

# 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2020.09.24.	<b>접수번호</b>	20200196913
<b>신청구분</b>	자료제출의약품(■ 허가 □ 변경)		
<b>신청인 (회사명)</b>	한국콜마(주) ⇒ (지위승계) (주)제뉴원사이언스		
<b>제품명</b>	테네글리정20밀리그램(테네리글립틴이토실산염이수화물)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	테네리글립틴이토실산염이수화물		
<b>제조/수입 품목</b>	■ 제조    □ 수입	전문/일반	■ 전문    □ 일반
<b>제형/함량</b>	1정(125밀리그램) 중 테네리글립틴이토실산염이수화물 37.84밀리그램		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	<p>이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용요법으로 투여한다.</li> <li>- 메트포르민 및 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용요법으로 투여한다.</li> </ul>	
	<b>용법용량</b>	<p>단독요법 또는 병용요법 시 이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다.</p> <p>식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>설포닐우레아와 병용투여 시에는 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 감량을 고려할 수 있다.</p> <p>신장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p>	
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2021.04.01.	
	<b>효능·효과</b>	붙임 참조	
	<b>용법·용량</b>	붙임 참조	
	<b>사용상의 주의사항</b>	붙임 참조	
	<b>저장방법 및 사용기간</b>	붙임 참조	
	<b>허가조건</b>	붙임 참조	
<b>국외 허가현황</b>	일본 2012.06.29. 허가		

<b>허가부서</b>	허가총괄담당관	<b>허가 담당자</b>	이지영 주무관, 김병삼 사무관, 이수정 과장
<b>심사부서</b>	약효동등성과(안유) 첨단의약품품질심사과(기시) 의약품정책과(특허관계)	<b>심사 담당자</b>	김현아 주무관, 이경신 연구관, 김호정 과장 서지희 심사관, 송영미 연구관, 오일웅 과장 김해진 심사관, 이경 사무관
<b>GMP* 평가부서</b>	해당사항 없음	<b>GMP 담당자</b>	해당사항 없음

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

## 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.

- 단독요법
- 병용요법

### ○ 용법·용량

단독요법 또는 병용요법 시 이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다.

식사와 관계없이 복용할 수 있다.

설포닐우레아와 병용투여 시에는 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 감량을 고려할 수 있다.

신장에 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.

경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 당뇨병성케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자 (수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 3) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증의 간기능 장애가 있는 환자: 중증 간장애 환자에서의 임상경험이 없다.
- 2) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II 의 심부전이 있는 환자에서 투여경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 3) 설포닐우레아제 또는 인슐린을 투여중인 환자
- 4) 다음의 환자 또는 상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
  - (1) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전

- (2) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
- (3) 격렬한 근육운동을 한 환자
- (4) 과도한 알콜 섭취자
- 5) 복부 수술 또는 장폐색의 과거 병력이 있는 환자
- 6) QT 간격 연장을 일으키기 쉬운 환자(심한 서맥 등의 부정맥 또는 과거병력이 있는 환자, 울혈성 심부전 등의 심장질환이 있는 환자, 저칼륨혈증 환자 등) : QT 간격 연장 등의 부작용 발현할 우려가 있으므로, QT 간격 연장 또는 과거력이 있는 환자(선천성 QT 간격 연장증후군 등), 토르세이드 드 포인트의 과거력이 있는 환자는 투여를 피하는 것이 바람직하다.
- 7) 췌장염 : 일본 및 국내 임상시험에서는 급성췌장염이 보고되지 않았으나, 유럽 임상시험에서 급성췌장염 1건 및 일본에서 시판 후에 급성 췌장염이 보고된 바 있다. 따라서 지속적인 중증 복통 및 구토와 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상이 나타날 경우 의사의 전문적인 진단을 받을 것을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 테네리글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다(“중대한 약물이상반응“ 참조).

### 3. 이상반응(테넬리아정)

#### (1) 외국(일본) 임상시험결과 및 시판 후 안전성 정보

외국(일본) 임상시험에서 이 약을 4주 이상 투여한 총 1,645명 중 156명(9.5%) 232건의 약물이상반응(임상검사치 이상 포함)이 나타났다. 주요 약물이상반응은 저혈당 43명(2.6%), 변비 14명(0.9%) 등이었다.

##### 1) 중대한 약물이상반응

###### 저혈당

다른 당뇨병 약과 병용했을 때 저혈당이 나타나는 경우가 있다(글리메피리드 병용 시 8.9%, 피오글리타존 병용 시 1.5%, 메글리티나이드계 병용시 3.8%, 비구아니드계 병용시 1.1%,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제 병용시 1.3%). 또한 다른 당뇨병 약을 병용하지 않은 경우에도 저혈당 증(1.1%)이 나타난 보고가 있다. 저혈당 증상이 나타날 경우에는, 당질을 포함한 식품을 섭취하는 등 적절한 처치를 한다.  $\alpha$ -글루코시다제 저해제와 병용 시에는 포도당이 투여되어야 한다.

###### 장폐색(0.1%)

장폐색이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고, 심한 변비, 복부팽만, 지속적인 복통, 구토 등 이상이 나타날 경우는 투여를 중지하고 적절한 처치를 실시한다.

###### 간기능 장애(빈도 불명, 시판 후 안전성 정보)

간기능 장애(AST(GOT), ALT(GPT)의 상승 등)가 나타날 수가 있으므로 충분히 관찰하고, 의심되는 경우 투여를 중단하는 등 적절한 처치를 실시한다.

간질성 폐렴(빈도 불명, 시판 후 안전성 정보)

간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 기침, 호흡 곤란, 발열, 폐소리의 이상(염발음)등이 관찰되는 경우에는 신속히 흉부 X선, 흉부 CT 등의 적절한 검사를 실시한다. 간질성 폐렴이 의심되는 경우에는 투여를 중단하고 부신피질 호르몬제 투여 등의 적절한 처치를 실시한다.

유사천포창(빈도 불명, 시판 후 안전성 정보)

유사천포창이 나타날 수 있으므로 수포나 미란 등이 관찰되는 경우에는 피부과 전문의와 상담하고 투여를 중단하는 등 적절한 처치를 실시한다.

