의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-06-30	접수번호	20230100076
신청구분		개량생물의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		아위클리프리필드펜700단위/밀리리터(인슐린아이코덱, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		인슐린아이코덱		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 밀리리터 중 인슐린아이코덱 700 유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2024.12.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2℃~8℃) 보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관, 제조일로부터 30개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(24.05.17.)		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 제품화지원팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	강소영, 임형섭, 진미령, 김호정 박애란, 김문신, 정지원 김보라, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	류정임, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 당뇨병의 치료

○ 용법·용량

성인 (18세 이상):
이 약은 주 1회 피하 주사하는 기저 인슐린으로, 매주 같은 요일에 투여한다.
이 약을 포함한 인슐린 유사체의 효력은 단위(U)로 표현된다. 이 약 1 단위는 인슐린글라진 (100 단위/mL) 1 단위, 인슐린디터머 1 단위, 인슐린데글루덱 1 단위, 또는 휴먼인슐린 1 국제단위에 해당한다.
이 약은 700 단위/mL 하나의 농도로 제공되며, 다이얼을 돌려 필요한 용량 (단위)을 설정한다. 10 단위씩 단계를 조절하여 한 번에 10-700 단위를 투여할 수 있다.
1형 당뇨병 환자에서 이 약은 식사 시 인슐린 요구량을 충족시키기 위해 볼루스 인슐린과 병용 투여되어야 한다.
2형 당뇨병 환자에서 이 약은 단독으로 투여하거나 경구용 항 당뇨병 약제(들), GLP-1 수용체 효능제 및/또는 볼루스 인슐린과 병용하여 투여할 수 있다. 설포닐우레아 치료에 이 약을 추가하는 경우, 설포닐우레아의 투여 중단 또는 용량 감량을 고려해야 한다 (사용상의 주의사항 5. 상호작용 및 12. 전문가를 위한 정보 참조).
이 약은 개별 환자의 필요에 따라 투여되어야 한다. 공복 혈당을 근거로 용량을 조절하여 혈당 조절을 최적화하는 것이 권장된다.
이 약은 반감기가 길기 때문에, 급성 질병 또는 환자의 신체 활동 수준이나 평소 식단에 단기적인 변화가 있는 경우 용량을 조절하는 것은 권장되지 않는다. 환자들은 이러한 상황에서 적용 가능한 다른 조절 방법 (예: 포도당 섭취 또는 다른 혈당 강하제의 변경)과 관련한 추가 지침에 대해 담당의와 상의해야 한다.

○ 치료 시작
1) 인슐린 투여 경험이 없는 경우
2형 당뇨병 환자: 이 약의 권장 시작 용량은 주 1회 70 단위이며, 이후 주 1회 간격으로 개별 용량 조절이 이루어져야 한다.
1형 당뇨병 환자: 새롭게 진단받은, 인슐린 투여 경험이 없는 1형 당뇨병 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 이용 가능한 자료가 없다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조).
2) 2형 또는 1형 당뇨병 환자에서 다른 기저 인슐린으로부터 이 약으로의 전환
이 약의 첫 번째 투여는 1일 1회 또는 1일 2회 기저 인슐린을 마지막으로 투여한 다음 날에 이루어져야 한다.

1일 1회 또는 1일 2회 기저 인슐린으로부터 전환하는 경우, 이 약의 주 1회 권장 투여 용량은 기저 인슐린의 1일 총 투여 용량에 7을 곱하고 이를 가장 가까운 10 단위로 반올림한 용량이다.

2형 당뇨병 환자에서 더 빠른 혈당 조절 달성을 필요로 하는 경우, 첫 번째 투여 시에 한하여 이 약 투여 용량의 50%를 1회 추가 투여하는 것이 권장된다.

1형 당뇨병 환자의 경우에는 첫 번째 투여 시에 한하여, 항상 이 약 투여 용량의 50%를 1회 추가 투여하는 것이 권장된다.

1회의 추가적인 50% 용량을 투여하는 경우, 제1주의 용량은 기저 인슐린의 1일 총 투여 용량에 7을 곱한 다음 1.5를 곱하고 이를 가장 가까운 10 단위로 반올림해야 한다 (표 1).

두 번째 투여부터는 1회의 추가 용량 투여가 이루어져서는 안 된다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조). 이 약의 두 번째 주 1회 투여 용량은 기저 인슐린의 1일 총 투여 용량의 7배이다 (표 1).

세 번째 및 이후의 주 1회 투여 용량은 원하는 공복 혈당에 도달할 때까지 환자의 대사적 요구도, 혈당 모니터링 결과 및 혈당 조절 목표를 기반으로 해야 한다. 용량의 조절은 조정하는 당일 및 그 전 이틀 간의 자가 측정한 공복 혈당값을 기준으로 이루어져야 한다.

전환 기간 및 이후 수 주 간 긴밀한 혈당 모니터링이 권장된다. 병용하는 볼루스 인슐린 또는 다른 항 당뇨병 약제의 용량 및 투여 시간의 조정이 필요할 수 있다.

표 1. 2형 또는 1형 당뇨병 환자에서 1일 1회 또는 1일 2회 기저 인슐린으로부터 전환 시 이 약의 투여 용량

이전에 투여한 1일 1회 또는 1일 2회 기저 인슐린의 1일 총 투여 용량 (단위)	이 약의 주 1회 권장 투여 용량 (단위)[a]	
	첫 번째 (제1주)[b]	두 번째 (제2주)[c]
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1050[d]	700

a 모든 용량은 가장 가까운 10 단위로 반올림한다.

b 이전의 기저 인슐린의 1일 총 투여 용량의 7배 X 1.5. 2형 당뇨병 환자에서 더 빠른 혈당 조절 달성을 필요로 하는 경우, 제1주에 1회의 추가 용량 투여가 권장되며, 1형 당뇨병 환자의 경우에는 항상 제1주에 1회의 추가 용량 투여가 권장된다.
c 이전의 기저 인슐린의 1일 총 투여 용량의 7배
d 요구되는 용량이 프리필드펜의 최대 투여 가능 용량 (700 단위)을 초과하는 경우, 두 번에 나누어 주사하는 것이 필요할 수 있다.

○ 투여 방법
이 약은 피하 주사로만 투여해야 한다.
중증의 저혈당증을 야기할 수 있으므로 이 약을 정맥 내로 투여해서는 안 된다.
흡수에 변화를 일으킬 수 있으므로 이 약을 근육 내로 투여해서는 안 된다.
이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용되어서는 안 된다.
이 약은 허벅지, 상완 또는 복벽에 피하 주사하여 투여한다. 지방 이상 및 피부 아밀로이드증의 위험을 감소시키기 위해 동일 부위 내에서 항상 주사 위치를 바꾸어야 한다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조).
환자는 항상 새로운 주사침을 사용해야 한다. 프리필드펜 주사침을 재사용하는 것은 주사침이 막힐 위험을 증가시켜 과소 또는 과다 투여를 일으킬 수 있다. 주사침이 막힌 경우, 환자는 제품과 함께 제공되는 사용 방법 안내의 지시 사항을 따라야 한다.
이 약은 프리필드펜으로 제공된다. 용량 창은 이 약의 투여되는 용량 단위를 표시한다. 용량의 재계산은 필요하지 않다. 프리필드펜은 10 단위씩 단계를 조절하여 10-700 단위를 투여할 수 있다.
프리필드펜의 카트리지에서 이 약을 꺼내어 시린지에 넣어 투여해서는 안 된다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조).
투여 전 추가적인 정보는 사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의를 참고한다.

○ 투여를 잊은 경우
투여를 잊은 경우, 가능한 빨리 투여하는 것이 권장된다.
다음 투여와의 간격이 4일 이상 남은 경우, 환자들은 원래의 주 1회 투여를 지속하도록 안내받아야 한다. 두 투여 간격이 4일 이상 남아있지 않은 경우, 환자들은 주 1회 투여 일정을 놓친 용량을 투여한 요일로 변경해야 한다.
만약 환자가 투여를 잊은 후 원래의 투여 요일로 돌아가고자 하는 경우, 직전 투여와 다음 투여와의 간격을 최소 4일 이상 확보하면서 주 1회 투여 요일을 변경할 수 있다. 원래의 투여 요일로 재설정되면, 주 1회 투여를 지속해야 한다.
공복 혈당 모니터링이 권장된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 인슐린 요구량의 변동이 심한 환자

2) 이 약과 상호작용이 있는 의약품을 투여 중인 환자
3) 피오글리타존과 병용 환자

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 저혈당증이었다 (4. 일반적 주의 및 12. 전문가를 위한 정보 참조).

2) 약물이상반응 목록 표

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 6건의 3상 임상시험 (ONWARDS 1-6)에 근거하고 있으며, 여기에는 2형 당뇨병 환자 1,880명 및 1형 당뇨병 환자 290명이 포함되어 총 2,170명의 환자가 이 약에 노출되었다.

아래의 약물이상반응은 임상시험 자료에 근거하고 있으며 MedDRA 신체 기관계에 따라 분류되었다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 및 <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 및 <1/100); 드물게 (≥1/10,000 및 <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000) 및 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 2. 약물이상반응 목록 표

신체 기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
각종 면역계 장애			과민성***	
대사 및 영양 장애	저혈당증*			
전신 장애 및 투여 부위 병태		주사 부위 반응 말초 부종**		
피부 및 피하 조직 장애				지방 이상

*저혈당증은 아래에 정의되어 있음
**말초 부종과 관련된 이상사례를 포함하는 그룹 용어
***과민성과 관련된 이상사례를 포함하는 그룹 용어

3) 특정 약물이상반응에 대한 설명

(1) 저혈당증

저혈당증은 이 약을 사용하는 환자에서 가장 흔하게 관찰된 약물이상반응이다 (4. 일반적 주의 및 12. 전문가를 위한 정보 참조).

이 약의 3상 임상시험에서, 중증의 저혈당증은 회복을 위해 외부의 도움을 필요로 하는 중증의 인지 손상과 관련된 저혈당증으로 정의되었고, 임상적으로 유의한 저혈당증은 혈당 수치가 54 mg/dL (3.0 mmol/L) 미만인 경우로 정의되었다.

