

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2015년 03월 27일

담당자	연구관	과장
승호선	송영미	박인숙

종류 : 품목허가신청

① 회사명	(주)한독		② 문서번호	20140220041(2014.12.15)																											
③ 제품명	테넬리아엠서방정10/500밀리그램		④ 구분	제조, 전문, 396(당뇨병용제)																											
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(약 810.7mg 중) <table border="1"><thead><tr><th>배합 목적</th><th>원료명</th><th>활성물질용량</th><th>규격</th><th>분량</th><th>단위</th><th>반제여부</th><th>비고</th></tr></thead><tbody><tr><td>주성분</td><td>메트포르민염산염</td><td></td><td>EP</td><td>500.0</td><td>밀리그램</td><td>×</td><td></td></tr><tr><td>주성분</td><td>테네리글립틴브롬화수소산염수화물</td><td>테네리글립틴으로 서 10mg</td><td>별규</td><td>15.5</td><td>밀리그램</td><td>×</td><td></td></tr></tbody></table>							배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	반제여부	비고	주성분	메트포르민염산염		EP	500.0	밀리그램	×		주성분	테네리글립틴브롬화수소산염수화물	테네리글립틴으로 서 10mg	별규	15.5	밀리그램	×	
배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	반제여부	비고																								
주성분	메트포르민염산염		EP	500.0	밀리그램	×																									
주성분	테네리글립틴브롬화수소산염수화물	테네리글립틴으로 서 10mg	별규	15.5	밀리그램	×																									
⑥ 성상	주황색의 원형 서방성 필름코팅정																														
⑦ 신청효능·효과	이 약은 테네리글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선하기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 테네리글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우																														
⑧ 신청용법·용량	이 약 20/1000mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다. 이 약 10/750mg 또는 10/500mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의																														

	<p>초기 용량은 테네리글립틴 20 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여용량을 제공하도록 한다. 테네리글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 테네리글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.</p> <p>1일 최대 권장용량은 테네리글립틴 20mg 및 서방성 메트포르민 2000mg이다.</p> <p>다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.</p> <p>서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 실온(1~30°C)보관 제조일로부터 12개월
⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> 테네글립틴과 메트포르민의 복합제 개발
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> 테네글립틴: DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP (포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴 메트포르민: 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 인슐린 감수성 개선작용
⑫ 국내외 사용현황	<p>※ 국내 단일제 허가현황 테넬리아정20밀리그램(테네리글립틴브롬화수소산염수화물) (2014.04.29)</p>
⑬ 관련조항	<p>의약품의품목허가 · 신고 · 심사규정 (식품의약품안전처고시 제2014-178호, 2014.10.31)</p> <p>제2조제8호 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 ☞ 새로운 조성(복합제)</p>
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항>	
<p>붙임 1. 시정사항 1부</p> <p>2. 안전성 · 유효성 검토요약</p>	

붙임 1. 시정사항 - 테넬리아엠서방정10/500밀리그램, (주)한독

<안전성 · 유효성 심사>

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

- 1) 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)을 일으킬 수 있다.
- 2) 인슐린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있다..

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 심혈관계 허탈(속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
- 2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.
- 4) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 5) 이 약의 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 6) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 7) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

- 9) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 10) 임부 또는 임신하고 있을 가능성 있는 부인, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다음의 환자 또는 상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
 - (1) 설포닐우레아제 또는 인슐린을 투여중인 환자
 - (2) 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족
 - (3) 격렬한 근육운동을 한 환자
- 2) 복부 수술 또는 장폐색의 과거 병력이 있는 환자
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

테네리글립틴

외국(일본) 임상시험에서 테네리글립틴을 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(글리페피리드 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.

간기능 장애(빈도 불명, 시판 후 조사)

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 조사)

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.

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 · 비뇨기계	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-메트포르민에 테네리글립틴 추가병용요법

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 테네리글립틴 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 테네리글립틴의 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 테네리글립틴을 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 테네리글립틴을 병용 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 나타나고, 위약을 병용 투여한 군보다 더 빈번히 발생 이상반응(인과관계 평가와 무관)을 아래 표에 나타내었다.

기관	테네리글립틴 20mg+메트포르민		위약+메트포르민 병용 (N=69)
	병용 (N=136)	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	

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였다.

또한, 메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증

유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중농도는 일반적으로 5 μ g/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간

환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 메트포르민염산염을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 메트포르민염산염의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥 부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 신기능에 대한 모니터링

메트포르민은 신장으로 대부분 배설 되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에

주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로, 최대 용량으로 설정하지 않는다.

3) 간기능 장애

간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않는다.

4) 당뇨병 유사증상

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

5) 저산소증 상태

어떤 원인에 의한 심혈관계 혀탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징 지을 수 있는 다른 조건은 메트포르민 투여시의 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

6) 알코올 섭취

알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민염산염이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

7) 비타민B12치

29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

8) 조절되던 당뇨환자의 변화

전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.