급성 췌장염(빈도 불명, 시판 후 안전성 정보)

급성 췌장염이 발생할 수 있다. 환자는 신중하게 관찰되어야하며 지속적인 중증 복통 및 구토와 같은 이상이 관찰되는 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 방법을 취해야 한다.(“신중투여“ 항 참조)

2) 기타 약물이상반응

약물이상반응이 나타날 때는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

표 1. 기타 약물이상반응

빈도종류	0.1~1% 미만(흔하지 않게)	0.1% 미만(드물게)
소화기	변비, 복부팽만, 복부불쾌감, 메스꺼움, 복통, 고창, 구내염, 위 폴립, 결장 폴립, 십이지장 궤양, 역류성식도염, 설사, 식욕감퇴, 아밀라제 상승, 리파아제 상승	
간	AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, GGT 상승	ALP 상승
신장·비뇨기계	단백뇨, 케톤뇨, 잠재혈뇨	
피부	습진, 발진, 가려움, 알레르기성 피부염	
기타	CK(CPK) 상승, 혈청 칼륨 농도 상승, 권태감, 알레르기성 비염, 혈청 요산 상승	

(2) 국내 임상시험결과

1) 단독요법

국내에서 실시한 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 제 3상 임상시험에서 총 142명의 시험대상자에 대한 안전성을 분석하였다.

임상시험 기간 24주 동안 이상반응 발현율은 위약군 45.45%(20/44명) 및 이 약 투여군 29.59%(29/98명) 였으며, 약물이상반응 발현율은 위약군 6.82%(3/44명) 및 이 약 투여군 1.02%(1/98명)였다. 이상반응, 약물이상반응 발현율에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 약물이상반응은 이상지질혈증 이었다. 임상시험 결과, 위약을 투여받은 환자보다 이 약을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응을 표 2에 나타내었다.

표2. 이 약의 단독요법 임상시험 결과, 위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응(연구자 인과관계 평가와 무관)

기관계 분류(SOC) 우선 용어(PT)	이상반응	
	이 약 20mg (N=98)명(%)	위약 (N=44)명(%)
감염 비인두염	6(6.12)	2(4.55)
부상, 중독 및 합병증 발 골절	2(2.04)	0(0.00)

### 2) 메트포르민 병용요법

국내에서 실시한 이중눈가림, 평행군, 무작위배정, 위약대조 임상시험에서 총 205명의 시험 대상자에 대한 안전성을 분석하였다.

임상시험 기간 16주 동안 이상반응 발현율은 위약과 메트포르민 병용투여군 44.9%(31/69명) 및 이 약과 메트포르민 병용투여군 41.2%(56/136명)였으며, 약물이상반응 발현율은 위약과 메트포르민 병용투여군 1.4%(1/69명) 및 이 약과 메트포르민 병용투여군 3.7%(5/136명)였다. 이상반응, 약물이상반응 발현율에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 약물이상반응은 설사, 상복부통증, 간 지방증, 간장애, 부종 및 발진이었다. 임상시험 결과, 위약과 메트포르민을 투여받은 환자보다 이 약과 메트포르민을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응을 표 3에 나타내었다.

표3. 이 약의 병용요법(메트포르민) 임상시험 결과, 위약과 메트포르민을 투여받은 환자보다 이 약과 메트포르민을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응(연구자 인과관계 평가와 무관)

기관계 분류(SOC) 우선 용어(PT)	이상반응	
	이 약 20mg + 메트포르민 (N=136)명(%)	위약 + 메트포르민 (N=69)명(%)
감염 대상포진	2(1.5)	0(0.00)
근골격계 및 결합조직 장애 사지통증	2(1.5)	0(0.00)
위장장애 상복부통증	2(1.5)	0(0.00)
위염	2(1.5)	0(0.00)
신경계 장애 어지러움	2(1.5)	0(0.00)
호흡기, 흉곽 및 종격동 장애 상기도 감염	4(2.9)	2(2.9)

### 3) 메트포르민 및 글리메피리드 병용요법

국내에서 실시한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 비열등성, 활성 대조, 제 3상 임상시험에서 총 200명의 시험대상자에 대한 안전성을 분석하였다.

임상시험 기간 24주 동안 이상반응 발현율은 활성대조약 병용투여군 62.24%(61/98명) 및 이 약 병용투여군 61.76%(63/102명)였으며, 약물이상반응 발현율은 활성대조약 병용투여군 40.82%(40/98명) 및 이 약 병용투여군 45.10%(46/102명)였다. 이상반응, 약물이상반응 발현율에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 약물이상반응은 저혈당, 어지러움, 떨림, 두통, 무력증, 배고픔, 피로, 안면 부종, 설사, 소화불량, 변비, 구역, 바이러스 상기도 감염, 대상포진, 비염, 식은땀, 가려움증, 당뇨망막병증, 시력 감퇴, 기침, 폐울혈, 호흡곤란, 약물 과량복용, 전립선비대증 이었다. 임상시험 결과, 활성대조약 병용투여군 보다 이 약 병용투여군에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1%이상의 빈도로 보고된 이상반응을 표 4에 나타내었다.

표 4. 이 약의 병용요법(메트포르민 및 글리메피리드) 임상시험 결과, 활성대조약 병용투여군 대비 이 약 병용투여군에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1%이상의 빈도로 보고된 이상반응(연구자 인과관계 평가와 무관)

기관계 분류(SOC) 우선 용어(PT)	이상반응	
	이 약 20mg +메트포르민+글리메피리드 (N=102)명(%)	시타글립틴 100mg +메트포르민+글리메피리드 (N=98)명(%)
대사 및 영양질환 저혈당	32(31.37)	28(28.57)
신경계 질환 두통	3(2.94)	2(2.04)
위장장애 설사	3(2.94)	2(2.04)
소화불량	3(2.94)	1(1.02)
만성위염	2(1.96)	0(0.00)
변비	2(1.96)	0(0.00)
과민성대장증후군	2(1.96)	0(0.00)
감염증 및 기생충증 바이러스 상기도감염	8(7.84)	2(2.04)
일반·전신장애 및 투여 부위의 상태 피로	2(1.96)	0(0.00)