<u>2형 당뇨병</u>

이 약을 투여 받은 환자와 매일 투여하는 기저 인슐린을 투여 받은 환자 중 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당증을 보고한 비율은 인슐린 투여 경험이 없는 2형 당뇨병 환자에서 각각 9-12% 대 6-11% (ONWARDS 1, 3 및 5), 이전에 기저 인슐린으로 치료받은 2형 당뇨병 환자에서 14% 대 7% (ONWARDS 2), 이전에 기저-볼루스 인슐린 요법으로 치료받은 2형 당뇨병 환자에서 51% 대 56% (ONWARDS 4)였다.

이 약을 투여 받은 환자와 매일 투여하는 기저 인슐린을 투여 받은 환자 중 중증 저혈당증을 보고한 비율은 0.2% 대 0.6% (ONWARDS 1), 0% 대 0.7% (ONWARDS 3),

0% 대 0.7% (ONWARDS 5), 0% 대 0.4% (ONWARDS 2), 1.4% 대 0.7% (ONWARDS 4)였다.
PYE (환자 년-노출) 당 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당증 발생률은 이 약과 매일 투여하는 기저 인슐린에 대해 각각 다음과 같았다: 0.30건 대 0.16건 (ONWARDS 1), 0.31건 대 0.15건 (ONWARDS 3), 0.19건 대 0.14건 (ONWARDS 5), 0.73건 대 0.27건 (ONWARDS 2), 5.64건 대 5.62건 (ONWARDS 4).
PYE 당 중증 저혈당증 발생률은 이 약과 매일 투여하는 기저 인슐린에 대해 각각 다음과 같았다: <0.01건 대 0.01건 (ONWARDS 1), 0건 대 0.01건 (ONWARDS 3), ONWARDS 5에서 0건 대 0.01건 (ONWARDS 5), 0건 대 <0.01건 (ONWARDS 2), 0.04건 대 0.02건 (ONWARDS 4).
ONWARDS 1에서 52주의 주요 단계 이후, 장기 안전성을 조사하기 위한 26주의 치료 기간 연장 단계가 이어서 진행되었다. 전체 임상 기간에서, 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당증을 보고한 환자의 비율은 이 약과 매일 투여하는 기저 인슐린에 대해 각각 12% 대 14%였고, 발생률은 PYE 당 0.30건 대 0.16건이었다.
각 시험에서 비교군으로 사용된 매일 투여하는 기저 인슐린에 대한 정보는 12. 전문가를 위한 정보를 참조한다.
<u>1형 당뇨병</u>
이전에 기저 인슐린을 투여 받은 1형 당뇨병 환자 중 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당증을 보고한 비율은 이 약을 투여 받은 환자와 인슐린 데글루덱을 투여 받은 환자에서 각각 85% 대 76%였고, 중증 저혈당증을 보고한 비율은 각각 3.1% 대 3.1%였다.
PYE 당 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당증 발생률은 이 약과 인슐린 데글루덱에 대해 각각 19.93건 대 10.37건이었다.
PYE 당 중증 저혈당증 발생률은 각각 0.33건 대 0.12건이었다.
ONWARDS 6에서 26주의 주요 단계 이후, 장기 안전성을 조사하기 위한 26주의 치료 기간 연장 단계가 진행되었다. 전체 임상기간에서, 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당증을 보고한 환자의 비율은 이 약과 인슐린 데글루덱에 대해 각각 91% 대 86%였고 발생률은 PYE 당 17.00건 대 9.16건이었다.
ONWARDS 시험 전반에 걸쳐 대부분의 저혈당증은 주 1회 투여 후 2-4일 차에 관찰되었다.
(2) 과민성
다른 인슐린과 마찬가지로, 이 약 투여 시 알레르기 반응이 나타날 수 있다. 인슐린 또는 첨가제에 대한 즉시형 알레르기 반응은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다. 이 약의 3상 임상 시험에서 과민 반응 (예: 두드러기, 입술 종창, 얼굴 종창)이 보고되었다. 과민반응은 이 약 투여 환자의 0.4%, 매일 투여하는 기저 인슐린 투여 환자의 0.6%에서 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 보고된 10건 중 2건은 중증 (두드러기)이었고 이 중 하나는 중대한 사례로 보고되었다.
(3) 주사 부위 반응
3상 임상 시험에서, 주사 부위 반응은 이 약 투여 환자의 1.6%, 매일 투여하는 기저 인슐린 투여 환자의 1.4%에서 보고되었다. 주사 부위 반응의 대부분은 ONWARDS 3에서 보고되었다.

전반적으로, 3상 임상 시험에서 가장 흔한 주사 부위 반응의 징후와 증상은 홍반과 소양증이었다. 이 약을 투여 받은 환자에서 주사 부위 반응의 최대 중증도는 94%에서 경증, 6%에서 중등증이었고 중대한 주사 부위 반응은 없었다.

(4) 피부 및 피하 조직 장애

지방이상 (지방 비대, 지방 위축 포함) 및 피부 아밀로이드증이 주사 부위에서 발생할 수 있으며, 국소 인슐린 흡수를 지연시킬 수 있다. 제시된 주사 영역 내에서 주사 부위를 지속적으로 바꾸어 투여하는 것이 이러한 반응을 감소시키고 예방하는 데 도움이 될 수 있다 (4. 일반적 주의 참조).

(5) 기타 특수 환자군

이 약의 임상시험 결과에 근거할 때, 고령자, 신 기능 장애 또는 간 장애 환자에서 관찰된 약물이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 대체로 이 약을 투여 받은 전체 모집단에서의 경험과 비교해 차이를 나타내지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 저혈당증

저혈당증은 이 약을 포함한 인슐린과 관련된 가장 흔한 약물이상반응이다. 이 약의 혈당 강하 효과는 주 1회 투여 주기의 2-4일차에 가장 높게 나타나며, 이 기간에 저혈당증의 위험이 증가한다. 이 약 투여를 시작할 때, 환자가 이 기간 중 혈당 모니터링 및 저혈당증 증상에 대해 특히 주의를 기울이도록 안내한다.

인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높은 경우 저혈당증이 발생할 수 있다 (3. 이상사례, 5. 상호작용 및 9. 과량투여 시의 처치 참조).

식사를 거르거나 계획하지 않은 과도한 신체 활동은 저혈당증을 유발할 수 있다.

중증의 저혈당증은 무의식 및/또는 경련을 일으킬 수 있고 일시적 또는 영구적 뇌 기능 손상 또는 사망에까지 이를 수 있다. 저혈당증의 증상은 대체로 갑자기 발생하며 식은땀, 차갑고 창백한 피부, 피로, 신경과민, 진전, 불안, 비정상적인 피로, 쇠약, 혼돈, 집중력 장애, 졸림증, 심한 배고픔, 시야 변화, 두통, 오심 및 두근거림을 포함한다.

혈당 조절이 현저하게 개선된 환자 (예를 들어 인슐린 강화요법에 의해)는 저혈당증에 대한 일반적인 경고 증상의 변화를 경험할 수 있으므로 주의시켜야 한다. 장기적인 당뇨병 환자에서 일반적인 경고 증상은 사라질 수 있다. 인지되지 않는 (특히 야간) 저혈당증의 재발 가능성이 고려되어야 한다.

용량 및 식이 요법에 대한 환자의 순응도, 정확한 인슐린 투여 및 저혈당증 증상에 대한 인식은 저혈당증의 위험을 감소시키는 데 필수적이다. 또한 자가 혈당 모니터링은 저혈당증의 예방과 관리를 위해 중요하다. 저혈당증의 위험이 높거나 저혈당증에 대한 증상 인지가 감소된 환자에서는 긴밀한 혈당 모니터링이 권장된다. 저혈당증의 감수성을 증가시키는 다음의 요인에 대해 특별히 주의가 필요하다.

- 투여 부위의 변경
- 인슐린 감수성의 개선 (예, 스트레스 요인의 제거)
- 익숙하지 않거나, 증가되거나 연장된 신체 활동
- 병발성 질병 (예, 구토, 설사, 발열)
- 불충분한 음식 섭취 및 식사를 거르는 것
- 알코올 섭취

- 특정 비대상성 (uncompensated) 내분비 장애 (예, 갑상선 저하증 및 뇌하수체 전엽 또는 부신피질 부전)
- 다른 특정 약물과의 병용 (5. 상호작용 참조)

이 약의 연장된 효과로 인해 저혈당증으로부터의 회복이 지연될 수 있다. 저혈당증이 발생하면 환자는 회복될 때까지 혈당을 면밀히 측정하는 것이 권장된다.

이 약의 임상 시험에서 재발성 저혈당증이 보고되었다. 이 약 치료 시 환자가 재발성 저혈당증을 경험하는 경우, 담당의는 이 약의 치료 조정 (예: 용량 조절 목표 조정 및/또는 용량 감량) 또는 다른 치료 옵션으로 전환하는 것에 대해 고려해야 한다.

2) 1형 당뇨병 환자

이 약을 투여 받은 1형 당뇨병 환자에서 인슐린 데글루덱 대비 저혈당증의 위험이 더 높았다 (3. 이상사례). 1형 당뇨병 환자는 주 1회 요법으로부터 기대되는 명확한 이점이 있는 경우에만 이 약으로 치료를 받아야 한다.

새롭게 진단받은, 인슐린 투여 경험이 없는 1형 당뇨병 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 이용 가능한 자료가 없다.

3) 고혈당증

중증의 고혈당증 상황에서는 볼루스 인슐린의 투여가 권장된다. 인슐린을 필요로 하는 환자에서 불충분한 용량 투여 및/또는 치료의 중단은 고혈당증을 야기할 수 있고 잠재적으로 당뇨성 케톤산증으로 이어질 수 있다. 또한 동반 질환, 특히 감염은 고혈당증을 야기할 수 있고 따라서 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다.

일반적으로 고혈당증의 최초 증상은 수 시간 또는 수 일에 걸쳐 점진적으로 나타난다. 여기에는 갈증, 배뇨 빈도 증가, 오심, 구토, 졸음, 상기된 건조한 피부, 입 건조, 식욕 저하 및 호흡 시 아세톤 냄새를 포함한다. 고혈당증을 치료하지 않는 경우 결과적으로 당뇨성 케톤산증으로 이어질 수 있으며 이는 잠재적으로 치명적일 수 있다.

