

## 피오클리터존염산염 단일제(경구) 허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항	비고
<p>사용상의 주의 사항</p>	<p>1. 경고</p> <p style="text-align: center;">- 중 략 -</p>	<p>1. 경고</p> <p style="text-align: center;">- 중 략 -</p> <p>&lt;신설&gt;          6) 방광암의 기왕력이 있는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 암 재발에 대한 위험 대비 혈당 조절의 유의성을 고려하여야 한다.          7) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 질박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 한다.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.          1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자          2) 중증의 심부전환자 또는 심부전 병력 환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)          3) &lt;신설&gt;활동성 방광암 환자          4) 간장애 환자          5) 중증 신장애 환자          6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자          7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자          8) 정제에서 이 약이 유효할 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수 장애 등 유전적인 문제가 있는 환자(유당 함유 제제에 한함)</p>	<p style="text-align: center;">안전성 유효성 심사 결과에 따름</p>

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용투여되는 환자
  - 2) 폐경전 여성
  - 3) 부종이 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 외국 임상시험 및 시판 후 조사  
- 중략 -

이 약의 시판후 조사에서 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 약화가 또한 보고되었다 (5.일반적 주의 중 황반 부종 참조).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용투여되는 환자
  - 2) 폐경전 여성
  - 3) 부종이 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 외국 임상시험 및 시판후 조사  
- 중략 -

이 약의 시판후 조사에서 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 약화가 또한 보고되었다 (5.일반적 주의 중 황반 부종 참조).

<신설>

방광암 :

2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 클리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상 시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3656명 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. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과 관계는 확인할 수 없었다.

임상검사치에의 영향

- 혈액학 : 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상시험에 걸쳐 이 약 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2% ~ 4% 만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적

임상검사치에의 영향

- 혈액학 : 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상시험에 걸쳐 이 약 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2% ~ 4% 만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적

반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변화는 이 약 투여와 관련된 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 유의한 어떠한 혈액화학적 임상 효과들도 수반하지 않았다.

- 이하 생략 -

5. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항과혈당 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하지 안 된다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여한다. 인슐린 저항성 기준은 신체 질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비상태가 공복시 혈중 인슐린 값으로 5uU/ml 이상이다.

으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변화는 이 약 투여와 관련된 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 유의한 어떠한 혈액화학적 임상 효과들도 수반하지 않았다.

- 이하 좌동 -

5. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항과혈당 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하지 안 된다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여한다. 인슐린 저항성 기준은 신체 질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비상태가 공복시 혈중 인슐린 값으로 5uU/ml 이상이다.

2) <신설> 방광염: 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상 시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명(0.14%)에서 방광염이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3656명 중 16명(0.44%)에서 방광염이 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.

현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 이 약에 노출되지 않은 피험자들에 비해 이 약에 노출된 피험자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(HR 1.2 [95% CI 0.9 - 1.5]). 이 약에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 이 약 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95% CI 0.9 - 2.1])와 관련이 있었고, 이 약을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였다(HR 1.4 [95% CI 1.03 - 2.0]). 이 시험에 대한 중간 결과는 이 약을 12개

<p>2) 저혈당증: 생략  3) 심혈관계: 생략  4) 부종: 생략  5) 체중 증가: 생략  6) 배란: 생략  7) 간에 대한 작용: 생략  8) 황반 부종: 생략  9) 골절: 생략  10) 대혈관 합병증: 생략  11) 실험실 검사: 생략  12) 환자를 위한 정보</p> <p style="text-align: center;">- 중략 -</p> <p>인슐린이나 경구 혈당강화제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 한다.</p> <p>다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능한 작용이 임상 시험에서</p>	<p>월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40% 증가시킨을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 3명이라는 절대적 증가율과 동일하다 (10,000명당 약 7건)이 약을 복용하지 않은 경우에서 10,000명당 약 10건이 약을 복용한 경우으로 증가). 피오글리타존이 방광암에 대한 중앙 축적인자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족하다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안되며, 이 약을 방광암의 기왕력이 있는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 암 재발에 대한 알려지지 않은 위험 대비 혈당 조절의 유의성을 고려하여야 한다.</p> <p>3) 저혈당증: 생략  4) 심혈관계: 생략  5) 부종: 생략  6) 체중 증가: 생략  7) 배란: 생략  8) 간에 대한 작용: 생략  9) 황반 부종: 생략  10) 골절: 생략  11) 대혈관 합병증: 생략  12) 실험실 검사: 생략  13) 환자를 위한 정보</p> <p style="text-align: center;">- 중략 -</p> <p>인슐린이나 경구 혈당강화제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 한다.</p> <p>다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능한 작용이 임상 시험에서</p>
--	---

<p>연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 않았다.</p> <p>다.</p> <p>6. 약물 상호작용</p> <p>- 중략 -</p> <p>12. 기타</p> <p>1) 발암성, 변이원성, 수태능</p> <p>임수 랫드를 대상으로 63 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 생성률이 4 mg/kg/일 이상 (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫드에서 발견되었다. 수컷 랫드에서 관찰된 이 결과와 인체와의 연관성은 확실하지 않다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.</p> <p>1년까지의 기간으로 살처분 임상시험에서 이 약을 투여 받은 1,800명의 환자를 포함한 비노세포화학에 대한 전향적 평가가 권 동안, 방광 종양이 세로 생김 증례가 확인되지 않았다. 피오글리타존이 위약 또는 클라벤클라마드와 비교된 두개의 3-년 시험들에서, 피오글리타존을 투여 받지 않은 환자들에서 5/3,679(0.14%)에 비해서 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서</p>	<p>연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 않았다.</p> <p>다.</p> <p>&lt;신설&gt;치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 질박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발견되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인할 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 한다.</p> <p>6. 약물 상호작용</p> <p>- 좌동 -</p> <p>12. 기타</p> <p>1) 발암성, 변이원성, 수태능</p> <p>임수 랫드를 대상으로 63 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 생성률이 4 mg/kg/일 이상(mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫드에서 발견되었다. &lt;삭제&gt; 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m<sup>2</sup>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.</p> <p>&lt;삭제&gt;</p>
---	---

<p>16/3,656 (0.44%)의 병광암이 보고되었다. 병광암의 진단 시험에서 시험 약물에 노출된 자 일년 미만인 환자들을 제외하고, 피오글리타존을 투여 받은 6 중례 (0.16%) 및 위약을 투여 받은 2 중례 (0.05%)가 있었다.</p> <p>피오글리타존 염산염은 복귀돌연변이 시험, 포유류세포 염색체 이상 시험(CHO/HPRT 및 ASS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성 시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵 시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이 원성이 나타나지 않았다.</p> <p>교배와 임신 전 및 전체 기간 동안 매일 피오글리타존 염산염을 경구 용량으로 40 mg/kg까지(<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구 용량의 약 9배) 투여한 암수 랫드에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.</p> <p>----- (이하 생략) -----</p>	<p>피오글리타존 염산염은 복귀돌연변이 시험, 포유류세포 염색체 이상 시험(CHO/HPRT 및 ASS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성 시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵 시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이 원성이 나타나지 않았다.</p> <p>교배와 임신 전 및 전체 기간 동안 매일 피오글리타존 염산염을 경구 용량으로 40 mg/kg까지(<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>을 근거로 한 인체 최대 권장 경구 용량의 약 9배) 투여한 암수 랫드에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.</p> <p>----- (이하 좌동) -----</p>
--	---