9) 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 저혈

당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명한다.

10) 특정 직업의 환자

이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해 드물게 심한 유산산증, 중증의 자연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

드물게 심한 유산산증, 중증의 자연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

11) 신기능 또는 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물

신기능에 영향을 주거나 유의한 혈류역학적 변화를 일으키거나 또는 신세뇨관 분비에 의해 제거되는 양이온 약물과 같은 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물은 주의하여 투여해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 테네리글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

테네리글립틴

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

- 1) 케토코나졸 : 강력한 CYP3A4 저해제이면서 P-gp 저해제인 케토코나졸과 테네리글립틴 20mg을 병용투여 했을 때 테네리글립틴의 AUC 및 Cmax는 각각 1.49배 및 1.37배 증가했다.
- 2) 메트포르민 : 테네리글립틴 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) 셀포닐우레아 : 테네리글립틴 40mg과 글리메피리드를 병용투여했을 때, 테네리글립틴과 글리메피리드 간의 약물상호작용은 확인되지 않았다.
- 4) 치아졸리딘디온 : 테네리글립틴 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 β -차단제, 살리실산제, MAO 억제제 등의 혈당 강하 작용을 증가시키는 약제에 의해 더욱 증가할 수 있으므로 혈당 치와 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 혈당 치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 7) QT 간격 연장을 일으킬 수 있는 클래스 IA군(예, 쿠니딘, 프로카인아미드) 또는 III군(예, 아미오다론, 소탈롤) 부정맥약과 병용 투여시 QT 간격 연장이 일어날 우려가 있다.

메트포르민염산염

- 1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제
인슐린제제, 설포닐아미드계 및, 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β -차단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등),
 - 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제
- 2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
 - 간기능 저하
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
- 3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.
- 4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나

타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 쿼니딘, 쿼닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프립과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약물 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았다. 동물 생식독성 실험으로 사람에서의 반응을 예측할 수 없다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

테네리글립틴

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 이

약은 동물실험(랫드)에서 태아로 이행하는 것이 관찰되었다.

메트포르민염산염

메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자에서 물질 농도 측정으로 메트포르민에 대한 부분적 태반 통과를 확인하였다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약 복합제로서 수유 중인 동물에게 수행한 시험은 없다. 테네리글립틴 또는 메트포르민이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 동물실험(랫드)에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다 (임상경험 없음).

9. 고령자에 대한 투여

메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에게서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

테네리글립틴

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

메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 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.

12. 기타

테네리글립틴

- 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 관찰 되었다. 사람에서 1일 160mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

메트포르민 염산염

- 1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
- 2) 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀돌연변이시험(S.typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증

거는 없었다.

암·수 랫드의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다. 끝.

불임 2. 안전성·유효성 검토요약 - 테넬리아엠서방정10/500밀리그램, (주)한독

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출자료 구분	1	자료번호																비고	
		2		3		4				5				6		7	8		
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	○	

면제여부 :

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 테네리글립틴과 메트포르민염산염 복합제를 개발함
 - 개발제형(테네리글립틴/메트포르민 20/1000, 10/750, 10/500)으로 3 품목 허가 신청함
- [비임상] 3개월 반복투여결과 테네리글립틴과 메트포르민 병용투여시 메트포르민 단독투여와 유사한 독성 양상이 관찰되어, 대부분의 변화는 Metformin에 의한 것으로 사료됨
- [임상] 테네리글립틴과 메트포르민 병용투여 3상 임상시험* 및 각 단일제 병용투여와 복합제 투여 BE시험, 서방형복합제 식이영양시험 결과를 근거로 복합제의 타당성을 검토함
 - ※ 메트포르민 단독요법 실패 후 테네리글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험은 [MP_C301] 테넬리아정 허가시 검토 자료임

<신청 효능효과에 대한 전반적인 검토의견>

- 테넬리아엠서방정 복합제 신청 효능효과는 타당함
 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
 - 테네리글립틴과 메트포르민 병용요법의 대체
- 메트포르민 단독요법 실패 후 테네리글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험
 - [MP_C301] : 각 단일제의 병용요법으로 실시한 임상시험으로 메트포르민에 추가병용요법의 타당성을 입증함
- 테넬리아엠서방정20/1000mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 10/750mg 및 저함량인 10/500mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하였고 이는 타당함

