안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 3월 20일

담당자	연구관	과 장
백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	노보노디스크제약(주)	② 문서번호	20130053207
③ 제 품 명	리조덱플렉스터치주100단위/밀리리터	④ 구분	전문의약품, 수입, 신약, 당뇨병용제(분류번호 : 396)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1밀리리터 중 인슐린데글루덱 70 U, 인슐린 아스파트30 U (숙주 : *S. cerevisiae*)		
⑥ 성 상	무색 투명한 액이 든 용량 조절이 가능한 펜 모양의 주사기		
⑦ 신청효능·효과	성인에서의 당뇨병 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 기저 인슐린 데글루덱과 속효성 식사 인슐린 아스파트로 구성된 가용성 인슐린이다. 이 약은 주된 식사와 함께 하루 한번 또는 하루 두 번 투여할 수 있다. 이 약을 하루에 한번 투여하는 환자가 가장 주된 식사와 함께 투여하는 경우에는, 필요성에 따라 투여시간을 변경할 수도 있다. 이 약을 비롯한 인슐린 유도체의 효력은 단위(U)로 표현된다. 이 약 1단위는 휴먼 인슐린 1국제단위, 인슐린 글라진 1단위, 인슐린 디터머 1단위 또는 이상성 인슐린 아스파트 1단위에 해당한다. 제2형 당뇨병 환자에서, 이 약은 단독으로 사용되거나, 다른 경구 항당뇨병 약제와 병용하거나 또는 볼루스 인슐린과 병용하여 사용될 수 있다. 제1형 당뇨병 환자에서, 이 약은 주된 식사와 함께 투여하고, 나머지 식사시에는 단시간형/속효성 인슐린을 투여한다. 이 약은 개별 환자의 필요에 따라 투여되어야 한다. 주로 공복혈당에 근거하여 용량을 조절하는 것이 권장된다. 모든 인슐린 제품과 마찬가지로, 환자의 신체 활동량 증가 및 평소의 식습관 변화 또는 동반질환이 있는 경우에는 용량조절이 필요할 수 있다. 투여 시간의 탄력성 주된 식사와 함께 투여하기만 하면 이 약의 투여시간은 탄력적으로 조절할 수 있다. 투여하는 것을 잊어버린 경우, 그 날의 다음 주된 식사와 함께 이 약을 투여하고 그 이후에는 평소 투여일정을 재개할 수 있다. 놓친 투여량을 만회하기 위해 과량의 용량을 투여해서는 안 된다. 치료시작 • 제2형 당뇨병 환자 : 권장 총 하루 시작 용량은 식사와 함께 10단위를 투여하는 것이고, 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. • 제1형 당뇨병 환자 : 이 약의 권장 시작 용량은 총 하루 인슐린 요구량의 60~70%이다. 이 약은 주된 식사와 함께 하루 한번 투여하고, 나머지 식사시에는 단시간형/속효성 인슐린을 투여해야 하며, 이후에 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. 다른 인슐린의약품으로 부터의 전환 전환하는 동안 그리고 전환 후 수 주간 면밀한 혈당 모니터링이 권장된다. 병용하는 속효성 또는 단시간형 인슐린 제품 혹은 다른 병용 항당뇨 치료제의 용량과 투여시간의 조정이 필요할 수 있다. 제2형 당뇨병 환자 : 하루 한번 기저 또는 사전혼합 인슐린 요법으로부터 전환하는 환자는 이전의 총 하루 인슐린 용량과 동일한 총 인슐린 용량만큼 하루 한번 이약으로 단위-대-단위 전환을 할 수 있다. 하루 한번을 초과한 기저 또는 사전혼합 인슐린 요법으로부터 전환하는 환자는 이전의 총 하루 인슐린 용량과 동일한 총 인슐린 용량만큼 하루 두 번 이약으로 단위-대-단위 전환을 할 수 있다. 기저/볼루스 인슐린 요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 개별 필요량에 따라 용량을 변경해야 한다. 일반적으로, 기저 인슐린의 단위와 같은 단위로 시작하게 된다. 제1형 당뇨병 환자 : 나머지 식사시에 단시간형/속효성 인슐린과 병용하여 이 약의 권장 시작 용량은 하루 총 인슐린 요구량의 60~70% 이고, 이후 개별 용량조절이 이루어져야 한다. 특수 환자군 고령 환자(65세 이상) : 이 약은 고령 환자에게 사용될 수 있다. 혈당 모니터링이 강화되어야 하고 인슐린 용량은 개별적으로 조정되어야 한다. 신장애 및 간장애 환자 : 이 약은 신장애 및 간장애 환자에게 사용될 수 있다. 혈당 모니터링이 강화되어야 하고 인슐린 용량은 개별적으로 조정되어야 한다. 소아환자군 : 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 투여방법 이 약은 피하 주사로만 사용되어야 한다. 심각한 저혈당을 야기할 수도 있기 때문에 이 약은 정맥내로 투여되어서는 안 된다. 흡수에 변화를 일으킬 수도 있기 때문에 이 약은 근육내로 투여되어서는 안 된다. 이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용되어서는 안 된다. 이 약은 복벽, 상완 또는 허벅지에 피하 주사하여 투여한다. 지방이영양증의 위험을 줄이기 위해, 주사부위는 동일 부위 내에서 위치를 바꾸어야 한다. 이 약은 노보파인 또는 노보트위스트 주사침과 함께 사용되도록 고안된 프리필드 펜(플렉스터치)에 들어있다. 프리필드펜은 1~80단위를 제공하며 1단위씩 조절 가능하다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피해 2℃~8℃ 냉장보관(30℃ 이하 실온 보관시 4주), 제조일로부터 30개월		

