# 생물의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2014.12.18.</td><td>접수번호</td><td>20140222254</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">동등생물의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국릴리(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">베이사글라퀵펜100단위/밀리리터(인슐린글라진, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인슐린글라진</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사<br>함량 : 1 프리필드펜(1 밀리리터) 중 인슐린글라진 100유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.11.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 - Basaglar - 2014.08.18.(Tentative approval)<br>유럽 - Abasaglar - 2014.09.09</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>허가담당자</td><td>박혜원, 정지원, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과<br>첨단바이오제품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은, 정지원, 박윤주<br>(기시) 박혜원, 정지원, 박윤주<br>김병철, 엄준호, 서수경</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김진수, 정재호, 신준수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 성인, 청소년 및 2세 이상의 소아에서 당뇨병의 치료 |

○ 용법·용량

1. 용량

이 약은 인슐린 아날로그로 인슐린 글라진을 함유하며, 작용 지속 기간이 길다. 이 약은 1일 1회 하루 중 언제라도 투여할 수 있지만, 매일 같은 시간에 투여해야 한다.

이 약의 용법(용량 및 투여 시간)은 개별적으로 조정해야 한다. 제 2형 당뇨병 환자에서, 이 약은 경구 활성 혈당 강하제와 함께 투여할 수도 있다.

이 약의 역가는 단위(unit)로 나타낸다. 이러한 단위는 인슐린 글라진에 특이적인 것으로, IU 또는 다른 인슐린 아날로그의 역가를 나타낼 때 사용하는 단위와 같지 않다.(사용상의 주의사항 10.기타. 1) 약리학적 특성 가) 약력학적 특성 항 참조).

1) 특수 모집단

가) 노인(≥65세)

노인의 경우, 신기능이 점점 약화되면서 인슐린 요구가 서서히 감소할 수 있다.

나) 신기능 장애 환자

신 장애 환자에서, 인슐린 대사의 감소에 의해 인슐린 요구가 줄어들 수 있다.

다) 간기능 장애 환자

간기능 장애 환자에서, 당 신생 능력 감소 및 인슐린 대사 감소로 인해 인슐린 요구가 줄어들 수 있다.

2) 소아

인슐린 글라진의 안전성 및 유효성은 청소년 및 2세 이상의 소아에서 확립되었다. 현재 확보된 자료는 사용상의 주의사항 3. 약물유해반응, 10.기타. 1) 약리학적 특성 가) 약력학적 특성, 나) 약동학적 특성 항에 나와 있다.

인슐린 글라진의 안전성 및 유효성은 2세 미만의 소아에서는 확립되지 않았다. 이에 대한 자료가 없다.

3) 다른 인슐린에서 이 약으로의 변경

중간 또는 지속형 인슐린 요법에서 이 약 요법으로 변경할 때, 기저 인슐린 용량의 변경이 요구될 수 있으며, 병용 혈당 강하제를 조절해야 할 수도 있다(추가 속효성 인슐린 또는 속효성 인슐린 아날로그의 용량 및 시간 또는 경구 혈당 강하제의 용량).

야간 및 이른 아침 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 1일 2회 NPH 인슐린의 기저 인슐린 요법에서 1일 1회 이 약 요법으로 변경하는 환자들은 투여 시작 후 수 주간 그들의 기저 인슐린 1일 용량을 20-30 % 줄여야 한다.

투여 시작 후 처음 수 주간, 이러한 감소는 적어도 부분적으로 식사 인슐린 증가로 보상되어야 한다. 이 기간 후, 요법은 개별적으로 조절한다.

다른 인슐린 아날로그에서와 마찬가지로, 인체 인슐린에 대한 항체로 인해, 높은 인슐린 용량을 사용하는 환자들은 이 약으로 개선된 인슐린 반응을 나타낼 수도 있다.

약물 요법의 변경 중 및 이후 처음 수 주간 면밀한 대사적 모니터링이 권장된다. 개선된 대사 조절 및 이로 인한 인슐린 민감도의 증가로, 용량의 추가적인 조절이 필요할 수도 있다. 예를 들어, 환자의 체중 또는 생활 습관이 바뀌거나, 인슐린 투여 시간이 바뀌거나, 기타 저혈당 또는 고혈당을 일으킬 가능성을 증가시키는 상황이 발생하는 경우에도 용량 조절이 필요할 수 있다. (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참조).

2. 투여 방법

이 약은 피하 투여한다.

이 약은 정맥으로 투여해서는 안 된다. 인슐린 글라진의 작용 기간 연장은 피하 조직으로의 주사에 의존적이다. 정상 피하 용량을 정맥 투여할 경우, 중증의 저혈당을 일으킬 수 있다.

