



농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 청산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특징인 장에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다. 메트포르민염산염 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈당의 정상 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L(이하)인 경우, 유산산증이 일박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 등은 검제를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤증)과 케톤혈증)의 증가가 없는 대사성 산증이 나타나는데 당뇨병자에서 의심해야 합니다. 유산산증은 입혈지료를 요하는 과다적 응급상황입니다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지 하고 즉각 입혈치료를 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민염산염은 투여시 가능한가 때문에(영양학) 혈액학적 조건에서 170mL/분(예: 이는 청산율), 산증을 정상화하고 즉각된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.

2) 신기능에 대한 모니터링

메트포르민은 신장으로 대부분 배설 되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안됩니다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청산율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2-4회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 크레아티닌 청산율(45mL/min 또는 사구체 여과율 <45mL/min/1.73m²)인 경우 이약 투여를 중지합니다. 혈수상승(삼각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이노제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은) 등급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 합니다.

3) 간기능 장애

간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었습니다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않습니다.

4) 당뇨병 유산산증

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

5) 저산소증 상태

어떤 원인에 의한 심혈관계 허혈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 메트포르민 투여시의 유산산증과 연관되어 있으며 신전 철소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.

6) 알코올 섭취
알코올은 첫산 대사에 대해 메트포르민염산염이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.

7) 비타민B12

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

8) 조절되지 않는 당뇨병의 변화

전예 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발견되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젯산, 피루브산과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다음 적절한 치료를 받아야 합니다.

9) 저혈당일 양이기는 것으로 알려진 약과의 병용 투여

인슐린 및 설폰닐우레아 등의 인슐린 분비촉진제와 이 약을 병용하는 경우 저혈당 발생이 증가할 수 있습니다. 설폰닐우레아제 억제 또는 인슐린과 병용시에는 저혈당 위험을 줄이기 위해 설폰닐우레아제 억제 또는 인슐린의 강량을 고려할 수 있습니다. 이 약을 사용할 때는 환자에게 저혈당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명합니다.

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 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 경고하여 주어야 합니다. 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 경고하여 주어야 합니다.

11) 신기능 또는 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물
신기능에 영향을 주거나 유익한 혈액학적 변화를 일으키거나 또는 신세뇨관 분비에 의해 제거되는 약이나 약물과 같은 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물은 주의하여 투여해야 합니다.

12) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

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

13) 수포성 유사전포종

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입혈을 필요로 하는 수포성 유사전포종이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 사용 후 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 피부병이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사전포종이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.

6. 임상적용

6.1. 인위 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 테넨리글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.

테넨리글립틴

테넨리글립틴은 주로 CYP3A4 및 플라빈 모노옥시게나아제(FMO1 및 FMO3)에 의해 대사되며, 대사되지 않은 테넨리글립틴의 소변을 통한 배설률은 14.8~22.1%였습니다.

- 케토나미들 : 강력한 CYP3A4 저해제이면서 P-gp 저해제인 케토코나졸과 테넨리글립틴 20mg을 병용투여 했을 때 테넨리글립틴의 AUC 및 C_{max}는 각각 1.49배 및 1.37배 증가했습니다.
- 메트포르민 : 테넨리글립틴 40mg과 메트포르민을 병용투여했을 때, 메트포르민은 테넨리글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았습니 다. 또한, 테넨리글립틴을 병용함으로써 메트포르민의 AUC는 미미한 증가(기하학적 최소제곱평균비[90% CI]: 1.2091, 1.143~1.278)를 보였으나 C_{max}는 변화하지 않았습니다. 테넨리글립틴이 메트포르민 의 약동학에 큰 영향을 미칠 가능성은 낮은 것으로 생각됩니다.
- 설폰닐우레아 : 테넨리글립틴 40mg과 글리메피리드를 병용투여했을 때, 테넨리글립틴과 글리메피리드 간의 약물상호작용은 확인되지 않았 습니다.
- 치아졸리딘 : 테넨리글립틴 40mg과 피오글리타존을 병용투여했을 때, 테넨리글립틴은 피오글리타존과 그 활성체(서플-M-III 및 M-IV)의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았습니다. 또한, 피오글리타존을 병용함으로써 테넨리글립틴의 C_{max}는 미미한 증가(기하학적 최소제곱평균비 [90% CI]: 1.117[0.984~1.266])를 보였으나, AUC는 변화하지 않았습니다. 테넨리글립틴의 약동학에 미치는 피오글리타존 병용의 영향은 거의 없는 것으로 여겨집니다.
- 다른 경우용 당뇨병 약물과 같이, 테넨리글립틴의 혈당 강하 작용은 β-저단제, 살리실산, MAO 억제제 등의 혈당 강하 작용을 증가시키는 약 제에 의해 더욱 증가할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
- 다른 경우용 당뇨병 약물과 같이, 테넨리글립틴의 혈당 강하 작용은 아드레날린, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬 등의 혈당 강하 작용을 감소시키는 약제에 의해 감소할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
- QT 간격 연장을 일으킬 수 있는 클래스 IA(퀴니딘, 프로카인아미드) 또는 III(에르, 아마이오론, 소탈몰) 부정맥약과 병용 투여시 QT 간 격 연장이 일어날 우려가 있습니다.

