

## 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 로시글리타존/메트포르민의 안전성 및 유효성 평가를 위한 시판 후 조사

글락소 스미스클라인

이한규, 박소현, 오신영, 이일섭

=Abstract=

### Post-marketing Surveillance of the Safety and Effectiveness of Rosiglitazone/Metformin in Korean Patients with Type 2 Diabetes

HanKyu Lee, So-Hyun Park, Shin-Young Oh, Yil-Seob Lee

GlaxoSmithKlineKorea, Seoul, Korea

**Background:** To evaluate the safety and effectiveness of rosiglitazone/metformin in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes

**Methods:** A total of 982 patients were enrolled by 19 physicians from November 2003 to November 2010. Patients treated with rosiglitazone/metformin at least once, were included in safety assessment. The incidences of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) were estimated. The effectiveness of rosiglitazone/metformin was evaluated through change in fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (2hr PPG), Hemoglobin A1c (HbA1c).

**Results:** Of the 982 patients, 713 patients with the mean age of  $56.4 \pm 11.5$  years were included in the safety assessment. A total of 130 AEs were reported from 110 patients (15.4 %). The most frequent AEs were upper respiratory infection (2.4 %), oedema (2.2 %), gastritis (1.3 %), and weight increase (1.1 %). The incidence of unexpected AEs was 5.9 % (42/713, 47 AEs). Three SAEs such as bacterial pneumonia, hyperglycaemia, chest pain were reported in 2 patients. As it is about effectiveness, patients showed statistically significant reductions after treatment of rosiglitazone/metformin in FBG, 2hr PPG, and HbA1c ( $P < 0.001$  by paired t-test, for all).

**Conclusion:** Our data suggest that rosiglitazone/metformin is well tolerated and effective in Korean patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes.

**Key words:** Rosiglitazone, Metformin, Post-marketing surveillance

---

본 연구는 GSK의 연구비로 수행되었음.

교신저자: 이일섭

소 속: 글락소 스미스클라인

주 소: 서울시 용산구 한강로2가 191 LS용산타워 9층

전화번호: 02-709-4114, 팩스: 02-792-9878, E-mail: Yil.S.Lee@gsk.com

접수일자: 2012. 11. 20. 수정일: 2012. 12. 27. 게재확정일: 2012. 12. 28.

## 서론

국내 제2형 당뇨병의 유병률은 빠르게 증가하고 있으며, 이와 연관된 심혈관 질환의 발생 및 사망률도 함께 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 철저한 혈당조절이 제2형 당뇨병의 합병증을 예방할 수 있다는 사실은 여러 대규모 연구에서 확인되었으며, 이에 근거하여 적극적인 혈당조절을 요구하고 있다.<sup>2)</sup> 국내에서는 국민 건강검진 및 국민건강영양조사 등 다양한 국가사업을 통해서 당뇨병의 조기진단 및 영향 요인을 확인하기 위한 여러 노력을 기울이고 있다. 그러나 이러한 노력에도 불구하고 아직까지도 한국인 당뇨병 환자들에 대한 엄격한 혈당조절이 이루어 지지 않고 있다.<sup>3)</sup>

엄격한 혈당조절을 위해 제시된 경구혈당강하제 병합요법은 작용기전이 다른 약제들을 함께 사용함으로써 더욱 효과적인 혈당조절이 가능할 수 있지만, 각기 다른 혈당강하제를 함께 사용함으로써 약제간의 상호작용 및 예상하지 못한 부작용이 발생할 가능성이 높다.

메트포르민은 1950년대에 소개된 biguanide 계열의 경구혈당강하제로서, 수 십년 동안 경제적이고 안전한 일차치료제로 사용이 되어왔지만, 이의 약리학적 기전은 아직도 명확하게 밝혀져 있지 않다.<sup>4)</sup> 지금까지 밝혀진 메트포르민의 주요한 약리학적 기전으로는 간세포 미토콘드리아의 호흡사슬 억제를 통한 당신생과 근육세포와 간세포의 인슐린 감수성의 향상을 통한 혈당감소 및 혈중 지질 감소효과 등이 있다.<sup>4)</sup> 그러나 메트포르민과 연관된 유산혈증 및 소화기계 부작용으로 인해 일부 환자에서의 사용이 제한되고 있다.

