의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.11.03.	접수번호	20160270440
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		신청사항 : 솔리쿠아 주 (10-40) 펜 2:1 (인슐린 글라진/릭시세나티드) 변경사항 : 솔리쿠아펜주(10-40)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		인슐린글라진(유전자재조합), 릭시세나티드		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 이 약 1mL당 인슐린글라진(유전자재조합) 3.6378밀리그램(휴먼인슐린으로서 100U), 릭시세나티드 0.05밀리그램 (DMF : 수 3025-6-ND)		
최종 허가 사항	허가일자	2017.11.09.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국 허가(2016.11.21.) Soliqua 100/33 (insulin glargine and lixisenatide) EU 허가(2017.1.11.) Suliqua (100/33 및 100/50)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과 소화계약품과 첨단바이오제품과	심사담당자	(안유·기시) - 유재: (백대현), 송현, 김광제, 오일웅, 서수경 - 소화계: 김호순, 김정현, 안충열, (홍정희), 최돈웅 (시험법) 백정희, 엄준호, 안치영
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	손은희, 김영림, 최승진

* 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

이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위하여 다음의 경우 투여한다. -메트포르민과 다른 경구 혈당강하제병용 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우 이 약과 메트포르민을 병용 투여 -기저 인슐린 단독 투여 이후 혈당조절효과가 불충분한 경우 이 약 투여 -기저인슐린과 메트포르민 병용 투여 이후 혈당조절이 불충분한 경우 이 약과 메트포르민을 병용 투여

○ 용법·용량

1. 용량 이 약은 개별 환자의 인슐린 필요량에 따라 적정이 가능하며, 두 성분의 비율이 다른 두 가지의 펜으로 이용할 수 있다. 이 약의 투여용량은 인슐린 글라진을 기준으로 하며, 함께 투여되는 릭시세나티드의 용량은 각 펜의 비율에 근거한다. • 이 약 100 단위/mL 및 50 μg/mL : (10-40) 펜 - 이 약 1단위 당 인슐린 글라진 1단위와 릭시세나티드 0.5 μg 함유 - 이 약 10-40 단위 (인슐린 글라진 10-40 단위와 릭시세나티드 5-20 μg) 일일 투여 가능 • 이 약 100 단위/mL 및 33 μg/mL : (30-60) 펜 - 이 약 1단위 당 인슐린 글라진 1단위와 릭시세나티드 0.33 μg 함유 - 이 약 30-60 단위 (인슐린 글라진 30-60 단위 및 릭시세나티드 10-20 μg) 일일 투여 가능 투약 오류를 피하기 위해, 처방전과 펜에 정확한 인슐린 글라진 용량 [(10-40) 펜 또는 (30-60) 펜]이 명시되어 있음을 대조 확인한다.

이 약 (10-40) 펜의 일일 최대 용량은 40단위 (인슐린 글라진 40단위와 릭시세나티드 20 μg)이며, 이 약 (30-60) 펜의 일일 최대 용량은 60단위 (인슐린 글라진 60단위와 릭시세나티드 20 μg)이다.

이 약의 용량은 임상 반응에 따라 개인에 맞게 조절되어야 하며, 환자의 인슐린 필요량에 기반하여 적정한다. 인슐린 글라진의 용량과 함께, 사용하는 펜에 따라 릭시세나티드 용량이 증가되거나 감소된다.

적절한 혈당 모니터링이 이루어지는 의료 감독 하에서 환자의 이 약 투여량 또는 투여 시간을 조절해야 한다.

시작 용량

이 약 투여를 시작하기 전에 메트포르민 외의 기저 인슐린 또는 경구 혈당 강하제 투여는 중단해야 한다.

이 약의 시작 용량은 이전의 항 당뇨병 치료를 근거로 하며, 릭시세나티드의 권장 시작 용량인 10 μg을 초과하지 않도록 하여 정한다:

이 약 시작 용량

		이전 치료			
		경구 항-당뇨 치료제 (인슐린 미경험 환자)	인슐린 글라진 (100 단위/mL)** <20 단위	인슐린 글라진 (100 단위/mL)** 20 단위 이상 ~ 30 단위 미만	인슐린 글라진 (100 단위/mL)** 30 단위 이상 ~ 60 단위 이하
시작용량 및 펜	이 약 (10-40)펜	10 단위 (10 단위 /5 μg)*		20 단위 (20 단위 /10 μg)*	
	이 약 (30-60)펜				30 단위 (30 단위 /10 μg)*

* 인슐린 글라진 (100 단위/mL) 단위 / 릭시세나티드 μg

** 다른 기저 인슐린을 투여해 왔을 경우:

- 1일 2회 기저 인슐린 또는 인슐린 글라진(300 단위/mL) 투여 환자의 경우, 이전에 복용했던 1일 총 용량을 20% 감량하여 이 약의 시작 용량으로 한다.
- 그 외 다른 모든 기저 인슐린에 대해서는 인슐린 글라진(100 단위/mL)에 대해서와 동일한 용량 원칙을 적용한다.

투여량 적정

이 약은 개별 환자의 인슐린 필요량에 따라 투여되어야 한다. 공복 혈당을 근거로 인슐린 글라진 용량 조절을 통해 혈당 조절을 최적화 할 것이 권장된다. 약을 바꾸는 동안과 추후 몇 주간 면밀한 혈당 모니터링이 권장된다.

- 환자가 이 약 (10-40) 펜으로 시작하는 경우, 이 펜으로 최대 40 단위까지 인슐린

글라진 용량을 적정할 수 있다.
- 1일 총 인슐린 글라진 용량이 40 단위/일을 초과하는 경우 이 약 (30-60) 펜으로 바꾼다.
- 환자가 이 약 (30-60) 펜으로 시작하는 경우, 이 펜으로 최대 60 단위까지 인슐린 글라진 용량을 적정할 수 있다.
- 1일 총 인슐린 글라진 용량이 60 단위/일을 초과하는 경우, 이 약을 사용하지 않는다.

2. 용법

이 약은 1일 1회, 식사 전 1시간 이내에 피하주사로 투여한다. 가장 편리한 식사 시기를 선택하고, 매일 같은 식사 이전에 이 약을 투여 하는 것이 바람직하다. 만약 실수로 약물 투여를 제 때 못한 경우에는 다음 식사 전 1시간 이내에 투여해야 한다.

이 약은 복부, 삼각근 또는 대퇴부에 피하주사한다. 운동 및 기타 변수 (스트레스, 병발 질환 또는 병용 투여 약물이나 식사 양식의 변화 등)에 의해 흡수 속도, 그리고 결과적으로 작용 발현 및 작용 지속시간이 영향을 받을 수 있다.

지방이영양증의 위험을 줄이기 위해, 동일한 부위 (복부, 삼각근 또는 대퇴부) 내에서 주사 부위를 돌아가며 주사해야 한다.

3. 특수 환자군

고령자(65세 이상)

고령자에게 이 약을 사용할 경우 인슐린 모니터링 결과에 근거하여 용량을 조절해야 한다. 고령자에서 신기능의 점진적 저하로 인해 인슐린 요구량의 지속적인 감소가 나타날 수도 있다. 릭시세나티드는 연령에 따른 용량 보정이 필요하지 않다. 75세 이상의 환자에서 이 약을 사용한 치료 경험은 제한적이다.