⑩ 기원 및 개발경위	품목허가 신청(신약)
⑪ 약리작용기전	표적 조직에서, 인슐린데글루덱과 인슐린아스파트 단량체는 인슐린 수용체와 결합하여 인슐린 수용체를 활성화시킴으로써 포도당 흡수를 촉진
⑫ 국내외 사용현황	* 국외허가현황 EMA 허가 2013.01.21.(제품명 Ryzodeg) * 관련 제품 국내허가현황 인슐린데글루덱 : 트레시바플렉스터치주 2014.03.20. 인슐린아스파트 : 노보래피드 2002.10.31.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅰ. 신약
⑭ 검토결과	적합
<참고사항> 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품임 붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

자료번호 / 구분	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)														
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	4 (다)유전독성, (라)발암성시험 : ICH S6(R1)에 의거하여 유전물질과의 결합이 예상되지 않으므로 유전독성시험 및 발암성시험 미실시																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료(항원성시험, 국소독성시험, 조직교차반응시험)
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료
   다. 흡수,분포,대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시험관 내(*in vitro*) 시험 및 인슐린 저항성 랫드 모델을 이용한 생체 내(*in vivo*) 시험에서 약리작용에 근거한 생물학적 활성을 확인하였으며, 독성 시험에서도 시험약과 관련된 약리작용 이외에 특별한 독성학적 이상 소견이 관찰되지 않음
- 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 글라진 또는 이상성 인슐린 아스파트와 비교한 모든 임상시험에서, 병용 투여하는 경구용 혈당강하제 종류에 무관하게 HbA1c에 있어서 비열등성을 나타내었으며 안전성 프로파일은 유사하였음
- 종합적으로 허가를 위해 제출한 안전성, 유효성 관련 심사자료는 적합함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 리조덱은 초기에서 말기까지의 당뇨병 환자를 대상으로 기저 인슐린의 요구를 충족시키기 위해 단독 또는 경구용 혈당강하제 및 속효성 인슐린과 병용하기 위해 개발되었음. 이 약은 주된 식사와 함께 투여하기만 하면 투여시간은 탄력적으로 조절할 수 있음

