안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 3월 20일

담당자	연구관	과 장
백대현 김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	노보노디스크제약(주)	② 문서번호	20130053102, 20130053218
③ 제 품 명	트레시바플렉스터치주 100단위/밀리리터, 트레시바플렉스터치주 200단위/밀리리터	④ 구분	전문의약품, 수입, 신약, 당뇨병용제(분류번호 : 396)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	트레시바플렉스터치주 100단위/밀리리터 : 1ml 중 인슐린데글루덱 100 U(숙주 : *S. cerevisiae*) 트레시바플렉스터치주 200단위/밀리리터 : 1ml 중 인슐린데글루덱 200 U(숙주 : *S. cerevisiae*)		
⑥ 성 상	무색 투명한 액이 든 용량조절이 가능한 펜 모양의 주사기		
⑦ 신청효능·효과	성인에서의 당뇨병 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 하루 중 어느 때나 하루 한번 피하 투여하는 기저 인슐린으로, 가급적이면 매일 같은 시간에 투여한다. 이 약을 비롯한 인슐린 유도체의 효력은 단위(U)로 표현된다. 이 약 1단위는 휴먼인슐린 1국제단위, 인슐린 글라진 1단위 및 인슐린 디터머 1단위에 해당한다. 제 2형 당뇨병 환자에서, 이 약은 단독으로 사용되거나, 볼루스 인슐린과 병용하거나 다른 경구 항당뇨병 약제와 병용하여 사용될 수 있다. 제1형 당뇨병 환자에서, 이 약은 식사 시의 인슐린 요구량을 충족시키기 위해 단시간형/속효성 인슐린과 병용되어야 한다. 이 약은 개별 환자의 필요에 따라 투여되어야 한다. 공복혈당에 근거하여 용량을 조절하여 혈당조절을 최적화 하는 것이 권장된다. 모든 인슐린 제품과 마찬가지로, 환자의 신체 활동량 증가 및 평소의 식습관 변화 또는 동반질환이 있는 경우에는 용량조절이 필요할 수 있다. 이 약은 두 가지 농도의 제제로 이용가능 하다. 두 제제 모두, 다이얼을 돌려 필요한 용량(단위)을 설정한다. 하지만, 두 제제간의 용량 단계는 다르다. • 트레시바 100단위/mL는 한번에 1-80 단위를 주사할 수 있고, 1단위씩 단계를 조절하여 투여할 수 있다. • 트레시바 200단위/mL는 한번에 2-160 단위를 주사할 수 있고, 2단위씩 단계를 조절하여 투여할 수 있다. 용량 카운터기는 농도에 관계없이 단위(U)를 표시하기 때문에, 환자가 새로운 농도의 제제로 전환할 때 용량 변환을 할 필요가 없다. 투여 시간의 탄력성 이 약을 같은 시간에 투여할 수 없는 경우에는, 투여시간을 탄력적으로 조절할 수 있다. 최소 8시간의 투여 간격은 항상 보장되어야 한다. 환자가 투여하는 것을 잊어버린 경우, 발견 즉시 투여하고 그 이후에 평소대로		