4) 다른 인슐린과 이 약 간의 전환

다른 인슐린 제품과 이 약 간의 전환은 의료 감독 하에 이루어져야 하며 용량의 변경이 필요할 수 있다 (용법용량 참조).

매일 투여하는 기저 인슐린에서 주 1회 투여하는 이 약으로 전환하는 동안, 예를 들어 다음과 같은 투약 오류가 발생할 수 있다: 과량투여, 용량 오류 또는 첫 번째 주사 이후 1회성 추가 권장 용량을 제외하는 것을 잊은 경우. 이러한 오류는 저혈당증, 고혈당증 및/또는 다른 임상적 결과를 야기할 수 있다. 따라서 환자들이 특히 첫 번째와 두 번째 투여 시 정확한 용량을 주사하는 것을 확인하도록 해야 한다 (용법용량 및 9. 과량투여 시의 처치 참조).

정확한 용량을 잘 모르는 환자의 경우, 추가적인 안내를 위해 담당의와 상의해야 한다.

5) 지방 이상 및 피부 아밀로이드증

환자들은 지방 이상 및 피부 아밀로이드증의 위험을 감소시키기 위해 주사 부위를 계속해서 바꾸어야 한다. 이러한 반응이 있는 부위에 인슐린을 주사하는 경우, 인슐린 흡수의 지연 및 혈당 조절 악화의 잠재적 가능성이 있다. 영향을 받지 않은 부위로 주사 부위를 갑자기 변경 시 저혈당증을 일으키는 것이 보고되었다. 영향을 받은 부위에서 그렇지 않은 부위로 주사 위치를 바꾼 후에는 혈당의 모니터링이 권장되며 항당뇨병 약제의 용량 조절이 고려될 수 있다.

6) 눈 장애

장기간에 걸친 혈당 조절의 개선은 당뇨성 망막병증의 진행 위험을 감소시키는 반면, 혈당 조절에서의 급격한 개선을 동반한 인슐린 강화 치료는 당뇨성 망막병증의 일시적인 악화와 연관될 수 있다.

7) 투약 오류의 방지

환자들은 주 1회 투여하는 이 약과 다른 인슐린 제품들을 실수로 혼동하는 것을 피하기 위해, 매 주사 전에 인슐린 펜의 라벨을 항상 확인하도록 안내받아야 한다. 환자들은 프리필드펜의 용량 카운터에 있는 단위를 눈으로 확인해야 한다. 맹인 또는 시력이 약한 환자는 항상 시력이 좋고 프리필드펜 사용에 대해 사전에 교육을 받은 다른 사람의 도움을 받도록 안내받아야 한다.

투약 오류 및 잠재적인 과량투여를 방지하기 위해 환자와 의료전문인은 절대 프리필드펜의 카트리지에서 이 약을 꺼내어 시린지에 넣어 투여해서는 안 된다.

주사침이 막힌 경우, 환자들은 제품과 함께 제공되는 사용 방법 안내의 지시 사항에 따라야 한다 (10. 적용상의 주의 참조).

8) 면역원성

인슐린 투여는 인슐린 항체 생성을 야기할 수 있다. 드문 경우에 이러한 인슐린 항체의 존재는 고혈당증 또는 저혈당증의 경향을 바로잡기 위해 인슐린 용량의 조절을 필요로 할 수 있다 (12. 전문가를 위한 정보 참조).

9) 피오글리타존과 인슐린 제품과의 병용

울혈성 심부전 발생의 위험 요인이 있는 환자들에서 피오글리타존을 인슐린과 병용으로 사용한 경우 심부전 사례들이 보고된 바 있다. 피오글리타존과 이 약의 병용 투여를 고려한다면 이 점을 주지해야 한다. 병용 요법을 사용하는 경우, 환자들은 울혈성 심부전, 체중 증가 및 부종의 징후와 증상을 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되는 경우, 피오글리타존 투여를 중단해야 한다.

5. 상호작용

많은 의약품이 포도당 대사와 상호작용이 있는 것으로 알려져 있다.

1) 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있는 의약품

항 당뇨병 약제, GLP-1 수용체 효능제, 설포닐우레아, 모노아민산화효소 억제제 (MAOI), 베타-차단제, 안지오텐신전환효소 (ACE) 억제제, 살리실산, 단백동화 스테로이드, 설폰아미드

2) 다음 성분은 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다.

경구용 피임제, 티아지드계, 글루코코르티코이드, 갑상선 호르몬, 교감신경 흥분제, 성장 호르몬, 다나졸

3) 옥트레오티드/란레오티드는 인슐린 요구량을 증가 또는 감소시킬 수 있다.

4) 알코올은 인슐린의 혈당강하 효과를 강화 또는 감소시킬 수 있다.

5) 베타-차단제는 저혈당증의 증상을 은폐할 수 있다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 임상적 경험은 없다.

동물의 생식·발생 독성시험에서 이 약은 배아독성 또는 최기형성과 관련된 어떠한 영

향도 나타내지 않았다.
임신 중 사용에 대한 경험이 부족하므로, 임신 가능성이 있는 여성은 임신하거나 임신을 원할 경우 이 약의 투여를 중단하는 것이 권고된다.
2) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫드에서 이용 가능한 약력학적/독성학적 자료에서는 이 약이 모유로 분비되는 것으로 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다.
수유 또는 이 약 치료를 중단할지는 소아에서 수유의 이점과 여성에서 치료의 이점을 고려하여 결정해야 한다.
3) 수태능
동물의 생식·발생 독성시험에서 이 약은 수태능에 대해 유해한 영향을 나타내지 않았다.

7. 특수 환자군에 대한 투여
1) 고령자
고령 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다 (3. 이상사례 참조).
2) 신 기능 장애
신 기능 장애 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다. 신 기능 장애가 있는 환자의 경우 혈당을 더 자주 모니터링 하는 것이 권장된다 (12. 전문가를 위한 정보 참조).
3) 간 장애
간 장애 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다. 간 장애가 있는 환자의 경우 혈당을 더 자주 모니터링 하는 것이 권장된다 (12. 전문가를 위한 정보 참조).
4) 소아
18세 미만의 어린이 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

8. 운전 및 기계 조작에의 영향
저혈당증, 고혈당증 또는 시각 장애의 결과로써 환자의 집중력과 반응 능력이 감소될 수 있다. 이는 이러한 능력이 필요한 특별한 상황 (예, 자동차 운전 또는 기계 조작)에서 위험이 될 수 있다.
환자에게 운전 중 저혈당증을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 특히 저혈당증의 경고 증상에 대한 인지가 저하되거나 인지하지 못하는 환자 또는 저혈당증이 빈번하게 발생하는 환자에서 주의하도록 해야 한다. 이러한 상황에서는 운전을 하는 것의 적절성을 고려해야 한다.

9. 과량투여시의 처치
인슐린 과량투여에 대한 특별한 정의는 없다. 그러나, 환자가 요구되는 것보다 더 많은 인슐린을 투여할 경우 순차적인 단계에 걸쳐 저혈당증이 발생할 수 있다.
- 경증의 저혈당증은 포도당 또는 다른 당 함유 제제를 경구 투여하여 치료할 수 있다. 따라서 환자들은 항상 당을 함유한 제품을 소지하는 것이 권장된다.
- 환자가 스스로 처치할 수 없는 중증의 저혈당증은 숙련된 사람에 의해 글루카곤을

근육, 피하 또는 비강 내로 투여하거나 의료전문인에 의해 포도당을 정맥 투여하여 치료할 수 있다. 환자가 10-15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우 포도당을 정맥으로 투여해야 한다. 의식을 회복하면, 재발을 방지하기 위해 환자에게 경구용 탄수화물의 투여가 권장된다.
과량투여 사건은 1일 1회 또는 1일 2회 기저 인슐린으로부터 이 약으로 전환하는 동안, 특히 권장 사항과 달리 첫 번째 주사 이후에도 1회성 추가 투여 용량을 계속해서 투여하는 경우에 발생할 수 있다 (4. 일반적 주의 참조).

10. 적용상의 주의

1) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자 또는 보호자는 의료인으로부터 자가 투여를 위한 적절한 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 이러한 교육은 부적절한 주사 부위, 주사침 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여줄 수 있다.
2) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
3) 이 약을 주입액에 추가해서는 안 된다.
4) 이 약은 한 사람에 의해서만 사용되어야 한다.
5) 만약 용액이 무색 투명하지 않은 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.
6) 냉동되었던 약은 사용할 수 없다.
7) 매 주사 전 항상 새로운 주사침을 부착해야 한다. 주사침을 재사용 해서는 안 된다. 주사침은 사용 직후 폐기해야 한다.
8) 주사침이 막힌 경우, 환자들은 제품과 함께 제공되는 사용 방법 안내에 기술된 지시 사항에 따라야 한다.
9) 모든 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기되어야 한다.
10) 사용에 대한 자세한 지침은 사용 방법 안내를 참조한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 처음 사용하기 전: 냉장 (2℃~8℃) 보관한다. 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다. 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아서 보관한다.
3) 처음 개봉 후 또는 여분으로 소지할 때: 이 약은 최대 12주간 보관 가능하다. 30℃ 이하 또는 냉장 (2℃~8℃) 보관한다. 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다. 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아서 보관한다.

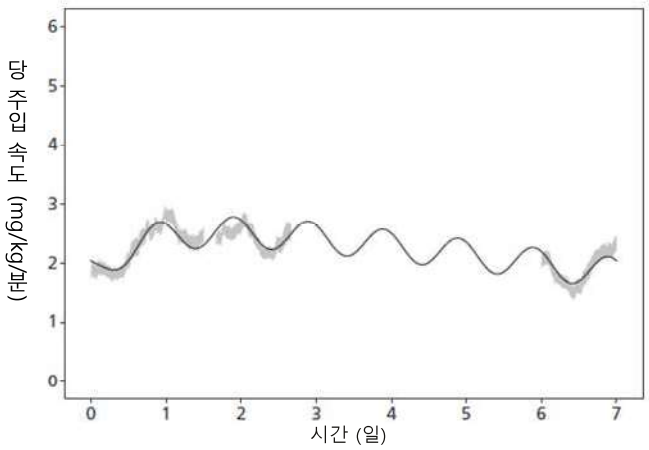
12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 작용 기전
천천히 지속적으로 나타나는 이 약의 혈당 강하 효과는 감소된 인슐린 수용체 결합 및 제거뿐 아니라 알부민 결합에 의해 유발된다. 이 약의 연장된 반감기는 순환계와 간질부 내 인슐린 아이코덱 저장소를 반영하며, 여기에서 인슐린 아이코덱이 천천히, 지속적으로 방출되어 인슐린 수용체에 특이적으로 결합한다. 인슐린 아이코덱이 휴먼 인슐린 수용체에 결합하면 휴먼 인슐린과 같은 약리학적 효과가 유발된다.
이 약을 포함한 인슐린의 주요 작용은 포도당 대사 조절이다. 인슐린과 그 유사체는

특정 인슐린 수용체를 활성화시켜 특히 골격근과 지방에 의한 말초 포도당 흡수를 자극하고 간의 포도당 생산을 억제함으로써 혈당을 낮춘다. 인슐린은 또한 지방 분해와 단백질 분해를 저해하고 단백질 합성을 촉진시킨다.

