전문의약품

DPP4 억제 당뇨병 치료제

테네리엠® 서방정 20 / 1000mg

(테네리글립틴염산염수화물 / 메트포르민염산염)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중
- **유효성분 :** 테네리글립틴염산염수화물(별규) ··········· 25.96mg(테네리글립틴으로서 20mg)
  메트포르민염산염(별규) ··········· 1000.00mg
- **첨가제(타르색소) :** 황색5호
- **기타 첨가제 :** 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(200F240039), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 포비돈, 히프로멜로오스, D-만니톨

[성상] 노란색의 양면이 볼록한 타원형의 서방성 필름코팅정

[효능 · 효과]

이 약은 테네리글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.

[용법 · 용량]

이 약의 용량은 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여 하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

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

1일 최대 권장용량은 테네리글립틴 20mg 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.

서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

메트포르민염산염

1) 매우 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2) 인슐린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m^{2}). 심혈관계 허탈(쇽), 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, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]

5) 당뇨병성 전혼수

6) 이 약의 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자

7) 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

8) 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.

9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

10) 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

11) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

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, 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).

5) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자(20/1000mg정에 한함)

4. 이상반응(테넬리아엠서방정)

<테네리글립틴>

(1) 외국(일본) 임상시험결과 및 시판 후 안전성 정보

외국(일본) 임상시험에서 테네리글립틴을 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%, 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. α-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 관찰되어야 하며 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

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	
간	AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, GGT 상승	ALT 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) 테네리글립틴과 메트포르민 병용요법

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

임상시험 기간 16주 동안 이상반응 발현율은 위약과 메트포르민 병용투여군 44.9%(31/69명) 및 테네리글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 41.2%(56/136명)였으며, 약물이상반응 발현율은 위약과 메트포르민 병용투여군 1.4%(1/69명) 및 테네리글립틴과 메트포르민 병용투여군 3.7%(5/136명)였다. 이상반응, 약물이상반응 발현율에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 약물이상반응은 설사, 상복부통증, 간지방증, 간장애, 부종 및 발진이 있었다. 임상시험 결과, 위약과 메트포르민을 투여받은 환자보다 테네리글립틴과 메트포르민을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응을 표2에 나타내었다.

표 2. 테네리글립틴의 병용요법(메트포르민) 임상시험 결과, 위약과 메트포르민을 투여받은 환자보다 테네리글립틴과 메트포르민을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응(연구자 인과관계 평가와 무관)

기관계 분류(SOC) 우선 용어(PT)	이상반응	
	테네리글립틴 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 위염	2(1.5) 2(1.5)	0(0.00) 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)

2) 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 테네리글립틴 병용투여군 61.76%(63/102명)였으며, 약물이상반응 발현율은 활성대조약 병용투여군 40.82%(40/98명) 및 테네리글립틴 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 테네리글립틴 병용투여군에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 1%이상의 빈도로 보고된 이상반응을 표 3에 나타내었다.

표3. 이 약의 병용요법(메트포르민 및 글리메피리드) 임상시험 결과, 활성대조약 병용투여군 대비 테네리글립틴 병용투여군에서 더 많은 빈도로 나타난 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 소화불량 만성위염 변비 과민성대장증후군	3(2.94) 3(2.94) 2(1.96) 2(1.96) 2(1.96)	2(2.04) 1(1.02) 0(0.00) 0(0.00) 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)

3) 국내 임상시험결과 확인된 저혈당

테네리글립틴 단독요법 임상시험결과 142명의 시험대상자 중 저혈당을 경험한 시험대상자는 위약군 1명(2.3%)이었으며, 보고된 건은 저혈당이 의심되는 경우로 분류되었다. 메트포르민 병용요법 임상시험결과 205명의 시험대상자중 저혈당을 경험한 시험대상자는 메트포르민과 위약 병용투여군 2명(2.9%), 메트포르민과 테네리글립틴 병용투여군 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 테네리글립틴을 병용투여한 군 21명(20.59%), 메트포르민과 글리메피리드 및 활성대조약을 병용투여한 군 19명(19.39%)이었다. ‘무증상 저혈당 증상’을 포함하였을 때에는 메트포르민과 글리메피리드 및 테네리글립틴을 병용 투여한 군 32명(31.37%), 메트포르민과 글리메피리드 및 활성대조약을 병용 투여한 군 28명(28.57%)이었다. 보고된 저혈당 중 중증 저혈당은 시험군과 대조군 각 1명씩 발생하였다.