로시글리타존은 thiazolidinedione 계열의 약제로서 핵내의 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma 수용체에 대한 길항효

과를 갖는다.<sup>5)</sup> 이를 통해서 로시글리타존은 간, 지방 및 근육세포의 인슐린 저항성을 감소시켜서 말초조직의 혈당섭취를 증가시키고, 간에서의 당생성을 억제하게 된다. 그러나 로시글리타존은 심혈관계 질환에 대한 안전성 문제가 대두되어, 2010년 식품의약품안전청에서는 처방 대안이 없는 환자에 한해 제한적 사용이 가능토록 하는 조치를 취하였다.

본 연구는 로시글리타존/메트포르민의 시판 후부터 허가당국으로부터 사용제한조치를 받기 전까지 외래진료에서 로시글리타존/메트포르민을 복용한 환자들에서 발생하는 유해사례를 전향적으로 수집한 시판 후 조사로서, 약제의 전반적인 유해사례 발생률, 예상하지 못한 유해사례 및 중대한 유해사례 발생 현황을 알아보고, 유해사례 발생에 영향을 끼치는 요인을 파악하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

본 조사는 전국 16개 병·의원에서 19명의 의사가 참여하여, 2003년 11월 5일부터 2010년 11월 24일까지 실시되었다. 본 조사는 국내 제1차 규정에서 정한 바에 따라서 총 600명 이상의 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병)으로 진단받은 환자를 모집하도록 계획되었다. 조사 방식은 조사 담당의사가 조사 개시일 이후에 로시글리타존/메트포르민을 투여 받은 조사 대상자를 배정된 수만큼 빠짐 없이 연속적으로 등록하는 연속조사방식을 채택하였다.

본 조사에서는 본 약제를 투여하기 전 연령, 성별, 체중 및 신장 등의 인구학적 정보를 비롯하여 유병기간, 본 약제 투여 전 질병의 중증도, 병발 질환과 당뇨병성 합병증 유무에 대해서 조사하였다. 그리고 연구가 진행되면서 로시글리타존/메트

포르민의 투여 내역, 병용 약물의 투여 내역, 본제투여 후 fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (2hr PPG), Hemoglobin A1c (HbA1c)를 조사하였다. 본 조사기간 중 발생한 모든 유해사례는 약물과의 인과관계에 상관없이 수집하였고, 조사담당의사의 진료시 발견된 모든 바람직하지 않은 의학적 소견의 변화(활력징후 및 임상검사, 실험실 검사 이상치 포함)와 로시글리타존/메트포르민 투여와 관련한 유해사례를 모두 포함하도록 하였다. 그리고 유해사례와 약물과의 관련성, 중증도, 중대한 유해사례 여부는 조사담당 의사에 의해 평가되었다.

안전성 평가 대상군은 적어도 로시글리타존/메트포르민을 1회 이상 복용하고 안전성 평가가 이루어진 환자를 대상으로 하였다. 그리고 안전성 평가대상자 중 투여기간이 8주 미만이거나 유효성 평가가 누락 또는 불능으로 평가된 환자를 제외하고 유효성 평가가 실시되었다. 조사담당의사로 하여금 본제 투여 전·후 각 'FBG', '2hr PPG', 'HbA1c'를 측정하여 이를 바탕으로 임상증상의 개선도를 '개선', '불변', '악화', '평가불능' 4가지 항목으로 나누어 평가하도록 하였으며, 최종유효성 평가 '불변'인 경우에서 유효성 평가 전·후 검사치가 정상범위에 들어가는 경우를 '효과유지'로 분석하였다. 이 중 '개선', '효과유지'를 "유효"로, '불변', '악화'를 "무효"로 재분류하여 분석하였다.