(2) 약력학적 효과

항정 상태에서 이 약의 약력학적 특징은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 연구되었다. 이 약의 일부 약력학적 특성은 7일의 투여 간격 중 3.5일을 포함하는 항정 상태 동안 세 번의 정상혈당 클램프 (6.7 mmol/L)에서 측정되었다. 세 번의 클램프 모두에 대한 당 주입 속도 (glucose infusion rate, GIR) 프로파일은 모델 유도 자료와 함께 제시되며, 이는 혈당 강하 효과 기간이 1주일 전체에 걸쳐 나타남을 의미한다 (그림 1).



참고: 그림자로 표시된 부위는 개별 GIR 프로파일의 평균 (3개의 항정 상태 주를 통합)에 대한 표준 오차이다. 실선은 개별 모델-예측 GIR 프로파일의 평균이다 (하나의 항정 상태 주에 대한 프로파일). 이 약을 20:00 (제0일에 해당)에 주사한 경우의 자료에 근거함.

그림 1. 2형 당뇨병에서 항정 상태에서의 이 약의 일주일 동안의 **GIR 프로파일**

(3) 면역원성

2형 당뇨병 환자에서, 이 약 치료는 항-약물 항체 (ADA)의 발생을 유도하였다 - 이전에 인슐린 치료 경험이 없는 환자에서 77%-82% (ONWARDS 3 및 시험 4383), 이전에 매일 투여하는 기저 인슐린으로 치료받은 환자에서 54% (ONWARDS 2), 그리고 이전에 매일 투여하는 기저-볼루스 인슐린으로 치료받은 환자에서 41% (ONWARDS 4). 1형 당뇨병 모집단에서 (ONWARDS 6), 이 약 치료는 33%의 환자에서 ADA 발생을 유도했다. ADA 역가는 베이스라인에서 ADA 양성이었던 1형 당뇨병 환자 중 37%에서 증가하였다. 1형 및 2형 당뇨병 모집단 모두에서 대부분의 인슐린 아이코덱 항체 양성 환자는 휴먼 인슐린에도 교차 반응하는 항체를 가지고 있었다. 전반적으로 항-인슐린 아이코덱 항체의 역가는 측정된 임상 유효성 또는 안전성 파라미터에 영향을 미치지 않았다 (4. 일반적 주의 참조).

(4) 하위군 별 HbA1c 반응

HbA1c의 개선은 성별, 민족, 연령, 당뇨병 유병기간 (10년 미만 및 10년 이상), 베이스라인 HbA1c 값 (8% 미만 또는 8% 이상) 또는 베이스라인 BMI의 영향을 받지 않았다.

2) 약동학적 특성

전반적으로 약동학적 특성은 확증적 임상 시험의 집단 약동학 분석에서 평가된 군 간에 유사하였고, 항-약물 항체 (ADA) 역가가 높을수록 노출량이 더 높은 경향을 보였다. 항-약물항체가 음성인 시험대상자와 비교했을 때 상대 노출 (C_{avg})은 0.85-1.25 구간 이내로 이러한 영향은 임상적으로 관련 있는 것으로 판단되지 않는다. 전반적으로 항-약물 항체 유병률은 70-82%였다.

(1) 흡수

이 약은 알부민에 가역적으로 결합하는 기저 인슐린으로, 순환계와 간질부 내의 기본적으로 비활성인 저장소로부터 인슐린 아이코덱을 천천히 방출한다.

피하 주사 후, 이 약을 1회 추가 투여 없이 시작한 경우에는 2-4주 후에, 그리고 최초 투여량의 50%를 1회 추가 투여하여 이 약을 시작한 경우에는 2-3주 후에 임상적 항정상태에 도달했다. 항정 상태에 도달한 2형 당뇨병 환자에서 피하 투여 시 이 약에 대한 총 노출의 변동 계수는 5.90%였다.

(2) 분포

혈청 알부민에 대한 이 약의 친화력은 인체 혈장 내에서 >99%의 혈장 단백 결합에 해당한다.

이 약의 약동학적 특성에 있어서 혈청 알부민 수준에 따른 임상적으로 관련 있는 차이는 관찰되지 않았다.

(3) 생체 내 변환

이 약의 분해는 휴먼 인슐린의 분해와 유사하며, 생성된 모든 대사체는 비활성이다.

(4) 제거

피하 투여 후 반감기는 용량과 무관하게 약 일주일이다.

(5) 선형성

치료 용량 범위에서 피하 투여 후, 전체 노출에서 용량 비례성이 관찰되었다.

(6) 성별, 고령, 신 기능 장애 및 간 장애

전반적으로, 이 약의 약동학적 성질이 유지되었으며, 노출 면에서 여성 시험대상자와 남성 시험대상자 간에, 고령 시험대상자와 젊은 성인 시험대상자 간에 (연구 연령대: 18-86세), 또는 건강한 시험대상자와 신 기능 장애 또는 간 장애가 있는 시험대상자 간에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

3) 임상 시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성은 26주 또는 52주 기간의 다국가, 무작위 배정, 활성-대조, 공개라벨 또는 눈가림, 평행군 3상 임상시험 5건 (ONWARDS 1-4 및 6)에서 평가되었다. 이 시험들에서 1,628명의 환자가 이 약에 노출되었다 (2형 당뇨병 환자 1,338명, 1형 당뇨병 환자 290명). 이 시험들은 목표 지향 치료 (treat-to-target) 접근법을 따랐다. 3상 임상시험의 일차 목표는 조사된 특정 당뇨병 집단에서 매일 투여하는 기저 인슐린 (인슐린데글루덱 또는 인슐린글라진) 대비 주 1회 투여하는 이 약의 혈당 조절에 대한 효과를 평가하는 것이었다. 여기에는 베이스라인으로부터 치료 종료 시까지의 HbA1c 변화를 비교하여 비열등성을 확인하는 것이 포함되었다. ONWARDS 1-4 및 6에서 중증의 신 기능 장애 환자 (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2)는 제외되었다.

2형 당뇨병 환자에서의 임상시험에서 글리니드 또는 설포닐우레아를 제외한 기존의 비-인슐린성 항-당뇨병 치료제를 동일한 용량 수준으로 유지하는 것이 허용되었다. 저

혈당증의 위험을 최소화하기 위해, 글리니드 또는 설포닐우레아 치료는 중단되거나 (ONWARDS 1-2 및 4), 무작위배정 시에 약 50%로 감량되어야 했다 (ONWARDS 3).

(1) 2형 당뇨병 환자

26주의 연장 단계를 포함한 52주의 공개라벨 시험 (ONWARDS 1)에서 984명의 인슐린 투여 경험이 없는 2형 당뇨병 환자가 이 약 및 인슐린 글라진 (100 단위/mL)에 무작위배정되었다. 베이스라인에서, 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 11.5년, 평균 HbA1c는 69 mmol/mol (8.5%), 평균 공복 혈당은 10.3 mmol/L였고, 평균 BMI는 30.1 kg/m^2 였다 (표 3).

26주의 이중 맹검 시험 (ONWARDS 3)에서, 588명의 인슐린 투여 경험이 없는 2형 당뇨병 환자가 이 약 및 인슐린데글루덱 (100 단위/mL)에 무작위배정되었다. 베이스라인에서, 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 11.3년, 평균 HbA1c는 69 mmol/mol (8.5%), 평균 공복 혈당은 10.1 mmol/L였고, 평균 BMI는 29.6 kg/m^2 였다. 이 시험은 지역 및 설포닐우레아 또는 글리니드 치료에 따라 층화되었다 (표 3).

표 3. 성인 **2**형 당뇨병 환자 **(**인슐린 투여 경험 없음**)**를 대상으로 한 이중맹검 **(26**주**)** **및 공개라벨 (52**주**)** 임상시험의 결과 - **ONWARDS 3** 및 **ONWARDS 1**

	26주 치료 - ONWARDS 3		52주 치료 - ONWARDS 1	
	이 약	**인슐린데글루덱**	**이 약**	**인슐린글라진 100 단위/mL**
N (전체 분석 세트**)**	294	294	492	492
HbA1c (%)				
베이스라인	8.55	8.48	8.50	8.44
시험 종료 시*	6.95	7.16	6.93	7.12
베이스라인 대비 변화*	-1.57	-1.36	-1.55	-1.35
추정 차이	-0.21 [-0.34; -0.08][a]		-0.19 [-0.36; -0.03][a]	
다음 HbA1c를 달성한 환자 **(%)**				
2단계 또는 3단계 저혈당증 없이 <7%*	52.13	39.86	52.56	42.58
추정 오즈비	1.64 [1.16; 2.33][b, c]		1.49 [1.15; 1.94][b, c]	
목표 범위 (3.9-10.0 mmol/L) 내 시간 비율 **(%)**				
제48 52주	N/A		71.94	66.90
추정 차이	N/A		4.27 [1.92; 6.62]; p<0.001[a,d]	

95% 신뢰구간이 "[]" 안에 기술되어 있음

* 최소 자승 (LS) 평균

[a] 우월성에 대해 p<0.05, 다중성 보정됨

[b] 다중성에 대해 보정되지 않음

[c] 이 약으로 치료받은 환자에서 12주 이전에 2단계 또는 3단계 저혈당증 없이 HbA1c 목표를 달성할 가능성이 더 높음

[d] 4.27%는 범위 내에서 1일 당 약 61분을 더 머문 것에 해당함

26주의 공개라벨 시험 (ONWARDS 2)에서, 기저 인슐린으로 치료받은 2형 당뇨병 환자 526명이 이 약 및 인슐린데글루덱 (100 단위/mL)에 무작위배정되었다. 베이스라인에서 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 16.7년, 평균 HbA1c는 65 mmol/mol (8.1%), 평균 공복 혈당은 8.4 mmol/L였고, 평균 BMI는 29.3 kg/m^2 였다 (표 4).

