

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 04월 16일

담당자	연구관	과 장
승호선	오우용	박인숙

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	(주)한독		② 문서번호	20130159754(13.10.01)		
③ 제품명	테넬리아정20밀리그램(테넬리글립틴브롬화수소산염수화물)		④ 구분	전문, 제조 (396_당뇨병용제)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(약 125mg) 중					
	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위
	주성분	테넬리글립틴브롬화수소산염수화물	테넬리글립틴으로서 20mg	별규	31.0	밀리그램
⑥ 성상	분홍색 원형의 필름 코팅정					
⑦ 신청효능·효과	<p>이 약은 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>이 약은 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 병용요법으로 투여한다.</p>					
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다.</p> <p>식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>신장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p>					
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>밀폐용기, 실온(1~30℃)보관</p> <p>제조일로부터 48개월</p>					
⑩ 기원 및 개발경위	신약					
⑪ 약리작용기전	DPP-4 억제제					
⑫ 국내외 사용현황	<p>▷ 국외 사용현황</p> <p>일본 허가 2012.06</p>					
⑬ 관련조항	<p>의약품의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전처고시 제 2013-216호, 2013.08.30)</p>					

	* 제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 보완사항 및 검토의견	
⑮ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 1부 2. 안전성·유효성 검토요약	

<붙임 1> 시정사항 - 테넬리아정20밀리그램(테네리글립틴브롬화수 소산염수화물), (주)한독

<안전성·유효성 심사>

1. 효능·효과, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용요법으로 투여한다.

□ 사용상 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 빈맥등의 부정맥 또는 과거병력이 있는환자, 율혈성 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 유럽에서 실시한 임상시험에서 급성췌장염 1건이 보고되었다. 따라서 지속적인 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 테네리글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

3. 이상반응

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

1) 중대한 이상약물반응

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%, α-글루코시다제 저해제 병용시 1.3%). 또한 다른 당뇨병 약을 병용하지 않은 경우에도 저혈당증(1.1%)이 나타난 보고가 있다. 저혈당 증상이 나타날 경우에는, 당질을 포함한 식품을 섭취하는 등 적절한 처치를 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.

2) 기타 이상약물반응

이상약물반응이 나타날 때는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

빈도 종류	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 , 급성 췌장염 ^{주)}	
간	AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, GGT 상승	ALP 상승
신장·비뇨 기계	단백뇨, 케톤뇨, 잠재혈뇨	
피부	습진, 발진, 가려움, 알레르기성 피부염	
기타	CK(CPK) 상승, 혈청 칼륨 농도 상승, 권태감, 알레르기성 비염 , 혈청 요산	

	상승	
--	----	--

주) 유럽임상시험에서 확인된 이상약물반응

국내 임상시험결과-메트포르민병용요법

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

임상시험 기간 16주 동안 205명 중 87명(42.4%, 124건)에서 이상반응이 보고되었으며, 치료군 별로 보면 메트포르민과 이 약 20mg을 병용 투여한 군에서 56명(41.2%, 82건), 메트포르민과 위약을 병용 투여한 군에서 31명(44.9%, 42건)이 이상반응을 경험하였다. 이상반응의 발현율에 대한 치료군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

메트포르민과 이 약의 병용 요법으로 인한 저혈당 에피소드의 발현율은 2.9%(4명/136명)이었고, 모두 '저혈당이 의심되는 경우'였다. 저혈당 에피소드의 발현율은 치료군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

메트포르민과 이 약을 병용 투여한 군에서 코인두염이 10명(7.4%, 13건)에서 발생하여 가장 빈도가 높았고, 상기도 감염이 4명(2.9%, 4건)에서 발생하였다. 메트포르민과 위약을 병용 투여한 군에서는 코인두염이 9명(13.0%, 11건)에서 발생하여 가장 빈도가 높았고, 근육통이 4명(5.8%, 4건)에서 발생하였다.

메트포르민과 이 약을 병용 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 나타나고, 위약을 병용투여한 군보다 더 빈번히 발생 이상반응(인과관계 평가와 무관)을 아래 표에 나타내었다.

기관	이 약 20mg+메트포르민 병용 (N=136) 명(%)	위약+메트포르민 병용 (N=69) 명(%)
감염		
코인두염	10(7.4)	9(13.0)
대상포진	2(1.5)	0
근골격계		
사지통증	2(1.5)	0
소화기계		
복통	2(1.5)	0
위염	2(1.5)	0
신경계		
어지러움	2(1.5)	0

4. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용 투여: 인슐린 및 설폰닐우레아 등의 인슐린 분비촉진제와 이 약을 병용하는 경우 저혈당 발생이 증가할 수 있다. 설폰닐우레아계 약제 또는 인슐린과 병용시에는 저혈당 위험을 줄이기 위해 설폰닐우레아계 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.

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 C_{max} 는 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 C_{max} 는 변화하지 않았다. 테네리글립틴이 메트포르민의 약동학에 큰 영향을 미칠 가능성은 낮은 것으로 생각된다.

3) 셀포닐우레아 : 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 C_{max} 는 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 β -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 않았다. 동물실험(랫드)에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

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 과량투여한 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.

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. 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 9.3msec까지 관찰되었다. 사람에서 1일 160mg을 초과하여 투여한 경험은 없다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 테넬리아정20밀리그램(테네리글립틴브롬화수 소산염수화물), (주)한독

○ 관련규정 : 의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-216호, 2013.08.30)

제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

자료 번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성						5. 약리				6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황		
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일약리	다. ADME	라. 상호작용			가. 임상	나. 가교
				1) 장기가속	2) 가속	1) 장기가속	2) 가속						국소	의존	항원면역								
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○	○	○	○	×	○	○
면제 사유																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 메트포르민 병용요법에 대한 효능효과 신청 타당함
 - 메트포르민에 추가 병용요법에서 이 약 투여는 HbA1c는 위약군에 비해 우월성이 입증되었고, 공복혈당 및 식후 2시간 혈당을 유의하게 저하시킴
 - MP-513-E07시험 연장기간을 통해 혈당 강하효과가 52주까지 지속됨을 확인
- 일본 단독요법 3상 임상시험으로 국내 효능효과 신청하지 않음
 - 단독요법 임상시험은 이 약의 순수한 혈당강하 효과를 확인하기 위한 자료로 검토하였음
 - 그러나, 투여기간이 12주로 투여기간이 충분하지 못해 치료적확증시험으로 검토하지 않음
- 장기안전성 관련하여 3000-14 및 유럽 메트포르민 임상(MP-513-E07), 일본 실시 임상시험을 전반적으로 검토하여 타당함
 - 이중맹검시험기간(12주 또는 24주)과 장기투여시험기간(52주)을 고려하였을 때 투여기간 연장에 따라 심혈관계 이상반응 및 이상약물반응 발현율이 증가하는 경향은 보이지 않음
- 라이선스 후 국내 제조품목으로 허가신청함
- 일본 CTD 자료를 기반으로 국내 수행된 임상시험(MP-513-C301) 및 유럽임상시험(MP-513-E07) 내용을 추가 기재하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 테네리글립틴브롬화수소산염 수화물은 일본 다나베미츠비시제약 주식회사에서 개발된 DPP-4 억제제
- DPP4 : 중요한 인슐린분비 촉진 호르몬인 glucagon-like peptide글루카곤 양 펩타이드-1(GLP-1)을 활성형태에서 비활성 형태로 활발하게 변환시키며 이 때문에 in vivo에서 GLP-1의 반감기가 짧아진다.
- DPP-4 억제제는 췌장 인슐린 분비를 촉발시키고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제함으로써 몸의 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상시킨다.
 - ☞ 내인성 순수 GLP-1 및 GLP-2의 수치를 증가, 글루카곤 농도 감소, 포도당에 대한 인슐린 방출의 반응성 증가시킴.
- 국내 허가 유사 기전 치료제 : 자누비아 (시타글립틴), 가브스정(빌다글립틴), 트라젠타정(리나글립틴)
- 국외 허가현황 : 일본 허가 2012

1.2. 약리작용기전

- 주성분: 테네리글립틴브롬화수소산염수화물

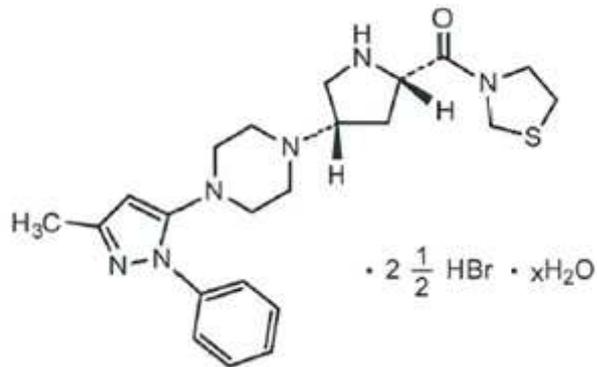
- 인크레틴호르몬 (글루카곤유사펩티드-1 [GLP-1]과 포도당의존성 인슐린분비자극펩티드[GIP])을 신속히 분해하는 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 억제제

