의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.03.21.	접수번호	20170067086
신청구분		신약 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인(회사명)		노보노디스크제약㈜		
제 품 명		리조덱플렉스터치주100단위/밀리리터		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		인슐린데글루덱, 인슐린아스파트		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		- 제형 : 용액 주사 - 함량 : 1ml 중 인슐린데글루덱 70유니트 / 인슐린아스파트 30유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2014.03.20		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피해 2℃~8℃냉장보관(30℃이하 실온 보관시 4주), 제조일로부터 30개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA : 2013.01.21.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	한승훈, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	백대현, 서수경
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만 2세 이상의 소아와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료

○ 용법·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. 제 2형 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 안된다.

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 용

량을 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(만 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: 이 약은 만 2세 이상의 소아 및 청소년에게 사용될 수 있다. 다른 인슐린 요법으로부터 이 약으로 전환하는 경우, 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린 총량의 감량이 개별적으로 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 참조). 임상시험자료가 만 2세에서 만 5세까지의 소아에서 중증의 저혈당에 대한 위험이 더 높을 수 있음을 나타내므로, 이 연령군의 소아에서는 특별히 주의하여 이 약을 투여하여야 한다(사용상의 주의사항 '3. 이상반응' 및 '4. 일반적 주의' 참조).

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 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 프리필드펜(플렉스터치)에 들어있다. 프리필드펜은 1~80단위를 제공하며 1단위씩 조절 가능하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 인슐린 요구량의 변동이 심한 환자
2) 이 약과 약물상호작용이 있는 의약품을 투여 중인 환자
3) 피오글리타존과 병용 환자 (4. 일반적 주의 4) 참고)

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
치료 중 가장 흔히 보고되는 이상반응은 저혈당이다(아래 3)의 저혈당 항목 참조).
2) 이상반응 목록 표
아래의 이상반응은 임상시험자료에 근거하였고, MedDRA 신체 기관계에 따라 분류되었다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 < 1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

신체 기관계	빈도
면역계 이상	드물게 - 과민반응
	드물게 - 두드러기
대사 및 영양 이상	매우 흔하게 - 저혈당
피부 및 피하조직 이상	알려지지 않음 - 지방이영양증
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게 - 주사부위반응
	흔하지 않게 - 말초부종

3) 특정 이상반응에 대한 기술
① 면역계 이상 - 인슐린 제제에서 알레르기 반응이 나타날 수 있다. 인슐린 자체나 또는 첨가제에 대한 즉시형 알레르기 반응은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다.
이 약의 사용으로 과민반응(혀와 입술의 부기, 설사, 구역, 피로, 가려움이 나타남)

및 두드러기가 드물게 보고되었다.
② 저혈당 - 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 나타날 수 있다. 중증 저혈당은 무의식 및/또는 경련으로 이어질 수 있고 일시적 또는 영구적인 뇌 기능의 손상 또는 사망을 초래할 수 있다. 저혈당의 증상은 보통 갑자기 발생한다. 저혈당의 증상은 식은땀, 차고 창백한 피부, 피로, 신경과민 또는 진전, 불안, 비정상적 피로 또는 허약, 혼동, 집중력 저하, 졸음, 심한 허기증, 시야 변화, 두통, 구역 및 심계항진을 포함한다.
③ 지방이영양증 - 주사부위에 지방이영양증(지방비대증, 지방위축증 포함)이 나타날 수 있다. 특정 주사부위 내에서 주사 위치를 바꾸어 가면서 주사하는 것이 이러한 반응의 발생 위험을 줄일 수 있다.
④ 주사부위반응 - 이 약으로 치료받은 환자들에서 주사부위반응(주사부위 혈종, 통증, 출혈, 홍반, 결절, 부기, 변색, 가려움, 열감 및 주사부위 종괴 포함)이 나타났다. 이러한 반응은 보통 경증이고 일시적이며 일반적으로 치료를 계속하는 동안 사라진다.
4) 소아환자군 : 이 약은 약동학적 특성을 연구하기 위해 만 18세까지의 소아 및 청소년에게 투여되었다. 만 2세 이상, 만 18세 미만의 소아를 대상으로 한 임상시험에서 안전성과 유효성이 입증되었다. 소아환자군, 특히 만 2세에서 만 5세의 소아환자에서 나타난 기저-볼루스 요법에 비하여 더 높은 중증의 저혈당 발생 시그널(용법·용량 및 '4. 일반적 주의' 참조)을 제외하면, 소아환자군에서의 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 일반적인 당뇨 환자군에서의 경험과 비교하여 차이점을 나타내지 않는다.
5) 기타 특수 환자군 : 임상시험결과에 근거할 때, 고령 환자와 신장애 및 간장애 환자에서 관찰된 이상반응의 발생빈도, 종류, 중증도는 일반 환자군에서의 보다 광범위한 경험에 비교하여 어떠한 차이점도 나타내지 않았다.