표 4. 성인 **2**형 당뇨병 환자 **(**이전에 기저 인슐린으로만 치료받은 환자**)**를 **대상으로 한 공개라벨 임상시험의 결과 - ONWARDS 2**

	26주 치료	
	이 약	**인슐린데글루덱**
N (전체 분석 세트)	263	263
HbA1c (%)		
베이스라인	8.17	8.10
시험 종료 시*	7.20	7.42
베이스라인 대비 변화*	-0.93	-0.71
추정 차이	-0.22 [-0.37; -0.08][a]	
다음 **HbA1c**를 달성한 환자 **(%)**		
2단계 또는 3단계 저혈당증 없이<7%*	36.73	26.79
추정 오즈비	1.59 [1.07; 2.36][b, c]	
목표 범위 (3.9-10.0 mmol/L) 내 시간 비율 **(%)**		
제22-26주	63.13	59.50
추정 차이	2.41 [-0.84; 5.65][b, d]	

95% 신뢰구간이 "[]" 안에 기술되어 있음
* 최소 자승 (LS) 평균
[a] 우월성에 대해 p<0.05, 다중성 보정됨
[b] 다중성에 대해 보정되지 않음
[c] 이 약으로 치료받은 환자에서 12주 이전에 2단계 또는 3단계 저혈당증 없이 HbA1c 목표를 달성할 가능성이 더 높음
[d] 2.41%는 범위 내에서 1일 당 약 35분을 더 머문 것에 해당함

26주의 공개라벨 시험 (ONWARDS 4)에서, 기저-볼루스 요법으로 치료받은 2형 당뇨병 환자 582명이 이 약 및 인슐린글라진 (100 단위/mL)에 무작위배정되었다. 베이스라인에서 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 17.1년, 평균 HbA1c는 67 mmol/mol (8.3%), 평균 공복 혈당은 9.4 mmol/L였고, 평균 BMI는 30.3 kg/m^2 였다 (표 5).

표 5. 성인 **2**형 당뇨병 환자 **(**이전에 기저**-**볼루스 요법으로 치료받은 환자**)**를 **대상으로 한 공개라벨 임상시험의 결과 - ONWARDS 4**

	26주 치료	
	이 약	**인슐린글라진 100** 단위**/mL**
N (전체 분석 세트)	291	291
HbA1c (%)		
베이스라인	8.29	8.31
시험 종료 시*	7.14	7.12
베이스라인 대비 변화*	-1.16	-1.18
추정 차이	0.02 [-0.11; 0.15][a]	
다음 **HbA1c**를 달성한 환자 **(%)**		
2단계 또는 3단계 저혈당증 없이 <7%*	26.48	25.24
추정 오즈비	1.07 [0.73; 1.55][b]	
목표 범위 (3.9-10.0 mmol/L) 내 시간 비율 **(%)**		
제22-26주	66.88	66.44
추정 차이	0.29 [-2.52; 3.09][b, c]	

95% 신뢰구간이 "[]" 안에 기술되어 있음
* 최소 자승 (LS) 평균
[a] 우월성에 대해 p<0.05, 다중성 보정됨. 이 평가변수에 대한 비열등성 마진은 0.3%으로 설정됨
[b] 다중성에 대해 보정되지 않음
[c] 0.29%는 범위 내에서 1일 당 약 4분을 더 머문 것에 해당함

(2) 1형 당뇨병 환자

26주의 연장 단계를 포함하는 26주의 공개라벨 시험 (ONWARDS 6)에서, 기저-볼루스

요법으로 치료받은 1형 당뇨병 환자 582명이 이 약 및 인슐린데글루덱 (100 단위/mL)에 무작위배정되었다. 베이스라인에서 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 19.5년, 평균 HbA1c는 60 mmol/mol (7.6%), 평균 공복 혈당은 9.8 mmol/L였고, 평균 BMI는 26.5 kg/m^2 였다. 이 시험은 시험 이전의 기저 인슐린 치료 (1일 2회/인슐린글라진 300 단위/mL 또는 1일 1회) 및 스크리닝 시의 HbA1c (8% 미만 또는 8% 이상)에 따라 층화되었다 (표 6).

표 6. 성인 **1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험의 결과 - ONWARDS 6**

	26주 치료		52주 치료	
	이 약	**인슐린데글루덱**	**이 약**	**인슐린데글루덱**
N (전체 분석 세트)	290	292	290	292
HbA1c (%)				
베이스라인	7.59	7.63	7.59	7.63
시험 종료 시*	7.15	7.10	7.24	7.07
베이스라인 대비 변화*	-0.47	-0.51	-0.37	-0.54
추정 차이	0.05 [-0.13; 0.23][a]		0.17 [0.02;0.31]	
다음 HbA1c를 달성한 환자 **(%)**				
2단계 또는 3단계 저혈당증 없이 <7%*	9.55	16.74	7.21	11.63
추정 오즈비	0.52 [0.33; 0.85][b, c]		0.59 [0.37; 0.95][b, c]	
목표 범위 (3.9-10.0 mmol/L) 내 시간 비율 **(%)****				
제22 26주	59.10	60.85	-	-
제48-52주	-	-	57.26	59.60
추정 차이	-2.00 [-4.38; 0.38][b, d]		-2.42 [-4.90; 0.07][b]	

95% 신뢰구간이 "[]" 안에 기술되어 있음

* 최소 자승 (LS) 평균

** 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 시험들에서 눈가림되지 않은 CGM 자료가 수집되었음.

[a] 우월성에 대해 $p<0.05$, 다중성 보정됨. 이 평가변수에 대한 비열등성 마진은 0.3%으로 설정됨

[b] 다중성에 대해 보정되지 않음

[c] 인슐린 데글루덱으로 치료받은 환자에서 12주 이전에 2단계 또는 3단계 저혈당증 없이 HbA1c 목표를 달성할 가능성이 더 높음

[d] -2.00%는 범위 내에서 1일 당 약 29분을 덜 머문 것에 해당함

4) 비임상 안전성 정보

이 약의 대사적 효력에 대한 유사분열 비율은 휴먼인슐린과 유사하다.

안전성 약리, 반복 독성 및 생식·발생 독성 시험에 근거할 때, 비임상 자료는 사람에서 특별한 안전성 우려를 나타내지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	노보노디스크제약(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로35길 137 16층(신천동, 한국광고문화회관)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Novo Allé 1, DK-2880 Bagsvaerd
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호 나목

○ (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 <붙임 3 참조>

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제2조제9의2호 다목

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문

- 안건명: 기저 인슐린 제제의 안전성・유효성 타당성 자문
- 결과: 안전성・유효성 타당성이 인정되며, 저혈당증 관리를 위한 위해성 관리계획을 권고함

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	‘23.06.30.	‘23.06.30.	‘23.06.30.	‘23.06.30.	‘23.07.12.
보완요청일자	‘23.10.20.	‘23.10.19.	‘24.03.05.	‘23.10.19.	‘23.10.10.
보완접수일자	‘24.06.19.	‘24.06.20.	‘24.04.09.	‘24.06.20.	‘24.06.26.
재보완요청일자	‘24.08.05.	‘24.08.01			
재보완접수일자	‘24.08.16.	‘24.08.19.			
최종처리일자	‘24.12.23.	‘24.12.12.	‘24.04.17.	‘24.08.05.	‘24.07.24.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2														3						4						5					6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
동등생물의약품	제출자료 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	○	○	○	○	X	○	○	○	○
면제사유	4.가) 단회투여독성시험은 반복투여독성시험 결과로 갈음함 4.라) ICH S6(R1), 등 규정에 따라 발암성 위험이 예측되지 않으므로 발암성시험 면제 가능																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 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
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 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 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 아위클리프리필드펜(인슐린아이코덱)은 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병을 포함하는 '성인 당뇨병 치료제'를 적응증으로 하는 주 1회 피하투여 주사제로 품목허가를 신청함
- 인슐린아이코덱은 인간 인슐린 유사체로 인슐린 수용체에 특이적으로 결합하여 포도당 흡수를 자극하고 간에서 포도당 생산을 억제함으로써 혈당을 낮춤. 구조적으로 라이신 잔기에 지방산을 부착하여 체내에서 알부민 지방산 결합부위에 가역적 결합을 통해 인슐린아이코덱의 혈장 반감기를 연장함
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청 품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함
  - 반복투여독성시험은 건강한 정상혈당 랫드(8주, 26주, 52주)와 비글(8주, 26주)에서 실시하였음. 약리작용(혈당강하효과)에 의한 저혈당증 관련 사망 등이 관찰되었으나 이를 제외한 유해한 영향을 고려하였을 때 신청 용법·용량에 대한 충분한 안전역을 제공함
  - 시험관 내 및 생체 내 효력시험(랫드, 비글, 돼지)을 통해 인슐린아이코덱이 인간 인슐린과 동일한 약리학적 효과를 보이면서 장기간 혈당을 낮추는 효과를 유지한다는 것을 입증함
  - 인슐린아이코덱의 약동학 프로파일은 랫드, 비글 및 토끼 등에서 ADME 시험을 통해 혈장 알부민에 대한 높은 결합력 및 긴 반감기가 확인되는 등 관련 비임상 종에서 적절하게 평가됨
- 신청 효능·효과 및 용법·용량를 입증하기 위하여 핵심 임상시험(6건) 결과를 제출함
  - '인슐린 투여 경험이 없는 2형 당뇨병 환자'를 대상으로 한 3건의 임상시험(ONWARDS 1, 3, 5)에서 일차 평가변수인 베이스라인으로부터 치료 26주 또는 52주까지 당화혈색소(HbA1c) 변화(%)에 대하여 매일 투여하는 기저 인슐린 대비 인슐린아이코덱의 비열등성이 입증됨
  - '인슐린 투여 경험이 있는 2형 당뇨병 환자'를 대상으로 한 2건의 임상시험(ONWARDS 2, 4)에서 일차 평가변수인 베이스라인으로부터 치료 26주까지 당화혈색소 변화(%)에 대하여 매일 투여하는 기저 인슐린 대비 인슐린아이코덱의 비열등성이 입증됨
  - '인슐린 투여 경험이 있는 1형 당뇨병 환자'를 대상으로 한 1건의 임상시험(ONWARDS 6)에서 일차 평가변수인 베이스라인으로부터 치료 26주까지 당화혈색소 변화(%)에 대하여 매일 투여하는 기저 인슐린 대비 인슐린아이코덱의 비열등성이 입증됨
  - 4건 임상시험(ONWARDS 1, 2, 4, 6)의 이차 평가변수인 공복혈당과 정상혈당 범위 내 시간에서도 혈당 개선이 확인되었고 혈당 개선은 하위군(성별, 연령, 민족, 당뇨병 유병기간, 베이스라인 당화혈색소 수치 및 BMI) 분석에서도 일관된 결과를 보임