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정 · 물리화학적 성질

테네리글립틴브롬화수소산염수화물(별규)

(Teneligliptin hydrobromide hydrate)



분자식 : $C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot xH_2O$

분자량 : 628.86($C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr$)

화학명 (IUPAC):

{{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone hemipentahydrobromide hydrate

3. 안정성시험자료

3.1. 원료의 안정성시험

- 안정성시험 요약/소고제약 (파일럿 배치)

시험	보관 조건	보존형태	보존기간	결과	
장기보존시험	25℃/60%RH	폴리에틸렌 이중포장 / fiber drum	3,6,9,12, 18,24,36개월	36개월까지 안정	
가속시험	40℃/75%RH	폴리에틸렌 이중포장 / fiber drum	3,6개월	6개월까지 안정	
가속시험	온도	60℃	유리용기, 개방	10,20,30일	30일까지 안정
	습도	25℃/85%RH	유리용기, 개방	1,2,3개월	3개월까지 안정
	광	D65 램프 노출	페트리디쉬, 개방	40만, 80만 및 120만 lx·hr (총조도 120만 lx·hr 이상 및 총근자외방사에너지로 200W·hr/m ² 이상 조사)	빛(120만 lx·hr 200W·hr/m ²)에 대해 안정

- 안정성시험 요약/다나베미츠비시제약(공정 밸리테이션용/시판용 규모)

시험	보관 조건	보존형태	보존기간	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	폴리에틸렌 이중포장 / fiber drum	3,6,9,12, 18,24,36개월	24개월까지 안정(test on-going)
가속시험	40℃/75%RH	폴리에틸렌 이중포장 / fiber drum	1,2,3,6개월	6개월까지 안정

- 안정성시험 결과 표(소고제약, 다나베미츠비시제약 결과 모두 다음을 만족)

시험종류	시험조건	측정시기 (month)	결과
장기보존	25℃ /60%RH	0,3,6,9,12,18, 24,36개월	-함량의 5% 이상의 변화는 발견되지 않음 -유연물질 및 이성체시험 결과 정량한계(0.02%) 이하 -수분 결과도 기준 이내
가속	40℃ /75%RH	0,3,6개월	-함량의 5% 이상의 변화는 발견되지 않음 -유연물질 및 이성체시험 결과 정량한계(0.02%) 이하 -수분 결과도 기준 이내

3.2. 제제의 안정성시험

- PTP 및 PE병/PP마개 포장 बैच
 - 안정성시험항목: 기시시험항목 + 수분, 경도, 거울상이성질체

표 3.2.P.8.1.1-1 MP-513정 20mg(PE병/PP 마개 및 PTP 포장 बै치)의 안정성시험에서 검체의 보관방법 및 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	배치 번호	측정 시기 (개월)	시험 결과
장기 보존 시험	25°C/ 60%RH	PTP (PVC필름 & Alu호일)	100016 100017 100018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	36개월까 지 안정
		PE 병/PP마개	100025 100026 100027		
가속 시험	40°C/75%RH	PTP (PVC필름 & Alu호일)	100016 100017 100018	0, 1, 3, 6	6개월까 지 안정
		PE 병/PP마개	100025 100026 100027		
가속 시험 (광선)	25°C/ 45%RH 60만,120만 ¹⁾ lx·hr	무포장 ²⁾	ECD20- 0304 ³⁾	-	120만 lx·hr까지 안정

1) 총 조도 120만 lx·hr에서 총 근자외복사 에너지로서 200Wh/m² 이상을 조사했다.

2) 알루미늄호일로 싸서 차광한 검체를 대조로 사용한다.

3) 벌크 제품 배치 번호

• PP병/PE마개 포장 배치

- 다나베미즈비시 제약(요시토미공장) 제조 배치→(주)한독 재포장하여 수행

표 3.2.P.8.1.2-1 MP-513정 20mg(PP병/PE 마개 포장, 일본 제조 배치)의 안정성시험에서 검체의 보관방법 및 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	배치 번호	시험 시기 (개월)	시험 결과
장기보존 시험	25°C/60% RH	PP 병/ PE 마개	U002 U008 U014	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48	6개월까지 안정
가속시험	40°C/75% RH	PP 병/ PE 마개	U002 U008 U014	0, 1, 3, 6	6개월까지 안정

- (주)한독 제조 배치

표 3.2.P.8.1.3-1 MP-513정 20mg(PP병/PE 마개 포장, 한독 제조 배치)의 안정

성시험에서 검체의 보관방법 및 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	배치 번호	시험 시기 (개월)	시험 결과
장기보존 시험	25°C/60% RH	PP 병/ PE마개	MP513R001A MP513R002B MP513R003A	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48	0개월(초기 시험) 완료
가속시험	40°C/75% RH	PP 병/ PE마개	MP513R001A MP513R002B MP513R003A	0, 1, 3, 6	0개월(초기 시험) 완료

3.2. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1~30°C)보관

[사용(유효)기간] 제조일로부터 48개월

※ 직접용기·포장의 재질:

- PP병, PE 마개

3.3. 검토의견

- 타당함

- 외삽 결과 신청한 48개월 사용기간을 충분히 넘어 약 10년(120개월)까지도 안정한 통계결과로서 신청한 포장용기 재질 PP 병/ PE 마개에 대한 사용기간 동안의 안정성을 유추가능하다고 사료됨(의약품 용기관련 변경시 심사방안을 참고하여 '같은 포장/용기 종류이나 재질이 다른 경우'에 해당하며 이 때 제출자료는 2배치의 3개월 안정성시험 자료보다 충분한 안정성시험자료(3배치, 가속6개월, 장기6개월)가 신청시 제출됨)

4. 독성시험자료

4.1. 요약표 (브롬화수소산염수화물을 사용)

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량_free base (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여	MUB/170	랫드/ Wistar	경구	단회	1000 및 2000	○
	MUB/169 *독성동태	원숭이	경구	단회	1000 및 2000	○
반복 투여	MUB161 *독성동태	랫드/Wistar	경구	2주	100, 300 및 1000	○
	MUB168 *독성동태	랫드/Wistar	경구	13주	10, 30 및 100 및 200	○
	MUB/0178 *독성동태	랫드/Wistar	경구	26주	10, 30 및 150	X
	MUB/162 *독성동태	필리핀 원숭이	경구	4주	60, 100 및 300 d	X
	MUB/165 *독성동태	필리핀 원숭이	경구	13주	10, 30 및 100	○

		MUB/175 *독성동태	필리핀 원숭이	경구	52주	10, 30 및 75/60/45e e. 75mg/kg/일군에 대해서는 동물의 상태 악화로 위해 60mg/kg/일 또는 45mg/kg/일로 감량	○
유전독성		B031428 복귀돌연변이	<i>Salmonella typhimurium,</i> <i>Escherichia coli</i>			1회째 1.5~5000µg/plate 2회째 78.1~5000µg/plate	○
		B031429 염색체 이상	차이니스 햄스터 폐 유래 섬유아세포주 (CHL/IU/세포)			-S9(6시간): 500~2500µg/mL (확인시험 : 1500~2500µg/mL) +S9(6시간): 500~3000µg/mL (확인시험 : 1750~2500µg/mL) -S9(24시간): 62.5~1000µg/mL (확인시험 : 200~500µg/mL) +S9(48시간): 15.6~250µg/mL	○
		B031430 소핵(랫드/SD)	랫드/SD (IGS)			수컷: 500, 1000 및 2000 암컷 : 250, 500 및 1000	○
		B040489 랫드 UDS	Mouse/ICR			500, 2000	○
생식 · 발생 특성	Seg I	MUB/0179	랫드/ Wistar*	po	수컷: 교배 4주전부 터 교배기간 종료까 지	30, 70 및 150	○
		MUB/0174	랫드/ Wistar	po	암컷 : 교배 2주 전~임신 7일	30, 100 및 200	○
	Seg II	4R223 (용량탐색)	랫드/ Wistar	po	경구, 착상 6일~17 일	100, 200 및 300	X
		4R245	랫드/ Wistar	po	경구, 착상 6일~17 일	10, 30 및 100	○
		MUB/172	토끼	경구	경구, 착상 6일~19 일	30, 60, 100, 200 및 250	○
	MUB/173 *독성동태	토끼	경구	경구, 착상 6일~19 일	10, 30 및 60	○	
	Seg III	MUB0185	랫드	po	경구, 암컷: 착상 6 일~이유기 20일	10, 30 및 100	○
	juvenile						
면역 특성	항원성	800124	랫드/SD (IGS) 몰못/Hartley 마우스/BALB/c AnNCrj 및 C3H/HeNCrj	감작 : 피하 유발 : 정 맥 내	감작 : 3회(1회/주) 유발 : 1회	4.3	○
	기타	MUB/0183	랫드/Wistar	경구	4주	10, 30 및 100	○
	기타	MUB/0184 림프구 증식	마우스/CBA/J, C57B1/6 유래 림프구	in vitro		0.1~10000nmol/L	
발암성	MUB/0182 *독성동태	랫드/Wistar	경구	2년	수컷: 10, 25 및 75 암컷 : 10, 30 및 100		○
	B070573 *독성동태	마우스/CB6F1- nonTg rasH2	경구	4주	30, 600 및 1000		○
	B081131	마우스/CB6F1- Tg rasH2	경구	26주	20, 60, 200 및 600		
의존성	-						
국소 특성							