메트포르민염산염

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.

- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제
인슐린 제제, 설폰닐아미드계 및, 설폰닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리리드 등), β-저단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 인조 오피산 전환 효소 억제제, 알파-글루코시다제 저해제(알파글로소스), 단백효소스테로이드, 구아네틴, 살리실산제(아스피린)등
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 고갑상선경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이노제, 피라진아미드, 아미노아지, 니코틴, 페노치아진계 약제, 페니도민, 갑산제혈강제제

- 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독(기타 유산산증의 위험성이 증가됩니다).
 - 공복 또는 영양실조
 - 간장애

음식 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.

3) 요오드 표지 조영제 : 신장에는 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자들 노출시킬 가능성이 있습니다. 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 합니다.

4) 글리클라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리클라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동태학적 또는 약물 동태학적 병용 변화를 일으키지 않습니다. 글리클라이드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었습니다. 편차가 큼니다. 이 연구에서 단일 투여로 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 중요성이 불명확하다는 것임을 나타냅니다.

5) 푸로세미드 : 건강한 사람에게서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동 태학적 수치를 유의하게 변화시키지는 것을 나타냈습니다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염 의 혈장 청소율도 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 감소시켰다. 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% 감소시켰다. 만성적 으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유의한 정보는 없습니다.

6) 니페디딘 : 정상인 건강한 자원에서 단회 투여에 메트포르민염산염과 니페디딘의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디딘과의 병용 투여가 혈 장 내 메트포르민염산염의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시켰다. T_{max}와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디딘은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시켰다. 메트포르민염산염은 니페디딘에 영향을 크게 미치지 않습니다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 약이나 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질입니다.

- OCT1 약제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있습니다.
- OCT1 유도제(리탐피딘 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있습니다.
- OCT2 약제제(시메티딘, 툴루트라메타드, 나눈라빈, 트리메토프림, 빈데라핀, 아사부코롤 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있습니다.
- OCT2, OCT1 동시 유도제(크리조나신, 툴라파람)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있습니다.

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장에 질환 의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민 의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민 의 용량 조절을 고려 할 수 있습니다.

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

8) 기타 : 건강한 자처자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동태학적 성 질들 서로 영향을 받지 않습니다. 메트포르민염산염이 혈청 단백질과 결합하는 것은 푸로세미드, 혈당 강하제와 광범위하게 결합하는 설폰닐우레아제와 비교해 때, 살리실산, 살린아미드, 클로람페니콜과 프로베나시드와 같이 단백질과 다양 결합하는 약물과는 상호작용이 없습니다.

7. 일부 및 수유에 대한 투여

1) 일부에 대한 투여

이 약물은 모든 각 성분에 대해 일부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았습니다. 동물 생식독성 실험으로 사람에서의 반응을 예측할 수 있습니다. 따라서 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.

테넨리글립틴

일부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 일부에서의 사용은 권장되지 않습니다. 이 약은 동물실험(랫드)에서 태아로 이행하는 것이 관찰되었습니다.

메트포르민염산염

메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 젓트 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었습니다. 이는 각각 젓트 및 토끼에서 체표면적 비 고도로 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6배의 노출을 나타냅니다. 대에서 물질 농도 측속으로 메트포르민에 대한 부부 적 태반 통과를 확인하였습니다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약 복합제에서 수유 중인 동물에게 수행한 시험은 없습니다. 테넨리글립틴 또는 메트포르민이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으며, 동물실험(랫드)에서 수유중으로 분비되는 것으로 보고되었습니다. 메트포르민은 모유로 분비되며 메트포르민에 대한 신생아/유아에서의 임상반 응은 보고되지 않았습니다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않습니다. 수유의 유익성, 수유부에 대 한 약물의 중요성 및 유아에서 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 투여를 중단할 것인지 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다 (임상경험 없음).

9. 고령자에 대한 투여

메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에게서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

테넨리글립틴

국내 및 해외에서 실시한 임상시험에서 과량투여 한 증례는 없었습니다. 임상시험에서 사용한 테넨리글립틴의 최고용량은 단회 투여의 경우 건강한 성인에 투여한 320mg이고, 반복 투여의 경우는 건강한 성인에 투여한 1일 1회 80mg 7일간 투여됩니다. 이들 투여량으로 중대한 이상반응 이 투여중지에 이른 이상반응은 확인되지 않았습니다.

과량투여 시에는 일반적인 대증조치(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)을 하며, 환 자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.

말기 신부전 환자에서, 투여된 테넨리글립틴 용량의 15.6%는 혈액 투석 시에 제거되었습니다.

