

따라서, CYP2C8 억제제 또는 유도제가 피오글리타존 치료 중에 시작되나 중지될 경우, 임상적 반응에 근거하여 당 당뇨병 치료에 있어서 변화가 필요할 수 있다.
건강한 자원자들을 대상으로 다음 약물들과 이 약 45mg을 1일 1회 병용투여한 결과는 다음과 같다.
경구 피임제: 21일 동안 이 약1일 1회 45mg과 경구용 피임제(노르에티드론 1mg 및 에티닐에스트라디올 0,035mg, 1일 1회)의 병용 투여는 각각 에티닐에스트라디올 AUC24h 및 Cmax와도 11% 및 11~14%의 감소를 초래하였다. 노르에티드론 AUC24h 및 Cmax에서 유의한 변화는 없었다. 에티닐에스트라디올 약동학의 고변이성 관점에서 이 발견의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

연산텍스페나단: 60mg 텍스페나단을 1일 2회 경구 투여하면 이 약을 7일간 병용-투여하였을 경우 피오글리타존 약동학에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약이 메트포르민과의 약동학에 유의한 영향을 주지 않았다.

글리피자트: 이 약을 7일간 1일 1회 경구 투여하는 5mg 글리피자트와 함께 병용투여 시 글리피자트의 항당성상태(steady-state) 약동학을 변화시키지 않았다.

다크산: 이 약을 7일간 1일 1회 경구 투여하는 0,25mg 다크산과 함께 병용투여 시 다크산의 항당성상태(steady-state) 약동학을 변화시키지 않았다.

와파린: 이 약을 와파린과 함께 7일간 병용투여 하였을 때 와파린의 항당성상태(steady-state) 약동학을 변화시키지 않 았다. 이 약은 만성 와파린 요법을 받고 있는 환자들에게 투여하였을 때, 프로트롬빈 시간에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

메트포르민: 이 약을 7일간 투여한 후 메트포르민(1000mg)의 단회 투여와 이 약을 병용투여하였을 때, 메트포르민 단회 투여에 대한 약동학을 변화시키지 않았다.

미다졸람: 이 약을 15일간 투여한 후 7,5mg 용량의 미다졸람 시름을 단회 투여하였을 때, 미다졸람 Cmax와 AUC가 26% 감소하였다.

연산라티나딘: 이 약을, 4일 또는 7일간 1일 2회 경구 투여하는 라티나딘과 함께 7일간 병용투여하였을 때 피오글리타존의 약동학에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약이 라티나딘의 약동학에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

니페디딘 서방성 제제: 남성 및 여성 자원자들에게 이 약을, 4일간 1일 1회 경구 투여하는 30mg 니페디딘 서방성 제제와 함께 7일간 병용-투여하였을 때, 미변화제 니페디딘의 로그변환 ratio의 최소 자승 평균값(90% 신뢰구간) Cmax는 0,83(0,73~0,95), AUC는 0,88(0,80~0,96)이었다. 니페디딘 약동학이 매우 다양함을 고려할 때, 본 결과에서의 임상 적인 유의성이 알려지지 않았다.

케토코나졸: 7일간 이 약 및 1일 2회 200mg의 케토코나졸을 병용투여한 결과, 미변화제 피오글리타존에 대한 로그변 환 ratio의 최소 자승 평균값은(90% 신뢰구간) Cmax 1,14(1,06~1,23), AUC 1,34(1,26~1,41) 및 Cmin 1,87(1,71~2,04)였다.

아토르바스타틴칼슘: 7일간 이 약과 아토르바스타틴 칼슘 80mg을 1일 1회 병용투여한 결과, 미변화제 피오글리타존에 대한 Cmax는 0,68(0,57~0,85), AUC는 0,76(0,65~0,88) 및 Cmin은 0,96(0,87~1,05)의 최소 자승 평균값(90% 신뢰 구간)을 나타내었으며, 미변화제 아토르바스타틴에 대해서는 Cmax 0,77 (0,66~0,90), AUC 0,86(0,78~0,94) 및 Cmin 0,92(0,82~1,02)의 최소 자승 평균값(90% 신뢰 구간)들을 나타내었다.

타오펜: 7일간 이 약 및 하루에 두번 400mg 테오펜린의 병용 투여는 두 약물의 약동학에 어떠한 변화도 초래하지 않았다.