조사대상자의 인구학적 정보 및 로시글리타존/메트포르민의 처방 양상은 기술 통계량으로 제시하였고, 유해사례 발현율은 각 95% 신뢰구간과 함께 제시하였다. 요인별 차이를 검정하기 위해 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. 모든 분석에서 통계적 유의수준은 0.05를 기준으로 하였으며, SAS 9.1을 이용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상자의 특성

본 조사에서는 총 16개 기관에서 982명의 환자가 모집되었다. 모집된 환자 중 이중등록 1명, 계약일 이전 환자 등록 246명, 투여금지 조사대상자 22명으로 총 269명이 제외되어 총 713명이 최종 안전성 평가 대상군이었다. 그리고 유효성 평가 미기재 3명, 유효성 평가 "평가불능" 17명, 본제 8주 미만 투여 27명을 제외한 666명을 대상으로 유효성 분석을 실시하였다.

연구대상자중 남자는 344명(48.2%), 여자는 369명(51.8%)이고, 평균 연령은 56.4세로, 이 중 65세 이상 고령자 172명(24.1%)이 포함되었다. 조사대상자의 질환관련 특성 중, 평균 체중은  $66.0 \pm 10.7$  kg, HbA1c는  $7.60 \pm 1.6$  %이며 평균 유병기간은  $60.3 \pm 55.6$ 개월이었다. 당뇨병의 가족력을 동반한 환자가 199명(29.5%)이며 당뇨병 이외의 다른 질환으로 치료를 받고 있는 환자는 382명(53.6%)이었다. 이 중 고혈압과 고지혈증이 174명(45.5%)과 144명(37.7%)으로 높은 빈도를 차지하고 있었다. 당뇨병성 합병증으로 진단을 받은 환자는 183명(25.7%)이며 말초신경병증 90명(49.2%), 망막병증 65명(35.5%), 자율성 신경병증 52명(28.4%)이었다. 대상자의 평균 투여기간은  $289.9 \pm 370.6$ 일이며, 518명(72.7%)의 환자들이 본 약제 이외의 약제를 함께 복용하고 있었다 (Table 1).

### 2. 안전성평가

안전성 조사대상인 713명 중 유해사례는 110명(15.4%)에서 130건이 보고되었다. 이 중 약물유

**Table 1.** Baseline characteristics of patients

	N(Mean)	%(±SD)
Sex		
Male	344	48.2
Female	369	51.8
Age(year)		
<65	541	75.9
≥65	172	24.1
Average	(56.4)	( ± 11.5)
Height(cm)	(162.3)	( ± 8.7)
Weight(kg)	(66.0)	( ± 10.7)
Allergy history		
Yes	1	0.1
No	707	99.9
Family history of DM		
Yes	199	29.5
No	475	70.5
Severity of DM		
Mild	316	45.9
Moderate	348	50.5
Severe	25	3.6
Duration of DM(month)	(60.3)	( ± 55.6)
Past medical history		
Yes	171	24.0
No	542	76.0
Diabetic complications		
Yes	183	25.7
No	530	74.3
Concomitant medications		
Yes	518	72.7
No	195	27.3

SD: Standard deviation; DM: Diabetes mellitus.

해반응은 46명(6.5 %) 53건이며, 예상하지 못한 유해사례 발현은 42명(5.9 %) 47건 그리고 중대한 유해사례 발현은 2명(0.3 %) 3건이 각각 보고되었다(Table 2).

조사된 중대한 유해사례는 고혈당증, 가슴통증, 폐렴이 각각 1건이었다. 폐렴을 호소한 1명은 사

망하였으며, 고혈당증과 가슴통증을 호소한 1명은 증상이 소실되었으며 연구자에 의해서 인과관계 없음으로 판단되었다.

유해사례를 신체기관별로 분류한 결과, ‘위장관계 이상’, ‘전신 이상’이 각 22명(3.1 %), ‘대사 및 영양 이상’, ‘방어기전 이상’이 각 20명(2.8 %), ‘중추

**Table 2.** Adverse events by expectedness and seriousness

	No. of patients	(%)	No. of cases
Adverse events	110	(15.4)	130
Adverse drug reactions	46	(6.5)	53
Unexpected adverse events	42	(5.9)	47
Serious adverse events	2	(0.3)	3