4. 일반적 주의
1) 저혈당 : 식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 운동은 저혈당을 유발할 수 있다. 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 발생할 수 있다('3. 이상반응' 및 '5. 상호작용' 참조). 소아 환자의 경우, 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린 용량이 음식물 섭취 및 신체 활동에 부합하도록 더 주의해야 한다. 이 약은 소아 환자군, 특히 만 2세에서 만 5세의 소아환자에서 나타난 기저-볼루스 요법에 비하여 더 높은 중증의 저혈당 발생과 연관이 있을 수 있다. 이 약은 이 연령군에 대해 개별적으로 고려되어야 한다. 혈당 조절이 현저하게 개선된 환자(예를 들어 인슐린 강화요법에 의해)에서 저혈당 전구증상의 변화를 경험

할 수 있으므로 주의를 시켜야 한다. 장기간의 당뇨병을 가진 환자에서 일반적인 저혈당의 전구증상은 소실될 수 있다. 동반질환, 특히 감염과 발열성 질환이 있는 경우 일반적으로 환자의 인슐린 요구량은 증가한다. 신장, 간에 동반질환이 있거나 부신, 뇌하수체 또는 갑상선에 영향을 주는 동반질환이 있는 경우 인슐린 용량의 변화가 요구될 수 있다. 다른 기저 인슐린 제품과 마찬가지로 이 약의 연장된 효과는 저혈당에서의 회복을 지연시킬 수 있다.

2) 고혈당 : 심각한 고혈당 상황에서 속효성 인슐린의 투여가 권장된다. 인슐린을 필요로 하는 환자에게 있어서 부적절한 용량의 투여 및/또는 투여의 중지는 고혈당과 잠재적으로 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있다. 뿐만 아니라 동반질환, 특히 감염은 고혈당을 유발할 수 있으며 이를 통해 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다.

일반적으로 고혈당의 최초 증상은 수 시간 또는 수 일에 걸쳐 점차적으로 나타난다. 고혈당의 증상은 갈증, 빈뇨, 구역, 구토, 졸음, 상기된 건조한 피부, 구갈, 식욕저하 및 호흡시 아세톤냄새를 포함한다. 제 1형 당뇨병에서 고혈당 증상을 치료하지 않을 경우 당뇨병성 케톤산증으로 이어져 잠재적으로 치명적일 수 있다.

3) 다른 인슐린 의약품으로부터의 전환 : 다른 종류, 품목 또는 제조업소의 인슐린으로 전환할 경우 의료 감독 하에서 이루어져야 하고 용량의 변경이 필요할 수도 있다.

4) 피오글리타존 및 인슐린 의약품과의 병용투여 : 특히 심부전의 발병에 대한 위험인자를 가진 환자에서 인슐린과 병용하여 피오글리타존을 사용한 경우 심부전의 사례가 보고되었다. 피오글리타존과 이약의 병용을 고려한다면 이 사실을 주지하여야 한다. 만약 이 약과 피오글리타존을 병용하여 사용한다면 심부전의 증상과 징후, 체중 증가 및 부종을 관찰하여야 한다. 심증상이 악화되면 피오글리타존의 투여를 중지해야 한다.

5) 눈의 이상 : 장기간에 걸쳐 개선된 혈당조절은 당뇨병성 망막증의 진행 위험을 감소시키는 반면 혈당조절의 갑작스런 개선을 동반하는 인슐린 치료의 강화는 당뇨병성 망막증의 일시적 악화와 관련이 있을 수 있다.

6) 투약오류 방지 : 환자가 이 약과 다른 인슐린 제품 사이에 실수로 혼동하여 사용하는 것을 피하기 위해 주사하기 전에 항상 라벨을 확인하도록 주지시켜야 한다. 환자는 펜의 용량 카운터에 있는 단위를 눈으로 확인해야 한다. 따라서 환자가 자가 투여를 하기 위해서는 펜에 있는 용량 카운터를 읽을 수 있어야 한다. 맹인이거나 시력이 약한 환자는 항상 시력이 좋고 인슐린 장치 사용 훈련을 받은 다른 사람의 도움을 받도록 주지시켜야 한다.