#### 4) 국내 임상시험결과 확인된 저혈당

단독요법 임상시험결과 142명의 시험대상자 중 저혈당을 경험한 시험대상자는 위약군 1명(2.3%)이었으며, 보고된 건은 저혈당이 의심되는 경우로 분류되었다. 메트포르민 병용요법 임상시험결과에서는 205명의 시험대상자중 저혈당을 경험한 시험대상자는 위약과 메트포르민 병용투여군 2명(2.9%), 이 약과 메트포르민 병용 투여군 4명(2.9%)이었으며, 모두 저혈당이 의심되는 경우로 분류 되었다. 메트포르민과 글리메피리드의 병용요법 임상시험에서는 매일 최소 1회 이상의 자가혈당을 측정하여 ‘무증상 저혈당 증상’으로 보고된 경우까지

저혈당으로 수집한 결과, 200명의 시험대상자 중 ‘무증상 저혈당 증상’을 제외한 저혈당을 경험한 시험대상자는 메트포르민과 글리메피리드 및 이 약을 병용투여한 군 21명(20.59%), 메트포르민과 글리메피리드 및 활성대조약을 병용투여한 군 19명(19.39%)이었다. ‘무증상 저혈당 증상’을 포함하였을 때 저혈당을 경험한 시험대상자는 메트포르민과 글리메피리드 및 이 약을 병용 투여한 군 32명(31.37%), 활성대조약을 병용 투여한 군 28명(28.57%)이었다. 보고된 저혈당 중 중증 저혈당은 시험군과 대조군 각 1명씩 발생하였다.

#### 4. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용 투여: 인슐린 및 설포닐우레아 등의 인슐린 분비촉진제와 이 약을 병용하는 경우 저혈당 발생이 증가할 수 있다. 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린과 병용시에는 저혈당 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다. 이 약을 사용할 때는 환자에게 저혈당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명한다.

2) 제 2형 당뇨병의 확진을 받은 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 장애, 뇨당 양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 갑상선 기능 이상 등)을 보이는 질환이 있는 것에 유의한다.

3) 저혈당 증상이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등에 종사하는 환자에게 투여할 때에는 주의한다.

#### 4) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

#### 5) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

#### 5. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A4 및 플라빈 함유 모노옥시게나아제(FMO1 및 FMO3)에 의해 대사되며, 대사되지 않은 이 약의 소변을 통한 배설률은 14.8~22.1%였다.

- 1) 케토코나졸 : 강력한 CYP3A4 저해제이면서 P-gp 저해제인 케토코나졸과 이 약 20mg을 병용투여 했을 때 테네리글립틴의 AUC 및 Cmax는 각각 1.49배 및 1.37배 증가했다.
- 2) 메트포르민 : 이 약 40mg과 메트포르민을 병용투여했을 때, 메트포르민은 테네리글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다. 또한, 테네리글립틴을 병용함으로써 메트포르민의 AUC는 미미한 증가(기하 최소제곱평균비[90% CI]: 1.209[1.143~1.278])를 보였으나 Cmax는 변화하지 않았다. 테네리글립틴이 메트포르민의 약동학에 큰 영향을 미칠 가능성은 낮은 것으로 생각된다.
- 3) 설포닐우레아 : 이 약 40mg과 글리메피리드를 병용투여했을 때, 테네리글립틴과 글리메피리드 간의 약물상호작용은 확인되지 않았다.
- 4) 치아졸리딘디온 : 이 약 40mg과 피오글리타존을 병용투여했을 때, 테네리글립틴은 피오글리타존과 그 활성대사물 (M-III 및 M-IV)의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다. 또한, 피오글리타존을 병용함으로써 테네리글립틴의 Cmax는 미미한 증가(기하 최소제곱평균비[90% CI]: 1.117[0.984~1.266])를 보였으나, AUC는 변화하지 않았다. 테네리글립틴의 약동학에 미치는 피오글리타존 병용의 영향은 거의 없는 것으로 여겨진다.
- 5) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 테네리글립틴의 혈당 강하 작용은  $\beta$ -차단제, 살리실산제, MAO 억제제 등의 혈당 강하 작용을 증가시키는 약제에 의해 더욱 증가할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 6) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 테네리글립틴의 혈당 강하 작용은 아드레날린, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬 등의 혈당 강하 작용을 감소시키는 약제에 의해 감소할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 7) QT 간격 연장을 일으킬 수 있는 클래스 IA군(예, 퀴니딘, 프로카인아미드) 또는 III군(예, 아미오다론, 소탈롤) 부정맥약과 병용 투여시 QT 간격 연장이 일어날 우려가 있다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 이 약은 동물실험(랫드)에서 태아로 이행하는 것이 관찰되었다.
- 2) 이 약은 사람 모유로 분비되는지 알려지지 않았으며, 동물실험(랫드)에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었다. 수유의 중지 여부는 이 약 투여와 수유의 유의성에 대한 신중한 고려 후 판단되어야 한다.

#### 7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다 (임상경험 없음).

#### 8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 환자상태를 관찰하면서 투여한다.

#### 9. 과량투여시의 처치

국내 및 해외에서 실시한 임상시험에서 과량투여 한 증례는 없었다. 임상시험에서 사용한

이 약의 최고용량은 단회 투여의 경우 건강한 성인에 투여한 320mg이고, 반복 투여의 경우는 건강한 성인에 투여한 1일 1회 80mg 7일간 투여이다. 이들 투여량으로 중대한 이상반응 및 투여중지에 이르는 이상반응은 확인되지 않았다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

말기 신부전 환자에서, 투여된 테네리글립틴 용량의 15.6 %는 혈액 투석 시에 제거되었다.