신기능 장애 환자

중증 신기능 장애 (크레아티닌 청소율 30 mL/분 미만) 또는 말기 신장 질환 환자에 대해 릭시세나티드를 이용한 치료 경험이 없으므로 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

경증 또는 중증도 신기능 장애 환자에서 릭시세나티드의 용량 보정은 요구되지 않는다.

신기능 장애 환자에서 인슐린 대사의 감소로 인해 인슐린 요구량이 감소될 수 있다. 경증에서 중증도의 신장애가 있는 환자가 이 약을 투여할 경우 빈번한 혈당 모니터링 및 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

간기능 장애 환자
간 장애 환자에서 릭시세나티드의 용량 보정은 필요하지 않다.

간기능 장애 환자에서 포도당신생(gluconeogenesis) 기능의 저하와 인슐린 대사의 감소로 인해 인슐린 요구량이 감소될 수 있다. 간기능 장애 환자가 이 약을 투여할 경우 빈번한 혈당 모니터링 및 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

소아 집단
이 약은 소아에 대한 사용이 적절하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분에 대해 또는 이 약의 다른 구성성분에 대해 과민증이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 저혈당증
이 약을 투여하는 동안 가장 빈번하게 관찰 보고된 이상사례는 저혈당증이었다. 이 약의 용량이 필요량보다 높은 경우, 저혈당증이 발생할 수 있다. 저혈당증에 대한 감수성을 증가시키는 요소들에 대해 특별히 면밀한 모니터링이 필요하며 용량 조절이 필요할 수 있다. 이들 요소에는 다음이 포함된다:
- 주사 부위의 변화
- 인슐린에 대한 감수성 향상 (예를 들어, 스트레스 인자의 제거)
- 평소와 다른 증가되거나 연장된 신체 활동
- 병발 질환 (예, 구토, 설사)
- 불충분한 음식 섭취
- 식사를 거름
- 알코올 섭취
- 내분비계 장애 (예, 갑상선 기능저하증, 뇌하수체 전엽 또는 부신피질 부전)
- 특정 다른 약물과의 병용 투여
- 릭시세나티드 및/또는 인슐린과 설포닐우레아(sulphonylurea)와의 병용이 혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 이 약은 설포닐우레아와 병용해서는 안 된다.
이 약의 용량은 반드시 임상 반응에 따라 개인에 맞게 조절되어야 하며, 환자의 인슐린 필요량에 기반하여 적정한다.

2) 급성 췌장염

글루카곤-유사체 펩타이드-1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1) 수용체의 효능제들은 급성 췌장염 발생 위험과 관련성이 있다. 인과관계는 밝혀지지 않았지만 릭시세나티드를 복용한 환자에서 급성췌장염이 몇 건 보고된 바 있다. 지속적이고 심각한 복부 통증과 같은 급성 췌장염 증상의 특징에 대해 환자들이 인지하도록 해야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단해야 하며, 급성 췌장염으로 확인된 경우, 릭시세나티드를 재투여해서는 안 된다. 췌장염 병력이 있는 환자에 대해서는 주의를 기울여야 한다.

3) 중증의 위장관 질환

GLP-1 수용체 효능제의 사용은 위장관계 이상사례와 관련이 있을 수 있다. 이 약은 중증의 위 마비를 포함하여 중증의 위장관 질환이 있는 환자에 대해서는 시험되지 않았으며, 따라서 이들 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

4) 중증 신기능 장애

이 약은 중증의 신기능 장애 (크레아티닌 청소율 30 mL/분 미만) 또는 말기 신장 질환 환자에 대한 치료 경험이 없다. 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

5) 병용 의약품

릭시세나티드로 인한 위 배출 지연에 따라 경구 투여된 의약품의 흡수 속도가 감소될 수 있다. 신속한 위장관 흡수를 요하거나, 주의깊은 임상 모니터링을 요하거나, 또는 치료역이 좁은 경구 의약품을 투여 받는 환자의 경우 이 약 사용 시 주의가 필요하다.

3. 약물이상반응

가. 안전성 프로파일 요약

이 약을 투여하는 동안 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 저혈당증 및 위장관계 이상사례였다 (다음의 '특정 이상사례에 대한 설명'항을 참조).

나. 이상사례 목록 표

임상 연구로부터 다음과 같은 관련 이상사례를 신체 기관계에 따라 분류하고, 빈도가 감소하는 순서로 기재하였다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000).

신체 기관계 분류	발현 빈도		
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염			비인두염 상기도 감염

면역계 장애			두드러기
대사 및 영양 장애	저혈당증		
신경계 장애		어지러움증	두통
위장관계 장애		오심 설사 구토	소화불량 복통
전신 장애 및 투여 부위 상태			피로 주사부위 반응

다. 특정 이상사례에 대한 설명

1) 저혈당증

아래 표는 이 약과 비교약제에 대한 저혈당(documented symptomatic hypoglycaemia) (≤3.9 mmol/L)과 중증 저혈당(severe hypoglycaemia)에 대해 기술되어 있다.

저혈당 또는 중증 저혈당

	인슐린 미경험 환자			기저 인슐린으로부터 전환	
	이 약	**인슐린 글라진**	**릭시세나티드**	**이 약**	**인슐린 글라진**
N	469	467	233	365	365
저혈당* 사건이 있는 환자, n (%) 환자-년 당 사건, n	120 (25.6%) 1.44	110 (23.6%) 1.22	15 (6.4%) 0.34	146 (40.0) 3.03	155 (42.5) 4.22
중증 저혈당증** 환자-년 당 사건, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01

* 저혈당증이란 혈장 포도당 농도 ≤70 mg/dL (3.9 mmol/L)을 동반한 전형적인 증상을 일으킨 경우이다.

** 중증 저혈당증이란 탄수화물, 글루카곤을 투여하거나 기타 소생 활동을 적극적으로 실시하기 위해 다른 사람의 도움을 요하는 사건이다.

2) 위장관 장애

투여 기간 동안 빈번하게 보고된 이상사례는 위장관계 이상사례(오심, 구토 및 설사)였다. 이 약을 투여 받은 환자들에서 오심, 설사 및 구토의 발생 빈도는 각각 8.4%, 2.2% 및 2.2% 이었다. 위장관 이상반응은 대부분 경증이고 일시적이었다.

3) 면역계 장애

이 약과 관련 가능성이 있는 알레르기 반응 (두드러기)이 환자의 0.3% 에서 보고되었다. 인슐린 글라진과 릭시세나티드가 시판 사용되는 동안 아나필락시스 반응 및 혈관부종을 포함한 일반화된 알레르기 반응의 사례가 보고된 바 있다.

4) 면역원성

이 약의 투여는 인슐린 글라진 및/또는 릭시세타니드에 대한 항체를 형성할 수 있다. 2개의 3상 임상시험에서, 이 약을 투여 30주 후 항-인슐린 글라진 항체의 발생률이 21.0%, 26.2% 였다. 환자의 약 93%에서 항-인슐린 글라진 항체는 인간 인슐린에 대한 교차 반응을 나타냈다. 항-릭시세나티드 항체의 발생률은 약 43% 였다. 항-인슐

린 글라진 항체 또는 항-릭시세나티드 항체는 임상적으로 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않는다.