- 신청 용법·용량은 탐색적 2상 및 3상 임상시험을 통해 2형 당뇨병 환자에서 권장 시작용량(주 1회, 70단위)과 2형 또는 1형 당뇨병 환자에서 다른 기저 인슐린으로부터 전환 시 시작용량(기저 인슐린 1일 총 투여 용량의 7배)을 입증함. 전환 시 1회 추가 용량 투여가 초기 공복혈당을 효과적으로 감소시켰고 추가 용량은 50%가 저혈당증 위험 감소를 위해 권장됨
- 안전성 측면에서 신청 용법·용량은 전반적으로 내약성이 양호했으며 안전성 프로파일은 수용 가능한 수준이었음
  - 활성대조군(기저 인슐린)과 비교하여 시험군에서 전체 이상사례, 중대한 이상사례 그리고 중증 이상사례의 발현율이 유사했고 회복 여부도 군 간 유사했음
  - 다만 1형 당뇨병 임상시험 결과, 대조군 대비 시험군에서 임상적으로 유의한 또는 중증의 저혈당증 발생률이 통계적으로 유의하게 더 높았으나 52주까지의 연장시험 기간 동안 시험군에서 저혈당증 발생률이 증가하지 않았음. 두 군에서 저혈당증 지속시간이 60분 미만으로 서로 유사했고 중증 저혈당증 대부분이 탄수화물 섭취로 회복되어 관리 가능한 수준이었음
  - 저혈당증 위험성에 대하여 사용상의 주의사항(일반적 주의)에 다음을 반영함: 이 약 투여 후 2-4일차에 저혈당증 발생위험 주의, 긴밀한 혈당 모니터링의 필요성, 재발성 저혈당증 발생 시 치료 조정 및 다른 치료 옵션으로 전환
  - 항-약물 항체(ADA)의 발생은 33-82% 수준이었고 대부분의 ADA가 휴먼인슐린에도 교차 반응성을 나타냈으나 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않은 것으로 판단됨
- 위해성관리계획에서 추가 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성은 저혈당증과 과민성 그리고 중요한 잠재적 위해성은 ADA 형성, 혼용 및 이 약으로 전환 시 투약 오류임. 의약품 감시계획으로 시판 후 조사(600례)를 계획함

[약어 및 정의]

AE	adverse event	HbA1c	glycated haemoglobin
ANCOVA	analysis of co-variance	ICH	International Conference on Harmonisation
AUC	Area under curve	MACE	major adverse cardiac events
BG	blood glucose	OAD	oral antidiabetic drug
BMI	body mass index	PD	pharmacodynamics
CGM	continuous glucose monitoring	PK	pharmacokinetics
CI	confidence interval	PRO	patient reported outcome
COVID-19	Coronavirus Disease 19	PT	preferred term
Cmax	maximum concentration	PYE	patient years exposure
CV	cardiovascular	SAE	serious adverse event
DTSQ	diabetes treatment satisfaction suestionnaire	SD	standard deviation
ECG	electrocardiogram	SMPG	self-measure plasma glucose
eGFR	estimated glomerular filtration rate	SS	steady state
EMA	European Medicines Agency	SU	sulphonylurea
EOR	Estimated odds ratio	$t_{\frac{1}{2}}$	terminal elimination half-life
ERR	Estimated rates ratio	T1D	type 1 diabetes
ETD	Estimated treatment difference	T2D	type 1 diabetes
FDA	Food and drug administration(US)	TAR	time above glycaemic range
FPG	fasting plasma glucose	TBR	time below glycaemic range
GIR	glucose infusion rates	TIR	time in glycaemic range
GLP-1	glucagon like peptide 1	U	unit(s)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아위클리프리필드펜700단위/밀리리터(인슐린아이코덱, 유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 당뇨병용제, 지속형 인슐린 및 그 유사체

- 인슐린 아이코덱은 새로운 지속형 기저 인슐린 유사체로, 소실 반감기($t_{\frac{1}{2}}$)가 약 1주일이다. 이 분자는 펩티드 골격과 측쇄 (acylation으로 결합)로 구성된다. 펩티드 골격은 휴먼 인슐린에 비해 단백 분해에 저항성을 가지며, 측쇄를 통해 알부민에 강력하게 결합한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 인슐린 아이코덱은 아실화된 인슐린 유사체로, 특이적이면서도 낮은 친화력으로 결합하여 완전한 효과를 나타내는 인슐린 수용체 효능제다. 인슐린 아이코덱은 알부민에 가역적으로 결합해 순환계 내 저장소를 만들고, 이로부터 인슐린 아이코덱이 천천히 방출되어 약 1주일의 소실 반감기($t_{\frac{1}{2}}$)를 가지면서 지속적으로 작용하도록 한다. 인슐린 수용체에서의 작용 기전은 휴먼 인슐린과 동일하다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증 : 성인 당뇨병의 치료

1.3.1. 질병에 대한 배경

- 당뇨병은 인슐린 분비, 인슐린 작용 또는 이러한 두 가지 모두의 결함으로 인한 고혈당증을 특징으로 하는 대사성 질환이다. 당뇨병으로 인한 만성적인 고혈당증은 유의한 장기 합병증, 특히 다양한 조직(특히 신장, 눈, 신경, 심장 및 혈관)의 손상, 기능장애 및 부전과 관련이 있다. 당뇨병은 일반적으로 병인에 따라 분류되며, 제1형 당뇨병(type 1 diabetes, T1D)과 제2형 당뇨병(type 2 diabetes, T2D)이 증례 중 거의 대부분을 차지한다. 국제 당뇨병 연맹의 Diabetes Atlas 최신판(2021)에서, 전 세계 추정 당뇨병 유병률은 5억 3700만명이었으며, 2045년까지 당뇨병 환자 수가 7억 8300만명으로 증가할 것으로 예측되었다.
- T2D는 말초 조직의 인슐린 저항성, 인슐린 분비 장애 및/또는 글루카곤 조절 장애로 인한 간의 포도당 생산 증가로 인해 만성적인 고혈당증이 유발되는 것이 특징이다. 발병기전이 완전히 밝혀져 있지는 않으나 다양한 요인이 있는 것으로 보이며, 환경, 생활습관 및 유전적 요인이 관여한다.
- T1D은 인슐린을 생산하는 췌장 내 베타 세포의 T 세포-매개 자가면역성 파괴가 특징인 이질적인 질환(heterogeneous disorder)이다. 베타 세포의 기능 파괴는 인슐린 결핍으로 이어지며 평생 동안 외인성 인슐린 투여를 필요로 하게 된다.

1.3.2. 현행 치료 요법

- T2D의 경우, 일반적으로 혈당 강하제 단독요법이 최초 약물 요법으로 권장된다. 미국, 유럽, 중국 및 캐나다에서 메트포르민이 일차 치료제로서 일반적으로 권장되나, 일본에서는 질병 상태, 환자의 연령, 대상 이상 및 당뇨 합병증 상태에 따라 약리학적 효과와 부작용 프로파일 관점에서 이용 가능한 혈당 강하제 중에서 선택된다. 단일제 요법 후에 질병이 진행됨에 따라 다른 경구용 항당뇨병약(oral antidiabetic drugs, OAD), 글루카곤-유사 펩티드 1(glucagon-like peptide 1, GLP 1) 수용체 효능제 및/또는 인슐린과의 병용 요법이 사용된다. 평균적으로, T2D 환자는 식이 요법과 운동 요법에 실패한 후 우수한 혈당 조절을 달성하기 위해서 3-4년마다 새로운 혈당강하제를 이용한 중재를 필요로 한다.
- 종종 인슐린 시작 및 강화에 대한 저항으로 인해 발생하는 임상적 관성(inertia)이 T2D 시험대상자에서 권장 혈당 목표를 달성하지 못하는 주요 원인이 된다. 편의성의 증가는 T2D 치료에서 시의 적절한 인슐린 시작을 통해 인슐린 시작과 관련된 임상적 관성을 극복하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

- 현재 매일 주사해야 하는 기저 인슐린 및 하루에 여러 번 주사해야 하는 식사(bolus) 인슐린과 같은 다양한 인슐린 제제가T2D 치료에 대하여 허가되어 있다. 식후 혈당 변동에 대한 단기- 또는 속효성- 인슐린의 효과를 포함하여, 인슐린은 혈당을 낮추는 데 매우 효과적이다. 그러나, 인슐린 사용은 다음과 같은 여러 가지 단점이 있다. 복잡한 용량 적정, 자주 투여해야 하고 용량을 개별적으로 조절해야 함, 체중 증가, 저혈당증(타인의 도움이 필요한 중증 저혈당증 포함) 발생위험이 높음, 단기 또는 속효성 인슐린을 함유하는 제형과 치료 용법의 경우 식사에 맞추어 자주 주사해야 함, 식사 횟수를 늘리는 맞춤 식단 용법, 그리고 이로 인해 체중이 더욱 증가함
- T1D는 절대적인 인슐린 결핍과 생리학적인 패턴을 가능한 가깝게 모방하기 위해서 평생동안 외인성 인슐린을 투여해야 한다는 것이 특징이다. 대부분의 인슐린-기반 요법이 T1D에 대하여 이용 가능하며 하루에 여러 번 주사하는(multiple daily injections, MDI) 집중적인 인슐린 요법이 현재 표준 치료로 고려된다.