인슐린 글라진의 복부, 삼각근, 또는 대퇴 투여 후, 혈청 인슐린 또는 포도당 수준의 임상적으로 관련된 차이는 없다. 주사할 때마다 해당 부위 내에서 주사 위치를 바꿔가며 투여해야 한다.

이 약은 다른 인슐린과 혼합하거나 희석해서는 안 된다. 혼합 또는 희석은 시간/작용 프로파일을 변화시킬 수 있으며, 혼합은 침전을 일으킬 수 있다.

자세한 사항은 사용상의 주의사항 8.적용상의 주의 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 란투스(인슐린 글라진)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 과민 반응

이 약 또는 이 약을 구성하는 다른 성분에 대한 과민증이 있는 환자

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 저혈당 발생 시간은 사용되는 인슐린의 작용 프로파일에 따라 다르며, 따라서, 투여법이 변경되면 변할 수 있다. 인슐린 글라진으로 보다 지속적인 기저 인슐린이 공급되므로, 야간 저혈당은 더 적고, 이른 아침 저혈당은 더 많을 것으로 예상할 수 있다.
2) 유의한 관상 동맥 또는 뇌에 공급하는 혈관의 협착증이 있는 환자(저혈당의 심장 또는 뇌 합병증의 위험) 뿐 아니라, 증식성 망막병증 환자(특히, 광 응고법으로 치료되지 않는 경우)(저혈당 후 일시적 흑암시의 위험)와 같이, 저혈당 에피소드가 특히 임상적으로 유의할 수 있는 환자들에게 특별히 주의해야 하며, 집중적인 혈당 모니터링이 권장된다.
3) 환자들은 저혈당의 경고 증상이 줄어드는 상황을 잘 알아두어야 한다. 저혈당의 경고 증상은 변할 수 있으며, 특정한 위험 군에서는 덜 뚜렷하거나, 없을 수도 있다. 이러한 환자들에는 다음 환자들이 포함 된다:
- 혈당 조절이 명백하게 개선된 환자
- 저혈당이 단계적으로 전개된 환자
- 노인
- 자율 신경장애가 있는 환자
- 당뇨 유병 기간이 긴 환자
- 정신병이 있는 환자
- 특정의 기타 의약품을 동시에 투여하는 환자(사용상의 주의사항 5.상호작용 항 참조)

이러한 상황에 있는 환자들은 저혈당을 인식하기 전, 중증의 저혈당으로 이어질 수도 있다(또한, 의식 소실 가능성도 있다).
4) 피하 인슐린 글라진의 연장된 효과는 저혈당으로부터의 회복을 지연시킬 수도 있다.
5) 당화 혈색소 수치가 정상이거나 감소한 경우, 재발성의 인식되지 않은(특히 야간) 저혈당 에피소드의 가능성이 고려되어야 한다.
6) 환자가 용량 및 식이 요법을 지키고, 정확한 인슐린을 투여하며, 저혈당 증상을 인식하는 것은 저혈당의 위험을 줄이는데 필수적이다. 저혈당에 대한 가능성을 증가시키는 인자는 특별히 면밀한 모니터링을 요하며, 이로 인해 용량 조절이 필요할 수 있다. 이러한 인자는 다음을 포함 한다:
    - 주사 부위 변경
    - 개선된 인슐린 감수성(예. 스트레스 인자의 제거에 의해)
    - 일상적이지 않은, 증가된 또는 장시간의 신체 활동
    - 병발 질병(예. 구토, 설사)
    - 부적절한 음식 섭취

- 식사를 건너뛰는 것
- 알코올 섭취
- 특정의 비대상 내분비 이상(예. 갑상선 기능 저하증 및 뇌하수체 전엽 또는 부신피질 부전),
- 특정의 기타 약물 병용 사용.

7) 병발 질환: 병발 질환은 집중적인 대사 모니터링을 요한다. 많은 경우, 케톤에 대한 소변 검사가 필요하며, 종종 인슐린 용량 조절이 필요하다. 인슐린 요구가 증가하는 경우도 있다. 제 1형 당뇨병 환자들은 음식을 소량만 섭취할 수 있거나, 전혀 섭취하지 못하거나 구토 등을 하더라도, 적어도 소량의 탄수화물은 정기적으로 계속해서 섭취해야 하며, 인슐린 투여를 완전히 잊어서는 안 된다.
8) 일반적으로 저혈당증은 즉각적인 탄수화물의 섭취에 의해 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20g 정도의 당을 항상 휴대해야 한다.