(3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,042명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.54%(199/3,042명, 총 263건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.35%(41/3,042명, 50건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,042명, 4건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	임상 검사	당화 혈색소 증가	-
	각종 신경계 장애	뇌경색	-
	대사 및 영양 장애	고혈당증	-
드물게 (0.01~0.1% 미만)	임상 검사	간 생검, 중성구 수 감소, 혈당 이상, 혈당 증가, 혈압 증가	당화 혈색소 증가, 혈당 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	IV기 상세 불명 세포형의 폐 암종, 대장암, 소장 선암종, 악성 폐 신생물, 양성 부갑상선 종양, 잇몸암, 전립선암, 전이성 갑상선암	-
	각종 신경계 장애	간성 혼수	-
	근골격 및 결합 조직 장애	요추 척추관 협착, 척추 내 추간판 돌출, 척추 내 추간판 장애, 척추 인대 골화, 척추 추간공 협착, 회전 근개 증후군	-
	대사 및 영양 장애	-	고혈당증
	신장 및 요로 장애	방광 종괴, 요관 결석증, 요로 결석	-
	각종 심장 장애	관상 동맥 질환, 불안정 협심증	-
	각종 위장관 장애	위 식도 역류 질환, 위 용종, 위염	-
	간담도 장애	담관 폐색, 만성 담낭염	-
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 폐렴	-
	각종 눈 장애	백내장	-
	각종 정신 장애	우울증	-
	각종 혈관 장애	장골 동맥 협착	-
	귀 및 미로 장애	현훈	-
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성	-
	외과적 및 내과적 시술	무릎 수술	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 5.39%(164/3,042명, 215건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.66%(20/3,042명, 21건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 신경계 장애	어지러움, 당뇨 신경 병증, 두통, 뇌경색, 지각 이상	어지러움
	근골격 및 결합 조직 장애	관절통	-
	감염 및 기생충 감염	비인두염	-
	각종 위장관 장애	위염, 소화불량	-
	대사 및 영양 장애	고콜레스테롤 혈증, 고혈당증, 고지혈증	-
	각종 혈관 장애	고혈압	-
	임상 검사	당화 혈색소 증가	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	-
	각종 정신 장애	불면	-
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성	-
	피부 및 피하 조직 장애	두드러기	-