**Table 3.** Reported adverse events and adverse drug reactions

	Adverse events		Adverse drug reaction	
	No. of patients	No. of cases	No. of patients	No. of cases
Upper resp tract infection	17(2.4)	18	0(0.0)	0
Oedema	16(2.2)	16	16(2.2)	16
Gastritis	9(1.3)	9	2(0.3)	2
Weight increase	8(1.1)	8	8(1.1)	8
Dyspepsia	6(0.8)	6	4(0.6)	4
Headache	6(0.8)	6	4(0.6)	4
Dysaesthesia	5(0.7)	5	0(0.0)	0
Chest pain	4(0.6)	4	2(0.3)	2
Constipation	3(0.4)	3	1(0.1)	1
Fatigue	3(0.4)	3	3(0.4)	3
Back pain	3(0.4)	3	0(0.0)	0
Impotence	3(0.4)	3	0(0.0)	0
Hypoglycaemia	2(0.3)	2	2(0.3)	2
Diarrhoea	2(0.3)	2	0(0.0)	0
Dizziness	2(0.3)	2	1(0.1)	1
Paralysis	2(0.3)	2	0(0.0)	0
Arthralgia	2(0.3)	2	1(0.1)	1
Insomnia	2(0.3)	2	0(0.0)	0
Depression	2(0.3)	2	2(0.3)	2
Pruritus	2(0.3)	2	1(0.1)	1
Dermatitis	2(0.3)	2	1(0.1)	1
Hyperlipaemia	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Hyperglycaemia	1(0.1)	1	1(0.1)	1
Nausea	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Peptic ulcer	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Gastric ulcer	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Temperature changed sensation	1(0.1)	1	1(0.1)	1
Infection viral	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Dermatitis fungal	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Pneumonia	1(0.1)	1	1(0.1)	1
Skeletal pain	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Osteoporosis	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Myalgia	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Anxiety	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Cystitis	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Renal calculus	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Albuminuria	1(0.1)	1	1(0.1)	1
Urinary incontinence	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Hepatic enzymes increased	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Liver fatty	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Vaginal haemorrhage	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Menopausal symptoms	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Glaucoma	1(0.1)	1	1(0.1)	1
Hypertension	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Coughing	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Exophthalmos	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Teratoma benign	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Cardiomyopathy	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Arteriosclerosis	1(0.1)	1	0(0.0)	0
Total	110(15.4)	130	46(6.5)	53

및 말초신경계 이상' 9명(1.3%), '골근격계 이상' 8명(1.1%), '정신신경계 이상' 5명(0.7%)의 순으로 나타났다. 이중 약물유해반응은 '대사 및 영양 이상'이 19명(2.7%), '전신 이상' 18명(2.5%), '위장관계 이상' 7명(1.0%)의 순으로 나타났다. 유해사례의 상세 분류는 Table 3에 제시하였다.

유해사례 발현율에 영향을 미치는 요인을 확인하기 위해서 본제 투여 전 중증도에 따라서 분석한 결과, 투여 전 중증도가 '경증'인 조사대상자의 유해사례 발현율은 19.6%(62명), '중등증'의 조사대상자에서 13.2%(46명), '중증'의 조사대상자에서 8.0%(2명)로 나타났으며, 본제 투여 전 중증

도에 따른 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의한 것으로 나타났다(P=0.0432).

병용약물에 따른 유해사례 발현율을 분석한 결과, 병용약물이 있는 조사대상자군의 유해사례 발현율은 16.8%(87/518명), 병용약물이 없는 조사대상자군은 11.8%(23/195명)로 조사되었다. 병용약물 유무에 따른 구간 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(P=0.0994).