젬피로살: 2일동안 먼저 젬피로살을 (600mg 경구로 하루에 두번)이 투여된 10명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 저해제인 젬피로살을 (600mg 경구로 하루에 두번) 및 이 약 (30mg 경구)의 병용 투여시 피오글리타존의 AUC가 피오글리타존 단독투여에 비해 226%인 피오글리타존 노출(AUC0-24)을 초래하였다.

리팜핀: 5일동안 먼저 리팜핀 (600mg 경구로 하루에 한번)이 투여된 10명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 유도제인 리팜핀 (600mg 경구로 하루에 한번)과 이 약 (30mg 경구)의 병용 투여는 피오글리타존 AUC에서 54%의 감소를 초래하였다.

1. 일반 및 수유부에 대한 투여

- 피오글리타존은 기관형성기 동안 랫드에서 80mg/kg까지 경구 투여량에서 또는 토끼에 160mg/kg까지 투여했을 때, 기관형성이 없었다 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 각각 약 17배 및 40 배). 분만 지연 및 태아 독성(착상부 손상 증가, 발생 지연, 태아 체중 감소)이 경구 투여량 40mg/kg/일(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관 장 경구용량의 약 10배) 이상을 투여한 랫드에서 관찰되었다. 랫드의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견 되지 않았다. 토끼에서 160mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 40배)의 경구 투여량에서 배 저속산이 관찰되었다. 10mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 배 드 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생 후 발육의 지연이 임신 후기과 임신 후기 동안 관찰되었다. 임신부류에 대상으로 적절하게 잘 조절된 (well-controlled) 연구가 없고, 임신 중에는 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화하는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.

현재의 정보에 따르면 임신 중 비정상적인 혈당치가 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다고 강력히 제기되기 때문에, 대부분의 전문가들이 임신 중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장한다.

- 피오글리타존은 수유중인 랫드의 유즙으로 분비된다. 이 약이 인체의 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 분비되므로, 이 약을 수유부에 투여하면 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

- 이 약의 안전성과 유효성이 소아 환자에게 확립되지 않았다.
- 고령자에 대한 투여: 이 약의 위약-비교 임상 시험에서 약 500명의 환자가 65세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환 자들 간에 유효성과 안전성 면에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.

10. 과량투여시의 처리

비교 임상 시험 중에, 이 약을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 120mg/일씩 복용하였고, 다 른 7일간은 180mg/일씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간동안 어떤 임상적인 증상도 부인하였다.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 의약품은 원래 용기에 개나 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인 이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 담아 보관한다.

12. 기타

- 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫드를 대상으로 63mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고는 어느 기관에서도 암을 유도성 종양이 발견되지 않 았다. 양성 또는/및 양성 변이성 세포 신생물이 4mg/kg/일 이상 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량과 거 의 동일) 투여한 수컷 랫드에서 발견되었다. 암수 마우스를 대상으로 100mg/kg/일 (mg/m²을 근거로 한 인체 최 대관장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 암을 유 도성 종양이 발견되지 않았다.
피오글리타존염산염은 복귀돌연변이시험, 포유류세포 염색체자상시험(CHO/HPRT 및 ASS2/XPRt), 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 연산피오글리타존을 경구용량으로 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
연산피오글리타존을 경구 투여한 마우스(100mg/kg), 랫드(4mg/kg 이상), 개(3mg/kg)에서 심장 확장이 관찰되었 다.마우스, 랫드, 개에서 mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2배), 1년간의 랫드 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160mg/kg/일(mg/m²을 근거로 한 인체 최대 관장 경구용량의 약 35배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8,9mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 4배) 이상의 경구 투여량에서 심장 확장이 나타났다. 32mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대관장 경구용량의 약 13배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나 지 않았다.
- 작용 기전
이 약은 그 작용 기전에 있어서 인슐린의 존재에 의존적인 치아졸리딘디온(thiazolidinedione)계 항당뇨병 약물들이 다. 이 약은 말초와 간에서 인슐린 저항성을 저하시키므로 그 결과 인슐린의존성 글루코스 이용이 증가하고 간 글루코스 배출량이 감소된다. 설포닐우레아와 달리 피오글리타존은 인슐린 분비촉진물질이 아니다. 피오글리타존은 과산화효소 증식자-활성화 수용체-감마 (PPAR-γ: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) 활성 이다. PPAR-γ 수용체는 인슐린 작용에 매우 중요한 조직인 지방 조직, 골격근, 간 등에서 발견된다. PPAR-γ 핵 수용체의 활성화는 글루코스과 지질대사를 조절하는데 관여하는 다수의 인슐린 반응성 유전자의 전사를 조절한다. 동물 당뇨병 모델에서, 피오글리타존은 제 2형 당뇨병과 같은 인슐린-저항 상태인 과혈당증, 과산화질산화증, 과로라 이글리세라이드혈중 성향을 감소시킨다. 피오글리타존에 의하여 생성된 내사 변화는 인슐린-의존성 조직의 반응성 을 증가시키고 인슐린 저항성이 있는 수많은 동물 모델에서 관찰된다.
피오글리타존이(인슐린 저항성을 감소시킨으로써) 순환 인슐린의 효과를 증진시키기 때문에, 내인성 인슐린이 결핍 된 동물 모델에서 혈당을 저하시키지 않는다.