#### 10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

#### 11. 의약품동등성시험 정보

(전문가용 정보가 있는 경우 기재함)

#### 12. 기타

- 1) 테네리글립틴에 대하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이시험, CHL/IU 세포를 이용한 염색체 이상시험, 랫드 소핵시험 및 랫드 부정기 DNA 합성시험을 실시했다. 염색체 이상시험에서 세포독성의 2차적 변화로 보이는 구조 이상의 증가가 확인되었으나, 그밖의 시험에서는 이상변이를 일으키지 않아 유전독성의 위험성은 없는 것으로 보인다.
- 2) 랫드 및 마우스를 이용해 발암성을 평가한 결과, 최대 내약량으로 생각되는 투여량(랫드 수컷 : 75mg/kg/day, 랫드 암컷 100mg/kg/day, 마우스: 600mg/kg/day)에서도 발암성은 확인되지 않았다. 랫드 및 마우스에서 평가된 최고 용량은 사람에게 40mg/day를 투여했을 때에 비해 65배 및 118배 이상의 노출을 나타낸다. 비종양성 병변에 대한 무독성량은 랫드 및 마우스 각각 10mg/kg/day 및 60mg/kg/day 이었다(사람 1일 40mg 투여 시의 약 4배 노출에 해당).
- 3) 랫드를 이용해 실시한 생식독성시험에서 암수의 수태능 및 생식능에 대한 무독성량은 각각 70mg/kg/day 및 100mg/kg/day으로, 인체에 40mg/day 투여 대비 11~45배의 노출량이다. 랫드 및 토끼를 이용해 실시한 배태자 발생 독성시험에서는 두 종 모두에서 최기형성을 나타내는 소견이 확인되지 않았으며 발생 독성에 대한 무독성량은 모두 30mg/kg/day로, 인체에 40mg/day 투여 대비 약 11배 및 16배의 노출량이다. 랫드를 이용해 실시한 출생전후 발생 및 모체 기능에 관한 시험에서 무독성량은 30mg/kg/day로, 인체에 40mg/day 투여 대비 약 11배의 노출량이다.
- 4) 외국 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약 160mg을 1일 1회 4일간 반복 투여한 경험이 있다. 이 때 개인별로 위약-보정된 평균 QTc 간격 연장이 최대 9.3msec(90% CI 상한 13.0msec)까지 관찰 되었다. 사람에서 1일 160mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

#### 11. 의약품동등성시험 정보

1) 약동학적 정보

가. 시험약 테네글리정20밀리그램(테네리글립틴이토실산이수화물)(주)제뉴원사이언스)과 대조약 테넬리아정20밀리그램(테네리글립틴브롬화수소산염수화물)(주)한독)을 2×2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 테네리글립틴을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-72hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	테넬리아정20밀리그램 (테네리글립틴브롬화수소산염수화물)(주)한독)	1757 ± 378	205.7 ± 55.4	1.00 (0.67~3.00)	19.72 ± 3.78
시험약	테네글리정20밀리그램 (테네리글립틴이토실산염이수화물)(주)제뉴원사이언스)	1700 ± 373	211.8 ± 54.8	1.00 (0.67~3.03)	19.04 ± 4.32
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9764 ~ 1.0400	log 0.9527 ~ 1.1195	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 35)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 임상시험 정보(테넬리아정)

단독요법

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7% 이상10% 미만) 총 142명이 참여한 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관, 24주, 위약 대조 임상시험에서 이 약 단독요법의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 2주간의 단일 눈가림, 위약 도입기 이후 이 약 20 mg 또는 위약을 1일 1회 투여 하는 군에 무작위 배정되었다.

이 약 투여 24주 후 이 약 20 mg군에서 당화혈색소(HbA1c)가 위약군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 당화혈색소(HbA1c)가 7%미만에 도달한 환자의 비율이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 높았다 [표 5 참조].

표 5. 제2형 당뇨병 환자에 대해 이 약의 위약대조, 단독요법 임상시험의 24주에서의 결과

	이 약 20 mg	위약
HbA1c (%)	N=98*	N=43*
기저치 (평균)	7.63	7.77
기저치로부터의 변화 (LS 평균 <sup>+</sup> )	-0.90	0.03
위약대비 차이 (LS 평균 <sup>+</sup> ) (95% CI)	-0.94 <sup>†</sup> (-1.22, -0.65)	
24주 시점에 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자수(비율)%	68 (69.4)	9 (20.9)

\* N은 최소 1회 결과 변수를 측정 한 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함함.

† ANCOVA를 이용한 intend-to-treat 분석은 기저 HbA1c에 대해 보정됨  
‡ p<0.001

**병용요법**

**메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용**

메트포르민 단독요법(1일 용량 1,000 mg 이상으로 8주 이상 복용)으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자(HbA1c 7% 이상 10% 미만) 총 207명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 대조 임상시험에서 메트포르민과 병용 시 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 환자들은 메트포르민 투여를 지속하면서 2주간의 단일 눈가림, 위약 도입기 이후 이 약 20 mg 또는 위약을 1일 1회 병용투여 하는 군에 무작위 배정되었다.

이 약 치료 16주 후 이 약 20 mg군에서 당화혈색소(HbA1c)가 위약군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 당화혈색소(HbA1c)가 7%미만에 도달한 환자의 비율이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 높았다 [표 6 참조].

표 6. 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민에 이 약을 추가 병용하는 위약 대조 임상시험에서의 16주 투여 결과

	메트포르민(≥1000 mg/day)	
	이 약 20 mg	위약
HbA1c (%)	N=136*	N=68*
기저치 (평균)	7.79	7.72
기저치로부터의 변화 (LS 평균 <sup>†</sup> )	-0.90	-0.12
위약대비 차이 (LS 평균 <sup>†</sup> , 95% CI)	-0.78 †(-0.95, -0.61)	
16주 시점에 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자수(비율)	88 (64.7)	9 (13.2)

\* N은 최소 1회 결과 변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함함.

† ANCOVA를 이용한 intend-to-treat 분석은 기저 HbA1c 및 시험기관에 대해 보정됨.

‡ p<0.0001

**메트포르민 및 글리메피리드 병용요법에 대한 이 약의 추가 병용**

메트포르민(1일 용량 1,000mg 이상으로 8주 이상 복용) 및 글리메피리드(1일 용량 4mg 이상으로 8주 이상 복용) 투여로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자(HbA1c 7% 이상 11% 이하) 총 201명이 참여한 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관, 활성약 대조(시타글립틴 100 mg) 임상시험에서 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민과 글리메피리드 투여를 유지하면서 2주간의 단일 눈가림, 위약 도입기를 거쳐 이 약 20 mg 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 투여하는 군에 무작위 배정되었다. 임상시험 등록 후, 저혈당을 예방 혹은 관리하기 위해 글리메피리드는 시험자의 판단 하에 용량 감량이 가능하였다.

