전 문 의 약 품 | 분류번호:396

글루스탑정 30밀리그램
(피오글리타존염산염)
GLUSTOP Tab. 30mg
(Pioglitazone HCl)

【원료약품 및 분량】1정 중
■ 유효성분 : 피오글리타존염산염(벌규) …… 33.06mg
(피오글리타존으로서 30mg)
■ 동물유래성분 : 우당수화물(소, 우유)
■ 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】흰색의 원형 정제

【효능·효과】
이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 항상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
다른 경구용 혈당강하제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레이아제, 메트포르민 혹은 인슐린과 함께 병용투여
제2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양상담이 필요하며 경우에 따라서는 체중감량도 요구되고, 운동요법도 실시하여야 한다. 제2형 당뇨병 환자와 있어서 이러한 노력들은 초기 치료뿐만 아니라 약물요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요하다.

【용법·용량】
이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 경구투여한다.
당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 한다. 가장 이상적인 방법은 공복혈당(FBG)보다는 더 정확한 진단방법인 당화헤모글로빈(HbA1c) 수치를 보아가며 치료의 반응을 평가하여야 한다. 당화헤모글로빈은 과거 2 ~ 3개월 간의 혈당상태를 반영한다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 당화헤모글로빈의 변화를 평가하기에 적당한 기간(적소 3개월)은 투여 하여야 한다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않는다.
1. 단독요법
이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 피오글리타존으로서 1일 1회 15 mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 이 약으로서 1일 1회 30 mg까지 증량할 수 있다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 한다.
2. 병용요법
1) 설포닐우레이 : 이 약은 설포닐우레이제 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레이제 약물은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다.
그러나 만약 환자가 저혈당 증세를 보이면 설포닐우레이 투여량을 줄여야 한다.
2) 메트포르민 : 이 약은 메트포르민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포르민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당증세 때문에 메트포르민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않다.
3) 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15 mg을 투여한다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 할는 환자가 만약 저혈당 증세를 보이거나 혈청 글루코스 농도가 100 mg/dL이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10 ~ 25 %까지 감량할 수 있다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절한다.
· 적대 권장용량
단일요법 또는 설포닐우레이, 메트르르민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30 mg을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조정이 권장되지 않는다(일반적 주의할 신장애 환자 참고).
치료법 시작시점에서 환자가 활돈성 간질환이나 혈청 아미노전달효소 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2.5배 이상)의 임상적 증거를 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안된다(이상반응 및 일반적 주의항의 간에 대한 작용 참고). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다. 다른 티오졸리딘디온과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약을 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. 중후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
이 약은 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(일반적 주의 항 환자를 위한 정보 참고). 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, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 이 약 15 mg 및 30 mg을 투여한 빙용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다. : 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 일과성허혈성발작(4.1 %), 및 울혈심부전(2.3 %).
이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 이 약 15 mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 이 약 30 mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 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 울혈심부전을 보고되었다.
이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈심부전의 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. 이 약 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 주의해서 사용해야 한다.
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)를 1일 1회 45 mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였다(이상반응항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생률은 이 약 투여군 환자에서 1.5 %(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 %(37명)였다. 베이스라인에서 이 약과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 %(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였다. 이 약과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 %(94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)이였다.
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 약 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민반응이 알려진 환자
2) 심부전 환자 또는 심부전 병력 환자(동물실험에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로는 심부전을 악화 또는 발병시켰다는 보고가 있다.)
3) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자
4) 간상애 환자
5) 중증 신상애 환자
6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자(인슐린 주사에 의한 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적합하지 않다.)
8) 조시되지 않은 육안적 혈뇨 환자
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
10) 정제에서 이 약이 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자(유당 함유 제제에 한함)

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.
1) 다른 경구용 혈당강하제를 복용중인 환자
2) 폐경전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) 심부전 발병 우려가 있는 심근경색, 협심증, 심근증, 고혈압성 심질환 등의 심질환이 있는 환자(순환혈장량의 증가에 의해 심부전을 발병시킬 우려가 있다.)
5) 신기능장애 환자
6) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
7) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 식약상태(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
8) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
9) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
10) 고령자

4. 이상반응
1) 외국 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 받았다. 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 받았다.

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 %였다. 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 낮았다.
PROactive 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 9.0 %였고, 위약을 투여 받은 환자의 경우 7.7 %였다. 울혈심부전은 시험 중단을 유발한 가장 흔한 중대한 이상 반응이었으며, 이 약을 투여 받은 환자의 1.3 %, 위약을 투여 받은 환자의 0.6 %에서 발생하였다.
(2) 흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험
이 약에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표1 과 같다. 이러에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표3 과 같다. 이러에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에서 비해 이 약을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냈다.