조사대상자 중 65세 이상 조사대상자를 노인군으로 분류하여 유해사례 발현율을 조사한 결과, '65세 이상' 노인군 11.0%(19/172명), '65세 미만'에서 16.8%(91/541명)로 조사되었다. 두 구간 유

**Table 4.** Adverse event rate by risk factors

	AE n(%)	95 % CI (lower, upper)	Total n(%)	P-value
Sex				
Male	48(14.0)	(10.3, 17.6)	344(48.2)	0.2927
Female	62(16.8)	(13.0, 20.6)	369(51.8)	
Age(Year)				
<65	91(16.8)	(13.7, 20.0)	541(75.9)	0.0678
≥65	19(11.0)	(6.4, 15.7)	172(24.1)	
Allergy history				
Yes	0(0.0)	(0.0, 0.0)	1(0.1)	1.0000
No	108(15.3)	(12.6, 17.9)	707(99.9)	
Severity of DM				
Mild	62(19.6)	(15.2, 24.0)	316(45.9)	0.0432
Moderate	46(13.2)	(9.7, 16.8)	348(50.5)	
Severe	2(8.0)	(0.0, 18.6)	25(3.6)	
Comorbidity				
Yes	64(16.8)	(13.0, 20.5)	382(53.6)	0.2923
No	46(13.9)	(10.2, 17.6)	331(46.4)	
Diabetic complications				
Yes	23(12.6)	(7.8, 17.4)	183(25.7)	0.2142
No	87(16.4)	(13.3, 19.6)	530(74.3)	
Concomitant medications				
Yes	87(16.8)	(13.6, 20.0)	518(72.7)	0.0994
No	23(11.8)	(7.3, 16.3)	195(27.3)	
Concurrent therapy				
Yes	76(14.1)	(11.2, 17.1)	538(75.5)	0.0916
No	34(19.4)	(13.6, 25.3)	175(24.5)	
Treatment period(days)				
<180	69(15.8)	(12.4, 19.3)	436(61.2)	0.7121
≥180	41(14.8)	(10.6, 19.0)	277(38.8)	

AE: Adverse event; CI: confidence interval; DM: Diabetes mellitus. \* P-value by chi-square test or Fisher's exact test.

**Table 5.** Effectiveness evaluation

Category	Male	Female	Total
	n(%)	n(%)	n(%)
Improved	201(62.8)	239(69.1)	440(66.1)
Maintenance*	12(3.8)	10(2.9)	22(3.3)
No change	87(27.2)	83(24.0)	170(25.5)
Worsening	20(6.3)	14(4.0)	34(5.1)
Total	320(48.0)	346(52.0)	666(100.0)

\* Maintenance: in case within normal range before and after effectiveness assessment.

해사레 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(P=0.0678)(Table 4).

### 3. 유효성평가

본제 투여 후의 유효율을 분석한 결과, 69.4%(462/666명)의 유효율을 나타냈으며, 세부적인 임상증상의 개선도는 ‘개선’ 66.1%(440/666명), ‘불변’ 25.5%(170/666명), ‘악화’ 5.1%(34/666명), ‘효과유지’ 3.3%(22/666명) 순으로 조사되어 본제가 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자에게 유효한 것으로 평가되었다(Table 5). 또한 FBG, 2hr PPG, HbA1c 검사 결과, 투여 전 대비 투여 후 감소량이 FBG 24.4 ± 45.4 mg/dl, 2hr PPG 39.4 ± 78.9 mg/dl, HbA1c 0.6 ± 1.2 %로 투여 전 대비 투여 후 통계학적으로 유의한 감소를 나타냈다(Table 6).

조사대상자의 인구학적 특징, 동반치료, 중증도, 병발질환, 당뇨합병증, 병용약물, 병용치료요법 및 본 약제의 투여기간에 따른 유효율을 분석한 결과, 다른 요인은 약물의 유효도에 영향을 주지 못하였으나, ‘65세 이상’ 노인군에서는 ‘65세 미만’군에 비해서 통계학적으로 유의하게 나타났다(P=0.0429)(Table 7).