5) 주사 부위 반응

이 약을 포함하여 인슐린을 함유한 치료법을 받는 일부 환자들이 주사 부위의 홍반, 국소 부종 및 가려움을 경험하였다. 이러한 상태는 대체로 자가 회복되었다.

6) 심박동

GLP1 수용체 효능제(GLP1RA)의 사용으로 인한 심박동수 증가가 보고되었고 릭시세나티드로 한 몇몇의 임상시험에서도 또한 일시적인 증가가 관찰되었다. 이 약으로 시행한 모든 3상 임상시험에서 평균 심박동수 증가는 나타나지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 탈수

이 약으로 치료받는 환자들에게 위장관계 이상사례와 관련된 탈수 위험 가능성에 대해 알려주어야 하며, 체액 고갈을 피하도록 주의를 기울여야 한다.

2) 항체 형성

이 약의 투여를 통해, 인슐린 글라진 및/또는 릭시세나티드에 대한 항체가 형성될 수 있다. 드물게 항 약물 항체로 인한 고혈당증 또는 저혈당증의 유발경향성을 교정하기 위해 이 약의 용량 조절을 필요로 할 수 있다.

3) 투약 오류 방지

이 약의 두 가지 다른 용량의 우발적인 혼동을 피하기 위해, 그리고 다른 주사용 당뇨 약물과의 혼동을 피하기 위해 매회 주사 전에 항상 펜의 라벨을 확인하도록 환자에게 교육해야 한다.

투약 오류 및 잠재적인 과량투여를 피하기 위해, 환자 또는 의사도 시린지를 사용해 프리필드 펜의 카트리지에서 약물을 뽑아 시린지에 옮겨서는 절대로 안 된다.

4) 이 약은 DPP-4 저해제, 설포닐우레아계, 글리나니드계, 치아졸리딘디온계 및 SGLT-2 저해제와 병용투여 한 경험은 없다.

5) 첨가제

이 약은 1회 투여량 당 1 mmol (23 mg) 미만의 나트륨이 함유되어 있다. 즉, 이 약은 본질적으로 나트륨이 함유되지 않은(sodium-free) 제제이다.

이 약에는 메타크레졸(metacresol)이 함유되어 있으며, 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

6) 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약은 운전이나 기계 조작에 대해 영향이 없거나 무시해도 될 정도이다. 그러나, 저혈당증 또는 고혈당증으로 인하여, 또는, 예를 들어 시각 장애 등으로 환자의 집

중력과 반응성이 손상될 수 있다. 이러한 능력이 특별히 중요한 운전이나 기계 조작 등의 상황에서 위험할 수 있다.

운전 및 기계를 조작하는 동안에는 저혈당을 피하기 위하여 환자들을 주의시켜야 한다. 이는 저혈당의 경고 증상에 대한 자각능력이 약해졌거나 자각을 하지 못하는 사람, 또는 빈번하게 저혈당증을 경험한 사람에게 특히 중요하다. 이러한 상황에서 운전을 하거나 기계를 조작하는 것이 바람직한지 여부는 신중하게 검토되어야 한다.

5. 상호 작용

이 약으로 상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았다.

아래 내용은 단일성분으로 한 시험에 근거한 것이다.

가. 약력학적 상호작용

1) 많은 약물이 포도당 대사에 영향을 미치며, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

2) 혈당 강하 효과를 증강시키고 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 혈당강하제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, 모노아민 산화효소 (MAO) 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실레이트, 설폰아미드계 항생제

3) 혈당 강하 효과를 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 코르티코스테로이드제, 다나졸, 디아족사이드, 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로겐, 프로게스토겐, 페노치아진유도체, 소마트로핀, 교감신경흥분성 약물 [예, 에피네프린(아드레날린), 살부타몰, 테르부탈린], 갑상선 호르몬, 비정형 항정신병 약물(예, 클로자핀, 올란자핀), 프로테아제 억제제

4) 인슐린의 혈당 강하 효과를 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올

5) 펜타미딘은 저혈당증을 유발할 수 있으며 때때로 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.

6) 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레서핀 등의 교감신경차단제는 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시킬 수 있다.

나. 약동학적 상호작용

1) 릭시세나티드는 펩타이드로서 Cytochrome P450에 의해 대사되지 않는다. 시험관 내(*in vitro*) 연구 결과, 릭시세나티드는 Cytochrome P450 isozyme 및 human transporter의 활성에 영향을 미치지 않았다.

인슐린 글라진에 대한 약동학적 상호작용에 대해서는 알려진 바가 없다.

2) 경구 의약품에 대한 위 배출 영향

릭시세나티드는 위 배출을 지연시키며, 이로 인해 경구로 투여된 의약품의 흡수 속도를 감소시킬 수 있다. 치료역이 좁거나 주의 깊은 임상 모니터링을 요하는 경구

의약품을 투여 받은 환자는 특히 릭시세나티드 초기 치료 시에 주의를 기울어야 한다. 이러한 의약품은 릭시세나티드와 관련된 표준화된 방법으로 투여 되어야 한다. 이러한 의약품을 음식과 함께 투여해야 한다면, 가능하다면, 릭시세나티드를 투여하지 않는 식사 또는 간식 시기에 그 약물을 복용하도록 환자에게 권고해야 한다.
특히 항생제와 같이 약물 효과가 최저 유효 농도에 의존적인 경구 의약품은 이 약 투여 최소 1시간 전, 또는 4시간 후에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다.
위장 분해에 민감한 성분을 포함한 위내성 제제는 반드시 이 약 투여 1시간 전 또는 4시간 후에 복용해야 한다.

① 아세트아미노펜(파라세타몰)

아세트아미노펜은 위 배출과 관련된 릭시세나티드의 효과를 평가하기 위한 대표 의약품으로 사용되었다. 1000 mg의 아세트아미노펜을 단회 투여한 후, 아세트아미노펜의 생체이용률(AUC) 및 반감기(t1/2)를 측정하였을 때에, 투여 시점과 상관없이, 릭시세나티드 투여로 인한 변화는 관찰되지 않았다. 릭시세나티드 10 μg 투여 1시간 후 또는 4시간 후에 아세트아미노펜을 투여하였을 때 아세트아미노펜의 최고 혈중 농도(C_{max})는 각각 29%, 31% 감소하였으며, 최고 혈중 농도 발현 시간(t_{max}) 중앙값은 각각 2.0시간 및 1.75 시간 지연되었다. 릭시세나티드 20 μg 투여 시 더 높은 값의 아세트아미노펜 C_{max} 감소 및 t_{max} 지연이 예상되었다.
릭시세나티드 투여 1시간 전에 아세트아미노펜을 투여하였을 때에, 릭시세나티드는 아세트아미노펜의 최고 혈중 농도(C_{max})및 최고 혈중 농도 발현 시간(t_{max})에 영향을 미치지 않았다.
이러한 결과를 근거로, 아세트아미노펜의 용량 변경은 필요하지 않다. 그러나 아세트아미노펜의 빠른 약물 효과 발현이 필요한 경우에는, 아세트아미노펜을 이 약 투여 후 1시간 ~ 4시간 사이에 투여하면 최고 혈중 농도 발현 시간(t_{max})이 지연된다는 것을 고려하여야 한다.