7) 인슐린 항체 : 인슐린 투여는 인슐린 항체 생성을 야기할 수 있다. 드문 경우에

이러한 인슐린 항체의 생성에 따른 저혈당 혹은 고혈당의 경향을 바로잡기 위해 인슐린 용량의 조절을 필요로 할 수 있다.

5. 상호작용
수많은 의약품이 포도당 대사와 상호작용이 있는 것으로 알려져 있다.
1) 다음의 물질은 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다.
경구용 항 당뇨병 의약품, GLP-1 수용체 효능제, MAO 억제제, 베타-차단체, 안지오텐신전환효소(ACE)억제제, 살리실레이트, 동화스테로이드, 설포닐아미드
2) 다음의 물질은 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다.
경구용 피임제, 치아짓계, 글루코코르티코이드, 갑상선호르몬, 교감신경흥분제, 성장호르몬, 다나졸
3) 베타-차단제는 저혈당의 증상을 은폐할 수 있다.
4) 옥트레오타이드/란레오타이드는 인슐린 요구량을 증가시키거나 혹은 감소시킬 수 있다.
5) 알코올은 인슐린의 혈당 강하 작용을 강화하거나 또는 감소시킬 수 있다.

6. 수태능, 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 - 임부에서의 이 약의 임상 경험은 없다. 동물에서의 생식·발생독성시험에서 배자독성과 최기형성과 관련하여 인슐린 데글루덱과 사람 인슐린 간에 어떠한 차이점도 확인되지 않았다.
일반적으로 임신 전 기간 동안 그리고 임신을 계획할 때, 당뇨병을 가진 임산부에 대한 혈당관리 및 모니터링의 강화가 권장된다. 인슐린 요구량은 보통 임신 1기 동안 감소하고 임신 2기 및 3기 동안에는 증가한다. 출산 후 인슐린 요구량은 빠르게 임신 전 수치로 돌아간다.
2) 수유부 - 수유부에서의 이 약의 임상 경험은 없다. 랫드에서 인슐린 데글루덱은 모유로 분비되었고 모유에서의 농도는 혈장에서의 농도보다 낮았다.
이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 수유 중인 신생아/유아에서의 대사효과는 예상되지 않는다.
3) 수태능 - 동물의 생식·발생독성시험에서 인슐린 데글루덱은 수태능에 대해 유해한 영향을 나타내지 않았다.

7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향
저혈당의 결과로 환자의 집중력 및 반응력이 감소될 수 있다. 이는 이러한 능력이 필요한 특별한 상황(예. 자동자 운전 또는 기계 조작)에서 위험이 될 수 있다.

환자에게 운전 중 저혈당증을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 특히 저혈당의 전구 증상을 인지하기 어렵거나 인지하지 못하는 경우 또는 저혈당증이 자주 나타나는 경우에는 주의하도록 해야 한다. 이러한 상황 하에서는 운전을 하는 것이 바람직한지 고려해야 한다.

8. 과량투여시의 처치
과량의 인슐린에 대한 특별한 정의는 없지만 환자의 요구량보다 많은 양이 투여되었을 때 저혈당이 순차적 단계를 거쳐 발생할 수 있다.
1) 경증의 저혈당 증상은 포도당의 경구 투여 또는 다른 당 함유 제제로 치료할 수 있다. 따라서 당뇨병 환자들은 항상 포도당 함유 제품을 소지하는 것이 권장된다.
2) 환자가 스스로 처치할 수 없는 중증의 저혈당 증상은 숙련된 사람에 의해 글루카곤(0.5～1mg)을 근육 또는 피하주사하거나 의료 전문가에 의해 포도당을 정맥주사함으로써 치료할 수 있다. 환자가 10～15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우 포도당을 정맥주입한다. 환자가 의식을 회복하면 재발 방지를 위해 경구용 탄수화물을 투여하는 것이 권장된다.

