 투여 받은 환자에 비해 이 약 45 mg+ 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응			
		환자 비율 (%)	
		이 약 30 mg+ 인슐린(345명)	이 약 45 mg+ 인슐린(345명)
저혈당	43.5	47.8	
부종	22.0	26.1	
체중 증가	7.2	13.9	
요로 감염	4.9	8.7	
설사	5.5	5.8	
요통	3.8	6.4	
혈중 크레아티닌/키니니제(CK)상승	4.6	5.5	
구비동염	4.6	5.5	
고혈압	4.1	5.5	

- 단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 “부종”이라는 용어로 통합되었다.
(6) PROActive 임상시험에서 보고된 흔한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표5와 같습니다. 아래 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상 반 응 및 위약을 투여 받은 환자들에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상 반응을 나타냅니다.

표 5: PROActive 임상시험: 이 약을 투여 받은 환자의 >5%에서 보고된 이상 반응 및 위약에 비해 더 흔하게 보고된 이상 반응의 발생률 및 종류			
환자 비율 (%)			
		위약(2633명)	이 약(2605명)
저혈당	18.8	27.3	
부종	15.3	13.9	
심부전	6.1	8.1	
사지 통증	5.7	6.4	
요통	5.1	5.5	
홍통	5.0	5.1	

- 평균 환자 추적 기간은 34.5개월이었다.
(7) 울혈성심부전 : 16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈성심부전과 관련된 이상반응 발생률은 표6과 같습니다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었습니다.

표6 기타 이상 반응(울혈성심부전) 설포닐우레아에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자			
환자 수 (%)			
위약대조 임상시험(16주)			
위약+ 설포닐우레아 (187명)	이 약 15 mg+ 설포닐우레아(184명)	이 약 30mg+ 설포닐우레아(189명)	비-대조, 이중 눈가림 임상시험 24주, 이 약 30 mg+ 설포닐우레아(351명) 이 약 45 mg+ 설포닐우레아(351명)
최소 1건 이상의 울혈성심부전 사례	2(1.1 %)	0	0 1(0.3 %)
입원	2(1.1 %)	0	0 2(0.6 %)

환자 수 (%)			
위약대조 임상시험(16주)			
위약+ 인슐린 (187명)	이 약 15 mg+ 인슐린 (191명)	이 약 30 mg+ 인슐린 (184명)	비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주) 이 약 30 mg+ 인슐린 (345명) 이 약 45 mg+ 인슐린 (345명)
최소 1건 이상의 울혈성 심부전 사례	0	2(1.0 %)	3(0.9 %)
입원	0	2(1.0 %)	1(0.3 %)

환자 수 (%)			
위약대조 임상시험(16주)			
위약+ 메트포르민 (160명)	이 약 30 mg+ 메트포르민 (168명)	이 약 30 mg+ 메트포르민(161명) 이 약 45 mg+ 메트포르민(168명)	비-대조, 이중 눈가림 임상시험 24주, 이 약 30 mg+ 메트포르민(161명) 이 약 45 mg+ 메트포르민(168명)
최소 1건 이상의 울혈성 심부전 사례	0	1(0.6 %)	0
입원	0	1(0.6 %)	0

- (8) 제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈성심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 이 약 1일 용량 30 ~ 45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10 ~ 15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여 받았습니 다. 이 임상시험에서 보고된 울혈성심부전 관련 이상반응의 발생률은 표7과 같습니다.

표7 이 약 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈성심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈성심부전)			
		피험자 수 (%)	
		이 약(262명)	글리부리드 256명
심혈관계 소인으로 인한 사망(판결됨)	5(1.9 %)	6(2.3 %)	
울혈성심부전 악화로 인한 1박 입원(판결됨)	26(9.9 %)	12(4.7 %)	
울혈성심부전으로 인한 응급실 방문(판결됨)	4(1.5 %)	3(1.2 %)	
시험 기간 동안 울혈성심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)	

- (9) PROActive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈성심부전 사례는 표8과 같습니다.

표8 PROActive 임상시험에서의 기타 이상 반응(울혈성심부전)			
		피험자 수 (%)	
		위약(2,633명)	이 약 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 %)	

- (10) 심혈관계 안전성 : PROActive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 이 약을 투여한 시험군(n = 2,605), 이 약을 1일 용량 45 mg까지 간제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었습니다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(메타디아제, ACE저해제, 안지오텐신배수용제 차단제, 칼슘제비차단제, 질산염 제제, 이노제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었습니다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)은 8.1 %였습니다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었습니다. 이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 위험에 미치는 이 약의 영향을 조사하는 것이었습니다. 일차 부차적 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, 발발 및 부분의 주요하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례이든 최초로 발견될 때까지 걸린 시간이었습니 다. 이 약을 투여 받은 피험자 중 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 중 572명(21.7 %)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p = 0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였습니다. 이러한 복합 변수 중 최소 사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 이 약과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이 약과 관련된 사망이 나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었습니다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표9와 같습니다.

표9 PROActive: 심혈관계 복합 평가변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수			
심혈관계 사례	위약 2,633명		이 약 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)
모든 원인에 의한 사망	122(4.6)	186	110(4.2)
비치명적 심근 경색	118(4.5)	157	105(4.0)
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)
급성 관상 동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)
심혈관 중재술(CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)
다리 절단	15(0.6)	28	9(0.3)
다리 혈관 재건술	57(2.2)	92	71(2.7)

- CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percutaneous intervention)
(11) 체중 증가: 이 약을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했습니다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으며, 체액 저류의 지방 축적을 복합적으로 포함할 것입니다.

16 ~ 26주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험, 그리고 PROActive 임상시험에서의 이 약과 위약에 대한 체중 변화는 표10 및 11과 같습니다.

표10 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)			
		대조군(위약)	이 약 15 mg
총양값(25th/75th %)	중양값(25th/75th %)	중양값(25th/75th %)	중양값(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
병용요법(16 ~ 24주)	-0.5(-1.8,0.7)n = 187	2.0(0.2,3.2)n = 183	3.1(1.1,5.4)n = 528
인슐린	-1.4(-3.2,0.3)n = 160	N/A	0.9(-1.3,3.2)n = 567
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