24주 투여 후, 이 약 20 mg은 시타글립틴에 비해 비열등하였다 [표 7참조].

표 7. 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민 및 글리메피리드에 이 약을 추가 병용하는 활성약 대조 임상시험에서의 24주 투여 결과

	메트포르민(≥ 1000 mg/day)	
	글리메피리드(≥ 4 mg/day)	
	이 약	시타글립틴 100mg
HbA1c (%)	N=86 <sup>†</sup>	N=81 <sup>†</sup>
기저치 (평균)	8.18	8.14
기저치로부터의 변화 (LS 평균 <sup>†</sup> )	-1.03	-1.02
시타글립틴 대비 (LS 평균 <sup>†</sup> , 95% CI)	-0.01 <sup>‡</sup> (-0.28, 0.26)	

\* N은 주요 계획서 위반이 없고 모든 치료 계획을 완료한 무작위 배정되어 치료된 모든 환자를 포함함.

† ANCOVA를 이용한 per-protocol 분석은 기저 HbA1c에 대해 보정됨.

‡ 비열등성은 평균차이의 양측 95% 신뢰구간(CI)의 상한 경계가 0.4% 미만으로 함.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

**1.3 원료의약품등록(DMF) 사항**

- 주성분명 : 테네리글립틴이토실산염이수화물
- DMF 등록번호 : 2572-6-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : (주)파마코스텍, 경기도 화성시 향남읍 제약단지 47 발 안지방산업단지 35-2 블럭

**1.4 허가조건 (해당하는 경우)**

- 특허관계 2, 5

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

## 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	특허관계
신청일자	2020.09.24.	2020.10.13.	2020.09.28.	2020.09.28.
보완요청일자	2021.01.06.	2020.12.10.	2020.12.15.	-
보완접수일자	2021.03.03.	2021.03.04.	2021.03.04.	-
최종처리일자	2021.04.01.	2021.03.10.	2021.03.16.	2020.12.28.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제25조제1항제4호,

[별표1] 제1부 전문의약품의 종류 및 제출자료의 범위 II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체 등)을 유효 성분으로 함유한 의약품

구분 \ 제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																				비고						
	1	2								3				4				5				6		7	8		
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			가	나
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	가	나	7	8		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	<p>* 제28조제5항 : 제27조제1항에도 불구하고 제2조제9호라목에 해당하는 의약품으로서 국내에서 허가된 의약품과 조건 1. 화학적 기본골격이 동일(예 : 이성체, 염류 및 체내에서 분해되어 기허가(또는 신고) 품목과 동일한 활성모핵으로 전환되는 에스테르화합물)하고, 조건 2. 효능·효과, 용법·용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정되며 조건 3. 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것이 명확한 것으로서 조건 4.그 염류 등이 의약품으로 자주 사용되는 것은 임상시험성적에 관한 자료로 제7조제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음할 수 있다. ⇒ 위의 해당 조건을 모두 만족하기 때문에 본 임상시험성적에 관한 자료로 제7조 기타 자료(제4호부터 제6호까지, 독성, 약리, 임상자료)를 갈음하고자 함</p>																										

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
- 3. 안정성에 관한 자료
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가속시험자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가 품목 ‘테넨리아정20밀리그램, (주)한독’의 특허 회피를 위해 염변경(테넨리글립틴브롬화수소산 염수화물→테넨리글립틴이토실산염이수화물)한 제제를 개발함
- 테넨리아정 20밀리그램(테넨리글립틴브롬화수소산염수화물)과 신청품목 테넨글리정20밀리그램(테넨리글립틴이토실산염이수화물)을 건강한 성인에게 공복, 단회투여 시 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간에서  $AUC_t$ 는  $\log 0.9764$ 에서  $\log 1.0400$ ,  $C_{max}$ 는  $\log 0.952$ 에서  $\log 1.1195$ 로 의동기준에 만족하여 생물학적동등함을 확인함
- 비글전에서 경구투여 시 테넨리아정20밀리그램(테넨리글립틴브롬화수소산염수화물)과 테넨글리정20밀리그램(테넨리글립틴이토실산염이수화물) 경구투여 시 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간에서  $AUC_t$   $\log 0.9746$ 에서  $\log 1.1050$ ,  $C_{max}$   $\log 0.8243$ 에서  $\log 0.9645$  로  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$  이내여야 한다는 의약품동등성시험 기준에 따라 동등함
- 토실산염 사용례 : 이토실산염은 기허가된 의약품에서 사용함을 확인하였고 사용례의 용량이 14.82~1104mg/d까지 사용하므로, 신청한 (주)제뉴원사이언스 테넨글리정20밀리그램 (테넨리글립틴이토실산염이수화물)의 17.84mg/d의 안정성은 인정됨

	제품명	주성분	효능효과	용법용량
1	사테넨정 (S-아테노실-L-메티오닌황산토실산염) 초당약품공업(주)	S-아테노실-L-메티오닌황산토실산염 384mg S-아테노실-L-메티오닌으로서 200밀리그램	1. 활동성 퇴행성 관절증☆ , 2. 우울증 ☆ 국내임상시험결과 추가제출	1. 1회 200mg 1일 2회 1회 400mg 1일 3회 증량 2. 1회 400mg, 1일 2-3회 1회 200mg 1일 2-3회 경구투여
2	아티오닐주 (S-아테노실-L-메티오닌황산토실산염) (주)유영제약	1바이알 중 S-아테노실-L-메티오닌황산토실산염 192mg S-아테노실-L-메티오닌으로서 100mg	우울증	1회 100-200mg 1일 2회 정맥/근육주사
3	릭시아나정60밀리그램 (에독사반토실산염수화물) 한국다이이제산교(주)	1정 중 에독사반토실산염수화물 80.820mg (에독사반으로서 60밀리그램)	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 2. 심제성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심제성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소	60kg이하: 1일 1회 30mg 60kg초과: 1일 1회 60mg등

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명(업체명) : 테네글리정20밀리그램(테네리글립틴이토실산염이수화물), (주)제뉴원사이언스
  - 주성분 : 테네리글립틴이토실산염이수화물
- 약리작용
  - DPP-4 억제제