9. 적용상의 주의
1) 이 약에 첨가된 물질은 인슐린 데글루덱 및/또는 인슐린 아스파트의 분해를 초래할 수 있다.
2) 이 약은 주입액에 추가해서는 안된다.
3) 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안된다.
4) 프리필드펜(플렉스터치)은 최대 8mm 길이의 노보파인/노보트위스트 주사 바늘과 함께 사용하도록 고안되었다.
5) 이 약은 한번에 1～80단위를 주사할 수 있고 1단위씩 단계를 조절할 수 있다. 프리필드펜에 함께 첨부된 자세한 지침에 따라 사용해야 한다.
6) 프리필드펜(플렉스터치)은 한 사람에 의해서만 사용되어야 한다. 프리필드펜은 재충전할 수 없다.
7) 투명하고 무색인 용액이 아닐 경우 사용해서는 안된다.
8) 냉동되었던 약은 사용할 수 없다.
9) 환자는 매 주사 후 주사침을 폐기해야 하고 모든 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 처음 사용하기 전 : 냉장보관(2~8℃)한다. 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.
3) 처음 개봉 후 또는 여분으로 소지할 때 : 냉장보관(2~8℃) 혹은 30℃ 이하에서 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 펜 뚜껑을 받아서 보관한다.
4) 처음 개봉 후 최대 4주간 보관가능 하며 냉장보관(2~8℃) 혹은 30℃ 이하에서 보관할 수 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 동결을 피해 2℃~8℃ 냉장보관(30℃ 이하 실온 보관시 4주), 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임.
 - 대상 효능·효과 : 성인에서의 당뇨병 치료
 - 재심사기간 : 2014.03.20. ~ 2020.03.19.
 - 재심사신청기간 : 2020.03.20. ~ 2020.06.19.

2. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임.
 - 대상 효능·효과 : 만 2세 이상의 소아와 청소년에서의 당뇨병 치료
 - 재심사기간 : 2017.04.17. ~ 2021.04.16.
 - 재심사신청기간 : 2021.04.17. ~ 2021.07.16.

3. 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

4. 만약, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) :

○ 의약품등 사전검토 결과(바이오심사조정과-215(2017.03.16.)에 따른 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경 신청

항목	변경 전 허가 사항	변경 허가 신청 사항
효능 효과	<추가> 성인에서의 당뇨병 치료	만 2세 이상의 소아와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료
용법 용량	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.~~	특수 환자군 고령 환자(만 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: 이 약은 만 2세 이상의 소아 및 청소년에게 사용될 수 있다. 다른 인슐린 요법으로부터 이 약으로 전환하는 경우, 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린 총량의 감량이 개별적으로 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 참조). 임상시험자료가 만 2세에서 만 5세까지의 소아에서 중증의 저혈당에 대한 위험이 더 높을 수 있음을 나타내므로, 이 연령군의 소아에서는 특별히 주의하여 이 약을 투여하여야 한다(사용상의 주의사항 '3. 이상반응' 및 '4. 일반적 주의' 참조).
사용상의 주의사항	3. 이상반응 4) 소아환자군 : 이 약은 약동학적 특성을 연구하기 위해 18세까지의 소아 및 청소년에게 투여되었다. ~~소아 및 청소년에서 안전성 및 유효성에 대한 연구는 실시되지 않았다.~~	3. 이상반응 4) 소아환자군 : 이 약은 약동학적 특성을 연구하기 위해 만 18세까지의 소아 및 청소년에게 투여되었다. 만 2세 이상, 만 18세 미만의 소아를 대상으로 한 임상시험에서 안전성과 유효성이 입증되었다. 소아환자군, 특히 만 2세에서 만 5세의 소아환자에서 나타난 기저-볼루스 요법에 비하여 더 높은 중증의 저혈당 발생 시그널(용법·용량 및 '4. 일반적 주의' 참조)을