국소 독성 기타					
대사체 M1 유전독성	B081360복귀 돌연이	<i>Salmonella typhimurium, Escherichia coli</i>		313~5000µg/plate	○
	B081361 염색체 이상	차이니즈 햄스터 폐 유래 섬유아세포주 (CHL/IU/세포)		-S9(6시간): 3125~4500µg/mL +S9(6시간): 3125~4500µg/mL -S9(24시간) 3125~4500µg/mL	○
	B0081362 소핵 *독성동태	마우스/CD1(ICR)		수컷 : 60, 100 및 160	○
대사체 M2 유전독성	B081363 복귀돌연변이	<i>Salmonella typhimurium, Escherichia coli</i>		313~5000µg/plate	○
	B081364 염색체 이상	차이니즈 햄스터 폐 유래 섬유아세포주 (CHL/IU/세포)		-S9(6시간): 2500~3000µg/mL +S9(6시간): 1000~4500µg/mL (확인시험 : 2200~3000µg/mL) -S9(24시간) 250~750µg/mL	○
	B081365 소핵 *독성동태	마우스/CD1(ICR)		수컷: 100, 160, 250	○

4.2. 검토의견

- 독성시험 무독성량에서의 안전역
- 테네리글립틴 40mg 투여 시 Cmax 및 AUC0-24hr는 각각 0.433µg/mL 및 3.63µg.hr/mL로 안전역 산출함

표 2.6.6.9-1 각종 독성시험의 무독성량에서의 안전역

시험종	무독성량 (mg/kg/일)	채혈 시점	AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	안전역 ^{a)}
랫드 일반 독성 (26주)	10 : 10 ^{b)}	26주	14.6 : 13.6	4 : 3
흰종이 일반 독성 (52주)	30 : 30	52주	89.5 : 51.5	24 : 14
랫드 암원성	75 : 100 (중양)	52주	237.0 : 278. 0	65 : 76
	10 : 10 (비중양)		17.4 : 16.1	4 : 4
CB6F1-Tg rasH2 마우스 암원성	600 : 600 (중양) 60 : 60 (비중양)	26주	430.3 : 460. 0 20.3 : 16.0	118 : 126 5 : 4
랫드 수태능·초기 배 발생	70 : 100	의삽 ^{c)}	41.7< ^{d)} : 165 .0	11< ^{d)} : 45
랫드 배·태아 발생	30 (배·태아)	의삽 ^{c)}	41.4	11
토끼 배·태아 발생	30 (배·태아)	일신 19일	61.7	16
랫드 출생 전후 발생·도체 기능	30 (출생아)	의삽 ^{c)}	41.4	11

a) 사람에게 1일 40mg을 투여했을 때의 AUC_{0-24hr}(3.63 µg·hr/mL)에 대한 비유를 나타냈다

b) 수컷 : 암컷

c) 랫드를 사용한 13주간 반복투여 독성시험에서 투여 13주의 데이터를 나타냈다.

d) 70mg/kg/일의 데이터가 존재하지 않기 때문에, 30mg/kg/일의 데이터를 나타냈다.

- 테네리글립틴에 대한 독성시험 수행 내용은 타당함
- 염색체 이상시험에서 세포독성의 2차적 변화로 보이는 구조 이상의 증가가 확인되었으나, 그밖의 시험에서는 이상변이를 일으키지 않아 유전독성의 위험성은 없는 것으로 보인다.
- 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.
- 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 안전역을 나타낸다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

<in vitro 시험>

평가 시스템	시험번호	결과
사람 재조합 DPP-4 저해작용 (대사체 포함)	05C0032	IC50 값: 테네리글립틴: 0.889 nmol/L M1 : 34.3 nmol/L (@사람에서의 주대사체) M2 : 35.7 nmol/L M3 : > 1000 nmol/L M4 : 0.951 nmol/L M5 : 5.06 nmol/
사람 재조합 DPP-4를 이용한 저해기전에 관한 검토	05C0029	- 경쟁적 저해 - Ki값 : 0.406 nmol/L
사람 재조합 DPP-4 저해작용의 유사약 비교	05C0034	IC50 값 : 테네리글립틴 : 1.01 nmol/L 시타글립틴 : 6.74 nmol/L 빌다글립틴 : 10.5 nmol/L 삭사글립틴 : 2.51 nmol/L
사람 혈장중 DPP-4 저해작용	05C0007	IC50 값 : 1.75 nmol/L
사람 혈장중 DPP-4 저해작용의 유사약 비교	05C0005	IC50 값 : 테네리글립틴 : 1.45 nmol/L 시타글립틴 : 4.88 nmol/L 빌다글립틴 : 7.67 nmol/L
사람 혈장중 DPP-4 저해작용	05C0004	IC50 값 : 테네리글립틴 : 1.14 nmol/L 시타글립틴 : 10.4 nmol/L 빌다글립틴 : 6.81 nmol/L

사람 혈장중 GLP-1 분해억제작용	05C0028	IC50 값 : 테네리글립틴 : 2.92nmol/L 빌다글립틴 : 11.8nmol/L
---------------------------	---------	---

<in vivo 시험>

평가 시스템	시험번호	동물종	투여방법 : 경구 투여량 (mg/kg)
정상 랫드에서 단회 투여 시 혈장중 DPP-4 저해작용 (유사약 비교)	05C0006	랫드/Wistar	ED50 값 : 테네리글립틴 : 0.41mg/kg 투여 12시간 후 시점에서의 ED50 값 : 1.39mg/kg 시타글립틴 : 27.28mg/kg 빌다글립틴 : 12.77mg/kg 모두 투여 12시간 후 시점에서의 ED50 값은 >100mg/kg
원숭이에서 단회 투여 시 혈장중 DPP-4 저해작용	04CR003	필리핀원숭이	최대 저해 : 테네리글립틴(0.13mg/kg)와 빌다글립틴(0.3mg/kg)는 같은 정도 (약65% 저해) 작용 지속 : 테네리글립틴 (0.13mg/kg)에서는 24시간 지속되었으나, 빌다글립틴 (0.3 mg/kg)에서는 8시간 후에 소실.
Zucker Fatty (ZF) 랫드에서 경구 글루코스 부하시험 (OGTT)에서의 혈당 상승 억제 작용	03C0025	랫드 /(ZUC)-fa/fa	투여 30분 후 OGTT에서 0.03 mg/kg 이상에서는 내당능을 개선.
ZF 랫드에서 12시간 간격으로 2회 실시한 경구당 부하시험 (OCLT)에서의 혈당 상승 억제 작용	04C0021	랫드 /(ZUC)-fa/fa	투여 15분 후 1회째 OCLT 및 12시간 15분 후 2회째 OCLT에서 0.1mg/kg 이상에서 내당능을 개선. 시험기간 중 (투여 후 15시간 15분), 지속적으로 혈장중 DPP-4 저해.
ZF 랫드에서 OCLT에서의 혈장중 활성형 GLP-1 농도에 대한 작용	04C0013	랫드 /(ZUC)-fa/fa	투여 15분 후 OCLT에서 0.1mg/kg 이상에서 혈장중 활성형 GLP-1을 증가시켰다.
KK-Ay 마우스에서 OGTT에서의 혈당 상승 억제 작용	03C0026	마우스 / KK-Ay/Ta	투여 30분 후 OGTT에서 0.3mg/kg 이상에서 내당능을 개선.

정상 랫드에서 공복시 혈당에 대한 작용	03C0029	랫드/Wistar	테네리글립틴 : 100mg/kg 까지 공복시 혈당에 미치는 영향 없음.
나테글리니드의 작용	03C0024	랫드/Wistar	나테글리니드 : 30mg/kg 이상에서 공복시 혈당을 저하.