**3. 약물유해반응**

1) 안전성 프로파일 요약

저혈당은 일반적으로 인슐린 요법에서 가장 흔하게 나타나는 이상반응으로, 인슐린 요구와 관련하여, 인슐린 용량이 너무 높은 경우에 발생할 수 있다. 심한 저혈당증세가 반복적으로 나타나면 신경계에 손상을 입힐 수 있으며, 지속적이고 심각한 저혈당은 생명을 위협할 수 있다.

2) 이상 반응의 표 목록

임상 시험에서 다음 관련 이상반응들은 신체 계통 기관별로, MedDRA 선호 용어로 빈도가 높은 순으로 아래에 기재하였다(매우 흔함: ≥1/10; 흔함: ≥ 1/100 ~ <1/10; 흔하지 않음: ≥1/1,000 ~ <1/100; 드물게 발생: ≥1/10,000 ~ <1/1,000; 매우 드물게 발생: <1/10,000).

각 빈도 분류 내에서, 이상반응은 중대성이 높은 순으로 제시하였다.

| MedDRA 신체 계통 기관 분류 | 매우 흔함 | 흔함 | 흔하지 않음 | 드물게 발생 | 매우 드물게 발생 |
|---|---|---|---|---|---|
| **면역계 이상** | | | | | |
| 알러지 반응 | | | | X | |
| **대사 및 영양 이상** | | | | | |
| 저혈당 | X | | | | |
| **신경계 이상** | | | | | |
| 미각 이상 | | | | | X |
| **눈의 이상** | | | | | |
| 시력 손상 | | | | X | |
| 망막병증 | | | | X | |
| **피부 및 피하 조직 이상** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 지방비후증 | | X | | | |
| 지방조직 위축증 | | | X | | |
| **근골격계 및 결합 조직 이상** | | | | | |
| 근육통 | | | | | X |
| **전신 이상 및 투여 부위 이상** | | | | | |
| 주사부위 반응 | | X | | | |
| 부종 | | | | X | |

3) 특정 이상반응에 대한 설명

가) 대사 및 영양 이상

중증의 저혈당 발작, 특히, 재발성인 경우는 신경학적 손상을 일으킬 수 있다. 지연된 또는 중증의 저혈당 에피소드는 생명을 위협할 수도 있다. 많은 환자들에서, 신경당결핍의 징후 및 증상을 나타내기 전, 아드레날린성 역 조절(adrenergic counter-regulation)의 징후를 나타내게 된다. 일반적으로, 혈당 감소가 더 크고 더 신속할수록, 역 조절의 현상 및 그 증상은 더 명백해진다.

나) 면역계 이상

인슐린에 대한 즉각적 알러지 반응은 드물게 나타난다. 인슐린(인슐린 글라진 포함) 또는 부형제에 대한 이러한 반응들은 예를 들어, 전신 피부 반응, 맥관부종, 기관지 연축, 저혈압 및 쇼크와 관련이 있으며, 생명을 위협할 수도 있다.

인슐린 투여로 인슐린 항체가 생길 수도 있다. 임상 시험에서, NPH 인슐린 및 인슐린 글라진 투여군 모두에서, 휴먼 인슐린 및 인슐린 글라진과 교차 반응하는 항체들이 동일한 빈도로 관찰되었다. 드물게, 이러한 인슐린 항체가 존재하면, 고혈당 또는 저혈당의 경향을 조절하기 위해, 인슐린 용량의 조절을 필요로 할 수 있다.

다) 눈의 이상

혈당 조절의 명백한 변화는 수정체의 팽창 지수 및 굴절 지수의 일시적 변화로 인해, 일시적 시각 손상을 일으킬 수 있다.

장기간 개선된 혈당 조절은 당뇨병성 망막병증의 진행 위험을 감소시킨다. 하지만, 혈당 조절의 갑작스러운 개선을 나타내는 인슐린 요법을 강화하게 되면 당뇨병성 망막 병증의 일시적 악화를 나타낼 수 있다. 증식성 망막병증 환자에서, 특히 광응고법으로 치료하지 않는 경우, 중증의 저혈당 에피소드로 일시적인 시각결여(흑내장: amaurosis)를 나타낼 수도 있다.

라) 피부 및 피하 조직 이상

모든 인슐린 요법에서 그러하듯이, 주사 위치에 지방 조직 위축증이 나타날 수 있고, 이는 국소 인슐린 흡수를 지연시킬 수 있다. 해당 주사 부위 내에서 주사 위치를 계속해서 바꿔줌으로써 이러한 반응을 줄이거나 예방하는데 도움이 될 수 있다.