	하루 한번 투여 일정을 재개 할 수 있다. 치료시작 • 제2형 당뇨병 환자: 권장 시작 용량은 10단위이고, 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. • 제1형 당뇨병 환자: 이 약은 식사 인슐린과 함께 하루 한번 투여되어야 하고, 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. 다른 인슐린의약품으로부터의 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: 기저, 기저-볼루스, 사전혼합 또는 자가혼합 인슐린 요법을 받는 제2형 당뇨병 환자는 이전의 기저 인슐린의 용량에 근거하여 기저 인슐린을 이 약으로 단위-대-단위 전환할 수 있고, 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. 제1형 당뇨병 환자: 대부분의 제1형 당뇨병 환자에서, 이전의 기저 인슐린 용량에 근거하여 기저 인슐린을 이 약으로 단위-대-단위 전환이 가능하고, 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. 하루 두 번 기저 인슐린을 투여하거나 당화혈색소가 8% 미만인 제1형 당뇨병환자가 이 약으로 전환하는 경우, 전환시점에서 이 약의 용량을 개별적으로 결정하는 것이 필요하다. 혈당 반응에 근거하여 개별 용량 조정이 이루어진 뒤에 용량 감소가 고려되어야 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 안된다. 흡수에 변화를 일으킬 수도 있기 때문에 이 약은 근육내로 투여되어서는 안된다. 이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용되어서는 안된다. 이 약은 허벅지, 상완 또는 복벽에 피하 주사하여 투여한다. 지방이영양증의 위험을 줄이기 위해, 주사부위는 동일 부위 내에서 위치를 바꾸어야 한다. 이 약은 노보파인 또는 노보트위스트 주사침과 함께 사용되도록 고안된 프리필드펜(플렉스터치)에 들어있다. 200단위/mL 프리필드펜은 2~160단위를 제공하며 2단위씩 조절 가능하다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피해 2℃~8℃냉장보관(30℃ 이하 실온보관시 8주) 제조일로 부터 30개월
⑩ 기원 및 개발경위	인슐린 데글루덱은 초기부터 말기까지 당뇨병 환자를 대상으로 기저 인슐린의 요구를 충족시키기 위해 단독으로 또는 경구용 혈당강하제 및 속효성 인슐린과 병용하기 위해 개발된 지속성 인슐린임. 이 약은 기존의 기저 인슐린에 비해 주된 식사와 함께 투여하기만 하면 투여시간은 탄력적으로 조절할 수 있는 장점을 표방함
⑪ 약리작용기전	표적 조직에서, 인슐린데글루덱 단량체는 인슐린 수용체와 결합하여 인슐린

	수용체를 활성화시킴으로써 포도당 흡수를 촉진
⑫ 국내외 사용현황	* 국외허가현황 EMA 허가 : 2013.01.21.(제품명 Tresiba)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅰ. 신약
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 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]

- 시험관내(*in vitro*) 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
- 제출된 임상은 총 41개로서 1상 시험 25개, 2상 시험 3개, 3상 시험 11개, 기타 2개임. 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 글라진 또는 인슐린 디터머와 비교한 모든 임상시험에서, 병용투여하는 경구용 혈당강하제 종류와 무관하게 HbA1c에 있어서 비열등성을 나타내었고, 안전성 프로파일도 유사하였음
- 종합적으로 허가를 위해 제출한 안전성 유효성 관련 심사자료는 적합함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 인슐린 데글루덱은 초기부터 말기까지 당뇨병 환자를 대상으로 기저 인슐린의 요구를 충족시키기 위해 단독으로 또는 경구용 혈당강하제 및 속효성 인슐린과 병용하기 위해 개발된 지속성 인슐린임. 이 약은 기존의 기저 인슐린에 비해 주된 식사와 함께 투여하기만 하면 투여시간은 탄력적으로 조절할 수 있는 장점을 표방함

1.2. 약리작용기전

- 인슐린 데글루덱은 안정적인 수용성 이중 6량체 형태로 존재함. 피하 조직내에 주입되면 인슐린 데글루덱 이중 6량체는 다중 6량체를 형성하며, 이로부터 인슐린 데글루덱 단량체가 혈중으로 천천히 지속적으로 흡수됨. 표적 조직에서 인슐린 데글루덱은 인슐린 수용체를 활성화하여 포도당 흡수의 촉진 등 휴먼 인슐린과 동일한 세포작용을 촉진함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 인슐린 데글루덱은 휴먼 인슐린의 유사체로 지속성 인슐린임. 혈중 흡수 후 표적세포에서 인슐린 수용체에 결합하여 휴먼인슐린과 동일한 세포작용을 촉진함
- 인슐린 데글루덱은 광범위한 인슐린 투여 요구량을 수용하기 위해 두 가지 농도, 트레시바플렉스터치주 100 U/mL와 200 U/mL의 온제의약품으로 제조되었음
- 일회용 펜에 무색투명한 액이 포함된 주사제로서, 100 U/mL의 경우 한번에 1-80 U를 1 U씩 단계를 조절하여 투여할 수 있으며, 200 U/mL의 경우 한번에 2-160 U를 2 U씩 단계를 조절하여 투여할 수 있음