		제외하면, 소아환자군에서의 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 일반적인 당뇨 환자군에서의 경험과 비교하여 차이점을 나타내지 않는다.
	4. 일반적 주의 1) 저혈당 : 식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 운동은 저혈당을 유발할 수 있다. 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 발생할 수 있다. <추가> (이하 생략)	4. 일반적 주의 1) 저혈당 : 식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 운동은 저혈당을 유발할 수 있다. 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 발생할 수 있다 (‘3. 이상반응’ 및 ‘5. 상호작용’ 참조). 소아 환자의 경우, 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린 용량이 음식물 섭취 및 신체 활동에 부합하도록 더 주의해야 한다. 이 약은 소아 환자군, 특히 만 2세에서 만 5세의 소아환자에서 나타난 기저-볼루스 요법에 비하여 더 높은 중증의 저혈당 발생과 연관이 있을 수 있다. 이 약은 이 연령군에 대해 개별적으로 고려되어야 한다. (전과 동일)
허가 조건	1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임. - 대상 효능·효과 : 성인에서의 당뇨병 치료 - 재심사기간 : 2014.03.20. ~ 2020.03.19. - 재심사신청기간 : 2020.03.20. ~ 2020.06.19. 2. 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시 ~~제2013-251호, 2013.12.20.~~)을 준수할 것. 3. 만약, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 허가를 취소할 수 있음.	1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임. - 대상 효능·효과 : 성인에서의 당뇨병 치료 - 재심사기간 : 2014.03.20. ~ 2020.03.19. - 재심사신청기간 : 2020.03.20. ~2020.06.19. 2. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임. - 대상 효능·효과 : 만 2세 이상의 소아와 청소년에서의 당뇨병 치료 - 재심사기간 : 2017.04.17. ~ 2021.04.16. - 재심사신청기간 : 2021.04.17. ~ 2021.07.16. 3. 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것. 4. 만약, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 허가를 취소할 수 있음.

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.03.21	-	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'17.04.17	-	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성・유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 2) 당해품목 허가변경 - 1. 새로운 효능・효과

제출자료 / 구분	자료번호																																			
	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)														
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×

면제여부 : 동일한 효능효과에 대한 소아 적응증 확대 신청건으로서 별도의 약리시험 실시 불필요

○ 제출자료 목록

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 본 신청은 ‘리조덱플렉스터치주100단위/밀리리터’의 소아 및 청소년 대상 임상시험 결과에 따른 적응증 추가 신청 건임. 인슐린 디터머+인슐린 아스파트 대비 유효성에서의 비열등성 및 안전성 양상의 유사성이 입증되었으므로 허가 신청 내용에 대한 타당성이 인정됨(사전검토 결과 참고)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : 인슐린 아스파트는 안정적인 수용성 6량체, 인슐린 데글루덱은 안정적인 수용성 이중 6량체 형태로 존재함. 인슐린아스파트 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
- 효능효과 추가 : 만 2세 이상의 소아와 청소년에 대한 당뇨병 치료 대상 확대
- 용법용량 추가 : 효능효과 추가와 관련한 용법용량 변경
- 사용상의 주의사항 변경 : 효능효과 추가와 관련한 사용상의 주의사항 변경
- 허가조건 변경 : 대상 효능효과에 대한 재심사 부여

1.2. 기원 및 개발경위

- IDegAsp 제제는 개별 성분이 상호작용하지 않도록 최적화되어, 인슐린아스파트는 안정적인 수용성 6량체 형태로 존재하고 인슐린데글루덱은 안정적인 수용성 이중 6량체로 존재함. 인슐린아스파트 6량체는 피하 조직 내에 주사되는 즉시 모세혈관 안으로 빠르게 흡수되는 단량체를 형성하는 한편, 인슐린데글루덱 이중 6량체는 그 자체로 흡수되기에는 분자 크기가 너무 큰 다중 6량체를 형성하여 결과적으로 이로부터 인슐린데글루덱 단량체가 순환기 내로 천천히 지속적으로 흡수되는 일종의 저장소가 됨. 이러한 방식을 통해, IDegAsp의 bolus 성분(인슐린 아스파트)과 기저 성분(인슐린데글루덱)의 작용이 분명히 구별될 수 있다. 표적 조직에서 인슐린데글루덱과 인슐린아스파트 단량체가 결합해서 인슐린 수용체를 활성화하여 포도당 흡수의 촉진 등 휴먼 인슐린과 동일한 세포작용을 촉진하게 됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- IDegAsp를 식사와 함께 1일 1회 또는 1일 2회 당뇨병 환자에게 피하주사(s.c.)로 투여하기만 한다면, 환자는 필요에 따라 투여 시간을 변경할 수 있음. 따라서 IDegAsp는 초기~말기 당뇨병 환자의 단독으로 또는 경구용 당뇨병치료제[OAD] 및 bolus 인슐린과 병용하기 위한 기저 인슐린의 요구를 충족시키기 위해 개발됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등 사전검토 결과(바이오심사조정과-215(2017.03.16.)에 따른 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경 신청