- 병용요법과 복합제간의 제제학적 동등성 확보시 복합제의 효능·효과 및 용법·용량 인정 가능함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테넬리아엠서방정20/1000밀리그램
- 제2형 당뇨병치료제 : 경구용 항당뇨약물(ODA)
- 약리작용 기전
 - DPP4 : 인슐린분비 촉진 호르몬인 glucagon-like peptide글루카곤 양 펩타이드-1(GLP-1)을 활성 형태에서 비활성 형태로 활발하게 변환시키며 이 때문에 in vivo에서 GLP-1의 반감기가 짧아진다. DPP-4 저해제는 내인성 순수 GLP-1 및 GLP-2의 수치를 증가, 글루카곤 농도 감소, 포도당에 대한 인슐린 방출의 반응성 증가시킴. DPP-4 저해제는 당의 존성 인슐린 분비를 촉진하기 때문에, 저혈당 위험이 낮을 것으로 예상되며 체중 증가를 초래하지 않을 수 있다. DPP-4 저해제 치료를 통해 활성 GLP-1이 유지되면 췌장 β -세포의 인슐린 분비 패턴이 향상되고, 식후 혈당 조절이 증진되며, 공복 혈당 및 식후 혈당 모두와 당뇨 상태가 장기적으로 개선될 것으로 시사된다.
 - 메트포르민 : 간의 글루코스 배출 감소, 인슐린 저항성 감소. 특히 공복시 고혈당증에 영향이 있는 상승된 혈중 글루코스를 감소시킴
- 테넬리아엠서방정 20/1000밀리그램, 10/750밀리그램, 10/500밀리그램은 biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민 서방형 제제와 DPP IV (Dipeptidyl Peptidase IV) 저해제 계열인 테네리글립틴 복합제 개발

1.2. 기원 및 개발경위

- Biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민 서방형 제제와 DPP IV (Dipeptidyl Peptidase IV) 저해제 계열인 테네리글립틴 복합제 개발
 - 테넬리아엠서방정의 복합 용량을 다양화하여 테네리글립틴/메트포르민 20/1000mg, 10/750mg 및 10/500mg을 개발
- 복합제 사용을 통해 기존 제제에 비하여 1일 투여횟수 및 1회 복용 정제 수를 감소시켜 환자의 순응도를 높임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생되는 고혈당증 질환
- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단
 - 공복 혈장 혈당 ≥ 126 mg/dL (반복하여 확인)
 - 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
 - 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
 - HbA1c ≥ 6.5 %
- 당뇨병 일반적인 치료계열 : 비구아니드(biguanides), 치아졸리딘(thiazolidines), 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 설포닐우레아 (SU) 제제, 속효성 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 저해제 (α -GIs) 및 글루카곤유사 펩타이드 (GLP)-1 수용체 효능제
- 1개의 OAD 단독요법으로 혈당 조절 효과가 제한됨을 고려하여, 광범위한 기존 치료제와 병용투여가 가능한 OAD를 개발

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점 : 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

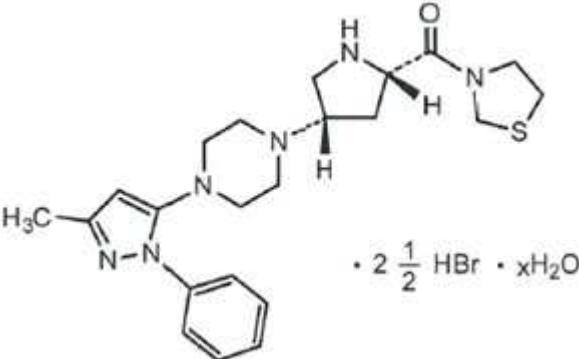
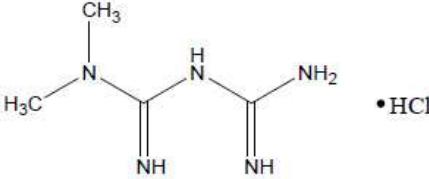
- 국내 임상시험계획 승인현황

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 구조

테네리글립틴브롬화수소산염수화물	메트포르민염산염
 <p>• 2 $\frac{1}{2}$ HBr • xH₂O</p>	 <p>• HCl</p>
분자식 : C ₂₂ H ₃₀ N ₆ OS·2½HBr·xH ₂ O 분자량 : 628.86(C ₂₂ H ₃₀ N ₆ OS·2½HBr)	분자량: 165.63g/mol
화학명 (IUPAC): $\{(2S4S)\text{-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}\}(1,3\text{-thiazolidin-3-yl})\text{methanone hemipentahydrobromide hydrate}$	

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 원료약품 및 그분량

			20/1000mg 1정 (약 1599.0mg 중)	10/750 mg 1정 (약 1190.3mg 중)	10/500mg 1정 (약 810.7mg 중)		
배합 목적	원료명	규격	분량	분량	분량	단위	비고
주성분	메트포르민염산염	EP	1000.0	750.0	500.0	밀리그램	
주성분	테네리글립틴브롬화수소 산염수화물	별규	31.0 테네리글립틴으 로서 20mg	15.5 테네리글립틴으 로서 10mg	15.5 테네리글립틴으 로서 10mg	밀리그램	