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가된 (주)한독, 테넬리아정20밀리그램(테네리글립틴브롬화수소산염수화물)의 새로운 염(브롬화수소산염수화물 →이토실산염이수화물)

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 효능효과 및 용법용량

	(주)한독 테넬리아정20밀리그램 (테네리글립틴브롬화수소산염수화물)	(주)제뉴원사이언스 테네글리정20밀리그램 (테네리글립틴이토실산염이수화물)
효능효과	<p>이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <p>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용요법으로 투여한다.</p> <p>- 메트포르민 및 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용요법으로 투여한다.</p>	좌동
용법용량	<p>단독요법 또는 병용요법 시 이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다.</p> <p>식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>설포닐우레아와 병용투여 시에는 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 감량을 고려할 수 있다.</p> <p>신장에 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p>	좌동

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중대한 약물이상반응으로 저혈당, 장폐색, 간기능 장애, 간질성 폐렴, 유사천포창, 급성 췌장염

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

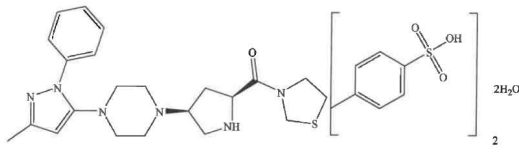
- 승인 : 임상승인번호(32638), 승인일자(2019.12.30.)

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 테네리글립틴이토실산염이수화물 (Teneligliptin ditosylate dihydrate)
- 일반명 : 3-((2S,4S)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine ditosylate dihydrate
- 분자식 : C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub>
- 구조식



C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub> : 807.02

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상      ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( ■ 유연물질   ■ 잔류용매시험   ■ 중금속   ■ 기타 (이성질체)) ■ 건조감량/강열감량/수분   ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험   ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
--

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상      ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( ■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험   ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 봉해/용출시험   ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 재시험기간 : 제조일로부터 24개월
- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE백/알루미늄백/Fiber Drum	적합
가속시험	40℃/75% RH	이중 PE백/알루미늄백/Fiber Drum	적합
가혹시험	1,250,000 lux	이중 PE백/알루미늄백/Fiber Drum	적합
	50℃/60% RH	이중 PE백/알루미늄백/Fiber Drum	적합
	25℃/75% RH	이중 PE백/알루미늄백/Fiber Drum	적합

- 검토의견 : 제출된 근거자료에 따라 재시험기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, LDPE캡	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병, LDPE캡	적합
가혹시험	1,200,000 lux	-	-

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 - 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 타당함.

### 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

### 5. 약리작용에 관한 자료

#### 5.1. 약리작용시험 개요

No.	시험 종류	시험 제목	시험 번호
1	약물동태시험	비글견을 이용한 teneligliptin의 약물동태 시험	M2019106

#### 5.2. 효력시험

- 해당없음

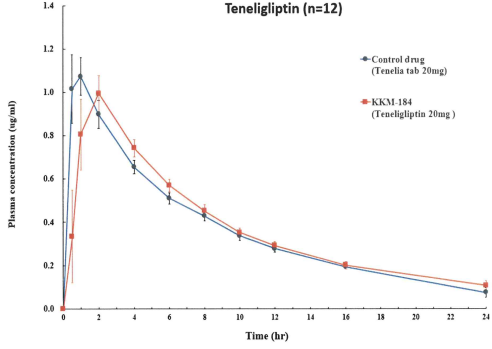
#### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 비글견 비임상시험자료(결과보고서)