② 경구 피임약

릭시세나티드 10 μg 투여 1시간 전 또는 11시간 후에 경구 피임약 (에티닐에스트라디올 0.03 mg/레보노게스트렐 0.15 mg)를 단회 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐의 C_{max}, AUC, $t_{1/2}$ 및 t_{max}에는 변화가 없었다.
릭시세나티드 투여 1시간 후 또는 4시간 후에 경구 피임약 투여시 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐의 AUC와 $t_{1/2}$에 영향을 미치지 않았다. 반면, 에티닐에스트라디올의 C_{max}는 각각 52% 및 39% 감소되었고, 레보노게스트렐의 C_{max}는 각각 46% 및 20% 감소되었으며, t_{max}의 중앙값은 1시간~3시간 정도 지연되었다.
C_{max}감소의 임상적 관련성은 제한적이며, 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

③ 아토르바스타틴

릭시세나티드 20 μg과 아토르바스타틴 40 mg을 6일 동안 오전시간에 병용 투여하였을 때, 아토르바스타틴의 약물 노출에는 영향이 없었으나, C_{max}는 31% 감소하였고 t_{max}는 3.25시간 지연되었다.

아토르바스타틴을 저녁에 투여하고 릭시세나티드를 오전에 투여하였을 때에는 t_{max}의 증가가 관찰되지 않았으나, 아토르바스타틴의 AUC와 C_{max}는 각각 27% 및 66% 증가되었다.

이러한 변화는 임상적으로 관련성이 없으며, 따라서 릭시세나티드와 병용 투여할 때 아토르바스타틴의 용량 조절은 필요하지 않다.

④ 와파린 및 그 외 쿠마린 유도체

릭시세나티드 20 μg 반복 투여와 와파린 25 mg을 병용 투여하였을 때, AUC 또는 INR (국제 정상화 비율)에 대한 영향은 없었던 반면, C_{max}는 19% 감소되었고 t_{max}는 7시간 지연되었다.

이들 결과를 근거로 했을 때, 릭시세나티드와 병용 투여할 때 와파린의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 릭시세나티드 투여를 시작하거나 종료하는 시점에서 와파린 및/또는 쿠마린 유도체를 복용하는 환자의 INR을 자주 모니터링할 것이 권고된다.

⑤ 디곡신

항정 상태에서 디곡신 0.25 mg과 릭시세나티드 20 μg을 병용 투여한 후, 디곡신의 AUC는 영향을 받지 않았다. 디곡신의 t_{max}가 1.5시간 지연되었고 C_{max}가 26% 감소되었다.

이러한 결과를 근거로 했을 때, 릭시세나티드와 병용 투여할 때 디곡신의 용량 조절은 필요하지 않다.

⑥ 라미프릴

릭시세나티드 20 μg과 라미프릴 5 mg을 6일 동안 병용 투여한 후, 라미프릴의 AUC는 21% 증가하였으나, C_{max}는 63% 감소하였다. 활성 대사체 (라미프릴라트, ramiprilat)의 AUC와 C_{max}에는 영향이 없었다. 라미프릴과 라미프릴라트의 t_{max}는 약 2.5시간 지연되었다.

이러한 결과를 근거로 했을 때, 릭시세나티드와 병용 투여시 라미프릴의 용량 조절은 필요하지 않다.

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

1) 임부

이 약, 인슐린 글라진 또는 릭시세나티드를 투여한 대조 임상시험에서 약물이 투여된 임산부에 대한 임상 자료는 없다.
인슐린 글라진의 임산부에 대한 대규모 자료 (1,000건 이상의 임신의 결과) 분석 결과 임신에 대해 특이적인 인슐린 글라진의 이상사례는 보고되지 않았고, 인슐린 글라진이 특정 기형 또는 태아/신생아 독성을 나타내지 않았다. 인슐린 글라진의 동물실험에서 생식 독성을 나타내지 않았다.
임산부에 릭시세나티드를 투여한 적절한 자료는 없다. 릭시세나티드의 동물 실험에서 생식 독성이 나타났다.
이 약은 임신 중에 투여되어선 안 된다. 환자가 임신하기를 원하거나 임신하게 된 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부
인슐린 글라진 또는 릭시세나티드가 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 수유중 이 약을 투여하여서는 안 된다.

3) 가임여성
피임을 하지 않고 있는 가임기 여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4) 수태능
릭시세나티드 또는 인슐린 글라진의 동물 실험 결과 수태능과 관련된 직접적인 유해한 영향은 나타내지 않았다.

5) 소아 집단
이 약은 소아에 대한 사용이 적절하지 않다.

6) 고령자 (65세 이상)
이 약을 고령 환자에 사용할 수 있다. 혈당 모니터링에 기반하여, 용량을 개인별로 조절해야 한다. 고령자에서는 저혈당의 증상을 인지하기 어려우므로 용량증가 및 유지시 주의해야 한다. 고령 환자에서, 신기능의 점진적 저하는 인슐린 필요량의 꾸준한 감소로 이어질 수 있다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.

7. 과량투여시 처치
환자가 이 약 필요량을 초과하여 투여 받은 경우, 저혈당증 및 위장관 이상사례가 발생할 수 있다.
가벼운 저혈당 증상은 보통 경구용 탄수화물로 치료될 수 있다. 의약품의 용량, 식사습관, 신체 활동의 조절이 필요할 수 있다.
혼수, 발작, 신경계 장애를 수반하는 심각한 저혈당증이 나타날 경우 글루카곤을 근육/피하 주사하거나 고농도 포도당을 정맥 주사하여 치료할 수 있다. 저혈당은 명백

한 임상적 호전 이후에도 재발할 수 있으므로, 지속적인 탄수화물 섭취와 관찰이 필요할 수 있다.
위장관 이상사례의 경우, 환자의 임상 징후 및 증상에 따라 적절한 지지 치료를 시작해야 한다.

8. 적용상의 주의
1) 펜은 첫 사용 전 반드시 냉장고에서 꺼내 실온에서 1-2시간 동안 보관해야 한다. 사용 전에 카트리지를 관찰하여 용액이 맑고 무색이며 육안으로 확인되는 고체 입자가 없고, 물과 같은 점도 상태일 경우만 사용해야 한다.
2) 이 약을 다른 인슐린 제제와 혼합하거나 희석하여서는 안 된다. 혼합 또는 희석은 시간/작용 패턴을 변화시킬 수 있으며 혼합에 의해 침전이 형성될 수 있다.
3) 매 주사시마다 새로운 주사침을 사용해야 한다. 주사침은 재사용하지 않는다. 매 주사후 바늘을 폐기하여야 한다.
4) 다 쓴 펜은 재사용해서는 안 되며 적절한 방법으로 폐기한다. 질병전파의 위험이 있으므로 환자 개인마다 각자의 펜을 사용해야 한다.
5) 다른 주사용 당뇨병 약제와 혼동하지 않도록 매번 투여 전에 반드시 제품명 및 이 약의 두 가지 다른 펜을 확인하도록 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 사용하지 않은 펜: 이 약은 냉장보관(2° C - 8° C) 해야 하며, 얼려서는 안 된다. 냉동부나 냉동팩 옆에 두지 않는다. 차광을 위해, 프리필드 펜을 외부 상자 안에 보관한다.
2) 사용 중인 펜: 사용을 시작한 펜은 14일까지 사용이 가능하다. 30° C 이하에서 보관하고, 냉장 보관하지 않는다. 얼지 않도록 하여야 한다. 주사침을 부착한 상태로 보관하지 않는다. 직사광선이나 직접적인 열로부터 멀리 떨어진 곳에 펜을 보관한다. 차광을 위해, 매회 주사 후 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.