<CTD 2.6.2.3 2차 효력시험>

<in vitro 시험>

평가 시스템	시험번호	결과
DPP-4 유연효소에 대한 선택성(대사체 M1 포함)	09F0007	테네리글립틴의 IC50 값 DPP-8 : 0.189.mol/L DPP-9 : 0.150.mol/L FAP : >10.mol/L 대사체 M1의 IC50 값 DPP-8 : 6.96.mol/L DPP-9 : 2.72.mol/L FAP : >10.mol/L
각종 효소에 대한 선택성(대사체 M1 포함) (EnzymeSpectrum Screen $\text{\textcircled{X}}$)	09FC004 - 174종의 효소	174 종류의 효소에 대해 테네리글립틴 및 대사체 M1은 DPP-4 이외의 저해작용을 나타내지 않음
각종 수용체, 이온채널 및 수송체에 대한 선택성(대사체 M1 포함)	10FC002 - 164종의 수용체, 이온채널 및 수송체	테네리글립틴의 IC50 값 Histamine H1 수용체 : 0.775.mol/L Sigma1 수용체 : 16.2.mol/L 대사체 M1의 IC50 값 Histamine H1 수용체 : 5.19.mol/L 기타 수용체 등에 대해서는 저해 작용을 나타내지 않았다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 안전성약리시험 개요표

시험 항목	세부항목	동물종, 계통	성별 군당 동물수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추신경	행동관찰 (기능적 관찰 배터리)	랫드	수 6	p.o	1, 10, 100	영향을 미치지 않음	O
	자발운동량에 미치는 영향	랫드	수 16	p.o	1, 10, 100	영향을 미치지 않음	O
	경련유발작용	랫드	수 8	p.o	1, 10, 100	경련 유발 역치에 영향을 미	O

	(전기적 충격 유발 경련)					치지 않음		
	경련유발작용 (펜틸레네테트라 졸 유발 경련)	랫드	수 8	p.o	1, 10, 100	경련 유발 역치에 영향을 미치지 않음	O	
	협조운동에 미치는 영향 (회전봉법)	랫드	수 8	p.o	1, 10, 100	영향을 미치지 않음	O	
	체온에 미치는 영향	랫드	수 8	p.o	1, 10, 100	영향을 미치지 않음	O	
호흡기계	호흡률, 일회호흡량, 분당호흡량 (전신 체적변동 기록계)	랫드	수 8수	po	1, 10, 100	호흡량, 호흡수 유의한 변화 없음	O	
심혈관계	혈압, 심박수, 심전도에 미치는 영향	필리핀원 송이 (각성 하)	수 4	po	3, 10, 30	30mg/kg : QT간격 및 QTc 연장 (투여 후 1시간)	O	
	활성전위 파라미터	모르모트 적출 유두근			1, 10, 100 (μmol/L)	10 μmol/L 이상에서 APD50와 APD90의 연장 * action potential duration at 50% repolarization ** action potential duration at 90% repolarization	O	
	단상성 활동전위에 미치는 영향	비글견 (마취하)	수 3	정맥내	1, 2, 7	7mg/kg : QTc, 단상성활동전위 지속시간 (MAP90) 및 유효불응기 연장 * MAP90 : monophasic action potential duration at 90% of repolarization	X	
	hERG 전류 (전세포 클램프 방법)	hERG채널을 발현하는 HEK293 세포			in organ bath	1, 10, 100 (μmol/L)	IC50 3.45 μmol/L ((1.47μg/mL)	O
	hERG 채널에 미치는 영향 (M1)	hERG채널을 발현하는 HEK293 세포			in organ bath	0, 3, 30 μmol/L	IC50 값 >100μmol/L (30 및 100μmol/L에서 각각 2 및 19% 억제)	O
기타	뇨량/뇨중 전해질 배설에 미치는 영향	랫드	수 8	p.o	1, 10, 100	영향을 미치지 않음	O	
	위 배출능에 미치는 영향	랫드	수 8	p.o	1, 10, 100	100mg/kg : 위배출을 저하 (매체 대조군의 5%까지 저하)	O	

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

<흡수>

- 랫드 및 원숭이에 테네리글립틴을 경구투여했을 때, 테네리글립틴은 신속히 흡수되어 투여 후 약 1시간만에 Cmax에 도달하고, 그 후 2상성이 소실되었다. 랫드 및 원숭이에서 최종소실상 t1/2는 각각 8.43~15.84시간 및 15.24~18.86시간이었다. 랫드에 경구투여 (0.1~1mg/kg)했을 때 Cmax는 용량비 이상으로 증가했으나, AUC0-∞의 경우에는 용량비례성이 확인되었다. 또한, 원숭이에 경구투여 (0.1~1mg/kg)했을 때는 Cmax의 경우 용량비례성이 확인되었으나, AUC0-∞는 용량에 따라 증가했지만 용량비례성은 확인되지 않았다. 랫드 및 원숭이에서 정맥내 투여 시 혈액중 농도를 기준으로 한 전신 클리어런스는 간혈류량의 35% 및 15%였다. 또한 랫드 및 원숭이의 정상 상태에서 분포용적은 체내 수분용적의 13배 및 7배로 높은 조직이행성이 시사되었다. 랫드 및 원숭이에서 테네리글립틴을 경구투여했을 때의 흡수율은 각각 79.0~98.8% 및 71.0~105.8%, bioavailability는 각각 62.9~85.9% 및 44.1~83.2%였다.

랫드 및 원숭이에 테네리글립틴을 반복 경구투여했을 때 Cmax 및 AUC0-24hr에 명확한 성별차는 확인되지 않았다. 또 AUC0-24hr를 이용하여 구한 최종 투여 시의 축적계수는 각각 1.6~2.2 및 0.9~1.6이었다. [14C] 표지 테네리글립틴을 랫드에, 1일 1회 14일간 반복 경구투여한 후 혈장 중 방사능농도는 투여 5일째부터 정상상태에 도달, 반복투여에 의해 약물동태가 변하는 일은 없는 것으로 생각되었다.

랫드 혈장에서 3종류의 입체이성체 (2R4R체, 2R4S체 및 2S4R체)는 모두 측정법의 정량 하한 (1ng/mL) 미만으로, 생체 내에서는 테네리글립틴(2S4S체)이 이성화되지 않는 사실이 시사되었다.

<분포>

1. 조직분포실험

랫드에 [14C] 표지 테네리글립틴을 단회 경구투여했을 때, 정소, 부고환, 맹장 및 대장을 제외한 조직 중 방사능농도는 투여 후 0.5시간으로 신속히 Cmax에 도달했으며, 그 후 혈장 중 방사능농도의 추이와 동등하게 경시적으로 감소했다. 간장 및 신장 중 방사능농도는 소화관을 제외한 기타 조직에 비해 높고, 방사능농도의 소실도 완만했다. 반복 경구투여 시에도 방사능의 조직분포 패턴은 단회 투여 시와 동등한 양상을 나타내, 현저한 방사능 축적을 보이는 조직은 확인되지 않았다. 또한 랫드 신장수질의 바깥에 테네리글립틴과 DPP-4의 결합에 기인하는 것으로 추측되는 방사능이 국소적으로 확인되었다.

[14C] 표지 테네리글립틴을 유색 랫드에 단회 경구투여했을 때, 안구 및 피부 중 방사능농도의 소실반감기 (290.3 및 269.6시간)는 SD 랫드 (백색 랫드)의 반감기(17.6 및 59.5시간) 보다 길어, 테네리글립틴 또는 대사물이 멜라닌에 대한 친화성이 높다는 사실이 시사되었다.

임신 18일째의 랫드에 [14C] 표지 테네리글립틴을 투여했을 때, 태아 중에 [14C] 표지 테네리글립틴이 이행한 사실이 확인됐고 태아 중 방사능량은 투여 방사능량의 0.05% 미만이었다.

2. 단백질결합률

마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이 및 사람에서 in vitro 혈장단백 결합율은 각각 72.1~75.5%, 62.5~68.2%, 87.1~88.5%, 63.8~68.7%, 74.9~79.3% 및 77.6~82.2%으로, 어떤 동물종에서도 테네리글립틴 농도에 의한 명확한 변동은 확인되지 않았다. 사람 혈장 중에서 테네리글립틴과 결합하는 주요 단백질은 사람 혈청 알부민 및 .1-산성 당단백질이였다. 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이 및 사람에서 in vitro 혈구 이행율은 각각 20.9~22.9%, 25.0~26.7%, 9.4~14.8%, 36.5~38.9%, 25.5~27.2% 및 22.8~25.6%였다.

<대사>

테네리글립틴을 경구투여한 후 랫드, 원숭이 및 사람의 생체시료, 테네리글립틴의 원숭이 간마이크로솜 반응 용액 중 대사물로서 5가지의 대사물(M1 : 티아졸리딘의 1-옥사이드체, M2 : 티아졸리딘의 1, 1-옥사이드체, M3 : 티아졸리딘이 떨어져나간 카르복시체, M4: 피라졸상 메틸기의하이드록시체 및 M5 : 페닐기의 하이드록시체)가 확인되었다.