마) 전신 이상 및 투여 부위 이상

주사 부위 반응은 발적, 통증, 가려움, 두드러기, 부종, 또는 염증을 포함한다. 주사 부위에서 인슐린에 대한 대부분의 경미한 반응들은 일반적으로 수일 내지 수 주 내에 소실된다.

4) 드물게, 인슐린은 특히 이전의 불량한 대사 조절이 강화된 인슐린 요법에 의해 개선된 경우, 나트륨 저류 및 부종을 일으킬 수 있다.

**4. 일반적 주의**

1) 이 약은 당뇨병성 케톤산증 환자에게 투여해서는 안 된다. 이러한 경우에는 속효성 인슐린의 정맥 투여가 권장된다.
2) 일반적으로 환자들은 혈당측정, 적절한 주입 기술, 저혈당증과 고혈당증에 대한 관리 등을 포함한 자가관리 절차에 대해 교육받아야 한다. 또한 부적절한 인슐린 투여나 부주의한 인슐린 용량의 증가, 불규칙한 식사, 식사를 거르는 등의 특별한 상황에 대처할 수 있도록 교육을 받아야 한다.
3) 혈당 조절이 충분하지 못하거나, 고혈당 또는 저혈당 에피소드를 나타낼 경향이 있으면, 용량 조절을 고려하기 전, 환자의 처방 치료 요법, 주사 위치 및 적절한 주사 기술에 대한 준수 및 기타 모든 관련된 인자들을 검토해야 한다.
4) 환자에게 다른 유형 또는 상표의 인슐린으로 변경할 때는 엄격한 의학적 감독 하에 실시해야 한다. 함량, 상표(제조자), 유형(속효성, NPH, lente, 지속형 등), 기원(동물, 인체, 휴먼 인슐린 아날로그) 및/또는 제조 방법이 변경되면, 용량을 변경해야 할 수도 있다.
5) 인슐린 투여로 인슐린 항체가 형성될 수도 있다. 드물게, 이러한 인슐린 항체가 존재하게 되면, 고혈당 또는 저혈당에 대한 경향을 조정하기 위해 인슐린 용량의 조절이 필요할 수도 있다.(사용상의 주의사항 3.약물유해반응 항 참조)
6) 운전 능력 및 기계 사용능력에 대한 영향

환자의 집중 및 반응 능력은 저혈당 또는 고혈당으로 인해 또는 예를 들어, 시력 손상의 결과로 인해 손상될 수 있다. 이는 이러한 능력이 특히 중요한 상황에서 위험할 수 있다(예. 운전하거나, 기계를 작동하는 등).

환자들은 운전 중, 저혈당을 피하기 위해 주의하도록 지도를 받아야 한다. 이는 저혈당의 경고 증상을 알아차리는 능력이 줄어들었거나, 없는 환자들 또는 자주 저혈당 에피소드를 나타내는 환자들에게 특히 중요하다. 이러한 경우에 운전을 하거나 기계를 작동해도 될 것인지 잘 판단해야 한다.

**5. 상호작용**

1) 이 약과 피오글리타존의 병용

피오글리타존을 인슐린과 병용 사용하였을 때, 특히 심부전의 발생 위험 인자가 있는 환자들에게서 심 부전의 증례들이 보고되어 왔다. 피오글리타존과 이 약의 병용 사용을 고려하는 경우 이를 염두에 두어야 한다. 병용 사용하는 경우, 환자에게 심부전의 징후 및 증상, 체중 증가 및 부종이 나타나지 않

는지 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되는 경우, 피오글리타존을 중단해야 한다.

2) 다른 약과의 상호작용 및 기타 상호작용의 형태

많은 성분들이 당 대사에 영향을 미치며, 인슐린 글라진의 용량 조절을 필요로 할 수 있다.

혈당 감소 작용을 강화시키고, 저혈당에 대한 감수성을 증가시키는 성분들에는 경구 혈당 강하제, 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme [ACE]) 저해제, 디소피라미드(disopyramide), 피브레이트(fibrates), 플루옥세틴(fluoxetine), monoamine oxidase (MAO) 저해제, 펜톡시필린(pentoxifylline), 프로폭시펜(propoxyphene), 살리실산(salicylates), 소마토스타틴유사체(somatostatin analogues) 및 설폰아미드계(sulphonamide) 항생제가 있다.

혈당 감소 작용을 감소시킬 수 있는 성분들에는 코르티코스테로이드제(corticosteroids), 다나졸(danazol), 디아족사이드(diazoxide), 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드(isoniazid), 에스트로젠, 프로게스토젠(progestogens), 페노티아진 유도체(phenothiazine derivatives), 소마트로핀, 교감신경 흥분제(예. 에피네프린[아드레날린], 살부타몰, 테르부탈린), 갑상선 호르몬, 비정형 항정신병 약물(예,클로자핀 및 올란자핀) 및 단백분해효소 저해제가 있다.