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 3상 2건
  - 제1형 당뇨병 환자에서의 단회투여 1상(약동학 및 약력학 비교) 시험 2건(리조덱 1건)
  - 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 3상 시험 2건(리조덱 1건)

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
1상	NN1250-1995	어린이(6-11세), 청소년(12-17세), 성인(18-65세) T1DM 환자에서 IDeg과 IGlar의 약동학 특성 평가	단일기관, 무작위배정, 이중맹검, 2-기간 cross-over, 단회투여	39명	IDeg (100 U/mL), Insulin glargine(Lantus®, 100 U/mL) 0.4 U/kg 각각 단회 피하 투여	단회 투여	일차 평가 변수 AUC 0-∞, SD	유효성 -IDeg의 노출도(AUCIDeg,0-∞,SD)는 성인보다 어린이 및 청소년에서 높음(estimated ratio 각각 1.48, 1.33) -IDeg 최대 혈중 농도에는 어린이와 성인 및 청소년과 성인간 통계적 차이 없음 -IGlar의 노출도는 어린이와 성인간, 청소년과 성인간 통계적 차이 없음 -IGlar 최대 혈중 농도에는 어린이와 성인 및 청소년과 성인간 통계적 차이 없음 -IDeg 및 IGlar의 Tmax는 동일 범위(11-15시간)안에 있었음 안전성 -총 15건의 이상반응 보고. 10건은 IDeg 투여 환자 7명(19%), 5건은 IGlar 투여 환자 5명(13%)에서 보고 -모든 이상반응은 경미 또는 중등증. SAE는 보고되지 않음 -6건은 시험약과 관련 -모든 환자는 이상반응으로부터 회복되었음 -IDeg과 IGlar 간 이상반응 분포에 차이 없음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
								-급성 저혈당 사건의 수와 관련한 연령 군간 차이 없음
1상	NN5401-1982	어린이(6-11세), 청소년(12-17세), 성인(18-65세) T1DM 환자에서 IDegAsp의 약동학 및 약력학적 특성 평가	단일기관, 단일용량, 공개 시험	38명	Insulin degludec/insulin aspart 100U/mL(0.5 U/kg body weight)	단회 투여	AUCIDeg, 0-∞, SD AUCIAsp, 0-12h, SD	유효성 -IDegAsp 중 IAsp 노출도(AUC, Cmax)는 성인에 비해 어린이에서 높았으며 청소년에서는 유사함 1) 성인 대비 AUC 비 : 어린이 1.69 [1.02; 2.80], 청소년 1.14 [0.76; 1.69] 2) 성인 대비 Cmax 비 : 어린이 1.66 [1.10; 2.51], 청소년 1.16 [0.84; 1.61] -IDegAsp 중 IDeg 노출도(AUC)는 성인에 비해 어린이에서 높거나(Cmax) 높은 경향(AUC)을 보였으며 청소년에서는 유사함 1) 성인 대비 AUC 비 : 어린이 1.42 [0.94; 2.16], 청소년 1.23 [0.96; 1.58] 2) 성인 대비 Cmax 비 : 어린이 1.38 [1.09; 1.76], 청소년 1.16 [0.95; 1.42] 약력학 -표준 식사 후 IDegAsp의 혈당 강화 효과는 소아, 청소년, 성인 간 유사

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 안전성 유효성 시험 개요 참고

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 (번호/ 저널 명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
3상	NN1250-3561	제 1 형 당뇨병이 있는 1세 이상 18세 미만 소아 및 청소년에서 IDeg과 IDet의 유효성 및 안전성 비교	26주 다국가, 다기관, 무작위배정, 공개, 2-군, 평행군 시험	346	-	26주	베이스라인에서 26주 까지 HbA1 변화	유효성 · HbA1c: IDeg OD+IAsp는 혈당 조절을 효과적으로 개선함 - 추정 치료 차이(IDeg OD – IDet)가 0.15%[-0.03 ; 0.32] 95%CI로 HbA1c 저하 면에서 IDet+IAsp보다 열등하지 않음 안전성 · IDeg 치료군과 IDet 치료군에서 비슷한 비율의 피험자들이 이상반응을 보고(각각 83.3% 및 81.1%) · 각 치료군에서 피험자의 10% 미만이 중증 TEAEs를 보고하였으며, 대부분이 저혈당증과 관련 · SAE - IDeg군에서 총 12명(6.9%)의 피험자가 15건 - IDet군에서는 11명(6.3%)의 피험자가 15건 - 가장 흔한 중대한 이상반응은 두 치료군 모두에서 저혈당증 ·확증된 저혈당증, 중증 저혈당증, 야간 저혈당증 사례 통계적 차이 없음
3상	NN5401-3816	제 1 형 당뇨병이 있는 소아 및 청소년에서 인슐린데글루	16주 다국가, 다기관, 공개, 2-군,	362명	피하투여	16주	베이스라인부터 16주 후까지 HbA1c	유효성 HbA1c: 추정 평균 치료 차이(IDegAsp OD – IDet)가 -0.04% 포인트 [-0.23; 0.15]95% CI로 베이스라인으로부터의 HbA1c