- 약동학 및 약대사
① 약동학
총 피오글리타존 (피오글리타존+활성 대사체의) 혈청 농도는 1일 1회 투여 후 24시간에 증가된 체 남아있다. 피오글리타존과 총 피오글리타존 모두의 항당성상태(steady-state) 혈청 농도는 7일 이내에 도달한다. 항당성상태 (steady-state)에서 피오글리타존의 약리적 활성 대사체들 중 27시간대 시 III (M-III)와 IV (M-IV)가 피오글 리타존과 동일하거나 그 이상인 혈청 농도에 도달한다. 건강한 자원자 및 제 2형 당뇨병환자 모두에서, 피오글 리타존은 피크 총 피오글리타존 혈청 농도의 약 30%~50% 및 총 혈중약물농도곡선하면적(AUC)의 20%~25%를 구성한다.
피오글리타존에 대한 최대 혈청 농도(Cmax), AUC, 최소 혈청 농도(Cmin)가 1일 15mg, 30mg의 투여용량에 비례하여 증가한다. 1일 60mg의 투여용량에서 피오글리타존과 총 피오글리타존에 대하 여 비례치보다 더 큰 적은 증가가 있었다.
흡수: 경구 투여 후 절식 상태에서, 피오글리타존은 30분 이내에 혈청에서 처음 측정가능하며, 피크 농도는 2시간 이내에 관찰된다. 식사가 피크 혈청 농도에 도달하는 시간을 3~4 시간까지 약간 지연시키지만 흡수 정 도를 변화시키지는 않는다.
분포: 단회 투여 후 피오글리타존의 평균 분포부容積 (Vd)은 0,63±0,41 (평균±SD) L/체중kg이다. 피오글리타존은 사람 혈청에서, 주로 혈청 알부민에 광범위하게 단백질-결합성(> 96%)이다. 피오글리타존은 다른 혈 청 단백질에도 결합하나 그 친화력은 낮다.
대사제 M-III와 M-IV도 혈청 알부민에 광범위하게 결합한다(> 98%).
대사: 피오글리타존은 광범위하게 수산화와 산화에 의하여 대사된다. 그 대사체는 또한 글루쿠로나이드나 황 포함체(conjugate)로 전환된다. 대사제 M-III와 M-IV (피오글리타존의 수산화 유도제) 및 M-III (피오글리타존의 카르보닐기 유도제)는 제 2형 당뇨병 동물 모델에서 약리학적으로 활성이다. 피오글리타존 외에 M-III와 M-IV는 반복 투여 후 사람 혈청에서 발견되는 주된 약물-연관성 종류이다. 항당성상태(Steady-state)에서, 건강한 자원자 및 제 2형 당뇨병환자 모두에서, 피오글리타존은 피크 총 피오글리타존 혈청 농도의 약 30%~50% 및 총 AUC의 20%~25%를 구성한다.
Expressed human P450 또는 사람 간 마이크로좀과 배양한 피오글리타존은 M-IV 및 훨씬 적은 정도의 M-III를 형성한다. 피오글리타존은 간 대사에 관여하는 주된 CYP3A4와 CYP2C8의 CYP3A4 및 CYP3A4 이외 주로 간의 CYP1A(extrahepatic CYP1A)를 포함하는 다양한 다른 isoforms CYP2C8와 CYP3A4 또는 in vitro에서 피오글리타존과 동일한 물들보다 피오글리타존의 간 대사를 85%까지 저해하였다. 피오글리타 존은 시약 P450간 마이크로좀과 배양할 때 P450 활성을 방해하지 않는다. 피오글리타존에 의한 CYP3A4의 유도에 대하여 조사하기 위한 사람을 대상으로한 연구가 수행되지 않았다.
- 배설
이 약은: 경구 투여 후 약 15%~30%의 피오글리타존 투여량이 소변에서 발견된다. 피오글리타존의 신 소실은 무시할 정도이며, 약물이 주로 대사제 및 포함체(conjugates)로 배설된다. 경구 투여량의 대부분이 그 대로 또는 대대체로서 담즙으로 배설되고 대변으로 배출되어 측정된다. 피오글리타존 및 총 피오글리타존의 평균 혈청 반감기는 각각 3~7 시간 및 16~24시간 범위에 있다. 피오글리타존은 계산상 급기보 청소를 (CL/F)가 5~7 L/hr이다.