3. 안정성에 관한 자료 : 기준및시험방법 담당 검토

3.1. 원료의약품의 안정성 : 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1~30°C)보관

[사용(유효)기간] 제조일로부터 12개월

* 직접 용기, 포장의 재질: PP병, PE마개

3.4. 안정성에 대한 심사자의 견

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여	12-RA-551	Rat/SD	경구 M 5 F 5	단회	0, Met 500, 1000, 2000, MP-513/Met 10/500, 20/1000, 40/2000	○
반복 투여	12-RA-553	Rat/SD	경구	13주	0, MP-513 16 Met 800, MP-513/Met 2.56/128, 6.4/320, 16/800	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- Metformin 단독 및 MP-513/Metformin 혼합물(1:50, w/w)을 단회 투여한 결과, 암수 모두 Met 2000 mg/kg군 및 MP-513/Met 40/2000mg/kg 군에서 사망 견이 있었음. 주요 임상증상은 diarrhea 및 soiled perineal region 이었음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫트에서 13주 투여 독성시험에서 독성학적 표적은 수컷의 체중 및 암컷의 위장이었으며, 대부분의 변화는 주로 Metformin에 의한 것으로 추정됨
 - 투여 약 20일 후 0/800mg/kg/day 및 16/800mg/kg/day 용량에서 복부팽만, 무른변, 설사, 항문주위 오염등이 관찰됨
 - 병리검사에서 0/800mg/kg/day 및 16/800mg/kg/day 용량에서 침샘의 변색(흑적색)이 관찰됨
 - NOAEL은 6.4/320 mg/kg/day

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3) : 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5) : 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4) : 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7) : 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험 수행 내용은 타당함
- 랫드를 이용해 실시한 13주 반복독성시험에서 시험물질(혼합물) 투여군 암수에 대한 무독성량은 모두 6.4/320(mg/kg/day)으로 평가됨
- 3개월 반복투여결과 테네리글립틴과 메트포르민 병용투여시 메트포르민 단독투여와 유사한 독성 양상이 관찰되어, 대부분의 변화는 Metformin에 의한 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 테네리글립틴 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음
- 메트포르민 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3) : 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2) : 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의 의견

- 효력시험
 - 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제
 - 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능 (식약처 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침(2011.8) 중)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 수행 임상시험결과보고서 GCP 준수하였음

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 1상 3건, 3상 1건

- 1상시험으로 복합제 BE시험 1건, 식이영양시험 1건
- 약물상호작용시험 1건
- 메트포르민 단독요법 실패 후 테네리글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험은 MP_C301임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항 목	결과
----	--------------------	-----	------	------	----------	----------	----

§ pharmacology

1상	MP_C101 건강한 남성자원자에서 MP-513 20mg/metformin XR 1000mg 복합제와 MP-513 20mg + metformin XR 1000mg 병용 투여의 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2X2 교차 임상시험	건강한 남성	시험대상자수: 36명 계획(군당 18명), 43명 스크리닝, 36명 참여, 28명 약물동태학, 안전성 분석 (중도탈락 8명)															
			<투여용량 및 투여기간> 1. 투여방법 : 전일 오후 10시부터 식수를 제외하고 금식하며, 투약당일 투약1시간 전부터 물 섭취를 금함. 공복상태에서 물 240mL과 함께 시험약 또는 대조약 복용. 투약 후 2시간 동안 물 섭취를 금지하며, 4시간 동안 금식															
1상	MP_C102 건강한 남성자원자에서 음식물이 MP-513 10 mg/metformin XR 750 mg 복합제의 안전성과 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2x2 교차 임상시험	건강한 남성	<평가항목> 1차 평가변수: AUC_t , C_{max} 2차 평가변수: T_{max} , CL/F , AUC_{inf} , $T_{1/2\beta}$ <시험결과> 대조약에 대한 시험약 단회 투여시의 Metformin의 C_{max} 와 AUC_t 비의 점추정치는 각각 0.9616, 1.0493 이었으며, 90% 신뢰구간이 각각 0.8654~1.0686, 0.9354~1.1772 으로 모두 0.80~1.25 범위에 포함되었고, Teneligliptin의 C_{max} 와 AUC_t 비의 점추정치는 각각 0.9887, 1.0158 이었으며, 90% 신뢰구간이 각각 0.9382~1.0419, 0.9881~1.0443 으로 모두 0.80~1.25 범위에 포함되었음															
			<투여용량 및 투여기간> <table border="1"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>시험 대상자수</th> <th>제1기</th> <th>휴약 기간</th> <th>제2기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A군</td> <td>15명</td> <td>Fasting state⁺</td> <td rowspan="2">14일</td> <td>Fed state⁺⁺</td> </tr> <tr> <td>B군</td> <td>15명</td> <td>Fed state⁺⁺</td> <td>Fasting state⁺</td> </tr> </tbody> </table> + 10시간 이상 금식한 후 공복상태에서 MP-513 10 mg/metformin XR 750 mg 복합제 2정을 복용 ++ 10시간 이상 금식한 후 고지방식 섭취한 상태에서 MP-513 10 mg/metformin XR 750 mg 복합제 2정을 복용					순서군	시험 대상자수	제1기	휴약 기간	제2기	A군	15명	Fasting state ⁺	14일	Fed state ⁺⁺	B군
순서군	시험 대상자수	제1기	휴약 기간	제2기														
A군	15명	Fasting state ⁺	14일	Fed state ⁺⁺														
B군	15명	Fed state ⁺⁺		Fasting state ⁺														