1.2. 약리작용기전

- 인슐린 아스파트는 안정적인 수용성 6량체, 인슐린 데글루덱은 안정적인 수용성 이중 6량체 형태로 존재함. 인슐린 아스파트 6량체는 피하 조직 내에 주사되는 즉시 모세혈관 안으로 빠르게 흡수되는 단량체를 형성하는 한편, 인슐린 데글루덱 이중 6량체는 다중 6량체를 형성함. 결과적으로 이로부터 인슐린 데글루덱 단량체가 혈중으로 천천히 지속적으로 흡수됨. 표적 조직에서 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트 단량체가 각각 인슐린 수용체를 활성화하여 포도당 흡수의 촉진 등 휴먼 인슐린과 동일한 세포작용을 촉진함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트는 휴먼 인슐린의 유사체로 지속성 인슐린(인슐린 데글루덱)과 속효성 인슐린(인슐린 아스파트)의 혼합물임. 두 성분 모두 혈중 흡수 후 표적세포에서 인슐린 수용체에 결합하여 휴면인슐린과 동일한 세포작용을 촉진함
- 100U/mL의 리조덱 플렉스펜터치주는 70U 농도의 인슐린 데글루덱과 30U 농도의 인슐린 아스파트를 함유하며, 1U 단위로 조정 가능한 1-80U/injection 용량범위의 사전 충전된 일회용 펜 주사기에 충전된 무색 투명한 용액임

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 및 완제의약품은 3배치 이상 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드 (Wistar)	SC	-	인슐린 데글루덱 3000, 9000, 18000, 24000 nmol/kg	O	• 사망, 임상증상 없음
반복투여 독성시험	랫드 (Wistar)	SC	28일 (1주 회복)	인슐린 데글루덱 0, 25, 150, 250 nmol/kg/day	O	• NOAEL : 250 nmol/kg/day • 주요독성반응 : 저혈당증
반복투여 독성시험	랫드 (Wistar)	SC	26주 (4주 회복)	인슐린 데글루덱 0, 20, 50, 125 nmol/kg/day	O	• NOAEL : 125 nmol/kg/day • 주요독성반응 : 저혈당증
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	SC	52주	인슐린 데글루덱 20, 65, 100 nmol/kg/day NPH 인슐린 65 nmol/kg	O	• NOAEL : 60 nmol/kg/day • 주요독성반응 : 저혈당증
반복투여 독성시험	랫드 (Wistar)	SC	13주 투여 (4주 회복)	인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 36, 71, 107 nmol/kg/day NPH 인슐린 75 nmol/kg/day	O	• NOAEL : 107 nmol/kg/day • 주요독성반응 : 저혈당증
반복투여 독성시험	개 (Beagle)	SC	28일	인슐린 데글루덱 0, 4, 8, 12 nmol/kg/day	O	• NOAEL : 12 nmol/kg/day
반복투여 독성시험	개 (Beagle)	SC	26 주 (4주 회복)	인슐린 데글루덱 0, 4, 8, 12→10→8 nmol/kg/day (group 4는 day 48 부터 10, day 108 부터 8 nmol/kg/day 투여)	O	• NOAEL : 8 nmol/kg/day • 주요독성반응 : 저혈당증
생식발생 독성시험	랫드 (Han Wistar)	SC	Male: 최소 49일 Female:최소 32일	인슐린 데글루덱 0, 20, 80, 125 nmol/kg/day NPH 인슐린 80 nmol/kg/day	O	• 수태능 및 배태자 발생에 대한 NOAEL : 125 nmol/kg/day
배·태자 독성시험	토끼 (New Zealand White)	SC	투여기간 : 14일(임신 6-19일)	인슐린 데글루덱 0, 5, 10, 20 nmol/kg/day NPH 인슐린 20 nmol/kg/day	O	• 배·태자 발생에 대한 NOAEL : 20 nmol/kg/day
배·태자 독성시험	랫드 (Wistar)	SC	투여기간 : 12일(임신 6-17일) 제왕절개 : 20일	인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 0, 29, 114, 179 nmol/kg/day NPH 인슐린 80 nmol/kg/day	O	• 모체 및 배·태자 발생에 대한 NOAEL : 179 nmol/kg/day
출생 전후 발생 시험	랫드 (Wistar)	SC	투여기간: 임신 6일 ~ 수유 20일	인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 0, 20, 80, 125 nmol/kg/day NPH 인슐린 80 nmol/kg/day	O	• 출생 전·후 발생에 대한 NOAEL : 125 nmol/kg/day
국소 독성 시험	돼지	SC	부검 전 2, 5일에 단회 피하 투여	투여 부피 : 투여 부위 당 100µl 인슐린 데글루덱 : 0, 600, 1200 nmol/mL 인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 : 960 nmol/mL NPH 인슐린 : 600 nmol/mL	O	• 인슐린 데글루덱 또는 인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트의 투여 후 관찰된 반응은 대조군 투여시와 유사
국소 독성 시험	미니피그	SC	부검 전 2, 5일에 단회 피하 투여	투여 부피 : 부여 부위 당 100 µl 인슐린 데글루덱 : 0, 600, 1200 nmol/mL	O	• 두 종류의 인슐린 데글루덱 농도 또는 투여 부피에 대한 투여 반응 차이 없음