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 및 완제의약품 3배치 이상에서 사용기간에 적합한 안정성 시험결과 자료를 제출함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성에 관한 자료 요약

- 다양한 종류의 동물 종을 사용하여 독성시험을 실시하였으며, 주요 독성시험으로는 랫드에서 52주, 비글견에서 26주 반복투여 독성시험 및 토끼와 마우스에서 실시한 생식발생 독성시험이 있음. 상세 내용은 다음 표와 같음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (nmol/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	wistar 랫드	피하	단회(14일 관찰)	3000, 9000, 18000, 24000	○	- 독성 확인 안됨
반복투여 독성시험	wistar 랫드	피하	2주	0, 37.5, 75, 150, 300	X	- 용량 범위 탐색 및 독성동태 측정 · 시험약 축적 없었으며 농도의존적 약동학을 나타냄 · 반감기는 2.9-6.3 시간, 생체이용률은 69~193%

	SD 랫드	피하	13주	0, 100, 200	○	- NOAEL 확인되지 않음(독성의 대부분은 약물학적 효과와 관련) - 주요 독성 반응 · 중 및 고농도 군에서 저혈당 · 고농도 군에서 혈액생화학적 수치 및 적혈구 관련 지표 변화
	NZW 토끼	피하	14일	25, 75, 50, 30	X	- 예비시험 · 25nmol/kg에서 독성 없음 · 75, 50, 30nmol/kg은 내약성이 없었음 : 경련 등 · 농도 의존적 노출도 증가, 반감기는 7~17.5시간
	비글견	피하, 정맥	4~5주	IV: 1.5 SC: · MTD1군 - 1.5,3,6,12,18,30 · MTD2군 - 24,18,12 (주마다 용량 변경)	X	- MTD1군에서 18 nmol/kg 까지는 저혈당 증상 없었음. - MTD2군에서 24 nmol/kg로 시작 시 수컷 한마리 3일째 저혈당 쇼크 나타내서 용량 감소 - 반감기는 sc 투여시 4-6시간, iv 투여시 2-2.9시간
	wistar 랫드	피하	4주	0, 25, 150, 250	○	- 주요독성반응 · 저혈당 및 사망 : 150 nmol/kg군에서 1마리, 250 nmol/kg군에서 4마리(군당 10M,10F) · 250 nmol/kg군 대부분 및 150nmol/kg군 수컷에서 음식섭취 증가 · Creatinine, Potassium, Bilirubin, Sodium 증가 · 용량 의존적 간 무게 감소(특히 암컷) · 7마리에서 항약물 항체 발생 · 투여부위 출혈, 염증
	wistar 랫드	피하	26주(회복기 4주)	· 시험약 : 0, 20, 50, 125 · NPH insulin : 80(→50) * 용량변경은 130일에 이루어짐	○	- NOAEL : 50nmol/kg/day - 주요독성반응 · 사망 : 50nmol/kg군 4마리, 125nmol/kg군 4마리, NPH insulin군 6마리(군당 20M, 20F) · 125nmol/kg군 및 NPH insulin군에서 저혈당 증상 · bilirubin, creatinine, glucose, potassium, inorganic phosphorus, albumin/globulin ratio 증가 · alkaline phosphatase, carbamide, calcium, magnesium, chloride, protein, albumin and globulin 감소 · 시험약군에서 간 무게 감소(특히 수컷) · 시험약군 9/67에서 항약물항체 생김(NHP insulin군은 9/14) · 시험약 반감기 2~4.5시간
	SD 랫드	피하	52주	· 시험약 : 0, 20, 65 (→50→40), 100 (→80→60) · NPH insulin 65(→50→40) *용량변경은 76일, 225일에 이루어짐	○	- 주요독성반응 · 저혈당 : 0 nmol/kg군, 20 nmol/kg군 제외한 모든 군에서 저혈당 임상증상(입모, 무기력증, 경련) · 100 nmol/kg군 및 NPH insulin군에서 헤모글로빈, 헤마토크릿 증가, ALT, AST 용량의존적 감소, 100nmol/kg군에서 단백질 감소 · 용량 의존적 간 무게 감소
	비글견	피하	4주	0, 4, 8, 12	○	- NOAEL : 12nmol/kg/day