랫드, 원숭이 및 사람에게 [14C] 표지 테네리글립틴을 경구투여했을 때, 이들 모두에 있어 혈장 중 주성분은 미변화체이고, 다음으로 M1이 가장 많이 존재했다. 사람 혈장 중 M1, M2, M3, M4 및 M5의 소실반감기는 17.3~30.3시간으로, 테네리글립틴 (24.5시간)과 거의 반감기가 동등했다. 기타 대사물은 어느 동물종에서도 검출한계 미만이거나, 미량이었다.

랫드, 원숭이 및 사람의 간 마이크로솜에 의해 생성된 주요 대사물은 어느 동물종에서나 M1으로서, 사람에게만 특이적인 대사물은 확인되지 않았다.

사람 CYP 또는 FMO 분자종 발현계 마이크로솜 또는 분자종에 특이적인 저해제를 이용한 사람 간 마이크로솜을 검토한 결과, 테네리글립틴의 대사에 주로 관여하는 분자종은 CYP3A4, FMO1 및 FMO3이었다.

<배설>

랫드 및 원숭이에게 [14C] 표지 테네리글립틴을 단회 경구투여한 후 168시간까지의 뇨 및 변 중으로의 누적배설률은 각각 랫드가 16.2% 및 86.7%, 원숭이가 32.9% 및 66.5%였다. 또한 담관 삽관술을 실시한 랫드에게 [14C] 표지 테네리글립틴을 경구투여한 후 48시간까지의 뇨중 및 담즙 중 배설률은 각각 8.2% 및 69.1%로, 테네리글립틴 및 그 대사물의 주요 배설경로는 담즙을 통한 변으로의 배설인 것으로 생각되었다.

[14C] 표지 테네리글립틴을 랫드에 반복 경구투여했을 때 최종 투여 후 168시간까지의 뇨 중, 변 중 및 총 누적배설률은 각각 12.7%, 85.7% 및 99.6%으로, 체내 잔류성은 낮은 것으로 생각되었다.

분만 후 12일 된 수유 랫드에 [14C] 표지 테네리글립틴을 단회 경구투여했을 때 유즙 중 방사능 농도는 혈장 중 방사능농도와 거의 동등한 추이를 나타내, Cmax 및 AUC0-∞의 유즙/혈장비는 각각 0.92 및 1.00이었다. 이점으로 볼 때 테네리글립틴 또는 그 대사물은 투여 후 신속히 유즙으로 이행하고, 혈장 중 농도의 저하와 함께 유즙 중 농도도 저하되는 것을 알 수 있었다.

<약물동태학적 상호작용>

사람 간 마이크로솜을 이용하여 9종류의 CYP 분자종(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4) 그리고 FMO의 대사활성에 미치는 테네리글립틴 및 M1의 영향에 대해 검토했다.

테네리글립틴은 CYP2D6의 bufuralol 1.-수산화활성, CYP3A4의 midazolam 1.-수산화활성 및 FMO의 benzydamine N-산화활성에 대해 약한 저해작용을 나타내, IC50값은 각각 489.4, 197.5 및 467.2.mol/L이었다. 또한 M1은 500.mol/L까지 각 분자종의 대사활성에 영향을 미치지 않았다.

사람 초대배양 간세포에 테네리글립틴을 0.1, 1, 10.mol/L의 농도로 처리하여 CYP1A2 및 CYP3A4의 유도능에 대해 검토했다. 그 결과, 테네리글립틴은 CYP1A2 및 CYP3A4/5 특이적 기질에 대한 대사활성 또는 CYP1A2 및 CYP3A4의 mRNA 발현량에 대해 10.mol/L까지 영향을 주지 않아 유도능을 나타내지 않았다.

사람 P-gp 발현세포를 이용하여 테네리글립틴의 수송방향성에 대해 검토한 결과, 테네리글립틴의 Corrected efflux ratio가 2를 초과한 것으로 나타나 테네리글립틴은 P-gp 기질인 것으로 시사되었다. P-gp의 디곡신 수송활성에 대한 테네리글립틴의 저해작용 (0, 1, 10 및 99.mol/L)을 검토한 결과, 10.mol/L까지는 디곡신 수송활성에 저해작용을 나타내지 않았으나, 99.mol/L에서 디곡신 수송활성은 42.5%까지 감소했다.

사람 신장에 발현하는 포획 수송체인 OAT1, OAT3 및 OCT2의 특이기질 수송활성에 대한 테네리글립틴(0.1~100.mol/L)의 저해작용에 대해 이들 수송체를 발현시킨 S2 세포를 이용하여 검토했다. 그 결과, 테네리글립틴은 OAT1 및 OCT2의 특이기질 수송활성에 대해 저해작용을 나타내지 않았다. 한편, OAT3의 특이기질 수송활성에 대해서는 저해작용이 확인되어, IC50값은 99.2.mol/L였다.

5.4 검토의견

- (효력) DPP-4 억제 및 당뇨병 동물모델에서 HbA1c 수치 감소 효과 보임
- (안전성약리) 원숭이 및 개에서 명확한 QTc 연장작용이 확인된 것은 혈장 중 테네리글립틴 농도 (Cmax, 비결합형 환산치)가 사람에게 1일 40mg 투여 시 Cmax의 47~48배에 달한 때로서, 무작용량에서는 약 12~17배의 안전역이 확인됨. 임상약리시험 QT 연장 확인 시험을 실시하여 160mg 용량에서 연장이 확인되었음.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :
이 약은 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
이 약은 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 병용요법으로 투여한다.

- 신청 용법·용량 :
이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다.
식사와 관계없이 복용할 수 있다.
신장에 환아에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.
경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량, 투여기간
§ pharmacology				
1상	신청 제제를 이용한 식사의 영향 시험 (3000-A13)	무작위배정 비맹검 2기 교차	건강한 남성 총 14명	<투여용량> 이 약 20mg
1상	생물학적 동등성 시험 (3000-A9)	무작위배정 비맹검 2기 교차	건강한 남성 총 22명	<투여용량> 이 약 20mg (10mg 2정 또는 20mg 1정)
1상	건강 성인을 대상으로 한 제상	무작위배정	건강한 성인	<투여용량>

	1회 투여 시험 (3000-A1)	이중맹검 위약 대조		위약, 이 약 2.5, 10, 20, 40, 80, 160 mg 공복 시 경구투여 식사영향 : 위약 및 이 약 40mg 공복시 경구투여								
1상	건강 성인을 대상으로 한 제1상 반복 투여 시험 (3000-A2)	무작위배정 이중맹검 위약 대조	건강한 성인	<투여용량> 위약, 이 약 20, 80mg 공복투여 <투여기간> 7일								
1상	건강 성인을 대상으로 한 제1상 1회 투여 시험 (MP-513-E01) * 영국	무작위배정 이중맹검 위약 대조	건강한 성인	<투여용량> 위약, 이 약 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320 mg 공복시 경구투여 식사영향 : 이 약 40mg 공복 시, 식전과 식후 경구 투여 <투여기간> 1일								
1상	건강 성인을 대상으로 한 제1상 반복 투여 시험 (MP-513-E02) * 영국	무작위배정 이중맹검 위약 대조	건강한 성인	<투여용량> 위약, 이 약 10, 20, 80mg, 1일 1회 아침 식전 경구투여 <투여기간> 7일								
1상	건강한 성인을 대상으로 한 질량균형 시험 (MP-513-E08) * 영국	비맹검	건강한 성인	<투여용량> [14C] 표지 테네리글립틴 브롬화수소산염 수화물 자유체(free form)로서 20 mg (약 1.85 MBq) 공복시 경구투여 <투여기간> 1일								
1상	건강 성인을 대상으로 한 1회 투여에 따른 연령 및 성별 영향 검토 (MP-513-E05) * 네덜란드	무작위배정 이중맹검 위약 대조	건강한 남성/ 여성	<투여용량> 위약, 이 약 20, 80mg, 아침 식사 전 경구투여 <투여기간> 1일								
1상	신기능 장애자 를 대상으로 한 약물동태시험 (MP-513-E09) * 독일	비맹검	신 기능 장애자, 건강한 성인 남녀	<투여용량> 이 약 20mg 아침 식사 전 경구투여 (말기 신부전 환자는 식전 경구 투여) <투여기간>1일								
1상	간기능 장애자 를 대상으로 한 약물동태시험 (MP-513-E10) * 독일	비맹검	간 기능 장애자, 건강한 성인 남녀	<투여용량> 이 약 20mg 아침 식사 전 경구투여 <투여기간>1일								
1상	건강한 성인을 대상으로 한 글리메피리드와 약물 상호 작용시험 (3000-A10)		건강한 성인	<투여용량, 투여기간> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 테네리글립틴의 약물동태에 미치는 글리메피리드의 영향 비맹검</td> <td>[시험 1기] 이 약 40mg [시험 2기] 1-4일째: 글리메피리드 1mg 2일째: 이 약 40mg 1일 1회 아침 식전 경구 투여</td> <td>16명</td> <td>단회</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 글리메피리드의 약물동태에 미치는 이 약의 영향</td> <td>[시험 1기] 글리메피리드 1mg [시험 2기] 1-7일째: 이 약 40mg 7일째: 글리메피리드 1mg 공복 시, 식전과 식후 경구 투여</td> <td>19명</td> <td>7일간</td> </tr> </table>	Group 1: 테네리글립틴의 약물동태에 미치는 글리메피리드의 영향 비맹검	[시험 1기] 이 약 40mg [시험 2기] 1-4일째: 글리메피리드 1mg 2일째: 이 약 40mg 1일 1회 아침 식전 경구 투여	16명	단회	Group 2: 글리메피리드의 약물동태에 미치는 이 약의 영향	[시험 1기] 글리메피리드 1mg [시험 2기] 1-7일째: 이 약 40mg 7일째: 글리메피리드 1mg 공복 시, 식전과 식후 경구 투여	19명	7일간
Group 1: 테네리글립틴의 약물동태에 미치는 글리메피리드의 영향 비맹검	[시험 1기] 이 약 40mg [시험 2기] 1-4일째: 글리메피리드 1mg 2일째: 이 약 40mg 1일 1회 아침 식전 경구 투여	16명	단회									
Group 2: 글리메피리드의 약물동태에 미치는 이 약의 영향	[시험 1기] 글리메피리드 1mg [시험 2기] 1-7일째: 이 약 40mg 7일째: 글리메피리드 1mg 공복 시, 식전과 식후 경구 투여	19명	7일간									