<평가항목>
 · 1차 평가변수: C_{max} , AUC_t

		<p>· 2차 평가변수: $t_{max}, CL/F, AUC_{\infty}, t_{1/2\beta}$</p> <p><시험결과></p> <p>로그 변환한 Metformin의 C_{max}, AUC_t의 치료군간 평균치 차의 90% 신뢰구간은 각각 $0.888 \leq \delta \leq 1.037$, $1.266 \leq \delta \leq 1.476$을 나타내었다. 따라서 C_{max}는 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$에서 $\log 1.25$ 범위에 포함되었기 때문에 음식물에 의해 영향을 받지 않지만, AUC_t는 음식물에 의해 영향을 받아 공복상태보다 36.7% 증가되었다. 로그 변환한 Teneliglitpin의 C_{max}, AUC_t의 치료군간 평균치 차의 90% 신뢰구간은 각각 $0.752 \leq \delta \leq 0.878$, $0.864 \leq \delta \leq 0.914$를 나타내었다. 따라서 AUC_t는 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$에서 $\log 1.25$ 범위에 포함되었기 때문에 음식물에 의해 영향을 받지 않지만, C_{max}는 음식물에 의해 영향을 받아 공복상태보다 18.8% 감소되었다.</p>
--	--	---

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 건강 성인을 대상으로 한 메트포르민과 약물 상호 작용시험(MP-513-E06)
 - ※ 테넬리아정 단일제 기허가시 제출된 자료임

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 : 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 테네리글립틴-메트포르민 상호작용(DDI)
 - 임상시험(MP-513-E06)에서 테네리글립틴과 메트포르민을 병용투여하여 약물상호작용을 평가한 결과 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용이 없음
 - ※ 테넬리아정 단일제 허가시 제출자료

6.4.4. 집단 약동학시험 : 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) : 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제 목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy : 메트포르민과 병용요법							
3상	메트포르민 단독요법	12주 이상	[투여용량]				