	비글견	피하	26주(4주 회복기)	· 시험약 : 0, 4, 8, 12(→10→8) · NPH insulin : 8 * 용량변경은 48일, 108일에 이루어짐	○	- NOAEL : 8nmol/kg/day - 주요독성반응 · 저혈당 : 8, 12 용량군에서 각 1, 3마리 사망 · 체중 및 음식 섭취 증가
발암성	-	-	-	-	-	- 52주 rat 반복투여 독성시험에서 영향 없었음
생식발생 독성시험	wistar 랫드	피하	2주(암컷은 17일더)	0,25,100, 150 (NPH insulin 100)	○	- 수태능 및 배태자 발생 예비시험 : 태자의 수와 수태능에 투여 관련 영향 없었음
	wistar 랫드	피하	2주(암컷은 17일더)	0,20,80,125 (NPH insulin 80)	○	- 수태능 및 배태자 발생시험 : 투여관련 독성 반응 없음
	토끼	피하	D6-19	0, 5, 15, 25 (NPH insulin 25,10,20)	○	- 배태자 독성 예비시험 : 20nmol/kg/day를 최고용량으로 설정
	토끼	피하	D6-19	0, 5, 10, 20 (NPH insulin 20)	○	- NOAEL : 20nmol/kg/day
	wistar 랫드	피하	D6-수유 D20	0,20,80,125 (NPH insulin 80)	○	- 출생전후 발생 예비시험 - 주요독성반응 · 80nmol/kg/day 투여군 1개체 저혈당으로 사망 · 80, 125nmol/kg/day 투여는 모체의 체중 및 음식섭취 감소에 약한 영향, 혈당 감소
	wistar 랫드	피하	D6-수유 D20	0,20,80,125 (NPH insulin 80)	○	- 출생전후 발생 시험 - NOAEL : 125 nmol/kg/day - 주요독성반응 · 모체의 체중 증가 감소 및 음식섭취 감소 · F1의 성장과 생식기능에는 영향 없었음 · 시험약 125는 NPH 80보다 live birth index 감소를 유도하였고 태아체중의 증가폭을 감소시켰음
국소내성 시험	돼지	피하	2회	0, 600, 1200 (NPH 600)	○	- 시험약 간 조직병리학적으로 주요한 차이는 없었음. 약간의 부기, 약한 아급성 염증 반응
	토끼	근육내, 정맥, 동맥	1회	60	○	- 출혈, 멍, 부기가 나타났으나 vehicle 및 시험군간 유사
	미니피그	피하	2회	100, 200 U/mL	○	- 출혈 등 피부반응이 나타났으나 모든 군에서 유사
기타시험	랫드	피하	1달	0, 75, 150	X	- Aged와 Non-Aged간 비교시험 : 독성학적으로 유의한 차이 없음

	CD-1 마우스	피하	4일	75, 150, 300	X	- 예비 내성 시험 : 시험약과 NPH 인슐린 비교 시 고용량에서 내약성 있었음
	CD-1 마우스	피하	28일	0, 25, 150(100), 250(200,150) /NPH 150, 250(200)	○	- 용량 범위 탐색 시험, 독성동태 측정 - NOAEL : 시험약 150 nmol/kg/day - 주요독성반응 · 시험약 250 용량군 3/6 저혈당으로 사망 · 용량의존적으로 혈당 감소
	CD-1 마우스	피하	13주	0,15,40,75 /NPH 75	○	- NOAEL : 시험약 75 nmol/kg/day

4.2. 검토의견

- 트레시바는 52주 랫드 반복투여 독성시험에서 발암 잠재성에 대하여 평가하기 위하여 체내 유선 증식에 대하여 평가를 수행하였으며 이에 대한 트레시바의 효과는 NPH인슐린과 유사함. 제출된 독성시험 구성 및 내용은 전반적으로 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