1상	건강 성인을 대상으로 한 피오글리타존과의 약물 상호 작용 시험 (3000-A11)		건강한 성인	<투여용량, 투여기간> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 세레리글립틴의 약물동태에 미치는 피오글리타존의 영향 비평점</td> <td>[시험 1기] 이 약 40mg [시험 2기] 1-9일째: 피오글리타존30mg 7일째: 이 약 40mg 1일 1회 아침 식전 경구투여</td> <td>16명</td> <td>단회</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 피오글리타존의 약물동태에 미치는 이 약의 영향 비평점</td> <td>[시험 1기] 피오글리타존30mg [시험 2기] 1-9일째: 이 약 40mg 7일째: 피오글리타존30mg 1일 1회 아침 식전 경구투여</td> <td>24명</td> <td>9일간</td> </tr> </table>	Group 1: 세레리글립틴의 약물동태에 미치는 피오글리타존의 영향 비평점	[시험 1기] 이 약 40mg [시험 2기] 1-9일째: 피오글리타존30mg 7일째: 이 약 40mg 1일 1회 아침 식전 경구투여	16명	단회	Group 2: 피오글리타존의 약물동태에 미치는 이 약의 영향 비평점	[시험 1기] 피오글리타존30mg [시험 2기] 1-9일째: 이 약 40mg 7일째: 피오글리타존30mg 1일 1회 아침 식전 경구투여	24명	9일간		
Group 1: 세레리글립틴의 약물동태에 미치는 피오글리타존의 영향 비평점	[시험 1기] 이 약 40mg [시험 2기] 1-9일째: 피오글리타존30mg 7일째: 이 약 40mg 1일 1회 아침 식전 경구투여	16명	단회											
Group 2: 피오글리타존의 약물동태에 미치는 이 약의 영향 비평점	[시험 1기] 피오글리타존30mg [시험 2기] 1-9일째: 이 약 40mg 7일째: 피오글리타존30mg 1일 1회 아침 식전 경구투여	24명	9일간											
1상	건강 성인을 대상으로 한 메트포르민과 약물 상호 작용 시험 (MP-513-E06) *독일		건강한 성인	<투여용량, 투여기간> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 세레리글립틴의 약물동태에 미치는 메트포르민의 영향 무각위배정 비평점</td> <td>1-8일째: 이 약 40mg 6-8일째: 메트포르민 1700mg 이 약 1일 1회 아침 식후 경구 투여 메트포르민: 1일 2회 아침 저녁 식사 후 경구 투여</td> <td>20명 (남성 10명, 여성 10명)</td> <td>8일간</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 메트포르민의 약물동태에 미치는 이 약의 영향 무각위배정 비평점</td> <td>1-8일째: 메트포르민 1700mg 4-8일째: 이 약 40mg 이 약 1일 1회 아침 식후 경구 투여 메트포르민: 1일 2회 아침 저녁 식사 후 경구 투여</td> <td>20명 (남성 10명, 여성 10명)</td> <td>5일간</td> </tr> </table>	Group 1: 세레리글립틴의 약물동태에 미치는 메트포르민의 영향 무각위배정 비평점	1-8일째: 이 약 40mg 6-8일째: 메트포르민 1700mg 이 약 1일 1회 아침 식후 경구 투여 메트포르민: 1일 2회 아침 저녁 식사 후 경구 투여	20명 (남성 10명, 여성 10명)	8일간	Group 2: 메트포르민의 약물동태에 미치는 이 약의 영향 무각위배정 비평점	1-8일째: 메트포르민 1700mg 4-8일째: 이 약 40mg 이 약 1일 1회 아침 식후 경구 투여 메트포르민: 1일 2회 아침 저녁 식사 후 경구 투여	20명 (남성 10명, 여성 10명)	5일간		
Group 1: 세레리글립틴의 약물동태에 미치는 메트포르민의 영향 무각위배정 비평점	1-8일째: 이 약 40mg 6-8일째: 메트포르민 1700mg 이 약 1일 1회 아침 식후 경구 투여 메트포르민: 1일 2회 아침 저녁 식사 후 경구 투여	20명 (남성 10명, 여성 10명)	8일간											
Group 2: 메트포르민의 약물동태에 미치는 이 약의 영향 무각위배정 비평점	1-8일째: 메트포르민 1700mg 4-8일째: 이 약 40mg 이 약 1일 1회 아침 식후 경구 투여 메트포르민: 1일 2회 아침 저녁 식사 후 경구 투여	20명 (남성 10명, 여성 10명)	5일간											
1상	케토코나졸과의 약물 상호 작용 시험 (MP-513-E11) *독일		건강한 성인	<투여용량> 1일 및 11일째: 이 약 20mg 공복시 경구투여 8~13일째: 케토코나졸 400mg 1일 1회 아침 식사시 경구투여 (이 약으로 사용할 때는 공복 시 경구 투여)										
1상	Thorough QT/QTc 시험 (MP-513-A01) *미국		건강한 성인	<투여용량> 위약, 이 약 40, 160mg, 목시 플록사신: 400mg 1일 1회 아침 식전 경구 투여 <투여기간> 4일										
1상	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상약리 시험 (3000-A12)	무 작 위 배 정 이 중 맹검 위약 대조	제 2형 당뇨병 환자	<투여용량> 위약, 이 약 10, 20mg <투여기간> 4주										
1상	제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상약리 시험 (MP-513-E03) * 독일	무 작 위 배 정 이 중 맹검 위약 대조	제 2형 당뇨병 환자	<투여용량> 위약, 이 약 2.5, 10, 40mg <투여기간> 7일										
§ Efficacy														
2상	제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 탐색적 시험 (3000-A3)	무 작 위 배 정 이 중 맹검 위약대조	제 2형 당뇨병 환자 총 186명	<투여용량> 위약, 이 약 2.5, 10, 40mg <table border="1"> <tr><td>위약</td><td>45</td></tr> <tr><td>2.5mg</td><td>49</td></tr> <tr><td>10mg</td><td>45</td></tr> <tr><td>40mg</td><td>47</td></tr> <tr><td>합계</td><td>186</td></tr> </table> <투여기간> 12주	위약	45	2.5mg	49	10mg	45	40mg	47	합계	186
위약	45													
2.5mg	49													
10mg	45													
40mg	47													
합계	186													
2상	제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 검증적 시험 (3000-A4)	무 작 위 배 정 이 중 맹검 위약대조	제 2형 당뇨병 환자 총 324명	<투여용량> 위약, 이 약 10, 20, 40mg <table border="1"> <tr><td>위약</td><td>80</td></tr> <tr><td>10mg</td><td>84</td></tr> <tr><td>20mg</td><td>79</td></tr> <tr><td>40mg</td><td>81</td></tr> <tr><td>합계</td><td>324</td></tr> </table> <투여기간> 12주	위약	80	10mg	84	20mg	79	40mg	81	합계	324
위약	80													
10mg	84													
20mg	79													
40mg	81													
합계	324													