10. 기타
가. 심혈관계 안전성
인슐린 글라진 및 릭시세나티드의 심혈관계 안전성이 각각 ORIGIN 및 ELIXA 시험에서 연구되었다. 이 약으로 진행된 심혈관계 안전성 시험은 수행되지 않았다.
1) 인슐린 글라진: 심혈관계 고위험 요인을 가지면서, 공복혈당 장애(IFG) 또는 내당능 장애(IGT) 또는 제2형 당뇨병을 가진 12,537명을 대상으로 실시한 임상시험

(ORIGIN) 결과, 인슐린 글라진(100단위/mL) 치료는 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었다.
2) 릭시세나티드: 최근 급성 관상동맥 증후군을 겪은 제2형 당뇨병 환자 6,068명을 대상으로 실시한 임상시험(ELIXA) 결과, 릭시세나티드 치료는 위약군과 비교하여 심혈관계 사망, 치명적이지 않은 심근 경색, 치명적이지 않은 뇌졸중 또는 불안정형 협심증으로 인한 입원의 위험에 차이가 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목 ‘이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품’에 해당 ⇒ 재심사 6년 부관

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 - 재심사기간 : 2017.11.09. ~ 2023.11.08. (6년) - 재심사신청기간 : 2023.11.09. ~ 2024.02.08. 2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 솔리쿠아는 개량의약품을 입증할 수 있는 직접 비교 임상 결과가 없고, 안전성 개선에 대한 부분이 인정되지 않으며(저혈당증은 개선 여부 판단 안됨/위장관계 이상사례는 약간 개선), 유용성면에서는 1일 2회 → 1회의 투여 횟수 감소나 릭시세나티드의 용량 조절 가능성에 있어 유의하게 개선되었다고 판단하기 어려움.

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료		제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
		유전자재조합의 약품과 (총괄)	소화계약품과 (럭시세나티드 안·유, 기시 검토)				
신청 일자	'16.11.3.	-	'16.11.4.	'16.11.3.	'16.11.3.	-	-
보완 요청 일자	1차: '17.2.23. 2차: '17.10.11.	1차: '17.2.23. 2차: '17.9.29.	1차: '17.2.22. 2차: '17.9.8.	'17.2.7.	'17.1.20.	-	-
보완 접수 일자	1차: '17.8.17. 2차: '17.10.20.	1차: '17.8.17. 2차: '17.10.20.	1차: '17.8.18. 2차: '17.10.23.	'17.8.8.	'17.8.18.	-	-
최종 처리 일자	'17.11.9	'17.11.6.	'17.11.3.	'17.9.20.	'17.8.29.	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

1) 신규 품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

(1) 항원성시험
(2) 면역독성시험
(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
(4) 의존성
(5) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료
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]

- 솔리쿠아는 기허가된 성분인 인슐린글라진과 릭시세나티드의 복합제로 공복혈당 및 식후 혈당을 동시에 관리할 수 있는 제제로 개발되었음. 단독제제 대비 유효성의 증가, 유사한 안전성 프로파일, 1회 동시 주사를 통한 치료순응도 향상의 잇점을 제공할 수 있다는 특징이 있음.
- EFC12404 시험에서 메트포르민과 메트포르민 외의 다른 OAD 병용투여로 혈당조절이 불충분한 환자에서 인슐린 글라진 단독투여군과 릭시세나티드 단독 투여군에 비해 이 약 투여군은 유효성 측면에서 우월성을 보였고 유사한 안전성 프로파일을 보였음. 또한 인슐린 단독 또는 인슐린과 메트포르민 병용투여로 혈당조절이 불충분한 환자에서 이 약은 인슐린 단독투여군에 비해 유효성의 개선 및 유사한 안전성 프로파일을 보임을 입증하였음.
- EFC12405 시험결과, 기저인슐린 단독투여로 혈당조절이 필요한 환자에 있어서 환자수의 제한이 있기는 하나 전반적으로 이 약 투여군이 인슐린글라진 단독 투여군에 비해 당화혈색소 감소가 전체적인 집단과 유사하게 우월성을 보임.
- 또한 기저인슐린과 메트포르민 이외 OAD(2nd OAD) 병용투여로 혈당조절이 필요한 환자와 기저인슐린 및 메트포르민과 2nd OAD를 병용투여 이후 혈당조절이 불충분한 환자에 이 약의 릭시세나티드가 2nd OAD보다 우월함을 보여야하는데 이에 적합한 대조군이 없으므로 기저인슐린과 메트포르민 병용 투여로 혈당 조절 불충분한 환자에서만 이 약과 메트포르민 투여의 임상적 잇점을 인정함.
- 솔리쿠아는 직접 비교 임상 결과가 없고, 안전성 개선에 대한 부분이 인정되지 않고(저혈당증은 개선 여부 판단 안됨/위장관계 이상사례는 약간 개선), 유용성면에서는 1일 2회 → 1회의 투여 횟수 감소나 릭시세나티드의 용량 조절 가능성에 대한 내용을 개선되었다고 판단하기 어려우므로 개량생물의약품 신청은 인정되지 않음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 솔리쿠아
- 본 신청 제품은 인슐린 글라진 100U/mL 및 릭시세나티드 50 또는 33 μg/mL을 함유한 복합제로 장기지속 휴먼 인슐린 아날로그 (인슐린글라진, 100U/mL, 란투스®)와 GLP-1(글루카곤 유사 펩타이드-1) 수용체 효능제 (릭시세나티드, 릭수미아®)의 고정용량 복합제(FRC, Fixed Ratio Combination)임
- 약리작용 기전

  1) 인슐린 글라진

  인슐린 글라진을 포함한 인슐린의 1차 활성은 당 대사의 조절임. 인슐린 및 그 유사체는 특히 골격근 및 지방에서의 말초 글루코스 흡수를 자극하고, 간 글루코스 생산을 저해함으로써, 혈당 수준을 감소시킨다. 인슐린은 지방 세포에서 지방 분해를 저해하고, 단백질 분해를 저해하며, 단백질 합성을 증가시킴

  2) 릭시세나티드

  릭시세나티드는 GLP-1 수용체 효능제임. GLP-1 수용체는 자연적 (native) GLP-1을 표적으로 하는데, 이 GLP-1은 췌장의 베타 세포에서 글루코스 의존적 인슐린 분비를 가능케 하고 알파 세포에서 글루카곤 분비를 억제하는 내인성 인크레틴 (incretin) 호르몬임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내외 허가현황

  - 솔리쿠아 주 : 유럽 허가(2017.1.11.), 미국 허가(2016.11.21.)