- 특정 집단
신장에 환자: 중등도 (크레아티닌 청소를 30~60 mL/분)~중증(크레아티닌 청소를 <30 mL/분)의 신장에 환 자에서 정상 피합차와 비교하였을 때, 피오글리타존, M-III, M-IV의 혈청 제거 반감기가 변하지 않는다. 신 기능부전환자에서 투여량의 조정이 권장되지 않는다 (용법·용량 참조).
- 간장애환자: 정상 대조군과 비교하였을 때, 간 기능장애 피합차(Child-Pugh Grade B/C)는 피오글리타존과 총 피오글리타존 평균 피크 농도에서 약 45%가 감소하였으나, 평균 AUC 값은 변하지 않았다.
이 약의 요법은 환자가 만약 활동성 간 질환의 임상적 증가가 나타나거나 혈청 트랜스아미나아제 값(ALT)이 정 상 상한선의 2.5배를 초과하면 시작하지 말아야 한다(5. 일반적 주의 중 간에 대한 작용 참조).
- 고령 환자: 건강한 고령의 피합차들에서, 피오글리타존과 총 피오글리타존의 피크 혈청 농도가 크게 다르지 않았으나, 젊은 피합차들보다 AUC 값이 약간 더 높았고 최종 반감기 값이 약간 더 길었다. 이러한 변 화는 임상적으로 연관성 있다고 고려할 정도로 중대하지 않다.
- 소아 환자: 소아 집단에서의 약동학 자료가 이용 가능하지 않다.
- 성별: 여성에서 평균 Cmax, AUC값이 20%~60% 증가하였다. 단독요법과 설포닐우레아, 메트포르민, 인슐린 과의 병용요법으로서, 이 약은 남성, 여성 모두에서 혈당 조절을 개선하였다. 비고 임상 시험에서 기준선으로부터 더 강화혈청소 (HbA1c)의 감소는 일반적으로 남성보다 여성에서 더 컸다 (HbA1c 에서의 평균 차이 : 0,5%). 혈당 조절을 성취하기 위하여 치료법이 각 환자마다 개별화되어야 하므로, 성별에만 근거한 투여량의 조정은 권장되지 않는다.

- 임종적 차이: 다양한 인종군 사이에서의 약동학 자료가 이용 가능하지 않다.
- 약학적 및 임상적 효과
임상 연구 결과 이 약은 인슐린-저항성 환자에서 인슐린 감수성을 향상시킨다고 나타났다. 이 약은 인슐린에 대한 세포의 반응을 증진시키고, 인슐린 의존성 글루코스 이용 을 증가시키고, 인슐린에 대한 간의 감수성을 증가시키고, 글루코스 항상성 장애를 개선한다. 제 2형 당뇨병 환자에서, 이 약에 의해 생긴 인슐린-저항성 감 소는 혈당 농도, 혈청 인슐린 농도의 감소 및 HbA1c값의 감소를 가져온다. 광범위 공개 임상시험에서 얻은 결과를 근거로, 이 약의 혈당강화 작용은 적어도 1년간 지속되는 것으로 보인다. 비고 임상시험에서 설포닐우레아, 메트포르민, 또는 인슐린과 병용투여한 이 약은 혈당 조절에 대한 상가 작용을 나타내었다.