## 고 찰

당뇨병은 고혈압 및 이상지질혈증 등 다양한 대사질환을 동반하며 이를 조절하기 위한 엄격한 치료가 요구된다.<sup>6,7)</sup> 이를 위해서는 혈당강하제 병합요법이 가이드라인에서 제시 되고 있으나, 여러 질환에 대한 복합치료는 환자의 순응도 감소에 영향을 줄 수 있다.<sup>7,8)</sup> 단일용량복합제는 순응도 개선효과 외에도 고용량의 단일제제 비교시 우수

**Table 6.** Comparison of clinical data

Variable	n	Mean ± SD	Min ~ Max	P-value*
FBG(mg/dl)				
Pre	433	152.0 ± 54.4	60.0 ~ 384.0	<0.0001
Post	433	127.6 ± 38.0	76.0 ~ 398.0	
2hr PPG(mg/dl)				
Pre	396	211.5 ± 82.2	68.0 ~ 629.0	<0.0001
Post	396	172.2 ± 64.8	69.0 ~ 506.0	
HbA1c(%)				
Pre	394	7.6 ± 1.6	4.2 ~ 14.0	<0.0001
Post	394	6.9 ± 1.2	4.1 ~ 12.2	

\* SD: Standard deviation; FBG: Fasting blood glucose; PPG: Postprandial glucose; HbA1c: Hemoglobin A1c.

\* P-value by paired t-test.

**Table 7.** Effectiveness analysis by risk factors

	Yes n(%)	No n(%)	Total n(%)	P-value
Sex				
Male	213(66.6)	107(33.4)	320(48.0)	0.1307
Female	249(72.0)	97(28.0)	346(52.0)	
Age(year)				
<65	335(67.3)	163(32.7)	498(74.8)	0.0429
≥65	127(75.6)	41(24.4)	168(25.2)	
Severity of DM				
Mild	193(67.5)	93(32.5)	286(44.4)	0.6702
Moderate	233(69.8)	101(30.2)	334(51.9)	
Severe	18(75.0)	6(25.0)	24(3.7)	
Comorbidity				
Yes	254(70.8)	105(29.2)	359(53.9)	0.4025
No	208(67.8)	99(32.2)	307(46.1)	
Diabetic complications				
Yes	114(67.9)	54(32.1)	168(25.2)	0.6229
No	348(69.9)	150(30.1)	498(74.8)	
Concomitant medications				
Yes	326(67.5)	157(32.5)	483(72.5)	0.0882
No	136(74.3)	47(25.7)	183(27.5)	
Concurrent therapy				
Yes	351(68.8)	159(31.2)	510(76.6)	0.5806
No	111(71.2)	45(28.8)	156(23.4)	
Treatment period(days)				
<180	270(68.9)	122(31.1)	392(58.9)	0.7419
≥180	192(70.1)	82(29.9)	27 (41.1)	

\* P-value by chi-square test or Fisher's exact test.

한 효과, 고용량의 단일제제 비교시 적은 부작용 발현 및 비용감소효과가 있다.<sup>9)</sup> 이로 인해서 많은 단일용량복합제가 출시되고 있으며, 이에 대한 시판 후 조사의 목적은 해당 약물이 사용되는 다양한 일상의 처방환경에서 안전성 자료를 능동적으로 수집함으로써, 제한된 환자나 병용약제를 대상으로 하는 시판 전 임상시험에서는 확인할 수 없는 안전성 정보를 확보하는 것이다.<sup>10)</sup>

본 연구는 713명의 최종 안전성 평가 대상군에 대한 연구로서 외국의 자료와 비교시 부작용 발생빈도에서 큰 차이를 보였다. 2006년 로시글리타존, 메트포르민, 글리부라이드 단독군의 혈당조절 능력을 비교한 연구에서는 로시글리타존, 메트포르민 참여군에서의 유해사례는 각각 91.9 %와 92.2

%로서 본 연구의 15.4 %에 비해서 매우 높았다.<sup>11)</sup> 그러나 외국의 연구와 본 연구에서의 부작용 양상을 비교해 보면 위장관계 부작용인 부종/체중증가가 많은 비율을 차지하고 있어서 두 연구간의 부작용 발현 양상에 차이는 적었다. 로시글리타존/메트포르민의 유해사례 부작용이 적은 점은 복합제에 의한 부작용 감소효과라기보다는, 적극적인 전향적 유해사례의 모집임에도 불구하고 적극적인 유해사례의 수집이 이루어지지 않거나, 사회문화적인 이유로 환자들의 자발적인 부작용 호소가 이루어지지 않았던 것으로 추정되며, 이러한 인식의 개선을 위해서는 지속적인 교육이 필요할 것으로 판단된다.<sup>12,13)</sup>

로시글리타존의 혈당 강하효과는 이전의 여러



연구결과와 동일하게 HbA1c 강하효과를 보여주었다. 그러나 연령에 따른 로시글리타존/메트포르민의 혈당강하효과는 HbA1c가 아닌 연구자의 주관적인 판단에 의한 결과로서 HbA1c 등의 값을 통한 객관적인 추가분석이 필요할 것으로 생각한다.