  - 단일 성분인 인슐린글라진과 릭시세나티드의 국내 허가사항

  1. 란투스주솔로스타(인슐린글라진) ((주)사노피-아벤티스코리아, 2004.02.06.) - 지속형 인슐린
  2. 릭수미아펜주(릭시세나티드) ((주)사노피-아벤티스코리아, 2014.03.06.) - GLP-1 수용체 효능제

- 인슐린 글라진은 용량 적정을 통해 HbA1c를 효과적으로 공복 시 자가 모니터링 혈장 혈당 목표 수준으로 낮추며, 식후 혈장 혈당 (PPG)에는 영향을 덜 미침. 릭시세나티드는 강력하고 선택적인 DPP- 4 저항성 GLP-1 수용체 효능제로 인슐린 글라진이 주로 공복 시 포도당 수준을 목표로 하는 반면, 릭시세나티드는 위 배출 시간 연장을 통해 유도되는 PPG 수준에 현저한 영향을 미침. 따라서 릭시세나티드는 고정 비율 복합제에서 기저 인슐린 글라진에 대한 상보적인 작용을 한다고 할 수 있음.
- 솔리쿠아주(인슐린 글라진 및 릭시세나티드 복합제)는 일회용 프리필드 펜의 1일 1회 피하 주사를 통해 두 성분이 함께 전달되도록 하기 위한 고정 용량으로 제제화되었음. 인슐린 글라진의 범위를 최대화하는 동시에 환자 대부분의 최대 임상 용량에 근사한 릭시세나티드를 전달하기 위해, 이 복합제는 두 가지의 서로 다른 용량 비율로 개발되었음
  - 펜 A (10 – 40 프리필드 펜, 복숭아색)는 2 U 인슐린 글라진/1 μg 릭시세나티드 비율의 100 U/mL 인슐린 글라진 (Lantus, 100 U/mL) 및 50 μg/mL 릭시세나티드 멸균 용액을 포함하는데, 이는 인슐린 글라진의 각 단위당 0.5 μg의 릭시세나티드가 함께 제공됨. 이 펜은 한 개당 10 – 40 U의 용량을 전달하며, 이는 10 U/5 μg에서 40 U/20 μg 사이의 FRC 용량 처방이 가능
  - 펜 B (30 – 60 프리필드 펜, 올리브색)는 3 U 인슐린 글라진/1 μg 릭시세나티드 비율의 100 U/mL 인슐린

글라진 (Lantus, 100 U/mL) 및 33 μg/mL 릭시세나티드 멸균 용액을 포함하는데, 이는 인슐린 글라진의 각 단위당 0.33 μg의 릭시세나티드가 함께 제공됨. 이 펜은 한 개당 30 - 60 U의 용량을 전달하며, 이는 30 U/10 μg에서 60 U/20 μg 사이의 FRC 용량 처방이 가능

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 제2형 당뇨병(T2DM)을 대상으로 한 표준 치료
  - 미국 당뇨병 협회/유럽 당뇨병 학회 (ADA/EASD)는 2006년부터 OAD 투여로 불충분하게 조절되는 T2DM 환자에서 치료를 강화하기 위해 기저 인슐린을 시기 적절하게 도입하도록 권장하였음. 하지만 환자는 일반적으로 인슐린을 시작하기 전에 초기 단일요법부터 이중 및 삼중 항당뇨병제 요법까지 진행함. 유의미한 고혈당증 증상 없이 새로 진단받은 환자에서 여전히 합의된 일차 약물은 Metformin이긴 하지만, ADA/EASD 2015 입장 표명에 따라 metformin 단일요법 실패 후 metformin 기반 이중 및 삼중 요법의 일부로서 GLP-1 수용체 효능제가 권장됨. 특히, metformin이 금기인 경우 GLP-1 수용체 효능제가 단일요법으로 사용하기 위한 최고 우선순위의 약물 계열이며 metformin 단일요법 실패 후 이중 및 삼중 요법에서 우선순위의 약물 계열임.
  - 적절한 경구혈당강하제 치료에도 불구하고 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린 요법을 시행하며, 환자 상태에 따라 기저 인슐린 요법, 1일 1~2회 혼합형 인슐린 요법으로 시작함. 충분한 경구혈당강하제 치료로도 혈당조절 목표에 도달하지 못한 제2형 당뇨병 환자에서(경구요법 실패), 경구혈당강하제와 병합 또는 단독으로 기저 인슐린을 시작하고 더 적극적인 혈당 조절을 위해서는 속효성 인슐린을 식사 시 추가함. 환자 상태에 따라 기저 인슐린에 GLP-1 수용체 효능제를 추가하거나 기저인슐린을 혼합형인슐린으로 전환할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 릭시세나티드(GLP-1 수용체 효능제)는 저혈당 또는 체중 증가의 위험을 증가시키지 않은 채 추가적인 혈당 조절을 제공하지만, 이는 상대적으로 높은 위장관계 부작용 발생률 및 관련 치료 중단과 연관성이 있음 게다가, GLP-수용체 효능제는 개별 환자의 요구에 맞게 적정할 수 없음
- 기저 인슐린 개시는 개별화된 혈당 조절을 제공하며, 이로써 환자 요구에 따라 수많은 용량 조절이 가능하지만, 체중 증가 및 저혈당 위험과 연관이 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인슐린글라진(유전자재조합) / 릭시세나티드
- 일반명 : 인슐린글라진(유전자재조합) / 릭시세나티드
- 분자식 : C267H404N72O78S6 / C215H347N61O65S

2.1.2. 원료의약품 시험항목

・인슐린글라진(유전자재조합)

□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인(펩티드 분석, 액체크로마토그래프법) ■기타

・릭시세나티드

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인(아미노산 서열 분석, 질량 분석법) ■기타

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 글리세린, 메티오닌, 메타크레졸, 염화아연, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 해당 사항 없음
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(m-cresol) ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 인슐린글라진과 릭시세나티드 복합제품으로 두 원료의약품은 이미 허가 받은 성분으로 적합한 원료의약품에 대한 자료를 제출하였으며, 완제의약품에 대한 조성, 개요, 개발경위, 특성분석, 제조공정관리 및 공정밸리데이션, 주요공정 및 중간체 관리, 기준 및 시험방법, 출하시험, 안정성 시험 결과 등 자료를 제출하였으며 검토한 결과 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

・두 원료의약품은 이미 허가된 제품과 동일함

3.2. 완제의약품의 안정성

・상업 규모 및 동일한 조성 배치 사용

시험종류	시험조건
장기보존시험	5±3℃
가속시험	25±2℃/60±5%RH
가혹시험	40±2℃/75±5%RH 빛(ICH Q1B)

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 저장 방법 및 사용(유효)기간에 적합한 안정성 시험 결과를 제출함
- 안정성 시험 시 제품의 특성을 충분히 확인할 수 있는 기준 및 시험방법을 설정・적용하였으며 원료 및 완제의약품의 조성은 사용(유효)기간 동안 제품의 품질을 유지하는데 적절하였음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 인슐린 글라진/릭시세나티드 복합제에 대하여 2건의 국소 내약성 시험 실시

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 개별 약물에 대해 실시. 복합제에 대한 시험은 실시되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 개별 약물에 대해 실시. 복합제에 대한 시험은 실시되지 않았음