- 지질 이상 환자가 이 약 임상 시험에 포함되었다. 전체적으로, 이 약을 투여한 환자에서 트리글리세리드의 평균 감소, HDL 콜레스테롤의 평균 증가, LDL과 총 콜레스테롤의 일관되지 않은 평균 변화가 나타났다. 26주간, 위약대조 용량-범위 연구에서, 위약군의 평균 증가와 비교하였을 때, 평균 트리글리세리드 농도가 15mg, 30mg, 45mg 용량투여군에서 감소하였다. 평균 HDL 값이 위약 투여 환자보다 이 약 투여환자에서 훨씬 크게 증가하였다. 위약과 비교하였을 때 이 약 투여환자에서 LDL과 총 콜레스테롤에 대한 일관된 차이가 있었다. (3.5 참조)

	위약	이 약 15mg 1일 1회	이 약 30mg 1일 1회	이 약 45mg 1일 1회
트리글리세라이드 (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (평균)	79명 262,8 4,6%	79명 293,8 -9,0%	84명 261,1 -9,6%	77명 259,7 -9,3%
HDL콜레스테롤 (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (평균)	79명 41,7 8,1%	79명 40,4 14,1%	83명 40,8 12,2%	77명 40,7 19,1%
LDL콜레스테롤 (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (평균)	65명 138,8 4,8%	63명 131,9 7,2%	74명 135,6 5,2%	62명 126,8 6,0%
총 콜레스테롤 (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (평균)	79명 224,6 4,4%	79명 220,0 4,6%	84명 222,7 3,3%	77명 213,7 6,4%

다른 2개의 단독요법 연구(24주 및 16주) 및 설포닐우레아 (16주), 메트포르민 (16주)과의 병용 투여의 결과는 위 자료와 일반적으로 일치하였다. 이 약 투여환자에서, 기준선으로부터 위약이 보정된 평균 % 변화가 트리글 리세라이드에 대해서는 5%~26%감소하였고, HDL콜레스테롤에 대해서는 6%~13% 증가하였다. 인슐린과의 병용요법(16주)에서 이 약 투여환자에 대한 트리글리세리드 값의 경우, 기준선으로부터 위약-보정 된 평균 % 변화가 역시 감소하였다. 15mg 투여량 군에 대하여 LDL콜레스테롤에서 기준선으로부터 위약-보정 된 평균 변화가 7%로 관찰되었다. HDL과 총 콜레스테롤에 대하여 유에서 언급한 내용과 유사한 결과가 관찰 되었다.

- 임상시험
① 단독요법
미국에서, 3개의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험이 16~26주의 기간으로 제 2형 당뇨병 환자에서 단 독요법으로서, 이 약 사용을 평가하기 위하여 수행되었다. 이 연구들은 865명의 환자에서 이 약 45mg 까지 또 는 위약을 1일 1회의 투여량으로 검사하였다.
26주에 걸친 용량범위 연구에서, 제 2형 당뇨병 환자 408명에 대하여 무작위로 이 약 7,5mg, 15mg, 30mg 또는 45mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하였다. 이중맹검 기간 8주 전에 이전에 투여하였던 어떤 항당뇨병요법도 중단하였다. 이 약 15mg, 30mg, 45mg 요법은 위약과 비교시 종료시점에서 HbA1c 및 공복시혈당(FPG)을 통계학적으로 유의하게 개선하였다(Figure 1, 표 6 참조).

Figure 1은 이러한 26주 연구에서 전체 연구 집단에서의 FPG와 HbA1c 의 변화에 대한 시간 결과를 나타낸다.