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 신경계 장애	간성 혼수, 감각 장애, 감각 저하, 긴장성 두통, 말초 신경 병증, 얼굴 마비, 좌골 신경통, 체위성 어지러움	두통
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 쇠약, 등허리 통증, 사지 통증, 요추 척추관 협착, 건염, 경부 통증, 골 통증, 골관절염, 골다공 증, 근육 연축, 발 변형, 비대성 골관절 병증, 윤활낭염, 척추 골관절염, 척추 내 추간판 돌출, 척추 내 추간판 장애, 척추 인대 골화, 척추 추간공 협착, 폐경 후 골다공증, 회전 근개 증후군	-
	감염 및 기생충 감염	대상 포진, 상기도 감염, 위장염, 폐렴, H1N1 인플 루엔자, 기관지염, 만성 부비동염, 모낭염, 방광염, 연조직염, 요로 감염, 인두염, 장구균성 감염, 족 백선, 피하 농양, 헬리코박터 위염	-
	각종 위장관 장애	구토, 만성 위염, 상복부 통증, 설통, 식도염, 위장관 운동 장애, 위장관 운동 저하, 장염, 치통, 항문 직장 불편감	위염, 소화 불량, 구토, 상복부 통증, 설통, 위장관 운동 장애, 위장관 운동 저하
	대사 및 영양 장애	후천성 혼합 고지혈증, 고중성지방 혈증, 비타민D 결핍, 체중 증가 이상	고혈당증, 체중 증가 이상
	각종 혈관 장애	본태성 고혈압, 기립성 저혈압, 백색막 고혈압, 장골 동맥 협착, 출혈	고혈압
	임상 검사	혈당 증가, 가래 이상, 간 생검, 중성구 수 감소, 혈당 이상, 혈압 증가, 혈액 중성 지방 증가	당화 혈색소 증가, 혈당 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	IV기 상세 불명 세포형의 폐 암종, 대장암, 소장 선암종, 악성 폐 신생물, 양성 부갑상선 종양, 잇몸 암, 자궁 평활근종, 전립선암, 전이성 갑상선암, 지방종, 피부 유두종	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 무기폐, 비출혈	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감, 말초 부종, 발열, 오한, 전신 부종, 주사 부위 염증, 피로, 흉통	흉부 불편감
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 방광 종괴, 배뇨 곤란, 신 낭종, 야간뇨, 요로 결석	-
	각종 정신 장애	우울증, 일반 의학적 상태에 따른 불안 장애	-
	생식계 및 유방 장애	난소 낭종, 외음질 소양증, 폐경기 증상	-
	간담도 장애	담관 폐색, 독성 간염, 만성 담낭염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올성 간 질환	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	눈꺼풀 손상, 인대 염좌, 입술 손상, 타박상	-
	피부 및 피하 조직 장애	-	-
	각종 눈 장애	백내장, 녹내장, 시야 흐림, 연령-관련 황반 변성	-
	각종 내분비 장애	갑상선 항진증, 부갑상선 항진증	-
	각종 심장 장애	관상 동맥 질환, 불안정 협심증, 협심증	-
	귀 및 미로 장애	이통, 현훈	-
	혈액 및 림프계 장애	철 결핍성 빈혈	-
	각종 면역계 장애	음식 알레르기	-
	외과적 및 내과적 시술	무릎 수술	-