베타-차단제, clonidine, lithium 염 또는 알코올은 인슐린의 혈당 감소 작용을 강화시키거나 약화시킬 수 있다. Pentamidine은 저혈당을 일으킬 수 있으며, 이는 이후 가끔 고혈당으로 이어지기도 한다.

또한, 베타 차단제, clonidine, guanethidine 및 reserpine과 같은 교감신경 차단제의 영향 하에, 아드레날린성 역 조절의 징후가 감소하거나 없어질 수도 있다.

**6. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여**

1) 임부에 대한 투여

인슐린 글라진의 경우, 대조 임상 시험에서 노출된 임신에 대한 임상 자료가 없다. 임신한 여성에 대한 많은 양의 자료들은(1,000건 이상의 임신 결과), 인슐린 글라진이 임신에 대해 특별히 유해한 영향을 나타내지 않으며, 인슐린 글라진이 특이적인 기형이나 태아/신생아 독성을 나타내지 않는다는 것을 보여준다.

동물 자료에서 생식 독성은 나타나지 않는다.

필요한 경우, 임신 중 이 약의 사용을 고려할 수 있다.

고혈당과 관련된 유해한 결과를 막기 위해, 임신 기간 중 우수한 대사 조절을 유지하는 것이 기존의 당뇨 또는 임신성 당뇨 환자에게 필수적이다. 인슐린 요구는 임신 초기에 감소할 수 있으며, 일반적으로 임신 중기와 후기에 증가한다. 분만 직후, 인슐린 요구는 급속히 감소한다(저혈당 위험 증가). 혈

당 조절을 신중히 모니터링 하는 것이 필수적이다.

2) 수유부에 대한 투여
수유부는 인슐린 용량 및 식이를 조절해야 할 수도 있다.

3) 수태능
동물 시험 결과, 수태력과 관련된 직접적인 유해한 영향은 없다.

4) 소아에 대한 투여
일반적으로, 소아 및 청소년에 대한(18세 이하) 안전성 프로파일은 성인에 대한 안전성 프로파일과 유사하다. 시판 후 조사에서 받은 이상반응 보고서는 소아 및 청소년(18세 이하)에서 성인에 비해 상대적으로 더 흔한 주사 부위 반응(주사 부위 통증, 주사 부위 반응) 및 피부 반응(발진, 두드러기)을 포함하였다. 2세 미만의 소아에 대한 임상 시험 안전성 자료는 없다.

**7. 과량투여시의 처치**

1) 증상
인슐린 과량 투여는 중증의, 때로는 장기적이고 생명을 위협하는 저혈당으로 이어질 수도 있다.

2) 처치
경도의 저혈당 에피소드는 일반적으로 경구 탄수화물로 치료될 수 있다. 의약품의 용량, 식사 패턴, 또는 신체 활동의 조절이 필요할 수 있다.
혼수상태, 발작 또는 신경학적 손상의 보다 중증의 에피소드는 근육/피하 글루카곤 또는 농축 정맥 포도당으로 치료될 수 있다. 겉으로 보기에 임상적 회복을 나타낸 후에도 저혈당이 발생할 수 있으므로, 지속적인 탄수화물 섭취 및 관찰이 필요할 수 있다.

**8. 적용상의 주의**

1) 다른 인슐린 또는 의약품과 혼합해서는 안 되며, 희석해서도 안 된다. 혼합 또는 희석은 이 약의 시간/작용 프로파일을 변화시킬 수 있고, 혼합은 침전을 일으킬 수 있다.
2) 사용하기 전 카트리지를 검사한다. 용액이 투명하고, 무색이며, 고형 입자가 보이지 않으며, 물과 같은 점도 상태일 경우에만 사용해야 한다.
3) 다른 인슐린과 혼합하거나 희석해서는 안 된다. 혼합 또는 희석은 이 약의 시간/작용 프로파일을 변화시킬 수 있고, 혼합은 침전을 일으킬 수 있다.
4) 빈 펜은 재사용해서는 안 되며, 적절히 폐기해야 한다.
5) 질병의 전염 가능성을 막기 위해, 각 펜은 한 환자에게만 사용해야 한다.
6) 인슐린 글라진과 다른 인슐린간 투약 실수를 피하기 위해, 매 주사 전 인슐린 라벨을 항상 확인한다.(아래 7) 투약 실수 항 참조)
7) 투약 실수: 투약 실수는 인슐린 글라진 보다는 다른 인슐린들, 특히 속효성 인슐린을 실수로 투여한 경우에 보고되어 왔다. 이 약과 다른 인슐린 간에 투약

실수를 피하기 위해, 매 주사 전 인슐린 라벨을 항상 확인해야 한다.
8) 이 펜을 사용하기 전 환자들은 포장 설명서에 포함된 사용 지침을 신중히 읽어보아야 한다.