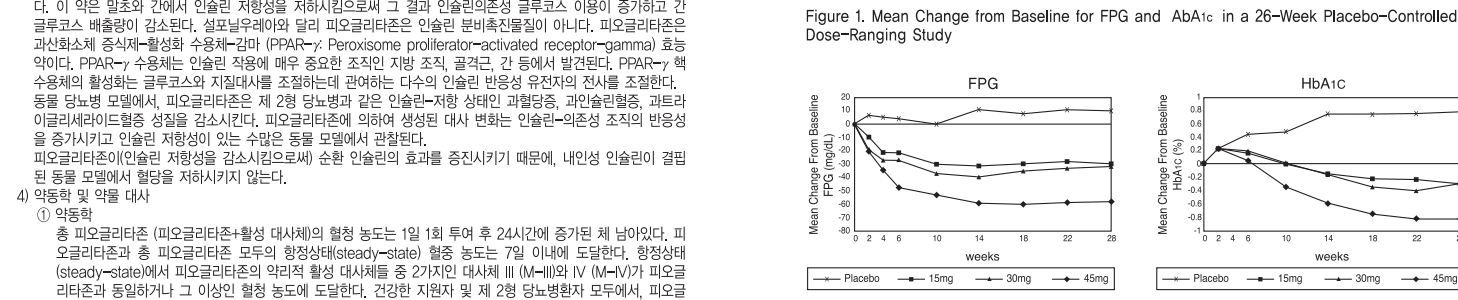


표 6 는 전체 임상연구 집단에 대한 HbA1c 및 FPG 값을 나타낸다.

	위약	이 약 15mg 1일 1회	이 약 30mg 1일 1회	이 약 45mg 1일 1회
총환자수 HbA1c (%) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (조정 평균) 위약과의 차이(조정 평균)	79명 10,4 0,7	79명 10,2 -0,3 -1,0*	85명 10,2 -0,3 -1,0*	76명 10,3 -0,9 -1,6*
FPG (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (조정 평균) 위약과의 차이(조정 평균)	79명 268 9	79명 267 -30 -39*	84명 269 -32 -41*	77명 276 -56 -65*

+ 기준선, pooled center, 요법 상호작용에 의한 pooled center에 대하여 조정됨.
* p ≤ 0,050 대 위약.
본 연구 집단은 이전에 항 당뇨병요법을 받지 않았던 환자(경험이 없는: 31%)와 연구 등록 시점에서 항 당뇨병요법을 받은 환자 (이전에 치료 받았던: 69%)를 포함하였다. 이전에 항당뇨약물요법을 받지 않았던 환자와 이전 치료환 자 부분집합의 자료는 표 7에 있다. 모든 환자는 이중-맹검 요법 8주 전에 washout/run-in 기간에 진입하였다. Run-in 기간은 이전에 항당뇨약물요법을 받지 않았던 환자에 대한 기준선까지의 선별검사법(screening)으로부터 HbA1c 와 FPG값의 근소한 변화를 수반하였다; 그러나, 이전 치료 환자군에서 전에 받은 항당뇨약물요법의 washout 이 혈당 조절의 약화와 HbA1c, FPG의 증가를 가져왔다. 이전 치료환자군의 대부분의 환자가 이 약 투여시 HbA1c, FPG가 기준선보다 감소했을에도 불구하고, 많은 경우에 그 값이 연구 종료 때까지 선별검사 값으로 회복되지 않았다. 이 연구 계획은 다른 항 당뇨병약에서 이 약으로 바로 바꾼 환자에 대한 평가는 허용하지 않았다.

	위약	이 약 15mg 1일 1회	이 약 30mg 1일 1회	이 약 45mg 1일 1회
이전에 항당약물요법을 받지 않았던 환자 HbA1c (%) 선별검사법 (평균) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화(조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	25명 9,3 9,0 0,6	26명 10,0 9,9 -0,8 -1,4	26명 9,5 9,3 -0,6 -1,3	21명 9,8 10,1 -1,0 -2,6
FPG (mg/dL) 선별검사법 (평균) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화(조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	25명 223 229	26명 245 251	26명 239 225	21명 239 234
이전에 항당약물요법을 받은 환자 HbA1c (%) 선별검사법 (평균) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화(조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	54명 10,3 9,9 0,8	53명 9,0 10,4 -1,0 -0,1	59명 9,1 10,4 -0,9 -0,3	55명 9,0 10,6 -0,6 -1,4
FPG (mg/dL) 선별검사법 (평균) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화(조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	54명 222 285 4	53명 209 275 -32 -36	58명 236 280 -27 -31	56명 212 295 -55 -59

*기준선과 pooled center에 대하여 조정됨.