				인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 : 0, 600(인슐린 데글루덱 420 + 인슐린 아스파트 180 nmol/mL)		
국소 내약성	토끼 (New Zealand White)	IM, IV, IA	단회 근육, 정맥, 동맥내 투여(부검 4일 전)	투여 부피 : 100 µl - 인슐린 데글루덱(100U) : 0, 600nmol/mL. - 인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 : 0, 600 nmol/mL(인슐린 데글루덱 420 + 인슐린 아스파트 180 nmol/mL) - NPH 인슐린 : 0, 600 nmol/mL 투여 부피 : 50µl - 인슐린 데글루덱(200U) : 0, 1200 nmol/mL	O	• 국소 반응은 미미하였으며 대조군 또는 NPH 인슐린 투여 시와 유사

4.2. 검토의견

- 반복투여 독성시험은 인슐린 데글루덱에 대해 랫드 및 개를 대상으로 각각 52주 및 26주까지 실시되었으며, 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트의 혼합물에 대해 랫드를 대상으로 13주까지 실시되었음
- 인슐린 데글루덱의 NOAEL은 랫드 및 개에서 각각 60 및 8 nmol/kg/day 이었으며, 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트 혼합물의 NOAEL은 107 nmol/kg/day 이었음. 두 제제 모두 주요 독성 반응은 저혈당증이었음
- 랫드를 대상으로 실시한 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트 혼합물의 생식·발생독성시험 결과 독성은 확인되지 않았음
- 돼지, 미니피그, 토끼를 대상으로 국소내약성을 평가한 결과 위약대조군과 유사한 정도의 반응이 나타남

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 인슐린 데글루덱의 사람 인슐린 수용체 및 IGF 1 수용체에 대한 친화도는 사람 인슐린 대비 각각 13~15% 및 0.4%로 확인됨
- 사람 인슐린 수용체를 과발현한 L6 myoblasts에서 인슐린 데글루덱은 사람 인슐린과 유사한 수용체 인산화 반응을 나타냄
- 사람 지방세포에서 인슐린 데글루덱은 사람 인슐린과 동일한 정도로 포도당 흡수 및 지방분해 효과를 보임
- 일차 배양 랫드 간세포에 있어서 인슐린 데글루덱은 사람 인슐린과 동일한 글리코겐 저장 촉진 효과를 나타냄
- SD 랫드 및 인슐린 저항성 Zucker 랫드에서 인슐린 데글루덱의 혈당 유지 효능은 사람 인슐린 대비 각각 65% 및 47%로 나타남