- 시험관내 시험으로 인슐린 수용체와의 결합력, IGF-1 수용체와의 결합력, 인슐린 수용체 활성화 정도 및 세포 대사 반응(포도당 흡수, 지질 생성, 지방 세포 내 지방 분해의 억제, 간세포 내 글리코겐 축적의 자극, 근육 세포 내 글리코겐 합성 등), 세포 유사분열 촉진 정도, 알부민 결합 시 영향 등을 평가 시 아래 표와 같은 결과를 보임
- 생체내 시험으로 정상 랫드, 비만모델 랫드 및 돼지에서 정상혈당 클램프(euglycemic clamp) 시험을 수행하여 혈당강화 효과를 측정 시 아래 표와 같은 결과를 보임

연번	시험제목	시험결과
1	Binding affinity to human insulin receptor (A and B) and IGF1 receptor	hIR A, hIR B에 대한 시험약의 결합력은 휴먼인슐린 대비 각각 13%, 15%였다. IGF-1 receptor에 대한 시험약의 결합력은 휴먼인슐린 대비 2%, IGF-1 대비 0.05%였다.
2	Binding affinity for membrane-associated hIGF-1R	0.1% 사람 혈청 알부민 존재 하에서 시험약의 IGF-1R에 대한 결합력은 휴먼인슐린 대비 0.4%였다.
3	Insulin receptor binding kinetic	시험약의 hIR-A에 대한 결합 kinetic은 휴먼인슐린과 유사하였다.
4	Binding affinities for recombinant insulin receptor isoforms of human, porcine and rat origin	휴먼인슐린 대비 시험약의 IR에 대한 결합력은 낮게 나타났으며 이 저하는 돼지, 랫드, 사람에서 유사한 비율로 나타났다. 사람 혈청 알부민 농도가 증가할수록 IR에의 결합력이 감소함(시험약이 알부민에 결합함을 나타냄)
5	Binding affinities for porcine, rat and canine liver insulin receptors	0.1% 사람 혈청 알부민 존재 하에서 시험약의 IR에 대한 결합력은 휴먼인슐린의 결합력 대비 돼지, 랫드, 개에서 각각 3.6%, 3.3%, 7.0%였다.
6	Binding affinity for human liver insulin receptor	0.1% 사람 혈청 알부민 존재 하에서 시험약의 사람 간 IR에 대한 결합력은 휴먼인슐린의 결합력 대비 3.5%였다.
7	Euglycemic clamp study in pigs (Action profile of insulin 454(0.6 mM and 1.2 mM) or Glargine(0.6 mM))	시험약 0.6 mM, 1.2 mM 및 인슐린글라진 0.6 mM을 비교 시 시험약 고용량(1.2mM)이 시험약 0.6mM 보다 흡수가 느리게 나타났으며 0-24시간에서는 약간 낮은 당 이용을 나타내었으며 마찬가지로 혈중 시험약 농도도 약간 낮게 나타났다.
8	In vitro mitogenicity study of NNC-0100-0000-0454 in the cell line L6-hIR, a rat skeletal muscle cell line stably transfected with the gene encoding the human insulin receptor	시험약은 휴먼인슐린보다 낮은 mitogenicity를 나타냈다.
9	In vitro mitogenicity study of insulin analogue 454 in primary human mammary epithelial cells(HMEC)	HMEC에서 HSA 부재 시 및 0.1% HSA 하에서 시험약의 mitogenic potency는 각각 휴먼인슐린의 6.7%, 3.2%였다.