3상	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 검증적 시험 (3000-A5)	무작위 배정 이중 맹검 위약대조	제 2형 당뇨병 환자 총 203명	<p><투여용량> 위약, 이 약 20mg</p> <table border="1" data-bbox="890 309 1165 434"> <tr> <td>위약</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>20mg</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td colspan="2">합계 203</td> </tr> </table> <p><투여기간> 12주</p>	위약	104	20mg	99	합계 203																			
위약	104																											
20mg	99																											
합계 203																												
3상	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 설포닐요소제 병용시험 3000-A6)	무작위 배정 이중 맹검 위약대조	제 2형 당뇨병 환자	<p><투여용량></p> <table border="1" data-bbox="890 546 1442 739"> <tr> <td rowspan="3">I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조</td> <td>위약</td> <td>98명</td> <td rowspan="3">12주간</td> </tr> <tr> <td>이 약 20mg</td> <td>96명</td> </tr> <tr> <td>1일 1회 아침 식전 경구 투여</td> <td>총 194명</td> </tr> <tr> <td colspan="4">글리페피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1-2회 아침 또는 저녁, 식전 또는 식후 경구 투여</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">II기: 비맹검 장기투여시험</td> <td>이 약 20mg(1기 위약군)</td> <td>95명</td> <td rowspan="3">40주간</td> </tr> <tr> <td>이 약 20mg</td> <td>95명</td> </tr> <tr> <td>1일 1회 아침 식전 경구 투여</td> <td>총 190명</td> </tr> <tr> <td colspan="4">글리페피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1-2회 아침 또는 저녁, 식전 또는 식후 경구 투여</td> </tr> </table> <p>* 비맹검 진행시 24주~40주에서 HbA1c가 7%이상 이면 40mg으로 증량</p> <p><투여기간> 12주</p>	I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조	위약	98명	12주간	이 약 20mg	96명	1일 1회 아침 식전 경구 투여	총 194명	글리페피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1-2회 아침 또는 저녁, 식전 또는 식후 경구 투여				II기: 비맹검 장기투여시험	이 약 20mg(1기 위약군)	95명	40주간	이 약 20mg	95명	1일 1회 아침 식전 경구 투여	총 190명	글리페피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1-2회 아침 또는 저녁, 식전 또는 식후 경구 투여			
I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조	위약	98명	12주간																									
	이 약 20mg	96명																										
	1일 1회 아침 식전 경구 투여	총 194명																										
글리페피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1-2회 아침 또는 저녁, 식전 또는 식후 경구 투여																												
II기: 비맹검 장기투여시험	이 약 20mg(1기 위약군)	95명	40주간																									
	이 약 20mg	95명																										
	1일 1회 아침 식전 경구 투여	총 190명																										
글리페피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1-2회 아침 또는 저녁, 식전 또는 식후 경구 투여																												
3상	제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 티아졸리딘제 병용 시험 (3000-A7)	무작위 배정 이중 맹검 위약대조	제 2형 당뇨병 환자	<p><투여용량></p> <table border="1" data-bbox="890 891 1442 1084"> <tr> <td rowspan="3">I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조</td> <td>위약</td> <td>101명</td> </tr> <tr> <td>이 약 20mg</td> <td>103명</td> </tr> <tr> <td>1일 1회씩 아침 식전 경구 투여</td> <td>총 204명</td> </tr> <tr> <td colspan="3">피오글리타존: 15, 30mg, 1일 1회 아침 식전 또는 아침 식사 후 투여</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">II기: 비 맹검 장기 투여 시험</td> <td>이 약 20mg(1기 위약군)</td> <td>98명</td> </tr> <tr> <td>이 약 20mg</td> <td>98명</td> </tr> <tr> <td>1일 1회씩 아침 식전 경구 투여</td> <td>총 196명</td> </tr> <tr> <td colspan="3">피오글리타존: 15, 30mg, 1일 1회 아침 식전 또는 아침 식사 후 투여</td> </tr> </table> <p>* 비맹검 진행시 24주~40주에서 HbA1c가 7%이상 이면 40mg으로 증량</p> <p><투여기간> 12주</p>	I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조	위약	101명	이 약 20mg	103명	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 204명	피오글리타존: 15, 30mg, 1일 1회 아침 식전 또는 아침 식사 후 투여			II기: 비 맹검 장기 투여 시험	이 약 20mg(1기 위약군)	98명	이 약 20mg	98명	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 196명	피오글리타존: 15, 30mg, 1일 1회 아침 식전 또는 아침 식사 후 투여						
I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조	위약	101명																										
	이 약 20mg	103명																										
	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 204명																										
피오글리타존: 15, 30mg, 1일 1회 아침 식전 또는 아침 식사 후 투여																												
II기: 비 맹검 장기 투여 시험	이 약 20mg(1기 위약군)	98명																										
	이 약 20mg	98명																										
	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 196명																										
피오글리타존: 15, 30mg, 1일 1회 아침 식전 또는 아침 식사 후 투여																												
2/3상	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 후기 제 II상 메트포르민 병용 시험 (MP-513-E07) * 유럽	무작위 배정 이중 맹검 위약대조	제 2형 당뇨병 환자	<p><투여용량></p> <table border="1" data-bbox="890 1308 1442 1500"> <tr> <td rowspan="6">I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조</td> <td>위약</td> <td>88명</td> </tr> <tr> <td>이 약 5mg</td> <td>87명</td> </tr> <tr> <td>이 약 10mg</td> <td>93명</td> </tr> <tr> <td>이 약 20mg</td> <td>91명</td> </tr> <tr> <td>이 약 40mg</td> <td>89명</td> </tr> <tr> <td>1일 1회씩 아침 식전 경구 투여</td> <td>총 448명</td> </tr> <tr> <td colspan="3">메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1-3회 경구 투여</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">II기: 비 맹검 장기 투여 시험</td> <td>이 약 20mg</td> <td>364명 (예정)</td> </tr> <tr> <td>1일 1회씩 아침 식전 경구 투여</td> <td></td> </tr> <tr> <td>메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1-3회 경구 투여</td> <td></td> </tr> </table> <p><투여기간> 24주 + 연장</p>	I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조	위약	88명	이 약 5mg	87명	이 약 10mg	93명	이 약 20mg	91명	이 약 40mg	89명	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 448명	메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1-3회 경구 투여			II기: 비 맹검 장기 투여 시험	이 약 20mg	364명 (예정)	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여		메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1-3회 경구 투여		
I기: 무작위배정 이중 맹검 위약 대조	위약	88명																										
	이 약 5mg	87명																										
	이 약 10mg	93명																										
	이 약 20mg	91명																										
	이 약 40mg	89명																										
	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 448명																										
메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1-3회 경구 투여																												
II기: 비 맹검 장기 투여 시험	이 약 20mg	364명 (예정)																										
	1일 1회씩 아침 식전 경구 투여																											
	메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1-3회 경구 투여																											
3상	메트포르민 단독요법 중인 제 2 형 당뇨병 환자에서 MP-513 정 병용투여 시의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 이중눈가림, 평행군, 무작위배정, 위약대조 제 3 상 임상 시험(MP_C301)	무작위 배정 이중 맹검 위약대조	이전 8주동안 식이 및 운동 요법과 함께 메트포르민(≥ 1000mg)을 투여함에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자	<p><투여용량> 위약, 이 약 20mg</p> <table border="1" data-bbox="890 1688 1460 1850"> <thead> <tr> <th></th> <th>MP-513 (N=137)</th> <th>Placebo (N=70)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS (Full Analysis Set)</td> <td>136</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>PPS (Per protocol Set)</td> <td>104</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>안전성 분석군</td> <td>136</td> <td>69</td> </tr> </tbody> </table> <p><투여기간> 16주</p>		MP-513 (N=137)	Placebo (N=70)	FAS (Full Analysis Set)	136	68	PPS (Per protocol Set)	104	56	안전성 분석군	136	69												
	MP-513 (N=137)	Placebo (N=70)																										
FAS (Full Analysis Set)	136	68																										
PPS (Per protocol Set)	104	56																										
안전성 분석군	136	69																										

3상	제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 장기 투여 시험 (3000-A8)	비맹검 장기 투여 시험		<투여용량>	
				이 약 20mg (단독요법)	151명
				이 약 20mg (SU약 병용 요법)	89명
				1일 1회씩 아침 식전 경구 투여	총 240명
				글리메피리드: 1, 2, 3, 4 mg 1일 1~2회 아침 또는 아침 저녁, 식후 경구 투여	
				* 비맹검 진행시 24주~40주에서 HbA1c가 7%이상 이면 40mg으로 증량	
				<투여기간> 52주	
3상	MP-513의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 단독 및 병용 요법 장기 투여 시험 (3000-A14)	비맹검 장기 투여 시험		<투여용량>	
				이 약 20mg (단독요법)	212명
				이 약 20mg (Glinide약 병용 요법)	80명
				이 약 20mg (BG약 병용 요법)	95명
				이 약 20mg (α-GI약 병용 요법)	75명
				단독 요법군: 1일 1회 아침 식전 경구 투여	총 462명
				병용 요법군: 1일 1회 첫 병용 약물 복용 때 경구 투여	
				* 비맹검 진행시 24주~40주에서 HbA1c가 7%이상 이면 40mg으로 증량	
				<투여기간> 52주	