메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 이 약은 양호한 혈액학 적 조건에서 170mL/분에 노출되는 정소로 투석됩니다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석 은 유효할 수 있습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

12. 기타

테넨리글립틴

1) 테넨리글립틴에 대하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이시험, CHL/U 세대를 이용한 염색체 이상시험, 랫트 소해시험 및 랫트 부정기 DNA 합성시험을 실시하였습니다. 염색체 이상시험에서 세포독성의 2차적 변화로 보이는 구조 이상의 증가가 확인되었습니다. 그밖의 시험에서는 이상 변이를 일으키지 않아 유전독성의 위험성은 없는 것으로 보입니다.

2) 젓트 및 마우스를 이용한 발암성을 평가한 결과, 최대 내약량으로 생쥐되는 투여량(젓트 수컷 : 75mg/kg/day, 젓트 암컷 100mg/kg/day, 마우스: 600mg/kg/day)에서도 발암성은 확인되지 않았습니다. 젓트 및 마우스에서 평가된 최고 용량은 사람에게 40mg/day를 투여했을 때 에 비해 69배 및 118배 이상의 노출을 나타냅니다. 비종양성 병변에 대한 무독성량은 젓트 및 마우스 각각 10mg/kg/day 및 60mg/kg/day 이었습니다(사람 1일 40mg 투여 시의 약 4배 노출량 해당).

3) 젓트를 이용한 실시한 생식독성시험에서 암수의 수태능 및 생식능에 대한 무독성량은 각각 70mg/kg/day 및 100mg/kg/day으로, 인체에 40mg/day 투여 비해 11~45배의 노출량입니다. 젓트 및 토끼를 이용해 실시한 태태자 발생 독성시험에서는 두 종 모두에서 최기형성을 나 타내는 소견이 확인되지 않았으며 발생 독성에 대한 무독성량은 모두 30mg/kg/day로, 인체에 40mg/day 투여 대비 약 11배 및 16배의 노출량입니다. 젓트를 이용해 실시한 출생전후 발생 및 모체 기능에 관한 시험에서 무독성량은 30mg/kg/day로, 인체에 40mg/day 투여 대 비 약 11배의 노출량입니다.

4) 와극 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 테넨리글립틴 160mg을 1일 1회 4일간 반복 투여한 경향이 있습니다. 이 때 개연별로 위약-보 장된 평균 QTc 간격 연장이 최대 9.3msec(90% CI 상한 13.0msec)까지 관찰 되었습니다. 사람에서 1일 160mg을 초과하여 투여한 경 향은 없습니다.

메트포르민염산염

1) 메트포르민은 처치 또는 2차적으로 재생성되는 약물이거나 탐나제로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않습니다.

2) 장기간 발암시험이 젓트용량 104주 재생성되는 암수(오랫 주) 지속하여 마우스(오랫 주) 지속하여 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되 었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배입니다. 암 수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성 의 증가는 없었습니다. 유사하게 수컷 젓트에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었습니다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 젓트 에서 양성 간질성 지방 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다.

복귀돌연변이시험(S. typhimurim),유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소해 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증가는 없었습니다.

암 수 젓트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영 향을 받지 않았습니다.

13. 전문기를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 디펩티다밀레티다제-(4-DPP-4) 저해제와 메트포르민의 복합제입니다.

2) 약동학적 정보

가. 복용법

시험약 테넨리글렐서방정20/1000밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과 대조약 테넨리아염서방정20/1000밀리그램(한한독)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 테넨리글립틴과 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

(테넨리글립틴)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	테넨리아염서방정20/1000밀리그램 (한한독)	1730±295	204.1±50.6	0.67 (0.67~3.00)	19.66 ±5.43
시험약	테넨리글렐서방정20/1000밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	1740±249	188.0±31.7	1.00 (0.67~4.00)	19.67 ±6.17
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9743 ~ 1.0468	log 0.8681 ~ 1.0024	—	—

(AUC, C_{max}, t_{1/2}:평균값 ± 표준편차, T_{max}:중앙값(범위), n = 30)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

(메트포민)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	테넨리아염서방정20/1000밀리그램 (한한독)	9.05±2.82	1.375±0.392	4.00 (2.00~6.00)	4.25 ±0.73
시험약	테넨리글렐서방정20/1000밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	10.01±3.32	1.495±0.500	4.00 (2.50~5.00)	4.01 ±0.59
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0273 ~ 1.1797	log 0.9803 ~ 1.1739	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}:평균값 ± 표준편차, T_{max}:중앙값(범위), n = 30)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 식후시험

시험약 테넨리글렐서방정20/1000밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과 대조약 테넨리아염서방정20/1000밀리그램(한한독)을 2×2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 단회 경구투여하여 31명의 혈중 테넨리글립틴과 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

(테넨리글립틴)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	테넨리아염서방정20/1000밀리그램 (한한독)	1702±332	185.8±37.2	1.25 (0.50~4.00)	17.48 ±4.78
시험약	테넨리글렐서방정20/1000밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	1747±370	189.4±47.5	1.50 (0.50~6.00)	18.32 ±4.28
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9800 ~ 1.0618	log 0.9445 ~ 1.0674	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}:평균값 ± 표준편차, T_{max}:중앙값(범위), n = 31)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기