			<p>위약 이 약 20mg [투여기간] 16주</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 일차 유효성 평가 <p>- 위약군 대비 MP-513 치료군에 대한 베이스라인으로부터 제 16주까지의 당화혈색소 (HbA1c) 변화량 비교</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>위약군</th><th>MP-513</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td><td>68</td><td>136</td></tr> <tr> <td>결 Mean at baseline(SD)</td><td>7.72(0.65)</td><td>7.79(0.80)</td></tr> <tr> <td>과 Mean at Week 16(SD)</td><td>7.65(0.80)</td><td>6.93(0.84)</td></tr> <tr> <td>보 Mean change from baseline to Week 16(SD)</td><td>-0.06(0.55)</td><td>-0.87(0.65)</td></tr> <tr> <td>서 Adjusted mean difference from placebo (95% CI)</td><td>-0.78(-0.95, -0.61)</td><td></td></tr> <tr> <td>P-value</td><td><.0001</td><td></td></tr> </tbody> </table>		위약군	MP-513	n	68	136	결 Mean at baseline(SD)	7.72(0.65)	7.79(0.80)	과 Mean at Week 16(SD)	7.65(0.80)	6.93(0.84)	보 Mean change from baseline to Week 16(SD)	-0.06(0.55)	-0.87(0.65)	서 Adjusted mean difference from placebo (95% CI)	-0.78(-0.95, -0.61)		P-value	<.0001																																																
	위약군	MP-513																																																																					
n	68	136																																																																					
결 Mean at baseline(SD)	7.72(0.65)	7.79(0.80)																																																																					
과 Mean at Week 16(SD)	7.65(0.80)	6.93(0.84)																																																																					
보 Mean change from baseline to Week 16(SD)	-0.06(0.55)	-0.87(0.65)																																																																					
서 Adjusted mean difference from placebo (95% CI)	-0.78(-0.95, -0.61)																																																																						
P-value	<.0001																																																																						
2/3 상	제 2형 당뇨병 환자 를 대상으로 한 후기 제 II상 메트포르민 병용 시험 (MP-513-E07)		<p><투여용량></p> <table border="1"> <tr> <td>I기: 두약위배 경 이중 평결 위약 대조</td> <td>위약 이 약 5mg 이 약 10mg 이 약 20mg 이 약 40mg 1일 1회씩 아침 식전 경구 투여 메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1~3회 경구 투여</td> <td>88명 87명 93명 91명 89명 총 448명</td> <td>24주간</td> </tr> <tr> <td>II기: 비 평결 장기 투여 시험</td> <td>이 약 20mg 1일 1회씩 아침 식전 경구 투여 메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1~3회 경구 투여</td> <td>364명 (예정)</td> <td>28주간</td> </tr> </table> <p><투여기간> 24주 + 연장</p> <p><시험결과></p> <p>Primary Efficacy Analysis (Change in HbA_{1c} [%] from Baseline to Week 24) The analysis of the change in HbA_{1c} [%] from baseline to Week 24 is summarised below for the ITT population (LOCF):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="5">MP-513</th> </tr> <tr> <th></th> <th>5 mg (N=87)</th> <th>10 mg (N=93)</th> <th>20 mg (N=91)</th> <th>40 mg (N=88)</th> <th>Placebo (N=88)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Change from baseline to Week 24 LOCF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) HbA_{1c} at baseline (%)</td> <td>7.96 (0.77)</td> <td>7.78 (0.70)</td> <td>7.96 (0.75)</td> <td>7.87 (0.63)</td> <td>7.88 (0.64)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) HbA_{1c} change from baseline (%)</td> <td>-0.60 (0.70)</td> <td>-0.65 (0.66)</td> <td>-0.77 (0.63)</td> <td>-0.90 (0.68)</td> <td>-0.27 (0.71)</td> </tr> <tr> <td>LSmean</td> <td>-0.58</td> <td>-0.68</td> <td>-0.76</td> <td>-0.91</td> <td>-0.28</td> </tr> <tr> <td>SE</td> <td>0.07</td> <td>0.07</td> <td>0.07</td> <td>0.07</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>p-value for comparison with placebo</td> <td>0.003</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>LSmean difference^a</td> <td>-0.30</td> <td>-0.40</td> <td>-0.48</td> <td>-0.63</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95% CI for difference with placebo</td> <td>(-0.49, -0.11)</td> <td>(-0.59, -0.21)</td> <td>(-0.67, -0.29)</td> <td>(-0.82, -0.44)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a LSmean difference = LSmean change of each MP-513 dose group - LSmean change of placebo group</p>	I기: 두약위배 경 이중 평결 위약 대조	위약 이 약 5mg 이 약 10mg 이 약 20mg 이 약 40mg 1일 1회씩 아침 식전 경구 투여 메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1~3회 경구 투여	88명 87명 93명 91명 89명 총 448명	24주간	II기: 비 평결 장기 투여 시험	이 약 20mg 1일 1회씩 아침 식전 경구 투여 메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1~3회 경구 투여	364명 (예정)	28주간		MP-513						5 mg (N=87)	10 mg (N=93)	20 mg (N=91)	40 mg (N=88)	Placebo (N=88)	Change from baseline to Week 24 LOCF						Mean (SD) HbA _{1c} at baseline (%)	7.96 (0.77)	7.78 (0.70)	7.96 (0.75)	7.87 (0.63)	7.88 (0.64)	Mean (SD) HbA _{1c} change from baseline (%)	-0.60 (0.70)	-0.65 (0.66)	-0.77 (0.63)	-0.90 (0.68)	-0.27 (0.71)	LSmean	-0.58	-0.68	-0.76	-0.91	-0.28	SE	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	p-value for comparison with placebo	0.003	< 0.001	< 0.001	< 0.001	-	LSmean difference ^a	-0.30	-0.40	-0.48	-0.63	-	95% CI for difference with placebo	(-0.49, -0.11)	(-0.59, -0.21)	(-0.67, -0.29)	(-0.82, -0.44)	-
I기: 두약위배 경 이중 평결 위약 대조	위약 이 약 5mg 이 약 10mg 이 약 20mg 이 약 40mg 1일 1회씩 아침 식전 경구 투여 메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1~3회 경구 투여	88명 87명 93명 91명 89명 총 448명	24주간																																																																				
II기: 비 평결 장기 투여 시험	이 약 20mg 1일 1회씩 아침 식전 경구 투여 메트포르민: 1500mg 이상, 1일 1~3회 경구 투여	364명 (예정)	28주간																																																																				
	MP-513																																																																						
	5 mg (N=87)	10 mg (N=93)	20 mg (N=91)	40 mg (N=88)	Placebo (N=88)																																																																		
Change from baseline to Week 24 LOCF																																																																							
Mean (SD) HbA _{1c} at baseline (%)	7.96 (0.77)	7.78 (0.70)	7.96 (0.75)	7.87 (0.63)	7.88 (0.64)																																																																		
Mean (SD) HbA _{1c} change from baseline (%)	-0.60 (0.70)	-0.65 (0.66)	-0.77 (0.63)	-0.90 (0.68)	-0.27 (0.71)																																																																		
LSmean	-0.58	-0.68	-0.76	-0.91	-0.28																																																																		
SE	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07																																																																		
p-value for comparison with placebo	0.003	< 0.001	< 0.001	< 0.001	-																																																																		
LSmean difference ^a	-0.30	-0.40	-0.48	-0.63	-																																																																		
95% CI for difference with placebo	(-0.49, -0.11)	(-0.59, -0.21)	(-0.67, -0.29)	(-0.82, -0.44)	-																																																																		