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계 : 랫드에 300mg/kg 까지 투여 시 일반행동에 미치는 영향 없음
- 심혈관계
  - 토끼(New Zealand White)에서 1000 nmol/kg까지 활동전위 파라미터에 미치는 영향 없음
  - 개(Beagle)에서 12 또는 24 nmol/kg까지 ECG를 포함하여 심혈관계 파라미터에 미치는 영향 없음
  - 랫드(SD)에서 300 nmol/kg 투여 시 저혈당증의 호흡기계 파라미터에 영향을 미치는 임상증상 나타남

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 랫드
  - 인슐린 데글루덱+인슐린 아스파트 투여 시 전신 노출도는 두 성분에 대해 용량-의존적으로 증가

  - 인슐린 데글루덱의 경우, 최대 혈중 농도는 투여 후 3시간 후에 도달하였고, 최종 반감기는 3~5시간이었음
  - 인슐린 아스파트의 경우, 최대 혈중 농도는 최초 채혈 시점인 0.5~1시간에 도달하였고 최종 반감기는 0.2~0.4시간이었음
  - 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트를 co-formulation하여 투여한 경우 각 성분의 약동학적 변화 없음
- 돼지
  - 인슐린 데글루덱의 경우, 최대 혈중 농도는 투여 후 0.3~4시간 후에 도달, 반감기는 5~12시간
  - 인슐린 아스파트의 경우 최대 혈중 농도는 0.3~0.9시간 후에 도달, 반감기는 0.4~1시간
  - 인슐린 데글루덱과 인슐린 아스파트를 co-formulation하여 투여한 경우 각 성분의 약동학적 변화 없음

5.4. 검토의견

- 인슐린 데글루덱은 *in vitro* 시험에서 사람 인슐린과 유사한 인슐린 수용체 인산화 효과를 나타내었으며, 인슐린 저항성 모델동물에서 혈당 유지 효능을 나타내는 것이 확인됨에 따라 약리기전에 부합하는 타당한 효력시험 결과를 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 21건, 1상 임상자료 13건, 2상 임상자료 3건, 3상 임상자료 5건
- 주요 3상 임상 결과 요약

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험 대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3상	NN5401-3594	다국가, 다기관, 공개, 2군, 평행군, 무작위, Treat-to-target 임상시험 (시험기간 26주)	제1형 당뇨병	548명	시험약 : 리조덱(인슐린 데글루덱+인슐린아스파트 100U/ml) 1일 1회 피하주사 대조약 : 인슐린 디터머1일 1회 피하주사	HbA1C에 있어서 인슐린 디터머에 대한 리조덱의 비열등성이 확인됨 : 리조덱 - 인슐린 디터머 = -0.05%[-0.18:0.08]
	3상	NN5401-3590	다국가, 다기관, 공개, 1 : 1 무작위, Treat-to-target, 2군, 평행군 임상시험 (시험기간 26주)	제2형 당뇨병	530명	리조덱(인슐린 데글루덱+인슐린아스파트 100U/ml) 1일 1회 피하주사 대조약 : 인슐린글라진 1일 1회 피하주사 공통 : 메트포르민	HbA1C에 있어서 인슐린 글라진에 대한 리조덱의 비열등성이 확인됨 : 리조덱 - 인슐린 디터머 = 0.03% [-0.14:0.20]
	3상	NN5401-3593	다국가, 다기관, 공개, 무작위(1:1), 2군, 평행군, Treat-to-target 임상시험 (시험기간 26주)	제2형 당뇨병	465명	리조덱(인슐린 데글루덱+인슐린아스파트 100U/ml) 1일 1회 피하주사 대조약 : 인슐린글라진 1일 1회 피하주사 공통 : + 메트포르민 ± 피오글리타존 ± DPP-4 저해제	HbA1C에 있어서 인슐린 글라진에 대한 리조덱의 비열등성이 확인됨 : 리조덱 - 인슐린 디터머 = -0.03%[-0.20:0.14]
	3상	NN5401-3592	다국가, 다기관, 공개, 1:1 무작위, 2군 평행	제2형 당뇨병	447명	리조덱(인슐린 데글루덱+인슐린아스파트 100U/ml)	HbA1C에 있어서 이상성 아스파트에 대한 리조덱의 비열등