시험 제목	비글견을 이용한 Teneligliptin의 약물동태 시험 시험번호(M2019106)																																																						
자료의 적합성	<input type="checkbox"/> 허가당시제출자료 (허가국) <input type="checkbox"/> 전문학회지(Sci) <input checked="" type="checkbox"/> 국내외기관(non-GLP)																																																						
시험기관	(주)케이피씨 /분석기관(주)한국의약품연구소																																																						
시험기간	2019.06.10.-2019.10.16.		보고서작성일	2019.10.11																																																			
시험목적	비글개 약동학 시험을 통해 시험약 CJ-30066정(DLF1035) 단독투여와 대조약 포시가정(AAR5408)과 트라젠타정(AA1851A) 병용 투여 후의 약동학적 파라미터를 비교하여 비임상 PK 동등성을 평가하고자 실시하였음																																																						
시험물질	성분명	Teneligliptin ditosylate dehydrate	Lot No.	RD0192-S A	제품명	KKM-184 20mg																																																	
	투여량	각 1정, 단회 절식상태	투여경로	경구투여	투여기간	1일																																																	
비교물질	성분명	Teneligliptin Hydrobromide Hydrate	Lot No.	TAFW05	제품명	테넬리아정 20mg																																																	
	투여량	1정, 단회 절식상태	투여경로	경구투여	투여기간	1일																																																	
시험동물	비글견 수컷 12마리(군당 6마리)																																																						
시험방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험약(KKM-184 20mg) 1정 또는 대조약(테넬리아정 20mg) 1정 단회 경구투여</li> <li>• 휴약기 2주</li> <li>- Period I (1 기)</li> </ul>																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>개체번호</th> <th>Group</th> <th>Dose (mg/head)</th> <th>투여정제</th> <th>투여경로</th> <th>n 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1-1 ~ G1-6</td> <td>대조약 (테넬리아® 정 20mg)</td> <td>20mg</td> <td>1 tablet</td> <td>P.O</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>G2-7 ~ G2-12</td> <td>시험약 (KKM-184 20mg)</td> <td>20mg</td> <td>1 tablet</td> <td>P.O</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>						개체번호	Group	Dose (mg/head)	투여정제	투여경로	n 수	G1-1 ~ G1-6	대조약 (테넬리아® 정 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6	G2-7 ~ G2-12	시험약 (KKM-184 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6																															
	개체번호	Group	Dose (mg/head)	투여정제	투여경로	n 수																																																	
	G1-1 ~ G1-6	대조약 (테넬리아® 정 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6																																																	
	G2-7 ~ G2-12	시험약 (KKM-184 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6																																																	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Period II (27)</li> </ul>																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>개체번호</th> <th>Group</th> <th>Dose (mg/head)</th> <th>투여정제</th> <th>투여경로</th> <th>n 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1-1 ~ G1-6</td> <td>시험약 (KKM-184 20mg)</td> <td>20mg</td> <td>1 tablet</td> <td>P.O</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>G2-7 ~ G2-12</td> <td>대조약 (테넬리아® 정 20mg)</td> <td>20mg</td> <td>1 tablet</td> <td>P.O</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>						개체번호	Group	Dose (mg/head)	투여정제	투여경로	n 수	G1-1 ~ G1-6	시험약 (KKM-184 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6	G2-7 ~ G2-12	대조약 (테넬리아® 정 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6																																
개체번호	Group	Dose (mg/head)	투여정제	투여경로	n 수																																																		
G1-1 ~ G1-6	시험약 (KKM-184 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6																																																		
G2-7 ~ G2-12	대조약 (테넬리아® 정 20mg)	20mg	1 tablet	P.O	6																																																		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 채혈시간: 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 60hr (13point)</li> <li>• PK 분석: LC-MS/MS</li> </ul>																																																							
시험결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 테네리글립틴 PK:</li> </ul>																																																						
	Table 7. Teneligliptin pharmacokinetic parameter following oral administration to male beagle dogs																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Group</th> <th rowspan="2">Phase</th> <th rowspan="2">Animal ID</th> <th colspan="6">PK parameter</th> </tr> <tr> <th>AUC<sub>last</sub> (µg·hr/mL)</th> <th>AUC<sub>inf</sub> (µg·hr/mL)</th> <th>AUC<sub>t</sub>/AUC<sub>inf</sub> (%)</th> <th>C<sub>max</sub> (µg/mL)</th> <th>T<sub>max</sub> (hr)</th> <th>T<sub>1/2</sub> (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Control drug (Tenelia® tab 20mg)</td> <td>Mean</td> <td></td> <td>10.98</td> <td>11.46</td> <td>96.2</td> <td>1.19</td> <td>0.8</td> <td>20.4</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td></td> <td>1.49</td> <td>1.68</td> <td>4.8</td> <td>0.26</td> <td>0.4</td> <td>8.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">KKM-184 (Teneligliptin 20mg)</td> <td>Mean</td> <td></td> <td>11.43</td> <td>11.92</td> <td>96.2</td> <td>1.06</td> <td>1.7</td> <td>18.3</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td></td> <td>1.83</td> <td>2.08</td> <td>5.0</td> <td>0.27</td> <td>0.9</td> <td>7.0</td> </tr> </tbody> </table>						Group	Phase	Animal ID	PK parameter						AUC <sub>last</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>inf</sub> (%)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Control drug (Tenelia® tab 20mg)	Mean		10.98	11.46	96.2	1.19	0.8	20.4	SD		1.49	1.68	4.8	0.26	0.4	8.8	KKM-184 (Teneligliptin 20mg)	Mean		11.43	11.92	96.2	1.06	1.7	18.3	SD		1.83	2.08	5.0	0.27	0.9	7.0
	Group	Phase	Animal ID	PK parameter																																																			
AUC <sub>last</sub> (µg·hr/mL)				AUC <sub>inf</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>inf</sub> (%)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)																																															
Control drug (Tenelia® tab 20mg)	Mean		10.98	11.46	96.2	1.19	0.8	20.4																																															
	SD		1.49	1.68	4.8	0.26	0.4	8.8																																															
KKM-184 (Teneligliptin 20mg)	Mean		11.43	11.92	96.2	1.06	1.7	18.3																																															
	SD		1.83	2.08	5.0	0.27	0.9	7.0																																															

	 <p>Figure 3. Mean teneligliptin plasma concentration (±SE) following oral administration to male beagle dogs.</p> <p><b>5.11.2 Teneligliptin의 혈장 중 최고농도 (C<sub>max</sub>)에 대한 동등성 검정</b></p> <p>로그 변환한 C<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석표와 통계검정결과를 table 10 에 나타내었다. 대조약 (테넬리아® 정 20mg, (주)한독), 시험약 (KKM-184 20mg, 한국콜마(주))의 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.8243 에서 log 0.9645 로 확인되었다. 대조약 (테넬리아® 정 20mg, (주)한독), 시험약 (KKM-184 20mg, 한국콜마(주))간의 비교에서 C<sub>max</sub>는 log 0.8 에서 log 1.25 이내이어야 한다는 의약품동등성시험 기준을 만족하였다.</p> <p><b>5.11.1 Teneligliptin의 혈장 중 농도-시간곡선하 면적 (AUC<sub>t</sub>)에 대한 동등성 검정</b></p> <p>로그 변환한 AUC<sub>t</sub> 값에 대한 분산분석표와 통계검정결과를 table 9 에 나타내었다. 대조약 (테넬리아® 정 20mg, (주)한독), 시험약 (KKM-184 20mg, 한국콜마(주))의 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간은 log 0.9746 에서 log 1.1050 로 확인되었다. 대조약 (테넬리아® 정 20mg, (주)한독), 시험약 (KKM-184 20mg, 한국콜마(주))간의 비교에서 AUC<sub>t</sub>는 log 0.8 에서 log 1.25 이내이어야 한다는 의약품동등성시험 기준을 만족하였다.</p>
<p>시험자 결론</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>본 시험은 12수의 수컷 비글견을 이용하여 각각 절식조건 하에 대조약(테넬리아정 20mg, 한독)과 시험약(KKM-184 20mg, 한국콜마(주))을 2period로 나누어 각각 경구경로로 교차 투여한 후 각 약물별로 12수에 대한 PK profile을 확보하여 PK parameter를 산출하고 이를 통해 대조약(테넬리아정 20mg, (주)한독)과 시험약(KKM-184 20mg, 한국콜마(주)) 간의 생물학적 동등성을 비교하는 것을 목적으로 하였고, 분석결과 시험약(KKM-184 20mg, 한국콜마(주))군은 대조약(테넬리아정 20mg, (주)한독)군과 비교시 생물학적동등성이 확보되었다.</li> </ul>

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 비글견에서 경구투여 시 테넬리아정20밀리그램(테넬리글립틴브롬화수소산염수화물)과 테넬리정20밀리그램(테넬리글립틴이토실산염이수화물) 경구투여 시 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간에서 AUC<sub>t</sub> log 0.9746에서 log 1.1050, C<sub>max</sub> log 0.8243에서 log 0.9645 로 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 의약품동등성시험 기준에 따라 동등함

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- [KKM-184-A, ver.1.1 (2020.8.7.)]
- 에이치플러스 양지병원 : 의약품 임상시험 실시기관 지정 152 (2013.2.04.)