10	In vitro mitogenicity of NNC-0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells	synchronized L6-hIR cell에서 시험약의 mitogenic potency는 휴먼인슐린 대비 9.2%였다.
11	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in HMEC cells using 0 to 0.5% HSA	0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5 wt%의 HSA 농도 증가는 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency를 감소시켰다.
12	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells using HSA doses in the range 0 to 2.5 wt%	0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2.5 wt%의 HSA 농도 증가는 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency를 유의하게 감소시켰다. 이는 시험약이 HSA에 결합하는 성질과 일치하는 결과이다.
13	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells	시험약의 mitogenic potency는 휴먼인슐린 대비 13.1%였다.
14	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells: study comprising 5 experiments with 0 to 2.5 wt% HSA	L6-hIR cell에서 HSA가 없을 때 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 3.57%였다. 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2.5 wt%의 HSA 농도 증가는 시험약의 mitogenic potency를 감소시켰다.
15	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in primary human mammary epithelial cells(HMEC): study comprising 5 experiments with 0 to 0.5 wt% HSA	HMEC에서 HSA가 없을 때 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 3.57%였다. 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2.5 wt%의 HSA 농도 증가는 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency를 유의하게 감소시켰다.
16	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments with 0 to 2.5 wt% HSA	COLO-205에서 HSA 존재 시 시험약은 휴먼인슐린, X-10, IGF-1 대비 mitogenic potency는 더 감소되었다.
17	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in MCF-7 human mammary adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments with 0 to 2 wt% HSA	MCF-7에서 HSA가 없을 때 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 54%였다. MCF-7 system에서 HSA 존재 시 시험결과는 invalid하였다.
18	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in L6-hIR cells: study comprising 5 experiments	L6-hIR cell에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 13.5%였다.
19	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in HMEC cells: study comprising 3 experiments	HMEC에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 12.5%였다.
20	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments	COLO-205에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 4.74%였다.
21	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments	MCF-7에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 14.2%였다.
22	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in HMEC cells: study comprising 3 experiments	HMEC cell에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 7.27%였다.
23	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments	COLO-205에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 6.86%였다.
24	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells: study comprising 3 experiments	MCF-7에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 10.1%였다.
25	In vitro mitogenicity of NNC 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cell line	COLO-205에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 6.1%였다.
26	In vitro mitogenicity of NNC 0100-0000-0454 in MCF-7 human mammary adenocarcinoma cell line	MCF-7에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 mitogenic potency는 6.8%였다.
27	Lipogenic effect of 0100-0000-0454 in primary rat adipocytes	1% HSA 존재 하에서 시험약의 lipogenic effect는 휴먼 인슐린 대비 0.55%였으며 HSA 농도 증가 시 더 감소하였다. 최고 효과는 휴먼인슐린과 유사하였다.
28	Glycogen synthesis in L6-hIR cells	14C-glucose incorporation into glycogen 측정 L6-hIR cell에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 글리코겐 생성 촉진은 11.5%였다.
29	Decline of response in CHO-hIR cells	IR의 인산화 비율을 측정한 결과 시험약은 휴먼 인슐린과 유사하였으며 자극 후 반응기간을 연장하지 않았다.

30	Glycogen synthesis in MCF-7 cells	MCF-7 cell에서 시험약의 휴먼인슐린 대비 글리코겐 생성 촉진은 7.7%였다.
31	IR and PKB Phosphorylation in L6-hIR cells	IR과 PKB에서 시험약은 휴먼 인슐린 대비 15.5%, 24.5% 상대 역가를 나타내었다.
32	Binding affinities for rat and canine IGF-I receptors	시험약의 rat 및 canine IGF-1 수용체에 대한 결합력은 휴먼 인슐린 대비 1.2%, 0.66%였다. rat IR A와 B에 결합력은 휴먼 인슐린 대비 4.0%, 6.8%였다.
33	Effects of insulin 454 on glucose metabolism under steady state clamp conditions in normal Sprague Dawley and insulin resistant Zucker rats	시험약의 molar potency는 SD rat와 Zucker Obese rat에서 각각 휴먼인슐린 대비 65%, 47%였다
34	Insulin 454 stimulation of glycogen synthesis and inhibition of PEPCK gene expression in primary rat hepatocytes: Potency and effect of albumin	primary rat hepatocytes에서 시험약은 휴먼 인슐린과 동일한 최고 효과로 글리코겐 축적을 나타내었으며 PEPCK mRNA expression을 억제하였다.