**9. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 2°C 내지 8°C에 냉장 보관해야 한다. 냉동하지 않는다. 냉동칸 또는 냉동제 포장 옆에 보관하지 않는다.
3) 이 약은 30°C까지의 온도에서 직접적인 열 또는 작사광선을 피하여 최대 28일간 보관할 수 있다. 사용 중인 펜을 냉장고에 보관해서는 안 된다.
4) 사용 기간 동안 펜 뚜껑은 차광을 위해, 매번 주사 후 펜 뒤에 장착시켜두어야 한다.
5) 차광을 위해 카트리지는 외부 상자에 보관한다.

**10. 기타**

1) 대조약과의 동등성
이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 시험대상자와 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상약리시험(인슐린 클램프시험) 결과 혈중농도 곡선하면적(AUC) 및 최대 혈청농도($C_{max}$) 등 약동한 평가변수와 당주입속도의 곡선하면적과 혈중당농도 등 약력학 평가변수 모두 대조약과 동등하게 나타났다. 535명의 1형 당뇨병 환자와 756명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 안전성 유효성 시험에서도 대조약과 유의하게 유사함을 보였다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 냉장(2~8℃)보관, 밀봉용기, 차광보관
사용기간 : 제조일로부터 24개월

## 1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항 제2호나목에 따른 재심사 4년 부여
- 재심사기간 : 2015.11.25 ~ 2019.11.24(4년)

○ **(기타_허가특허)** 「약사법」 제50조의2 내지 제50조의6 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제62조의2 내지 제62조의6에 따른 허가조건 부관
- 이 의약품은 등재의약품 '란투스주(인슐린글라진, 유전자재조합)'에 관한 특허

번호 제0158197호의 특허 존속기간 만료 후 판매할 것

- 의약품은 등재의약품 '란투스주(인슐린글라진, 유전자재조합)'에 관한 특허번호 제1040029호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임
- 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음
- 또한 쟁송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결이 있는 경우 그 사실을 지체 없이 우리처에 통보할 것

**1.4 개량생물의약품 지정 여부** (해당하는 경우)

○ 해당 없음

**1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과** (해당하는 경우)

○ 해당 없음

**1.6 사전검토** (해당하는 경우)

○ 해당 없음

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 8. 동등생물의약품(유전자재조합의약품)

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | | 나 | | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | △ | △ | △ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○ | × | × | × | × | ○ | × | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 '란투스주솔로스타(인슐린글라진, 유전자재조합)'을 대조약으로 하는 동등생물의약품임. 유럽에서 개발되어 허가 받은 품목으로 유럽 대조약과의 품질, 비임상 및 임상적 비교동등성을 확인하였으며, 유럽에서 구매한 대조약이 국내에서 판매되고 있는 대조약을 대표할 수 있음을 입증하기 위하여 품질 동등성자료를 추가로 제출함. 대조약과의 품질 및 비임상·임상적 비교동등성 검토 결과 타당성이 인정되며, 대조약인 '란투스주카트리지'의 허가받은 모든 효능·효과에 대한 재심사가 종료되어 대조약의 허가받은 모든 적응증(효능·효과)에 대한 외삽이 인정됨.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 당뇨병치료제, 지속형 인슐린유사체(long-acting insulin analogue)
- 란투스주솔로스타(인슐린글라진)의 동등생물의약품

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 코드명(LY2963016)은 ㈜사노피-아벤티스코리아의 란투스주솔로스타를 대조약으로 개발한 동등생물의약품임. 다국가 등록을 목적으로 개발되었으며 국내 대조약과 유럽 대조약 및 미국 대조약 간의 품질동등성을 근거로 품질, 비임상 및 임상시험의 동등성 평가 전반에 걸쳐 유럽 대조약을 주로 사용하였음.

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인슐린글라진
- 일반명 : 인슐린글라진

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| □pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인<br>■기타(성상, 순도, 미생물한도, 함량) |

.