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 총 1건 : 1상 1건

시험종류	시험번호	시험디자인	대상	완료/등록 대상자 수	용법 및 용량	자료번호
1상	KKM-184-A	공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2순서군, 2시기, 교차시험	건강한 성인	35명/36명 1(RT) 18/18명 2(TR) 17/18명	1정, 공복 시 테네리글립틴 20mg 경구투여	5.3.1.

## 6.3. 생물약제학시험

- 건강한 성인 지원자를 대상으로 KKM-184와 KKM-184-R의 안전성과 약동학 특성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 단일기관, 2순서군, 2시기, 교차설계 1상 임상시험 [KKM-184-A, ver.1.1 (2020.8.7.)]

### 1) 임상시험개요

- 실시기관 : 에이치플러스 양지병원(노육환 시험책임자) / 분석기관 : 한국의약연구소
- 시험기간 : 2020.1.20.~ 2020.3.18.

### 2) 시험방법

- 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2순서군, 2시기, 교차시험

군	시험대상자수	제1기	휴약기	제2기
A(RT)	18명	R	14일	T
B(TR)	18명	T		R

- 채혈시간 : 0, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72hr(총 14회)
- 분석대상 : 혈장 중 테네리글립틴의 농도

### 3) 시험결과 : 건강한 성인 36명 참여, 35명 완료

- 유효성 평가변수(1차 평가변수)  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 에서 생물학적동등성 입증

Table 18. Teneeligliptin의 약동학 파라미터(시험약)

Statistic	$AUC_t$ (hr·ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (hr·ng/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_t/AUC_{\infty}$ (%)
Mean	1770	1880	211.8	1.33	19.04	94.4
S.D.	372.9	412.5	54.8	0.73	4.32	2.8
CV(%)	21.07	21.94	25.85	54.76	22.70	3.0
Geometric Mean	1735	1839	205.2	1.18	18.60	94.3
Median	1758	1869	209.6	1.00	18.55	95.1
Min	1139	1207	114.1	0.67	11.36	85.9
Max	3080	3255	356.7	3.03	32.88	98.8

Table 19. Teneeligliptin의 약동학 파라미터(대조약)

Statistic	$AUC_t$ (hr·ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (hr·ng/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_t/AUC_{\infty}$ (%)
Mean	1757	1874	205.7	1.23	19.72	93.7
S.D.	377.6	394.6	55.4	0.57	3.78	2.6
CV(%)	21.49	21.05	26.91	46.55	19.16	2.8
Geometric Mean	1720	1836	198.5	1.13	19.36	93.7
Median	1747	1851	197.3	1.00	19.36	94.3
Min	1099	1184	111.1	0.67	10.94	86.6
Max	2705	2873	343.7	3.00	28.70	99.0

### 6.4.1. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 테넬리아정20밀리그램(테네리글립틴브롬화수소산염수화물)과 테넬리정20밀리그램(테네리글립틴이토실산염이수화물) 경구투여 시 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간에서  $AUC_t$   $\log$  0.9764에서  $\log$  1.0400,  $C_{max}$   $\log$  0.9527에서  $\log$  1.1195 로  $\log$  0.8에서  $\log$  1.25 이내어야 한다는 의약품동등성시험 기준에 따라 동등함

#### 6.4.2. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본 임상시험에서 임상시험용의약품 투여 후 4명의 시험대상자에게 5건의 이상반응이 발생했으며, 시험약 투여 후 3명의 시험대상자에게 4건의 이상반응이 발생하였음 이상반응의 중증도는 모두 경증이었고, 임상시험용의약품과의 인과관계는 모두 관련성이 의심되었음. 이상반응과 관련하여 취해진 조치는 모두 추적검사였고, 임상시험용의약품에 대해 취해진 조치는 투약중단 1건, 조치없음 3건이었으며 이상반응의 결과 모두 회복됨/해결됨을 확인함. 시험약 투여 후 1명의 시험대상자가 이상반응으로 인해 중도탈락함. 중대한 이상반응은 발생하지 않음

### 6.6. 가교자료

#### 6.6.1 가교시험

- 해당없음

#### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

#### 6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

#### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	<p>이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <p>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용요법으로 투여한다.</p> <p>- 메트포르민 및 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용요법으로 투여한다.</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.</p> <p>- 단독요법</p> <p>- 병용요법</p>	<p>당뇨병용제 허가사항 기재방식 개선방안(약효동등성과-3778 (2020.12.16.)호)에 따라 테넬리아정20밀리그램의 효능효과 변경으로 인해 시정함</p>
용법용량	단독요법 또는 병용요법 시	좌동	

	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다.</p> <p>식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>설포닐우레아와 병용투여 시에는 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 감량을 고려할 수 있다.</p> <p>신장에 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p>		
--	--	--	--

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	업체명	제품명	성분명	허가일자
일본	Mitsubishi Tanabe	Tenelia Tab 20mg, 40mg	Teneligliptin hydrobromide hydrate	2012.6.29.

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청제품	유사제품
성분명	테네리글립틴이토실산염이수화물	테네리글립틴 브롬화수소산염수화물
허가년월일	-	2014.04.29
제조사/제품명	(주)한국콜마/ 테네글리정20밀리그램 (테네리글립틴이토실산염이수화물)	(주)한독/ 테넬리아정20밀리그램 (테네리글립틴브롬화수소산염수화물)
제형	분홍색 원형의 필름 코팅정	분홍색 원형의 필름 코팅정
주성분/함량	테네리글립틴이토실산염이수화물 / 37.84mg	테네리글립틴브롬화수소산염수화물 / 31mg
재심사기간	-	2014.04.29 ~ 2020.04.28