24주 연구에서 제 2형 당뇨병 260명의 환자에게 무작위로 두 가지 중 하나의 강제적정 (forced-titration)이 약 투여 군이나 모의적정(mock titration) 위약군에 배정하였다. 이중맹검 기간 6주 전에 이전에 투여했던 어떤 항 당뇨병요법도 중단하였다. 이 약의 한 두어 군에서, 환자에게 초기 투여량 7,5mg을 1일 1회 투여하였다. 4주 후, 투여량을 1일 1회 15mg으로 증량하였다, 다른 4주 후, 연구의 나머지 기간(16주) 동안 투여량을 1일 1회 30mg으로 증량하였다. 두 번째 이 약 두어 군에서, 환자에게 초기 투여량 15mg을 1일 1회 투여하였고 1일 1회 30mg까지 적정하였고, 유사한 방법으로 1일 1회 45mg까지 적정하였다. 사출한 대로, 이 약 요법은 위약과 비교 시 종료시점에서 HbA1c 및 FPG를 통계학적으로 유의하게 개선하였다 (표 8 참조).

	위약	이 약 30mg ¹ 1일 1회	이 약 45mg ¹ 1일 1회
총 환자 수 HbA1c (%) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	83명 10,8 0,9	85명 10,3 -0,6 -1,5*	85명 10,8 -0,6 -1,5*
FPG (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	78명 279	82명 268 -44 -62*	85명 281 -50 -68*

+ 강제적정(forced titration)에서 최종 투여량
+ + 기준선, pooled center, 요법 상호작용에 의한 pooled center에 대하여 조정됨.
* p ≤ 0,050 대 위약.

이전에 항 당뇨병약물요법으로 치료 받은 적이 없는 환자(24%)에 대하여, 선별검사법에서의 평균값은 HbA1c에 대하여 10,1%이고, FPG에 대하여 238mg/dL이었다. 기준선에서 평균 HbA1c는 10,2%이었고, 평균 FPG는 243mg/dL이었다. 위약과 비교시, 최종 투여량 30mg와 45mg까지 적정하여 이 약으로 치료한 결과, 평균 HbA1c에 서는 기준선으로부터 각각 2,3%와 2,6% 만큼 감소하였고, 평균 FPG에서는 기준선으로부터 각각 63mg/dL와 95mg/dL 만큼 감소하였다.

이전에 항 당뇨병약물요법으로 치료하였던 환자(76%)에 대하여, 선별검사시 그 요법을 중단하였다. 선별검사시 평균 값은 HbA1c에 대하여 9,4%이었고, FPG에 대하여 216mg/dL이었다. 기준선에서 평균 HbA1c는 10,7%이고 평균 FPG는 290mg/dL이었다. 위약과 비교시, 최종 투여량 30mg와 45mg까지 적정하여 이 약으로 치료한 결과, 평균 HbA1c에서는 기준선으로부터 각각 1,3%와 1,4% 만큼 감소하였고, 평균 FPG에서는 기준선으로부터 각각 55mg/dL와 60mg/dL 만큼 감소하였다. 이전에 치료했던 많은 환자들에 대하여, 임상연구 종료시점까지 HbA1c와 FPG가 적격 심사 수준으로 회복되지 않았다.

16주 임상 연구에서, 제 2형 당뇨병 환자 197명에게 이 약 30mg이나 위약을 매일 무작위 투여하였다. 이전의 어떠한 항당뇨병 약물요법이라도 이중맹검 기간 6 주 전에 중지하였다. 이 약 30mg 투여한 결과, 위약과 비교하였을 때 종료 시점에서 HbA1c와 FPG가 통계학적으로 유의하게 개선되었다 (표 9 참조).

	위약	이 약 30mg 1일 1회
총 환자 수 HbA1c (%) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	93명 10,3 0,8	100명 10,5 -0,6 -1,4*
FPG (mg/dL) 기준선 (평균) 기준선에서의 % 변화 (조정 평균)* 위약과의 차이(조정 평균)*	91명 270 8	99명 273 -50 -58*

+ 기준선, pooled center, 요법 상호작용에 의한 pooled center에 대하여 조정됨.
* p ≤ 0,050 대 위약.

이전에 항 당뇨병 약물치료를 받은 적이 없는 환자 (40%)의 경우, 스크리닝에서의 평균 값이 HbA1c는 10,3%이고 F