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 글리세린, m-크레솔, 산화아연, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액 <해당 없음><br>□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인<br>□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제<br>■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(순도, 함량) |

### 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 일차 및 고차구조, 물리화학적 성질 및 주 기작(mechanism of action)을 보여주는 생물활성 등 인슐린글라진의 주요 특징적 항목은 대조약과 동등함
- 단 가속 및 가혹조건(온도 및 Chemical 분해 등)에서의 분해특성의 차이 등으로 residual uncertainty는 존재함
- 란투스에 비해 (비)임상시험에서 동등성 기준에 모두 적합했고 차이를 보이지 않아 전체적인 자료(totality of evidence)를 고려 시 동등하다고 판단됨

| | 대조약과의 비교동등성 평가 : 사용한 분석법 |
|---|---|
| 구조 | N-말단 변형체, C-말단 변형체, 디설피드 결합, 펩타이드 지도, 아미노산 서열, 분자량, CD, NMR, SLS&DLS, |
| 물리화학적 성질 | IEF, SEC, RP-HPLC, CEX |
| 생물학적 활성 | Cell-based reporter gene assay, Insulin & IGF-1 receptor binding affinity, IR Autophosphorylation, Metabolic de novo lipogenesis activity, Mitogenic potential |
| 분해 특성 | Temperature, Chemical, pH, Light, Oxygen, Freeze-thaw cycling |

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치 및 공정 밸리데이션 3배치 이상의 장기보존시험자료를 토대로, -10℃에서 제조일로부터 30개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치 및 공정 밸리데이션 3배치 이상의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여독성시험 : 대조약과의 비교동등성 입증을 위한 용량 및 기간을 설정하였으며, 독성동태시험을 포함하여 실시

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 반복투여 독성시험 | 랫드 | 피하 | 4주 | 0, 0.3, 1, 2(3) mg/kg (미국 대조약) |
| 반복투여 독성시험 | 랫드 | 피하 | 4주 | 0, 0.3, 1, 2 mg/kg (유럽 대조약) |

### 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- GLP를 준수하여 수행되었으며, 반복투여독성시험의 NOAEL은 0.3mg/kg임. 대조약과의 비교동등성을 확인하였으며 특이사항 없음
  - 약리기전에 따른 저혈당이 주요 독성으로 관찰되었으며, 시험군과 대조군간의 차이는 관찰되지 않음
  - 미국 대조약 비교 반복투여 독성시험에서의 고용량군은 3mg/kg 용량 투여 시 중증 저혈당증 발생 및 사망개체 증가에 따라 15일부터 최대 용량을 2mg/kg로 투여

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 인슐린글라진의 주요 작용 기전은 인슐린 수용체 등에 결합하여 신호전달을 통해 혈당 조절에 관여함.
- 인슐린글라진(LY2963016))의 약력학적 효과는 *in vitro* 결합 및 활성시험을 통해 대조약인 란투스와 비교동등성을 확인함.

### 5.2. 효력시험

- (*in vitro*) 인슐린 수용체에 대한 결합친화력 등 생물학적 활성에서의 비교동등성 확인(비교항목은 품질 비교동등성 시험항목 중 생물학적 활성시험 항목 참조)

### 5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당 없음.

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 랫드 반복투여 독성시험의 독성동태시험 시 약동학적 비교동등성 확인

### 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- *in vitro*에서의 생물활성 비교 및 비교 약동학시험을 통해 대조약과의 비교동등성을 확인함.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 5건, 3상 2건
  - 건강인에서의 단회 투여 1상(약동학 및 약력학 비교) 시험
  - 제1형 당뇨병 환자에서의 반복 투여 1상(약동학 및 약력학 비교) 시험
  - 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 3상 시험