- 특별히 언급되지 않은 임상시험은 일본에서 실시
- 일본허가 자료 목록 중 MP-513-E07, 3000A-14 시험은 포함되지 않음

6.1.2. 검토의견

{임상약리시험}

- 이 약의 식이영향 평가에서 Cmax 및 흡수지연이 관찰되었으나, 테네리글립틴의 AUC0-72hr, AUC0-∞ 및 t1/2에 차이가 보이지 않으므로 식사에 의해 큰 영향을 받지 않는다고 판단됨
- 이 약의 신장에 환자(경증, 중등도, 중증)에서 약동학 평가 결과, 건강한 성인의 2배를 넘고 있지 않은 점, 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 40mg(일본은 40mg까지 증량 가능)까지의 안전성이 확인된 점에서 신기능 장애자에 대하여 이 약의 용법 및 용량을 조절할 필요 없음
- 이 약의 간장애 환자(경증, 중등도)에서 약동학 평가 결과, 건강한 성인의 2배를 넘고 있지 않은 점, 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 40mg(일본은 40mg까지 증량 가능)까지의 안전성이 확인된 점에서 간기능 장애자에 대하여 이 약의 용법 및 용량을 조절할 필요 없음
- 임상시험제제 및 허가신청 제제의 비교용출로 동등성을 확인함

[치료적탐색시험/치료적확증시험]

- 주요 검토한 2, 3상 임상시험자료는 다음과 같음

	일본 실시 임상	한국 실시 임상	유럽 실시 임상
임상 약리	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상약리 시험 (3000-A12)	-	-
용량 결정	1. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 탐색적 시험 (3000-A3) 2. 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한	-	-

	제III상 검증적 시험 (3000-A4)		
단독 요법	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제 III상 검증적 시험 (3000-A5)	-	-
메트포 르민 병용	-	메트포르민 단독요법 중인 제 2 형 당뇨병 환자에서 MP-513 정 병용투여 시 의 유효성 및 안 전성을 비교 평가하기 위한 이 중눈가림, 평행군, 무작위배정, 위약대조 제3상 임상시험 (MP_C301)	제 2형 당뇨병 환자를 대 상으로 한 후기 제 II상 메트포르민 병용 시험 (MP-513-E07)
TZD 병용	제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III 상 티아졸리딘제 병용 시험 (3000-A7)	-	-
SU 병용	제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제 III상 설포닐 요소제 병용시험 (3000-A6)	-	-
기타	1. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 장기 투여 시험 (3000-A8) 2. MP-513의 제2 형 당뇨병 환자를 대 상으로 한 단독 및 병용 요법 장기 투 여 시험 (3000-A14)	-	-

▪ CTD 2.5 임상개요/ 2.7 임상요약

- 2.5.4 유효성 개요 및 2.7.3 유효성에 대한 요약

: 국내실시 임상(MP-301) 내용은 추가 기재, 유럽임상(MP-513-E07 1기(맹검기): 24주) 내용 추가 기재

▪ 유효성 검토의견

시험명	투여군	HbA1c (%)		공복혈당(mg/dL)	
		베이스라인변화량의 평균(SD)	Adjusted mean difference from placebo (95% CI) P-value	베이스라인변화량의 평균(SD)	Adjusted mean difference from placebo (95% CI) P-value
단독 3000-A5 -12주	위약	0.17		-0.2	
	20mg	-0.62	-0.79 (-0.64~-0.94) p<.0001	-19.2	-19.0 (-13.9~-24.0) p<.0001
제 2상 메트포르 민 병용시험 (MP-513 -E07시험) -24주	위약	-0.28	3	-3.51	
	5mg	-0.58	-0.30 (-0.49~-0.11) p<.003	-15.54	-12.03 (-20.19~-3.88) P=0.004
	10mg	-0.68	-0.40 (-0.59~-0.21) p<.001	-13.65	-10.14 (-18.14~ -2.15) P=0.013
	20mg	-0.76	-0.48 (-0.67~-0.29) p<.001	-17.84	-14.33 (-22.37~-6.29) p<.001
	40mg	-0.91	-0.63	-21.85	-18.34

			(-0.82~-0.44) p<.001		(-26.44~-10.24) p<.001
제 3상 메트포르민 민 병용시험 (MP_C301 시험) 한국 -16주	위약	-0.06		5.69(25.94)	
	20mg	-0.87	-0.78 (-0.95, -0.61) <.0001	-16.79(24.69)	-22.42 (-28.98, -15.87) <.0001

- 용량 반응성을 확인하기 위한 2상 임상시험에서, 10mg 이상 용량군에서의 베이스라인 HbA1c 변화량이 위약군과 통계적으로 유의한 차이 보이나 3상 임상시험 용량으로 최대 효과를 기대할 수 있는 용량(- 0.5 정도의 당화혈색소 감소를 보이는 용량)인 20mg 용량으로 임상시험 진행은 타당함
- 단독요법 임상시험은 이 약의 순수한 혈당강하 효과를 확인하기 위한 자료로 검토가능하나, 투여기간이 12주로 투여기간이 충분하지 못해 효능효과에 대한 치료적확증시험으로 검토할 수 없음
- 메트포르민에 추가 병용요법에서 이 약 투여는 HbA1c는 위약군에 비해 우월성이 입증되었고, 공복혈당 및 식후 2시간 혈당을 유의하게 저하시킴으로 유효성 인정가능함
- MP-513-E07시험 연장기간을 통해 혈당 강하효과가 52주까지 지속됨을 확인하여 이 약의 장기간 투여시 유효성을 확인함

- 심혈관계 이상반응

- 이중맹검시험기간(12주 또는 24주)과 장기투여시험기간(52주)을 고려하였을 때 투여기간 연장에 따라 심혈관계 이상반응 및 이상약물반응 발현율이 증가하는 경향은 보이지 않음
- 임상시험에서 동 계열에서 알려진 이상반응외에 추가적으로 중대한 이상반응은 나타나지 않았으며, 이 약의 이상반응 발현(코인두염, 소화기계 이상반응)은 충분히 수용가능함

7. 외국사용현황에 관한 자료

- 일본허가 (참고)

	신청사항 - 국내제조품목	일본허가 테네리아정(2012.06)
효능 효과	이 약은 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 병용요법으로 투여한다. ※ 검토의견 : 국내 실시 pivotal 3상 시험을 근거로 신청	제2형 당뇨병 다만, 아래와 같은 몇개의 치료로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우에 한정한다. (1) 식사 요법, 운동 요법만 (2) 식사 요법, 운동 요법 이외에 설폰닐우레아계 약제 사용 (3) 식사 요법, 운동 요법 이외에 치아졸리딘디온계 약제를 사용
용법 용량	이 약의 권장 용량은 1일 1회 20 mg 이다. 식사와 관계없이 복용할 수 있다.	보통, 성인에게 테네글립틴으로 20mg을 1일 1회 경구 투여한다.

<p>신장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다. 경증에서 중등증의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p>	<p>또한 효과 불충분한 경우에는 경과를 충분히 관찰 하면서 40mg을 1일 1회 증량할 수 있다.</p>
--	---

8. 국내 유사제품과의 비교

- 국내 유사제품 : 트라젠타정(리나글립틴), 가브스정(빌다글립틴), 자누비아정(시타글립틴), 온글라이자정(삭사글립틴)

	네시나	자누비아	가브스	온글라이자	트라젠타
효능 효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 아래의 치료로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우 투여한다.</p> <p>1. 식사요법, 운동요법 으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우</p> <p>2. 식사요법, 운동요법 이후 아래 약제 투여로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우</p> <p>A. 알파글루코시다제 저해제</p> <p>B. 치아졸리딘디온계 약제</p> <p>C. 설포닐우레아계 약제</p> <p>D. 비구아나이드계 약제</p> <p>E. 인슐린</p> <p>F. 치아졸리딘디온계 약제와 메트포르민 또는 설포닐우레아계 약제 병용</p> <p>G. 인슐린과 메트포르민 병용</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다.</p> <p>3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p> <p>4. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.</p>	<p>이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병환자(제2형)에서 식사요법 및 운동요법을 시행하면서 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약과 병용 투여한다.</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p> <p>3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p>