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- MP-C301 : 메트포르민에 실패한 경우 테네리글립틴 추가 병용투여는 위약군과 비교시 우월성을 입증함
 - 테넬리아정(테네리글립틴 단일제) 허가 시 제출자료

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 : 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6) : 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험(MP-C301)을 통해 메트포르민에 실패한 경우 테네리글립틴 추가 병용투여는 위약군과 비교시 혈당강하효과의 우월성을 입증함

[시험결과]

- 1) 일차 유효성 평가 : 위약군 대비 MP-513 치료군에 대한 베이스라인으로부터 제 16주까지의 당화혈색소 (HbA1c) 변화량 비교

결과 보고서	위약군		MP-513
	n	68	136
	Mean at baseline(SD)	7.72(0.65)	7.79(0.80)
	Mean at Week 16(SD)	7.65(0.80)	6.93(0.84)
	Mean change from baseline to Week 16(SD)	-0.06(0.55)	-0.87(0.65)
	Adjusted mean difference from placebo (95% CI)	-0.78(-0.95, -0.61)	
	P-value	<.0001	

- 2) 이차 유효성 평가 : 위약군 대비 MP-513 치료군에 대한 베이스라인으로부터 제 16주까지의 평균 공복 혈당(FPG) 변화량 비교

Visit	MP-513(N=136)		위약군(N=68)		MP-513 minus 위약군(a)	
	Mean(SD)	Change from Baseline(SD)	Mean(SD)	Change from Baseline(SD)	Adj. Mean Difference(95% CI)	P-value
Baseline	151.32(35.55)	-	151.31(25.86)	-	-	-
Week 4	131.51(27.38)	-19.81(22.91)	153.28(26.84)	1.97(17.98)	-21.44(-26.57, -16.30)	<.0001
Week 8	134.38(39.15)	-16.93(32.13)	155.44(29.23)	4.13(23.91)	-21.06(-29.31, -12.82)	<.0001
Week 12	134.82(32.29)	-16.50(25.26)	156.93(33.82)	5.62(28.85)	-22.13(-29.22, -15.03)	<.0001
Week 16	134.52(32.03)	-16.79(24.69)	157.00(32.14)	5.69(25.94)	-22.42(-28.98, -15.87)	<.0001

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험(MP-C301)을 통해 메트포르민에 실패한 경우 테네리글립틴 추가 병용투여군의 내약성을 확인함

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의 견

6.7. 임상에 대한 심사자의 견

- 메트포르민에 실패한 경우 테네리글립틴 병용투여 3상 임상시험과 1상 임상시험 제출함

	임상시험	검토의견
1상	임상시험 [MP_C101] 병용투여시와 복합제 투여시 각 성분(테네리글립틴과 메트포르민)의 생물학적동등성을 입증한 임상시험	신청 복합제(20/1000mg) 투여와 각 단일제 병용투여시 약동학적 동등함을 입증
	임상시험 [MP_C102] 음식물이 복합제의 안전성과 약동학에 미치는 영향을 평가한 임상시험	복합제(10/750mg)*2정 투여로 식이영향 시험 - 고지방식이는 Metformin에서 AUCt증가 와 Teneligliptin에서의 Cmax저하가 나타났으나, 그 차이가 임상적으로 유의한 정도는 아님
	임상시험 [MP-513-E06] 건강 성인을 대상으로 한 메트포르민과 약물 상호 작용시험	테네리글립틴과 메트포르민을 병용 경구 투여하여 약물상호작용을 평가한 결과 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용이 없음
3상	임상시험 [MP_C301] 메트포르민 단독요법 중인 제 2형 당뇨병 환자에서 MP-513정 병용투여 시의 유효성 및 안전성을 비교 평가한 이중눈가림, 평행군, 무작위배정, 위약대조 제3상 임상시험 ※ 테넬리아정 20mg 허가신청 시 제출된 자료임	테네리글립틴을 병용투여한 결과, 당화혈색소의 유의한 강하를 보였으며 위약대비 우월성을 입증함

- 테넬리아엠서방정20/1000mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 10/750mg 및 저함량인 10/500mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하였고 이는 타당함