로시글리타존은 심혈관계 질환의 안전성 문제로 인해서 현재 사용규제가 된 품목이다. 심혈관계 및 조혈기계 약제를 복용중인 환자가 83 %를 차지하는 본 연구에서 고혈당증, 가슴통증을 호소한 1례만이 발생하였으며, 증상이 소실되어 연구자에 의해서 인과관계 없음으로 판단되었다. 비록 본 연구의 참여인원은 적었지만 외국에서 보고된 발생률보다는 적었다. 이에 대해서는 본 연구의 결과만으로는 판단이 불가하며, 추가적인 연구나 기존의 연구결과들과의 메타분석을 통해서 확인해보아야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 허가당국의 재심사 규정에 따라서 일정기간 동안 일정 피험자만을 대상으로 관찰한 결과물이라는 점 둘째, 등록된 환자의 수가 적어서 적은 빈도로 나타날 수 있는 부작용의 감시에는 적합하지 않다는 점 셋째, 추적검사로서 HbA1c를 시행하여 투여전, 후의 값을 비교하였지만 이에 대한 평가를 연구자에 의한 주관적인 평가로 시행한 점 넷째, 무작위할당에 의한 복합제 약물군과 단일약제 병합군간의 비교가 이루어지지 않은 점 등이 있다. 이러한 제한점으로 인해서 기존 약물의 병합에 의한 복합제군에서의 효과와 안전성을 직접 비교하지는 못하고, 기존의 자료를 이용하여 간접 비교를 할 수 밖에 없었다. 그리고 연구가 진행되는 동안 로시글리타존에 대한 안전성 문제로 본 연구를 지속할 수 없었던 점도 연구의 제한점으로 들 수 있다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 로시글리타존/메트포르민 복합제의 사용 후 안전성에 대한 전향적인 조사를 시행한 국내 첫 연구로서, 이를 기반으로 로시글리타존의 안전성분석에 도움이 될 수 있는 자료가 될 것으로 판단한다.

## 참고문헌

1. Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. *Diabetes Metab J*, 2011;35(4):303-308.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;359(15):1577-1589.
3. Ko KD, Kim BH, Oh SI, Um CS, Shin DW, Lee HW. What are patient factors associated with the quality of diabetes care?: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC public health*, 2012;12(1):689.
4. Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J Clin Invest*, 2010;120(7):2267-2270.
5. Bourg CA, Phillips BB. Rosiglitazone, myocardial ischemic risk, and recent regulatory actions. *Ann Pharmacother*, 2012;46(2):282-289.
6. Ko SH, Kwon HS, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yim HW, Lee WC, Park YM. Long-term changes of the prevalence and control rate of hypertension among Korean adults with diagnosed diabetes: 1998-2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012;97(1):151-157.
7. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, Davidson JA, Einhorn D, Ganda O, Garber AJ, Hirsch IB, Horton ES, Ismail-Beigi F, Jollinger PS, Jones KL, Jovanovic L, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Orzeck EA, Vinik AI, Wyne KL. American

- Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrine Practice*, 2011;17 Suppl 2:1-53.
8. Hong JS, Kang HC. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Med Care*, 2011;49(4): 378-384.
  9. Bell DS. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes, Obes Metab*, 2012.
  10. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health*, 2007;40(4):278-284. (Korean)
  11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006;355(23):2427-2443.
  12. Kim HA. Attitude and knowledge of community pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Kor J Clin Pharm*, 2009;19(2):159-166. (Korean)
  13. Lee HR, Kim YS, Sung S et al. Post-marketing surveillance for the safety and efficacy of irbesartan in patients with hypertension. *JPERM*, 2009;2(1):30-37. (Korean)