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 개별 약물에 대해 실시. 복합제에 대한 시험은 실시되지 않았음

4.2.4. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 개별 약물에 대해 실시. 복합제에 대한 시험은 실시되지 않았음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

• 개별 약물에 대해 실시. 복합제에 대한 시험은 실시되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

• 국소 내성 시험 - 개별 약물 및 복합제에 대한 국소내성 시험 실시

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 솔리쿠아의 비임상시험 자료는 인슐린글라진, 릭시세나티드 각각의 성분에 대한 독성 평가 자료를 제출하고 복합제에 대한 독성 평가는 국소 내성 자료를 제출하였음. 인슐린 글라진과 릭시세나타이드 각각 성분은 기허가되어 광범위한 독성 평가가 완료되었으며, 복합제로서 투여 후 국소내성 평가 외에 새로 요구되는 비임상시험 자료는 없다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 인슐린 글라진/릭시세나티드 복합제의 PK에 대하여 1건의 시험이 실시

5.2. 효력시험

• in vitro 및 in vivo 시험 수행하였음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

• 인슐린 글라진(100U/mL) 및 릭시세나티드에 대해 전체 안전성약리 시험이 실시되었으며 최초 허가 신청시 검토되었음

• 인슐린 글라진/AVE0010(릭시세나티드) 복합제에 대한 안전성 약리학 시험 실시

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

• 개의 혈장 내 인슐린 글라진 및 그 대사물의 농도는 사람 혈장 내 인슐린 글라진 및 그 대사물 확인에 사용된 밸리데이션된 방법과 동일한 탐색적 방법에 의해 확인되었음.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

• 인슐린 글라진 : 릭시세나티드와 병용 투여시 M1의 AUC0-8h 평균값은 인슐린 글라진 단독 투여 시 평균값과 유사

• 릭시세나티드 : 인슐린 글라진과 병용투여시 릭시세나티드의 Cmax 및 AUC는 릭시세나티드 단독투여시와 차이 없음. 반감기는 단독투여 후의 혈장 반감기 보다 유의하게 짧음.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 복합제 투여는 릭시세나티드 및 인슐린 글라진 단독 투여가 항-세포자멸사 또는 유사 분열에 미치는 영향의 정도에 변화를 주지 않았음.
- T2DM이 있는 두 동물 모델에서 인슐린 글라진/릭시세나티드 복합제는 각 약물의 단일 요법에 비해 혈당 조절을 향상시킴.
- 마취된 개에서 인슐린 글라진/릭시세나티드 IV 병용투여에 의해 심혈관계 안전성 시험이 실시되었다. 두 화합물의 병용투여 시, 개별 단독 투여와 비교하여 추가적인 위험성이 확인되지 않았음.
- 개에게 인슐린 글라진과 릭시세나티드의 복합제를 SC 투여한 후, 인슐린 글라진-M1에 대한 약물 노출은 주사 용액 내 릭시세나티드의 존재에 따라 영향을 받지 않았음. 릭시세나티드의 최고 농도 (Cmax) 및 약물 노출 (AUC)은 인슐린 글라진에 의해 유의한 영향을 받지 않았음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 유럽 허가신청 당시 제출한 자료(ToC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 9건, 1상 6건, 2상 1건, 3상 2건
  - 1상 시험으로 건강인 및 제 1형 당뇨병 환자에서 단회투여 약동학 및 약력학 평가
  - 2상 시험으로 인슐린 투여 경험이 없는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 유효성, 안전성 평가(24주간 반복투여)
  - 3상 시험에서 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 유효성, 안전성 평가(30주간 반복투여)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 EFC12404, EFC12405 study임.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 인슐린 글라진/릭시세나티드 복합제 투여는 인슐린 글라진/릭시세나티드 비율과 무관하게 인슐린 글라진의 PK

에 어떠한 유의미한 영향도 미치지 않았음. 인슐린 글라진 용액에 릭시세나티드를 추가하는 것은 인슐린 글라진의 약력학에 어떠한 유의미한 영향도 미치지 않았음.

- 릭시세나티드의 시간-농도 곡선하 면적 (AUC)은 복합제로 투여되든 단독으로 투여되는 지와 상관없이 비슷하였음. 별도로 동시 투여된 인슐린 글라진 및 릭시세나티드와 비교하여 릭시세나티드의 Cmax에서 22% ~ 34%의 소규모 감소가 있었음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

시험 번호	시험디자인	시험 대상자	투여방법	결과
ACT12374(2상)	제2형 당뇨병 환자들에서 메트포르민에 더한 인슐린 글라진 대비 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 복합제의 유효성과 안전성을 비교한 무작위배정, 24주, 공개라벨, 2-군 평행군, 다기관 시험	제 2형 당뇨병 환자 323명	두 개의 치료군: •인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 (릭시세나티드 1 μg에 대해 인슐린 글라진 2 U) 복합제 •인슐린 글라진 단독요법	유효성 결과 베이스라인 이후 24주째까지 HbA1c의 최소제곱(LS) 평균 변화는 복합제군은 -1.82%였고 인슐린 글라진군의 경우 -1.64%였으며, 평균 HbA1c 레벨은 24주째에 각각 6.3% 및 6.5%. 복합제군과 인슐린 글라진군 간의 LS 평균 차이는 -0.17%(95% CI; [-0.312% ~ -0.037%](p=0.0130)으로서 복합제는 인슐린 글라진 대비 우월하였음. 안전성 결과: 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 복합제는 전체적으로 내약성이 우수하였음. 인슐린 글라진군 (82 [50.6%])과 비교하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 복합제군에서 약간 더 많은 환자들이 (86 [53.4%]) 치료 시 발생한 이상반응 (TEAE)을 보고. 복합제군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 오심 (12명 [7.5%] vs 인슐린 글라진군에서 0명)이었음.
EFC12404(3상)	제 2형 당뇨병 (T2DM) 환자들에서 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 복합제의 유효성과 안전성을 메트포르민에 추가한 인슐린 글라진 및 릭시세나티드 단독요법과 비교한 무작위배정, 30주, 활성대조,	제 2형 당뇨병 환자 1170 명 (insulin -näive)	• 복합제(FRC)(n=469) Fixed Ratio Combination • 인슐린 글라진(n=467) • 릭시세나티드(n=234) FRC :10U/5 μg으로 시작 인슐린 글라진 치료 첫 1주 동안 인슐린 글라진의 초기 일일 용량은 10 U. 릭시세나티드	유효성 결과 1차 평가변수인 베이스라인부터 30주째까지 HbA1c 변화에 대한 인슐린 글라진 대비 비열등성 및 릭시세나티드 대비 FRC의 통계적 우월성 입증 : FRC군 -1.63%, 인슐린 글라진군 -1.34%, 릭시세나티드군 -0.85%(30주째에 평균 HbA1c 값은 각각 6.50%, 6.81%, 7.31%) 안전성 결과 FRC는 30주의 치료 기간 동안 내약성이 우수. FRC군 (25.6%)과 인슐린 글라진군 (23.6%)에서 비슷한 비율의 환자들이 시험계획서 정의에 따