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(%)	
	위약(259명)	이 약(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

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

표2 설포닐우레이아에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들

	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 설포닐우레이아를 투여 받은 환자에 비해 이 약 30 mg + 설포닐우레이아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	위약 + 설포닐우레이아 (187명)	이 약 15 mg + 설포닐우레이아 (184명)	이 약 30 mg + 설포닐우레이아 (189명)
부종	2.1	1.6	12.7
두통	3.7	4.3	5.3
복부팽만	0.5	2.7	6.3
체중 증가	0	2.7	5.3
	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 이 약 30 mg + 설포닐우레이아를 투여 받은 환자에 비해 이 약 45 mg + 설포닐우레이아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	이 약 30 mg + 설포닐우레이아(351명)	이 약 45 mg + 설포닐우레이아(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 통합되었다.

(4) 메트포르민에 이 약을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표3과 같다. 이러에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냈다.

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 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	위약 + 메트포르민(160명)	이 약 30 mg + 메트포르민(168명)
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 환자와 비해 이 약 45 mg+ 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	이 약 30 mg + 메트포르민(411명)	이 약 45 mg + 메트포르민(416명)
상기도 감염	12.4	13.5
부종	5.8	13.9
두통	5.4	5.8
체중 증가	2.9	6.7

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었다.

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

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
요통	4.3	2.1	5.3
어지럼증	3.7	2.6	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 크레이티닌키나이제(CK) 상승	4.6	5.5	
부비동염	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 이상 반응의 전체 발생률 및 종류는 표5와 같다. 아래 요약된 반응은, 5%를 초과하여 발생한 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자들에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상 반응을 나타낸다.

표 5: PROactive 임상시험: 이 약을 투여 받은 환자의 >5%에서 보고된 이상반응 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	26.7
심부전	6.1	8.1
시지 통증	5.7	6.4
요통	5.1	5.5
홍통	5.0	5.1

평균 환자 추적 기간은 34.5개월이었다.
(7) 울혈심부전 : 16 ~ 24주 동안 설포닐우레이에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트르르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 표6과 같다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었다.

표6 기타 이상 반응(울혈심부전)
설포닐우레이에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자

	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 설포닐우레이 (187명)	이 약 15 mg + 설포닐우레이 (184명)	이 약 30mg + 설포닐우레이 (189명)	이 약 30 mg + 설포닐우레이 (351명)	이 약 45 mg + 설포닐우레이 (351명)
죄소 1건 이상의 울혈심부전 사례	2(1.1 %)	0	0	1(0.3 %)	6(1.7 %)
입원	2(1.1 %)	0	0	0	2(0.6 %)
인슐린에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자					
	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 인슐린 (187명)	이 약 15 mg + 인슐린 (191명)	이 약 30 mg + 인슐린 (184명)	이 약 30 mg + 인슐린 (345명)	이 약 45 mg + 인슐린 (345명)
최소 1건 이상의 울혈성 심부전 사례	0	2(1.0 %)	2(1.1 %)	3(0.9 %)	5(1.4 %)
입원	0	2(1.0 %)	1(0.5 %)	1(0.3 %)	3(0.9 %)
메트포르민에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자					
	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 메트포르민 (160명)	이 약 30 mg + 메트포르민 (168명)		이 약 30 mg + 메트포르민 (411명)	이 약 45 mg + 메트포르민 (416명)
최소 1건 이상의 울혈성부전 사례	0	1(0.6 %)		0	1(0.2 %)
입원	0	1(0.6 %)		0	1(0.2 %)

(8) 제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈심부전 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 받았다. 이 임상시험에서 보고된 울혈심부전 관련 이상반응의 발생률은 표7과 같다.

표7 이 약 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	이 약 (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 신청을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

(9) PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈심부전 사례는 표8과 같다.

표8 PROactive 임상시험에서의 기타 이상 반응(울혈심부전)

	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 다혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 이 약을 투여한 시험군(n = 2,605), 이 약을 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, 안지오텐신네수용체 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 %였다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었다.
이 시험의 일차 복석은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 세 2형 당뇨병 환자에 있어서 시망 및 대혈관 합병증 이론이 미치는 이 약의 영향을 조사하는 것이었다. 일차 유효성 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, 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. 이 약을 투여 받은 피험자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 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 죄초사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 이 약과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이 약과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 죄초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표9와 같다.