## 6.2. 임상약리시험

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1상 (주요 시험) | I4L-MC -ABEA | 건강인에서 LY2963016의 약동학 및 약력학을 란투스(유럽 대조약)와 비교 | 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 교차설계 | 건강한 시험대상자<br><br>80명 | 0.5 U/kg 피하투여 | 단회 투여 (4기간) | 약동학<br>1차 평가변수<br>- AUC(0-24)<br>- Cmax<br>약력학<br>- Rmax<br>- Gtot | 약동학 평가변수 분석 결과 비교동등성 기준인 80~125%를 만족함<br>- AUC(0-24) : 0.91<br>(90% CI 0.87-0.96)<br>- Cmax : 0.95<br>(90% CI 0.91-1.00)<br>약력학 평가변수 분석 결과 비교동등성 기준인 80~125%를 만족함<br>- Rmax : 0.99<br>(90% CI 0.94-1.04)<br>- Gtot : 0.95<br>(90% CI 0.91-1.00) |
| 1상 | I4L-MC -ABEI | 건강한 시험 대상자에게 단회 피하 투여 후 LY2963016의 란투스(유럽 대조약) 에 대한 상대적 생체 이용률 확인 | 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차설계 | 건강한 시험대상자<br><br>16명 | 0.5 U/kg 피하투여 | 단회 투여 (2기간) | 약동학<br>1차 평가변수<br>- AUC(0-24)<br>- Cmax | 약동학 평가변수 분석 결과 비교동등성 기준인 80~125%를 만족함<br>- AUC(0-24) : 0.94<br>(90% CI 0.83-1.06)<br>- Cmax : 0.93<br>(90% CI 0.83-1.04) |
| 1상 | I4L-MC -ABEM | 건강한 시험 대상자에 2 회 피하 투여 후 LY2963016와 란투스(유럽 대조약)의 약동학 및 약력학 비교 | 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 교차설계 | 건강한 시험대상자<br><br>24명 | 0.3 및 0.6 U/kg 피하투여 | 단회 투여 (4기간) | 약동학<br>1차 평가변수<br>- AUC(0-24)<br>- Cmax<br>약력학<br>- Rmax<br>- Gtot | 약동학 평가변수 분석 결과 두 용량군에서 비교동등성 기준인 80~125%를 모두 만족함(0.3 U/kg 결과)<br>- AUC(0-24) : 1.03<br>(90% CI 0.91-1.16)<br>- Cmax : 1.03<br>(90% CI 0.92-1.15)<br>약력학 평가변수 분석 결과 두 용량군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않음<br>(세부 결과 생략) |
| 1상 (주요 시험) | I4L-MC -ABEN | 건강한 시험 대상자에 단회 피하 투여 후 US 란투스와 EU 란투스의 약동학 비교 | | 건강한 시험대상자<br><br>40명 | 0.5 U/kg 피하투여 | 단회 투여 (4기간) | 약동학<br>1차 평가변수<br>- AUC(0-24)<br>- Cmax | 약동학 평가변수 분석 결과 비교동등성 기준인 80~125%를 만족함<br>- AUC(0-24) : 0.97<br>(90% CI 0.89-1.04)<br>- Cmax : 0.97<br>(90% CI 0.90-1.04) |
| 1상 | I4L-MC -ABEE | 제1형 당뇨병 피험자에 대한 LY2963016와 란투스(유럽 대조약)의 약력학 비교 | 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 교차설계 | 제1형 당뇨병 환자<br><br>20명 | 0.3 U/kg 피하투여 | 단회 투여 (2기간) | 약력학(탐색)<br>- Rmax<br>- Gtot | 약력학 변수의 탐색적 비교 결과 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않음(세부 결과 생략) |

## 6.3. 유효성 및 안전성

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | I4L-MC-ABEB (ELEMENT 1) (중간보고서) | 성인 제1형 당뇨병 환자에서 식사 인슐린 리스프로와 병용한 지속형 기저 인슐린 아날로그 LY2963016의 란투스®와 비교 | 무작위배정, 공개 평행군 다기관 | 성인 제1형 당뇨병 환자<br><br>536명 | 피하투여 | 총 24주 (1일 1회) | 유효성<br>- 24주째 HbA1c 변화<br><br>안전성 | 24주째 HbA1c의 변화량의 차이는 0.106%였으며(95% CI -0.005%, 0.217%), 사전에 정의된 비열등성 한계인 0.4%를 만족하였음.<br>저혈당을 포함한 시험군과 대조군의 안전성프로파일은 유사하였음 |
| 3상 | I4L-MC-ABEC (ELEMENT 2) | 성인 제2형 당뇨병 환자에서 지속형 기저 인슐린 아날로그 LY2963016의 란투스®와 비교 | 무작위배정, 이중눈가림 평행군 다기관 | 성인 제2형 당뇨병 환자<br><br>759명 | 1일 1회 피하투여 | 총 24주 (1일 1회) | 유효성<br>- 24주째 HbA1c 변화<br><br>안전성 | 24주째 HbA1c의 변화량의 차이는 0.052%였으며(95% CI -0.070%, 0.175%), 사전에 정의된 비열등성 한계인 0.4%를 만족하였음.<br>저혈당을 포함한 시험군과 대조군의 안전성프로파일은 유사하였음 |

## 6.4. 가교자료

- 해당 없음.

## 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 대조약인 란투스와 약동학적 측면에서 동등성 마진 이내에 결과값을 만족하였으며, 약력학적 측면에서도 동등성 마진 이내에 결과값은 만족하였음.
- 당뇨병 환자를 대상으로 한 1상 임상시험 및 3상 임상시험에서의 안전성 프로파일 또한 란투스과 유사하였으며 새롭게 관찰된 안전성 이슈는 없었음.
- 임상적 비교동등성을 포함하여 품질, 비임상의 비교동등성이 입증되었으며, 대조약의 재심사가 모두 완료되어 대조약의 모든 적응증에 대한 외삽이 인정 가능함.