1.3.3. 미충**족 의료 수요**

- 기저 인슐린 사용은 기저 인슐린 치료가 필요한 당뇨병 환자에게 여전히 큰 치료적 부담이다. 다른 여러 가지 치료 및 생활습관 고려사항 외에도, 당뇨병 치료는 혈당 조절을 유지하기 위해서 매일 많은 횟수의 주사가 필요하다. 현재 주 1회 투여되는 인슐린이 허가되어 있지 않기 때문에 기저 인슐린만으로 치료받는 T2D 환자는 적어도 하루에 한 번 이상 주사해야 한다. 기저-볼루스 요법으로 치료받는 T2D 또는 T1D 환자는 주사 횟수가 적어도 하루 네 번(기저 인슐린 한 번 이상, 볼루스 인슐린 세 번 이상)으로 증가한다. 복잡한 MDI 치료 요건은 T2D 환자에서 인슐린을 시작하는 것에 대한 장벽이 될 수 있으며 환자와 의사 모두에게 부담이 되는 것으로 확인되었다. T1D 환자에서, 인슐린 치료는 필수이며 지속형, 기저 인슐린 주사 횟수를 하루에 한 번에서 주 1회로 감소시키면 사용되는 기저-볼루스 인슐린의 조합이 단순화된다. 환자와 의사에 관한 연구에 따르면, 인슐린을 투여 받는 환자 중 93%가 매일 주사하지 않고도 우수한 혈당 조절을 달성하기를 원하고 의사 중 59%가 일일 주사 횟수가 환자에게 어려움이 되는 것으로 보고하였다. 과도한 치료 부담은 치료 순응도 감소 및 부정적 임상 결과, 동반이환, 입원 증가 및 사망과 같은 연쇄적인 부정적 결과를 촉발할 수 있다. 치료 부담으로 인해 혈당이 조절되지 않음에도 불구하고 인슐린 요법 시작이 종종 지연된다. 따라서, 더 간편하고 더 효과적인 당뇨병 치료제에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 여전히 남아있다.

1.4. 신청**품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점**

- 저혈당증, 과민성(사용상의 주의사항 참조)

1.5. 신청**품목의 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. 일반**정보**

- 명칭 : 인슐린아이코덱(Insulin Icodec)
- 분자식 : $C_{280}H_{435}N71O_{87}S_6$

2.1.2 원료**의약품 시험항목**

□ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 건조감량, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산아연, 페놀, m-크레솔, 글리세린, 염화나트륨, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 ■ 보존제(m-크레솔, 페놀) ■ 엔도톡신 □ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(고분자단백질, 순도, 아연함량, 용량정확도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -20±5 ℃, 제조일로부터 30개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5 ℃	[redacted]	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	빛, 온도, 습도		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장 (2℃~8℃) 보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관, 제조일로부터 30개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃	펜/Type 1 유리	품질의 대표성이 인정되는 배치의 30개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	빛		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여	투여기간	용량 (nmol/kg)	GLP	결과 (NOAEL)

			방법			준수	
단회투여 독성시험		미수행					
반복투여 독성시험		SD 랫드	s.c	8주 (1일 1회)	0, 25, 75, 150(수컷)/100(암컷)	Yes	100 nmol/kg/day
		SD 랫드	s.c	26주 (1일 1회)	0, 20, 40, 60, 80 (수컷에서만)	Yes	수컷: 80 nmol/kg/day 암컷: 60 nmol/kg/day
		SD 랫드	s.c	52주 (1일 1회)	인슐린 아이코덱 수컷: 0, 20, 40, 60 암컷: 0, 20, 30, 40 NPH 인슐린 수컷/암컷: 40	Yes	수컷: 60 nmol/kg/day 암컷: 40 nmol/kg/day
		비글	s.c	8주 (주 2회)	0, 7, 14, 21(수컷)/ 18(암컷)	Yes	18 nmol/kg/주 2회
		비글	s.c	26주 (주 2회)	0, 6, 12/9, 18(수컷)/ 12(암컷)	Yes	12 nmol/kg/주 2회
유전독성시험	복귀돌연변이	-	-	-	8, 40, 200, 1000, 5000 ug/plate	No	통계적으로 유의한 복귀돌연이주 수 증가가 관찰되지 않음
발암성시험		미수행					
생식·발생독성시험	수태능 및 배태자 독성시험	SD 랫드	s.c.	암컷: 교미 2주전부터 교미 후 17일까지 (1일 1회) 수컷: 교미 4주전부터 교미기간까지 (1일 1회)	본시험 암컷: 0, 10, 30, 60 수컷: 0. 40, 60, 100	Yes	수컷: 100 nmol/kg/day 암컷: 60 nmol/kg/day
	배태자 독성시험	뉴질랜드 흰토끼	s.c.	임신기간 (2일-19일)	0, 6, 12, 18	Yes	18 nmol/kg/day
	출생 전후 발달시험	SD 랫드	s.c.	교미 6일차부터 모유수유 20일까지	0, 20, 35, 50	Yes	F0: 35 nmol/kg/day F1: 35 nmol/kg/day
기타 독성	국소내성	뉴질랜드 흰토끼	i.v.	단회	60 nmol	Yes	주사 부위에서 경미한 염증성 변화가 유발됐으나 인슐린 아이코덱과 관련한 반응은 없었음
	국소내성	LYD 돼지	s.c.	단회 (총 4회)	420 nmol/injection site	Yes	
	국소내성	미니피그	s.c.	13주, 1일 1회	126 nmol/injection site	Yes	

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 약리작용이 있는 동물 종(SD 랫드, 비글, 뉴질랜드 흰토끼, 돼지, 미니피그)에서 임상과 동일한 투여 경로로 독성시험이 수행됨
- 반복투여독성시험은 건강한 정상혈당 랫드(8주, 26주, 52주)와 비글견(8주, 26주)에서 실시하였음. 약리작용(혈당강하효과)에 의한 저혈당증 관련 사망 등이 관찰되었으나 이를 제외한 유해한 영향을 고려하였을 때 신청 용법·용량에 대한 충분한 안전역을 제공함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 인슐린 아이코덱 분자에는 휴먼 인슐린에 비해 여러 가지 분자적 수정이 도입되었기 때문에 비임상 시험은 인슐린 아이코덱이 휴먼 인슐린과 동일한 생물학적 및 안전성 프로파일을 유지하면서 원하는 긴 PK/PD 효과를 달성함을 입증하는 데 중점을 두었다. 단회 및 다회 투여 후 인슐린 아이코덱의 혈당 강화 효과를 입증하기

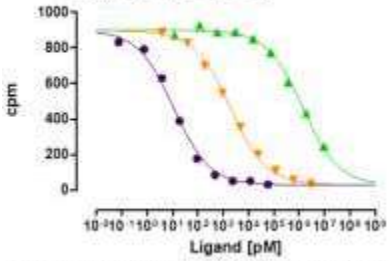
위해서 랫드, 개, 돼지를 대상으로 한 생체 내 약리학시험이 수행되었다. 또한 주요 표적 장기(지방, 간, 근육)를 대표하는 세포들을 이용해서 인슐린 기능 분석이 수행되었다.

5.2. 효력시험

<table>
<tr><th>시험항목
(Study #)</th><th>시험계</th><th>투여
경로</th><th>투여기간</th><th>투여량, 농도</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">일차 효력시험_생체 외 약리학</td></tr>
<tr><td colspan="6">[일차 효력시험_생체 외 약리학] 용해된 인슐린 수용체 결합</td></tr>
<tr><td>THK-12-11-2010
(인간 제조합 IR)

CES120424
(돼지, 랫드 재조합 IR)

CES120425
(인간, 돼지, 개의 간으로부터 유래한 내인성 IR)</td><td>In vitro</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>- 인슐린 아이코덱의 친화력은 IR의 종간 변동성에 관계 없이 그리고 IR isoform 간에 유사했다(표1). 0.1% HSA(인간 혈청 알부민) 존재하는 상황에서 휴먼 인슐린 대비 인슐린 아이코덱의 IR 친화력이 0.05% 수준으로 매우 낮았다.
표 1 BHK 세포에서 복제된 랫드, 돼지, 인간 수용체 isoform A 및 B 에 대한 휴먼 인슐린과 비교한 인슐린 아이코덱의 상대 친화력
<table><tr><th>Species</th><th>IR-A
IC_{50} rel, mean (95% CI)
%</th><th>IR-B
IC_{50} rel, mean (95% CI)
%</th></tr><tr><td>Rat</td><td>0.05 (0.04-0.05)</td><td>0.06 (0.05-0.07)</td></tr><tr><td>Pig</td><td>0.07 (0.06-0.08)</td><td>0.06 (0.04-0.08)</td></tr><tr><td>Human</td><td>0.05 (0.04-0.07)</td><td>0.06 (0.04-0.10)</td></tr></table>Note: IC_{50} rel = IC_{50} (휴먼 인슐린) / IC_{50} (insulin icodec) × 100%. Study performed in the presence of 0.1% HSA. Results are shown as mean of three independent experiments
- 0.1% HSA 존재 하에서 랫드, 개, 돼지 및 인간의 간 균질화물에서 추출한 IR에 대한 결합 친화력을 측정했다. 표 2에서 볼 수 있는 것처럼 인슐린 아이코덱은 시험된 모든 종에서 얻은 IR에 거의 동일한 친화력으로 결합하는 것으로 관찰되었다.
표 2 랫드, 개, 돼지 및 인간 유래 간 인슐린 수용체에 대한 휴먼 인슐린과 비교한 인슐린 아이코덱의 상대 친화력
<table><tr><th>Species</th><th>IC_{50} rel, mean (95% CI)
%</th></tr><tr><td>Rat</td><td>0.04 (0.02-0.05)</td></tr><tr><td>Dog</td><td>0.05 (0.03-0.09)</td></tr><tr><td>Pig</td><td>0.04 (0.03-0.05)</td></tr><tr><td>Human</td><td>0.06</td></tr></table>Note: IC_{50} rel = IC_{50} (휴먼 인슐린) / IC_{50} (insulin icodec) × 100%. Studies performed in the presence of 0.1% HSA. Results are shown as mean of three independent experiments, except humans (n=1) due to lack of biological material</td></tr>
<tr><td colspan="6">[일차 효력시험_생체 외 약리학] 용해된 인간 IGF-1 수용체 결합</td></tr>
<tr><td>TGLE110524
(용해된 hIGF-1 수용체)