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		덱 / 인슐린아스파트 1일 1회 투여 + 나머지 식사 에 인슐린아스파트 투여에 대 하 여 인슐린디터머 1일 1회 또는 2회 투여 + 식사 시 인슐린아스파트 투여의 유 효 성 과 안전성 비교	평 행 군 , 무 작 위 배정 , treat-to-t a r g e t 시험				변화	변화 면에서 IDet + IAsp보다 열등하지 않음 안전성 IDegAsp 치료군에서는 이상반응 비율이 100 PYE 당 915건이었고 IDet 치료군에서는 100 PYE 당 853건 이상반응 다수는 경증 또는 중등도 시험약과 관련 가능성이 있는 이상반응 비율은 IDegAsp에서 IDet와 비교하여 수치적으로 높았다(100 PYE 당 각각 47 vs. 37건) 저혈당증 관련 이상반응은 IDegAsp군(11명에서 12건)에서 IDet군(2명에서 3건) 보다 많이 발생 SAE IDegAsp군에서 IDet군 보다 더 많이 보고(6.1% vs. 3.9%), 보고된 수는 모두 낮음(각각 14건, 7건) 가장 빈번하게 보고된 SAE는 저혈당증(5명에서 5건 발생) 확증된 저혈당증, 중증 저혈당증, 야간 저혈당증 사례는 두 군간 통계적 차이 없음
-	Modelli n g report	세 연령군 간 IDeg 노출도 비교 평가 세 연령군 간 노 출 - 반 응						체중 기반으로 투여했을 때 영아(1-5세)의 농도-시간 양상은 어린이(6-11세), 청소년(12-17세) 및 성인(18-65세)간 유사

단계	시험 (번호/ 저널 명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		관계 평가						아침 식전 SMPG를 평가한 노출-반응 양상은 세 연령 군간 유사하였음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- NN1250-3561은 IDegAsp OD (once daily) + IAsp for remaining meals가 IDet OD or BID + bolus IAsp와 비교하여 비열등함을 보여 주었으며, NN5401-3816은 IDeg OD + bolus IAsp가 IDet OD or BID + bolus IAsp와 비교하여 비열등함을 보여 주었음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상(NN1250-3561) : IDeg 치료군과 IDet 치료군에서 비슷한 비율의 피험자들이 이상 반응을 보고함(각각 83.3% 및 81.1%) 각 치료군에서 피험자의 10% 미만이 중증 TEAEs를 보고하였으며, 대부분이 저혈당증과 관련 있었음
- 3상(NN5401-3816) : IDegAsp 치료군에서는 이상반응 비율이 100 PYE 당 915건이었고 IDet 치료군에서는 100 PYE 당 853건임. 시험약과 관련 가능성이 있는 이상반응 비율은 IDegAsp에서 IDet와 비교하여 수치적으로 높았다(100 PYE 당 각각 47 vs. 37건) 저혈당증 관련 이상반응은 IDegAsp군(11명에서 12건)에서 IDet군(2명에서 3건) 보다 많이 발생함

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 소아 및 청소년을 대상으로 한 1상 시험에서 성인보다 어린이 및 청소년에서 높은 노출도 나타내었으며 이러한 결과는 인슐린 데글루덱 임상 결과와 유사하였음.
- 소아 및 청소년을 대상으로 한 3상 시험에서 인슐린 디터머+인슐린 아스파트 투여와 비교했을 때 유효성 측면에서의 비열등성 및 안전성 양상의 유사성이 확인됨.
- 이상의 결과를 종합하면 소아 및 청소년 대상 적응증 확대는 타당한 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 최초 허가 : EMA 2013.01.21.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가사항과 동일