			군, Target-to-treat (시험기간 26주)			1일 2회 피하주사 대조약 : 이상성 인슐린 아스파트 1일 2회 피하주사 공통 : + 메트포르민 ± 피오글리타존 ± DPP-4 저해제	성이 확인됨 : 리조덱 - 인슐린 디터머 = -0.03%[-0.18; 0.13]
	3상	NN5401-3597	범아시아, 다기관, 공개, 무작위, 층화, 2군, 평행군, 효과 및 안전성, Treat-to-target 임상시험	제2형 당뇨병	422명	리조덱(인슐린 데글루덱+인슐린아스파트 100U/ml) 1일 2회 피하주사 대조약 : 이상성 인슐린 아스파트 1일 2회 피하주사 공통 : ± 메트포르민	HbA1C에 있어서 이상성 아스파트에 대한 리조덱의 비열등성이 확인됨 : 리조덱 - 인슐린 디터머 = 0.05%[-0.10; 0.20]

6.1.2. 검토의견

- 리조덱은 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 글라진 또는 이상성 인슐린 아스파트(노보믹스)와 비교한 모든 임상시험에서, 병용투여하는 경구용 혈당강하제 종류에 무관하게 HbA1c에 있어서 비열등성을 나타내었으며 안전성 프로파일은 유사하였음

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	3상	NN5401-3597, NN5401-3592	IDegAsp 1일 2회 투여±경구용 혈당강하제(3597: 메트포르민, 3592: 메트포르민, DPP-4 저해제 그리고/또는 피오글리타존)와 이상성 인슐린 아스파트 30 1일 2회 투여±경구용 혈당강하제 치료를 비교하는 26주, 다기관, 공개, 무작위배정, 층화, 2군, 평행군, 유효성 및 안전성, Treat-to-target 임상시험	제2형 당뇨병	NN5401-3597: 422 명(한국인 131명 포함) NN5401-3592 : 446명	리조덱(인슐린 데글루덱+인슐린아스파트 100U/ml) 1일 2회 피하주사 대조약 : 이상성 인슐린 아스파트 1일 2회 피하주사 ± 경구용 혈당강하제(3597 : 메트포르민, 3592: 메트포르민, DPP-4 저해제, 피오글리타존)	베이스라인 또는 시험종료시점의 HbA1c 평균에 대하여 집단 간에 임상적으로 유의한 차이 없음

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 일본 허가(2012,9,28)
- EU 허가(2013.1.21)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 노보믹스30플렉스펜주 100단위/밀리리터와 비교자료 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 3월 20일

담당자	연구관	과 장
김수정	정지원	최영주

<table>
<tr><td>회 사</td><td>노보노디스크제약(주)</td><td>제품명</td><td>리조덱플렉스터치주</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>인슐린데글루덱, 인슐린아스파트</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>분류번호</td><td>396</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품(신규 품목)
□ 3) 당해품목 허가변경</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">신약
<table>
<tr><td rowspan="4">제출자료 / 구분</td><td colspan="16">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1</td><td colspan="15">2</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>자료범위</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">주성분(원료약품 및 그 분량)</td></tr>
<tr><td colspan="3">인슐린데글루덱 70유니트, 인슐린아스파트 30유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분 시험항목</td><td colspan="3">- 인슐린데글루덱
■ 성상 □ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도
■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(건조감량시험)</td></tr>
<tr><td colspan="3">- 인슐린아스파트
■ 성상 □ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도
□ 역가 ■ 함량 ■ 기타(건조감량시험, 강열잔분시험, 질소함량시험)</td></tr>
<tr><td>제제 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험
■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도
□ 역가 ■ 함량 ■ 기타(아연함량시험, 보존제 확인 및 함량시험, 용량정확성시험, 주사제의실용량시험)</td></tr>
<tr><td>종합 검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>