<개별성분에 대한 추가 정보>

테네리글립틴

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 테네리글립틴 투여군 29.59%(29/98명)였으며, 약물이상반응 발현율은 위약군 6.82%(3/44명) 및 테네리글립틴 투여군 1.02%(1/98명)였다. 이상반응, 약물이상반응 발현율에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 약물이상반응은 이상지질혈증 이었다. 임상시험 결과, 위약을 투여받은 환자보다 테네리글립틴을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 2%이상의 빈도로 보고된 이상반응을 표 4에 나타내었다.

표 4. 테네리글립틴 단독요법 임상시험 결과, 위약 대비 테네리글립틴을 투여받은 환자에서 더 많은 빈도로 발생한 것으로 2 %이상의 빈도로 보고된 이상반응(연구자 인과관계 평가와 무관)

기관계 분류(SOC) 우선 용어(PT)	이상반응	
	테네리글립틴 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)

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.

<국내 시판 후 조사결과>

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 633명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.0%(38/633명, 총 54건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.6%(4/633명, 4건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	유방암
	대사 및 영양 장애	고혈당증
	각종 신경계 장애	뇌경색
	감염 및 기생충 감염	자궁 유농증

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.6%(29/633명, 42건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.6%(4/633명, 5건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	감염 및 기생충 감염	위장염, 인플루엔자, 비인두염, 자궁 유농증, 피하 농양	위장염
	근골격 및 결합 조직 장애	근골격성 흉부 통증, 관절통, 척추 내 추간판 변성	-
	대사 및 영양 장애	고콜레스테롤 혈증, 고혈당증	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	낙상, 동물에 물림, 요골 골절	-
	각종 신경계 장애	두통, 어지러움, 뇌경색, 당뇨 신경 병증, 척추 뇌 기저 부전	두통
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	유방암	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성 기관지염, 비 갑개 비대	-
	각종 혈관 장애	동맥 경화증, 고혈압	-
	귀 및 미로 장애	난청, 내림프 수종, 현훈	-
	임상 검사	혈액 크레아티닌 증가, 혈액 요소 증가	혈액 크레아티닌 증가, 혈액 요소 증가
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
	각종 심장 장애	심방세동	-
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증	-
	각종 위장관 장애	소화 불량	소화 불량
	피부 및 피하 조직 장애	욕창 궤양	-

5. 일반적 주의

1) 유산산증

유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 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㎍/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.

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.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 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(<7.35), 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. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m^{2})인 경우 이약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요 하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.

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 내당능 장애, 뇨당 양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 갑상선 기능 이상 등)을 보이는 질환이 있는 것에 유의한다.

5) 저산소증 상태

어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 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 과량 섭취는 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 저혈당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명한다.

10) 특정 직업의 환자

이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 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 지연성 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.

12) 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.

13) 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.

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 4.8~22.1%였다.

1) 케토코나졸 : 강력한 CYP3A4 저해제이면서 P-gp 저해제인 케토코나졸과 테네리글립틴 20mg을 병용투여 했을 때 테네리글립틴의 AUC 및 C$_{max}$는 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 C$_{max}$는 변화하지 않았다. 테네리글립틴이 메트포르민의 약동학에 큰 영향을 미칠 가능성은 낮은 것으로 생각된다.

3) 설포닐우레아 : 테네리글립틴 40mg과 글리메피리드를 병용투여했을 때, 테네리글립틴과 글리메피리드 간의 약물상호작용은 확인되지 않았다.

4) 치아졸리디디온 : 테네리글립틴 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.

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 전환효소 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
  - 간장애
  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 C$_{max}$가 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 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C$_{max}$를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C$_{max}$와 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 C$_{max}$와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T$_{max}$와 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 : 메트포르민은유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
  - OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
  - OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및약효가 증가될 수 있음
  - OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
  - OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르 민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

  따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수있다.

  또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제 (특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.

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 2000 mg인 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 않았으며, 동물실험(랫드)에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었다. 메트포르민은 모유로 분비되며 메트포르민에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.

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 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소 용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

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.

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

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 발생독성에 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 테네리글립틴 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.

메트포르민염산염

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.typhimurim),유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성 에 대한 증거는 없었다.

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 디펩티딜펩티다제-4(DPP-4) 저해제와 메트포르민의 복합제이다.

2) 약동학적 정보

가. 공복시험

시험약 테네리엠서방정20/1000밀리그램[경동제약㈜]과 대조약 테넬리아엠서방정20/1000밀리그램[㈜한독]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 테네리글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<테네리글립틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-96hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	**테넬리아엠서방정 20/1000밀리그램 [㈜한독]**	1641±291	192.1±43.4	0.50 (0.50~2.00)	28.20±12.26
시험약	**테네리엠서방정 20/1000밀리그램 [경동제약㈜]**	1605±263	176.6±46.3	1.00 (0.50~1.50)	24.58±6.89
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9481~ log 1.0132	log 0.8603~ log 0.9763	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n = 38)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-24hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	**테넬리아엠서방정 20/1000밀리그램 [㈜한독]**	9309±2126	1381±282	4.00 (3.00~6.00)	4.71±0.89
시험약	**테네리엠서방정 20/1000밀리그램 [경동제약㈜]]**	9562±2776	1398±279	4.00 (2.00~5.00)	4.51±0.82
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9501~ 1.0836	log 0.9469~ log 1.0840	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n = 38)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 식후시험