5.2. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

- 랫드 및/또는 개를 대상으로 중추신경계와 심혈관 및 호흡 기능에 미치는 잠재적인 영향을 평가하는 인슐린 데글루덱에 대한 일련의 안전성약리시험을 실시함. 인슐린 데글루덱은 안전성약리 프로그램에서 내성을 잘 보였고, 최고 투여용량에서 관찰된 저혈당증과 관련된 것을 제외하고, 300nmol/kg(랫드), 24nmol/kg(개)에서 유의한 결과가 관찰되지 않았음
  - Irwin 시험에서 랫드에게 300nmol/kg까지 투여한 결과, 중추신경계에 미치는 유의한 효과는 확인되지 않음
  - 비글견에서 24nmol/kg 투여 후 심박수가 증가하였으나 대조군과 유의한 차이는 없었음. 혈압과 ECG에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. 토끼의 심근조직(Purkinje fiber)에의 영향은 관찰되지 않았음. 시험약은 hERG 채널에 결합하지 않았음
  - 랫드에서 호흡 기능을 평가 시 3nmol/kg 및 30nmol/kg 투여용량 수준에서 인슐린 데글루덱은 호흡기 파라미터에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았지만 300nmol/kg의 인슐린을 투여한 결과, 중증의 저혈당의 임상징후가 발생해 데이터 수집 전에 24마리 동물 중 12마리는 조기 희생시킴

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 인슐린 데글루덱의 약동학은 용량-비례적이었고, 성별과 시간 의존성은 관찰되지 않음. 반감기는 정맥투여 보다 피하투여에서 길게 나타났으며 피하투여 시 반감기는 랫드에서 3.1시간, 비글견에서 5.6시간이었음. 랫드와 비글견에서 피하투여 시 생체이용률은 약 70% 이상이었으나 혈청에서 단백질(알부민)과 결합함에 따라 분포용적은 비교적 낮게 나타남

5.4. 검토의견

- 트레시바는 사람 인슐린과 비교시 낮은 인슐린 수용체 결합력을 나타냈으나 최대 활성은 동일함. IGF-1 수용체에 대한 결합력이 사람 인슐린과 비교 시 낮았으며 세포 유사분열 역가 및 여러 조직 세포에 대한 대사 작용은 낮았으나 두 작용간의 비율은 사람 인슐린과 유사하였음. 트레시바는 랫드 및 비글견에서 보다 사람에서 긴 반감기(25h)를 나타냈음.
- 트레시바의 약리시험을 위해 수행된 시험관내 및 생체내 시험은 전반적으로 타당함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 41건, 1상 임상자료 25건, 2상 임상자료 3건, 3상 임상자료 11건, 기타 2건
- 주요 임상시험 자료 요약

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3상	NN1250-3583	다기관, 다국가, 무작위배정(3:1), 공개, 2군, 활성대조(인슐린 글라진), 평행군, treat-to-target 임상시험 시험기간 : 52주	제1형 당뇨병	629명 (인슐린 데글루덱 : 472, 인슐린 글라진 : 157)	인슐린 데글루덱(100U/mL) : 1일 1회 피하투여 인슐린 글라진 : 1일 1회 피하투여 공통 : + 주 식사 시 인슐린 아스파트 피하투여 + 추적 기간 동안 NPH 피하투여	HbA1c에 있어서 인슐린 데글루덱과 인슐린 글라진의 비열등성 확보
2		NN1250-3585	다기관, 다국가, 무작위배정(2:1), 공개, 2군, 활성대조(인슐린 디터머) 평행군, treat-to-target 임상 시험 시험기간 : 26주	제1형 당뇨병	455명 (인슐린 데글루덱 : 302 인슐린 디터머 : 153)	인슐린 데글루덱(100U/mL) : 1일 1회 피하투여 인슐린 디터머 : 1일 1회(또는 필요시 1일 2회) 피하투여 공통 : +주 식사 시 인슐린 아스파트 피하투여	HbA1c에 있어서 인슐린 디터머에 대한 비열등성 확보
3	3상	NN1250-3770	다기관, 다국가, 무작위배정(1:1:1), 3군, 활성대조(인슐린 글라진), 평행군, treat-to-target 임상 시험 시험기간 : 26주	제1형 당뇨병	493명 인슐린 데글루덱(8~40시간 간격 투여) : 164 인슐린 데글루덱(1일 1회 투여) : 165 인슐린 글라진 : 164	인슐린 데글루덱(100U/mL) : 8~40시간 간격 피하투여 인슐린 데글루덱 또는 인슐린 글라진 : 1일 1회 피하투여 공통 : +주 식사에 인슐린 아스파트 피하투여 + 추적기간에 NPH 피하투여	HbA1c에 있어서 인슐린 데글루덱(8~40시간 간격 피하투여)은 인슐린 글라진에 대한 비열등성 확보
4	3상	NN1250-3672	다기관, 다국가, 무작위배정(1:1), 활성대조(인슐린 글라진), 평행군, treat-to-target 임상 시험 시험기간 : 26주	제2형 당뇨병	457명 인슐린 데글루덱 : 228 인슐린 글라진 : 229	인슐린 데글루덱(200U/mL) : 1일 1회 피하투여 인슐린 글라진 : 1일 1회 피하투여 공통 : + 메트포르민 경구투여	HbA1c에 있어서 인슐린 데글루덱이 인슐린 글라진에 대한 비열등성 확보