	라벨공개, 3-치료군, 평행군 다기관 시험		릭시세나티드는 2주 동안 10 μg의 1일 1회 주사로 시작한 다음, 2주째 이후 치료기간 종료까지 1일 1회 20 μg의 유지용량 배경요법: 메트포르민	른 문서로 기록된 증상성 저혈당 (혈장 혈당 ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L]) 보고
EFC 12405 (3상)	제2형 당뇨병 (T2DM) 환자들에서 메트포르민과 함께 또는 단독으로 투여되는 인슐린 글라진과 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 복합제의 유효성과 안전성을 비교하는 무작위배정, 30주, 활성대조, 공개라벨, 2-치료군, 평행군, 다기관 시험	제 2형 당뇨병 환자 736 명 (insulin -pretreated)	• FRC 아침식사 1시간(0-60분) 전 1일 1회 투여. • 인슐린 글라진 인슐린 글라진의 최대 일일용량은 60 U로 제한 • 메트포르민 이전 투여받은 경우 시험기간 동안 계속해서 안정적 용량으로 투여	유효성 결과 1차 평가변수인 베이스라인부터 30주째까지 HbA1c 변화를 평가한 결과 인슐린 글라진 대비 FRC의 통계적 우월성 입증 : 30주째에 각각 평균 HbA1c 레벨 6.94% 및 7.48%에 도달. FRC군 -1.13%, 인슐린글라진 -0.62% 두 치료군 간의 차이는 -0.52%(95% CI: -0.633%, -0.397%; p<0.0001) 안전성 결과 전체적으로, FRC는 내약성이 우수하였고 FRC 치료군의 안전성 프로파일은 개별 구성요소의 안전성 프로파일을 반영 최소 1건의 문서로 기록된 (혈장 혈당 ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L]) 증상성 저혈당 사건이 비슷한 비율의 환자에서 보고됨: FRC 치료군에서 40.0% 및 인슐린 글라진 치료군에서 42.5%. 환자-년 당 사례 수는 인슐린 글라진 치료군과 비교하여 FRC 치료군에서 더 낮았음(3.03 vs 4.22).

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 유효성·안전성시험 개요 참조

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 유효성·안전성시험 개요 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 심혈관계 질환에 대한 영향 평가

- 릭시세나티드와 인슐린글라진 각각에 대한 심혈관계 안전성을 아래 표와 같이 평가하였음.
- 인슐린 글라진은 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었음. 릭시세나티드 또한 위약군과 비교하여 심혈관계 사망, 치명적이지 않은 심근 경색, 치명적이지

않은 뇌졸중 또는 불안정형 협심증으로 인한 입원의 위험에 차이가 없었음.

시험 번호	시험디자인 / 목적	시험 대상자	투여방법	결과
EFC11319 (ELIXA)	릭시세나티드 투여 시 심혈관계 영향, 안전성 및 내약성 평가	급성 관상동맥증후군 경험한 T2D환자 6,068명	이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 - 릭시세나티드 10㎍의 1일 1회 주사로 시작한 다음, 20 ㎍까지 uptitration - 자가 주사 펜 이용 SC 투여 - 아침 식사 후 1시간 이내 매일 SC 투여	- 828개 기관, 최소 10개월 투여 - 1차 평가변수 : 주요 심혈관 이상사례(MACE:심혈관계 사망, 치명적이지 않은 심근 경색, 치명적이지 않은 뇌졸중 또는 불안정형 협심증) 첫 번째 발생까지의 시간 평가 - 결과 : HR 1.017(95% CI 0.886,1.168) 로 위약군과 차이 없음.
LTS6035 (ORIGIN)	공복혈당장애(IFG) 및 내당능장애(IGT)가 있는 고위험 환자 또는 초기 T2D 환자에서 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 란투스(인슐린 글라진) vs. 표준 치료, 오메가3 지방산 vs. 위약의 효과 평가	심혈관계 고위험 요인을 가지면서, 공복혈당 장애(IFG) 또는 내당능장애(IGT) 또는 제2형 당뇨병을 가진 12,537명	다기관, 무작위배정, 2x2 factorial design(요인 설계: 두가지 이상의 방법 동시 비교) 란투스(인슐린글라진) - 공복혈당 수준≤ 95mg/dL(5.3 mmol/L)될 때까지 용량 적정 : 매일 SC 투여 오메가-3 PUFA : 375mg 1캡슐, 매일 경구 투여 표준 치료 : no IMP	- 40개국, 575개 기관 - 인슐린 글라진 6,231명, vs. 표준 치료 6,273명 오메가-3 6,263명 vs. 위약 : 6.293명 - MACE HR 1.02(95%CI 0.94,1.11), p=0.6273으로 인슐린 글라진 요법은 표준요법과 차이 없음. - 1차 평가변수 : • 인슐린 글라진 vs. 표준 치료 ① 심혈관계 사망 또는 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중 ② 심혈관계 사망 또는 치명적이지 않은 심근경색 또는 혈관재형성성 과정 또는 심부전으로 인한 입원 • 오메가-3 vs. 위약 : 심혈관계 사망 [검토의견] 란투스(인슐린 글라진) 허가사항(사용상의 주의사항) 중 결과 기술되어 있음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 전체 시험의 유효성 결과 비교

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상 시험 결과, 경구 요법으로 불충분하게 조절되는 T2DM 환자뿐 아니라 추가적인 강화가 필요한 확립된 기저 인슐린 요법 중인 환자에 대한 치료 시, 각각의 단독 성분보다 FRC가 더 효과적임을 입증하였음. 두 집단에서 모두, FRC는 인슐린-기반 치료가 시작 또는 강화될 때 대체로 관찰되는 바람직하지 않은 특성 없이 혈당 조절을 개선하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- FRC는 인슐린에 비해 저혈당 위험을 증가시키지 않으면서, 각 개별 성분에 비해 우월한 혈당 조절 개선을 나타내며, 릭시세나티드에 비해 더 낮은 위장관계 이상사례 및 위장관계-관련 중단율을 나타냄
- FRC의 안전성 프로파일은 주로 1건의 제 2상 시험과 2건의 핵심 제 3상 시험 결과에 근거하며, 전반적인 안전성 및 우수한 내약성이 입증되었음. 릭시세나티드 대비, FRC는 뚜렷하게 낮은 오심 및 구토 발생률을 나타내어, 영구 치료 중단율이 더 낮았음. 인슐린 글라진과 비교하였을 때, 위장관 TEAE 발생률은 인슐린 글라진에 비해 FRC 치료군에서 더 높았음. 대부분의 위장관 반응은 경증 또는 중등증이었으며 SAE로 보고된 것은 없었음.
  전반적으로, FRC의 내약성은 우수하였고, 관심 안전성 영역에서의 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음.

6.6. 가교자료 : 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 메트포르민 또는 메트포르민 + 경구혈당강하제, 또는 인슐린 단독 또는 인슐린과 경구 혈당강하제 투여 후 혈당조절효과가 불충분한 환자에서 이 약은 단독 성분 대비 우월한 유효성과 유사한 안전성을 보였음.
- 기 허가 성분의 개량생물의약품으로서의 타당성 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가 2017.1.11./ 미국 허가 2016.11.21.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 란투스와 릭수미아와의 비교