시험약 테네리엠서방정20/1000밀리그램[경동제약㈜]과 대조약 테넬리아엠서방정20/1000밀리그램[㈜한독]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-24hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	**테넬리아엠서방정 20/1000밀리그램 [㈜한독]**	12.92±1.91	1.118±0.195	7.00 (4.00~10.00)	4.68±1.95
시험약	**테네리엠서방정 20/1000밀리그램 [경동제약㈜]**	13.35±2.23	1.139±0.209	8.00 (4.00~10.00)	3.79±0.47
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9882~ 1.0756	log 0.9725~ log 1.0699	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n = 27)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

다. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 테네리엠서방정10/500밀리그램[경동제약㈜] 및 테네리엠서방정10/750밀리그램[경동제약㈜]은 대조약 테네리엠서방정20/1000밀리그램[경동제약㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

3) 임상시험 정보(테넬리아엠서방정)

메트포르민에 대한 테네리글립틴의 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 테네리글립틴의 유효성과 안전성을 평가하였다. 환자들은 메트포르민 투여를 지속하면서 2주간의 단일 눈가림, 위약 도입기 이후 테네리글립틴 20 mg 또는 위약을 1일 1회 병용투여 하는 군에 무작위 배정되었다.

치료 16주 후 테네리글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 당화혈색소(HbA1c)가 위약과 메트포르민 병용투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 당화혈색소(HbA1c)가 7% 미만에 도달한 환자의 비율이 위약과 메트포르민 병용투여군 대비 통계적으로 유의하게 높았다 [표 3. 참조].

표 3. 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민에 테네리글립틴을 추가 병용하는 위약 대조 임상시험에서의 16주 투여 결과

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

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

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

‡ p<0.0001 위약 비교 시

메트포르민 및 글리메피리드 병용요법에 대한 테네리글립틴의 추가 병용

메트포르민(1일 용량 1,000 mg 이상으로 8주 이상 복용) 및 글리메피리드(1일 용량 4 mg이상으로 8주 이상 복용) 투여로 혈당이 잘 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자(HbA1c 7% 이상 10% 미만) 총 201명이 참여한 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관, 활성약 대조 임상시험에서 테네리글립틴 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민과 글리메피리드 투여를 유지하면서 2주간의 단일 눈가림, 위약 도입기를 거쳐 테네리글립틴 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, 테네리글립틴 20 mg은 시타글립틴에 비해 비열등하였다 [표 4참조].

표 4. 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민 및 글리메피리드에 테네리글립틴을 추가 병용하는 활성약 대조 임상시험에서의 24주 투여 결과

	메트포르민(≥1000 mg/day)	
	글리메피리드(≥4 mg/day)	
	테네리글립틴 20mg	위약
	N=86*	N=81*
기저치 (평균)	8.18	8.14
기저치로부터의 변화 (LS 평균†)	-1.03	-1.02
위약대비 차이 (LS 평균†, 95% CI)	-0.01‡ (-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] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/병

※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 의하여 엄격한 품질관리를 완료한 제품입니다. 사용기한이 지났거나 유통과정 중 변질, 변패 또는 오손된 제품이 있으면 사용하지 마시고, 구입한 약국이나 담당영업소에서 교환하시기 바랍니다.
※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시기 바랍니다.
※ 첨부문서에 기재되지 않은 이상반응이 나타날 경우, 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(drugsafe.or.kr→의약품이상사례보고)에 알리시기 바랍니다.
※ 한국의약품안전관리원: 의약품 부작용신고 및 피해구제 상담(1644-6223) / 피해구제 상담 전용(14-3330)
※ 제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하시기 바랍니다.
※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

“이 첨부문서 개정일자(22년 08월 05일)이후 변경된 내용은 www.kdpharma.co.kr나 02-576-6121, 3에서 확인할 수 있으며, 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.”

제조 · 판매자 : 경동제약(주)
경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3

소비자상담실 전화번호 : (02)576-6121, 3

경동제약주식회사

작성일자 : 2022.07.06
개정번호 : 2208