						± DPP-4 저해제 경구투여 + 추적 기간 동안 NPH 피하투여	
5	3상	NN1250-3586	다기관, 다국가, 무작위배정(2:1), 활성대조(인슐린 글라진), 평행군, treat-to-target 임상 시험 시험기간 : 26주	제2형 당뇨병	435명 인슐린 데글루덱 : 289 인슐린 글라진 : 146	인슐린 데글루덱(100U/mL) : 1일 1회 피하투여 인슐린 글라진 : 1일 1회 피하투여 공통 : ± 메트포르민 경구투여 ± 설포닐우레아/메글리티니드 경구투여 ± α-글루코시다제 저해제 경구투여 + 추적기간 동안 NPH 피하투여	HbA1c에 있어서 인슐린 데글루덱이 인슐린 글라진에 대한 비열등성 확보
6	3상	NN1250-3580	다기관, 다국가, 무작위배정(1:1), 활성대조(시타글립틴), 평행군, treat-to-target 임상 시험 시험기간 : 26주	제2형 당뇨병	447명 인슐린 데글루덱 : 225 시타글립틴 : 222	인슐린 데글루덱(100U/mL) : 1일 1회 피하투여 시타글립틴 1일 1회 경구투여 공통 : + 메트포르민, 설포닐우레아/메글리티니드, 피오글리타존 중 하나 또는 두 개 경구 투여	HbA1c에 있어서 인슐린 데글루덱이 효과적으로 혈당을 조절(HbA1c 감소에 있어서 비열등성 확립)]

6.1.2. 검토의견

- 트레시바는 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 또는 시타글립틴과 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	NN1250-3586, NN1250-3579	다기관, 다국가, 무작위배정, 활성대조(인슐린 글라진), 평행군, treat-to-target 임상 시험	제2형 당뇨병	NN1250-3586 : 435명(한국인 142명 포함)	인슐린 데글루덱(100U/mL) : 1일 1회 피하투여 인슐린 글라진 :	베이스라인 또는 시험종료 시점의 HbA1c 평균에 있어서 한국인과 비한국인 간에 임상적으로 유의한 차이 없음

					NN1250-3579 : 1030 명	1일 1회 피하투여 공통 : + 경구용 혈당강하제	

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 일본 허가(2012.9.28)
- EU 허가(2013.1.21)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 인슐린 글라진과 허가사항 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>트레시바플렉스터치주 100단위/밀리리터,
트레시바플렉스터치주 200단위/밀리리터</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>인슐린데글루덱</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">트레시바플렉스터치주 100단위/밀리리터 : 인슐린데글루덱 100유니트
트레시바플렉스터치주 200단위/밀리리터 : 인슐린데글루덱 200유니트</td></tr>
<tr><td>주성분 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 □ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도
■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(건조감량시험)</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>