- 병용요법과 복합제간의 제제학적 동등성 확보시 복합제의 효능·효과 및 용법·용량 인정 가능함

개발 제형	제출자료
20/1000mg	<ul style="list-style-type: none"> • 생물약제시험 [MP_C101] <ul style="list-style-type: none"> - FDC (20/1000) vs 병용 (20mg+1000mg XR) 동등성 비교
10/750mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성기준 [별표 2-2] : 대조약(20/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준에 따라 비교용출시험자료 제출 (약효동등성과 검토 결과 : 적합)
10/500mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성기준 [별표 2-2] : 대조약(20/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준에 따라 비교용출시험자료 제출 (약효동등성과 검토 결과 : 적합)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 신약 단일제(테네리글립틴) 복합제로 외국사용 현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과 허가사항 비교

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	기허가품목 3
제품명	자누메트엑스알서방정 (한국에스디, 2013.09.24)	콤비글라이즈서방정 (비엠에스제약, 2012.04.12, 2014.05.25)	제미메트서방정25/500밀리그램 (주)엘지생명과학, 2013.07.25)
주성분/ 용량	시타글립틴/메트포르민 50/500mg, 50/1000mg, 100/1000mg	삭사글립틴/메트포르민 5/1000mg, 2.5/1000mg	제미글립틴/메트포르민 25/500mg
효능효과	<p>이 약은 삭사글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험에 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 - 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(삭사글립틴/메트포르민복합제)을 병용투여 - 메트포르민과 살포닐우레아 병용 	<p>이 약은 삭사글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험에 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 - 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(삭사글립틴/메트포르민복합제)을 병용투여 - 메트포르민과 살포닐우레아 병용 	<p>이 약은 제미글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 제미글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

		요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(삭사글립틴/메트포르민복합제)을 병용 투여	
용법용 량	<p>이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화하여야 한다. 이 약은 일반적으로 저녁 식사와 함께 1일 1회 투여 하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 현재 메트포르민으로 치료를 받고 있지 않고 삭사글립틴 5mg을 필요로 하는 환자에서, 이 약의 권장 시작 용량은 삭사글립틴 5mg/메트포르민 500mg 서방정 1일 1회이며, 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다. - 메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자에서, 삭사글립틴 권장용량은 5mg 1일 1회이며 이 약 용량은 복용 중이던 메트포르민의 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. - 삭사글립틴과 메트포르민의 병용 요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 삭사글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. - 서방성 메트포르민과 병용하여 삭사글립틴 2.5mg을 필요로 하는 환자는 이 약 2.5mg/1000mg을 복용 할 수 있다. 삭사글립틴 2.5mg을 필요로 하나 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 환자이거나 메트포르민을 1000mg 이상으로 필요로 하는 환자는 개별 성분의 제제들을 복용하도록 한다. 	<p>이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화하여야 한다. 이 약은 일반적으로 저녁 식사와 함께 1일 1회 투여 하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 현재 메트포르민으로 치료를 받고 있지 않고 삭사글립틴 5mg을 필요로 하는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여 용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제의 변환 시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. - 제미글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 제미글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. 1일 최대 권장용량은 제미글립틴 50mg 및 서방성 메트포르민 2000mg이다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나 자르거나 또는 씹어서는 안 된다. 	

	<p>1일 최대 권장용량은 삭사글립틴 5mg 및 서방성 메트포르민 2000mg 이다.</p> <p>다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.</p> <p>이 약은 통제로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 썹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분(부형제)이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.</p> <p>강력한 CYP3A4/5 저해제: 강력한 CYP3A4/5 저해제 (예. 케토코나졸, 아타나자비르, 클라리스로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리스로마이신)와 병용 투여하는 경우 삭사글립틴의 1일 최대 권장 용량은 2.5mg이다. 이 환자들은 이 약 용량을 1일 1회 2.5/1000mg으로 제한한다.</p> <p>인슐린 혹은 인슐린 분비촉진제(설포닐우레아 등)와의 병용 투여 :</p> <p>인슐린 혹은 인슐린 분비촉진제(설포닐우레아 등)와 병용 투여되는 경우 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.</p>	<p>1일 최대 권장용량은 삭사글립틴 5mg 및 서방성 메트포르민 2000mg 이다.</p> <p>다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.</p> <p>이 약은 통제로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 썹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분(부형제)이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.</p> <p>강력한 CYP3A4/5 저해제: 강력한 CYP3A4/5 저해제 (예. 케토코나졸, 아타나자비르, 클라리스로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리스로마이신)와 병용 투여하는 경우 삭사글립틴의 1일 최대 권장 용량은 2.5mg이다. 이 환자들은 이 약 용량을 1일 1회 2.5/1000mg으로 제한한다.</p> <p>인슐린 혹은 인슐린 분비촉진제(설포닐우레아 등)와의 병용 투여 :</p> <p>인슐린 혹은 인슐린 분비촉진제(설포닐우레아 등)와 병용 투여되는 경우 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.</p>
--	--	--