표9 PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 죄초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2,633명		이 약 2,605명	
	죄초 사례 n (%)	총 사례 수 n	죄초 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)
(11) 체중 증가 : 이 약을 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.
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 같다.

표10 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)

		대조군 (위약)	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
		중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (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	2.6 (0.2/5.4) n = 79
병용요법 (16-24주)	설포닐우레아	-0.5 (-1.8/0.7) n = 187	2.0 (0.2/3.2) n = 183	3.1 (1.1/5.4) n = 528	4.1 (1.8/7.3) n = 333
	메트포르민	-1.4 (-3.2/0.3) n = 160	N/A	0.9 (-1.3/3.2) n = 567	1.8 (-0.9/5.0) n = 407
	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	4.1 (1.4/6.8) n = 338

표11 PROactive 임상시험에서 이중 눈가림 치료 기간 동안 이 약을 투여 받은 피험자 vs 위약을 투여 받은 피험자에서의 체중 변화 중앙값

	위약	이 약
	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
최종 방문 시 기저치로부터의 체중 변화(kg)	-0.5 (-3.3, 2.0) n = 2,581	+3.6 (0.0, 7.5) n = 2,560

단: 이 약 및 위약 모두에 대한 노출 기간 중앙값은 2.7년이었다.
(12) 부종 : 이 약 복용으로 유발된 부종은 이 약을 중단할 경우 가역적이다. 울혈심부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않다. 이 약에 대한 임상 연구에서 발생한 부종 관련 이상 반응의 빈도 및 종류는 표12와 같다.

표12 이 약을 투여 받은 피험자에서의 부종 관련 이상 반응

		피험자 수(%)			
		위약	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
단독요법 (16~26주)		3 (1.2 %) n = 259	2(2.5 %) n = 81	13 (4.7 %) n = 275	11 (6.5 %) n = 169
병용요법 (16~24주)	설포닐우레아	4 (2.1 %) n = 187	3 (1.6 %) n = 184	61 (11.3 %) n = 540	81 (23.1 %) n = 351
	메트포르민	4 (2.5 %) n = 160	N/A	34 (5.9 %) n = 579	58 (13.9 %) n = 416
	인슐린	13 (7.0 %) n = 187	24 (12.6 %) n = 191	109 (20.5 %) n = 533	90 (26.1 %) n = 345

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었다.

표13 PROactive 임상시험에서 피험자에서의 부종 관련 이상반응

피험자 수(%)	
위약 2,633명	이 약 2,605명
419(15.9 %)	712(27.3 %)

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었다.
(13) 간에 대한 작용 : 현재까지의 이 약에 대한 대조 임상시험 자료에서 이 약에 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 이 약을 메트포르민 및 인슐린 요법에 병용 투여한 것을 글리부리드를 비교한 한 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 3년 임상시험이 특별히 설계되었다. 이 약을 투여 받은 피험자 1,051명 중 총 3명(0.3 %), 글리부리드를 투여 받은 피험자 1,046명 중 총 9명(0.9 %)이 정상범위 상한치의 3배를 초과한 ALT 수치를 나타냈다. 현재까지 이 약 대조 임상시험 자료에서 이 약을 투여 받은 피험자 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) 피험자는 없었다.
(14) 저혈당 : 이 약 임상시험에서 저혈당 사건 빈응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사 (fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았다.
설포닐우레이에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 30 mg의 경우 3.7 %, 위약의 경우 0.5 %였다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 15 mg의 경우 7.9 %, 이 약 30 mg의 경우 15.4 %, 위약의 경우 4.8 %였다.
설포닐우레이에 병용 투여한 24주 임상시험(15.7 % vs. 13.4 %) 및 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험(47.8 % vs. 43.5 %) 모두에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 30 mg에 비해 이 약 45 mg에서 더 높았다.
이들 4건의 임상시험에서 3명의 피험자가 저혈당으로 인해 입원하였다. 3명의 피험자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 이 약 30 mg(0.9 %)을 투여 받고 있었다. 추가로 14명의 피험자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당(피험자의 평상시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였다. 이들 피험자들은 설포닐우레아와 병용하여 이 약 45 mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 이 약 30 mg 또는 45 mg(12명)을 투여 받고 있었다.
(15) 방광암 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 쥣트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 이 약의 경우 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났다.
이 중 중대한 약물유해사례는 부종,