CES120426
(막결합 hIGF-1 수용체)</td><td>In vitro</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>- HSA 부재 하에서 휴먼 인슐린과 비교한 IGF-1 수용체에 대한 인슐린 아이코덱의 상대 친화력은 0.14% (범위 0.13-0.15%, n=3)로 결정되었다(표 5, 그림 2).
Table 5. Relative affinity of NNC0148-0000-0287 for the human IGF-IR compared to human insulin (assay buffer without HSA)
<table><tr><th>Experiment no.</th><th>Compound</th><th>Relative affinity
(% of HI)</th><th>95% Confidence intervals
(% of HI)</th></tr><tr><td>20884-062</td><td>NNC0148-9002-0287-4H</td><td>0.15</td><td>0.13 - 0.18</td></tr><tr><td>20884-064</td><td>NNC0148-9002-0287-4H</td><td>0.14</td><td>0.13 - 0.16</td></tr><tr><td>20884-065</td><td>NNC0148-9002-0287-4H</td><td>0.12</td><td>0.10 - 0.13</td></tr><tr><td>Weighted mean</td><td></td><td>0.14</td><td>0.13 - 0.15</td></tr></table>그림 2 용해된 인간 IGF-1 수용체에 대한 ^{125}I-IGF-1 결합의 인슐린 아이코덱, 인간 IGF-1 및 휴먼 인슐린에 의한 해리


Insulin icodec (▲green) human IGF-1 (● maroon) and human insulin (▼orange) in the absence of HSA (representative experiment, mean ± SEM, n=4)
- 0.1% HSA 존재 하에서 수행된 막-관련 재조합 인간 IGF-1 수용체에 대한 ^{125}I-IGF-1의 결합이 인간 IGF-1, 휴먼 인슐린 및 인</td></tr>
</table>

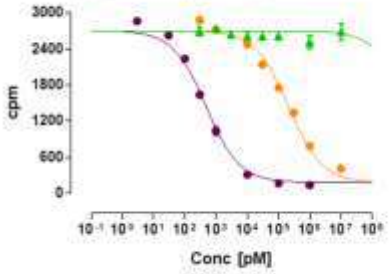
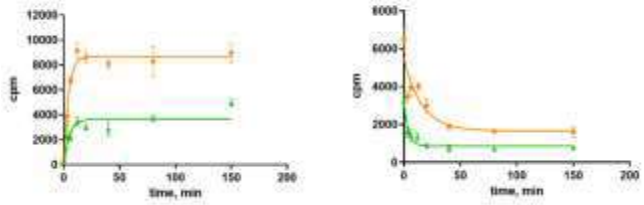
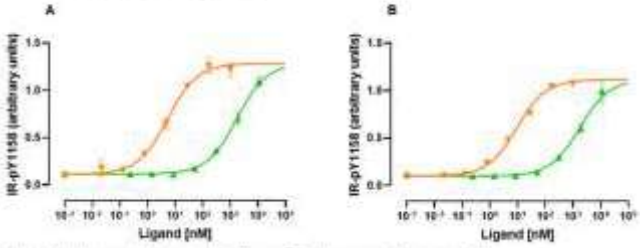
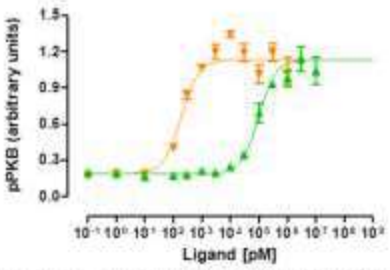
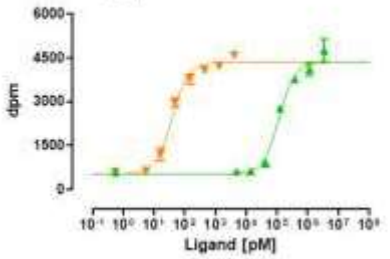
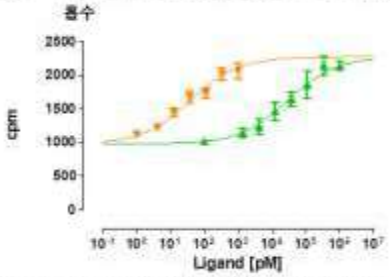
					슐린 아이코덱에 의해 해리되는지를 평가했다. 최대 결합 억제의 절반을 나타내는 농도 (IC50)는 IGF-1의 경우 0.49 nM (범위 0.29-0.83 nM), 휴먼 인슐린의 경우 265 nM (범위 105-674)로 추정되었다. 그러나, 최고 인슐린 아이코덱 농도 (10,000 nM)에서도, ^{125}I-IGF-1는 거의 해리되지 않았다 (그림 3). 그림 3 막-관련 인간 IGF-1 수용체에 대한 ^{125}I-IGF-1 결합의 인슐린 아이코덱, 인간 IGF-1 및 휴먼 인슐린에 의한 해리  Insulin icodec (▲green), human IGF-1 (● maroon) and human insulin (●orange) in the presence of 0.1% HSA (representative experiment, mean ± SEM, n=2)
[일차 효력시험_생체 외 약리학] 인슐린 수용체 결합의 역학					
CES120429	In vitro	-	-	-	- 인슐린 아이코덱의 해리는 휴먼 인슐린보다 빠르며, 이는 해리 속도가 감소하지 않음을 가리키고, 이는 IR로부터의 해리 속도에 관하여 인슐린 아이코덱이 분열촉진 반응을 증가시킬 수 있는 기전을 나타내지 않음을 의미한다. 해리 속도가 더 빠르다는 것은 인슐린 아이코덱의 인슐린 수용체에 대한 친화력이 휴먼 인슐린에 비해 전반적으로 감소되어 있다는 것과 일치한다. 그림 4 휴먼 인슐린과 비교한 인슐린 아이코덱의 휴먼 인슐린 수용체에 대한 결합 (좌측) 및 해리 (우측)에 관한 대표적인 그림  Insulin icodec (▲green), and human insulin (▼orange).
[일차 효력시험_생체 외 약리학] 인슐린 수용체 신호 전달 특징					
323020 (IR 인산화) **BFH111101** (PKB 인산화)	In vitro	-	-	-	- 인슐린 아이코덱과 휴먼 인슐린은 전형적인 용량-반응 방식으로 IR의 자가인산화를 유도했다 (그림 5). 알부민 부재 시 휴먼 인슐린과 비교한 상대 효력은 hIR-A와 hIR-B에 대하여 각각 0.25% (범위 0.16 - 0.45%) 및 0.31% (범위 0.17 - 0.54%)였다. 그림 5 CHO 세포에 발현된 hIR-A (좌측) 및 hIR-B (우측)의 인슐린 아이코덱 또는 휴먼 인슐린에 의한 자가인산화  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange). Results are presented as mean ± SD - CHO hIR A 세포에서 인슐린 아이코덱이 PKB 인산화를 자극하는 능력을 조사했다. 0.1% HSA 존재 시 PKB 인산화에 대한 인슐린 아이코덱의 상대 효력은 0.19% (범위 0.10 - 0.29%)이었다 (그림 6).

					그림 6 인슐린 아이코텍 또는 휴먼 인슐린에 의해 유도된 단백질 키나아제 B 의 하위 인산화  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange). Results are presented as mean ± SEM, n=4 - 이러한 결과는 인슐린 아이코덱이 효력이 더 낮음에도 불구하고 자연적인 휴먼 인슐린과 동일한 신호전달 사건을 촉발함을 나타낸다.
[일차 효력시험_생체 외 대사 효과] 랫드 **및 인간 지방 세포**계 내에**서의 대사 효과**					
TQPE20110524.1 (랫드 지방세포_ 일차세포 배양) **TQPE20110524.1** (SGBS 인간 지방 세포주)	In vitro	-	-	-	- 인슐린 아이코덱은 일차 랫드 지방세포에서 휴먼 인슐린과 비슷하게 전형적인 용량-반응 방식으로 포도당 흡수를 촉진했다 (그림 7). 휴먼 인슐린과 같은 최대 반응을 유발하는 측면에서, 휴먼 인슐린과 동일한 대사 반응을 나타내고 지방세포에서 완전한 효능제임을 보여준다. 그림 7 인슐린 아이코텍 또는 휴먼 인슐린에 의해 유도된 랫드 일차 지방세포 내로의 ³H-포도당 흡수  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange) (representative experiment, mean ± SEM, n=3). - 인슐린 아이코덱은 인간 SGBS 지방세포에서 완전한 IR 효능제로서 작용하지만, 휴먼 인슐린에 비해 상대적으로 생물학적 효력이 감소되어 있다. 휴먼 인슐린에 비해 세포 효력이 감소되어 있는 것은 인슐린 아이코덱의 IR에 대한 친화력이 더 낮은 것과 일치한다. 그림 8 인슐린 아이코텍 및 휴먼 인슐린에 의해 자극된 인간 SGBS 지방세포 내 포도당 흡수  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange). Results are presented as means ± SEM, n=2.
[일차 효력시험_생체 외 대사 효과] 랫드 **간 세포에서의 대**사 효과					
ENIS HEPGLY 25-MAY-2011 (랫드 간 세포_ 일차세포 배양)	In vitro	-	-	-	- 일차 랫드 간세포에서, 인슐린 아이코덱은 용량-의존적인 방식으로 글리코겐 축적을 자극함으로써 휴먼 인슐린과 동일한 생물학적 효과를 갖는 것으로 관찰되었다. 글리코겐 축적 촉진에 대한 인슐린 아이코덱의 생체 외 상대 효력 (24시간 동안)은

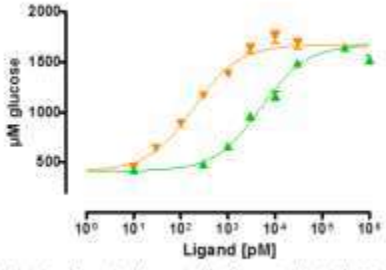
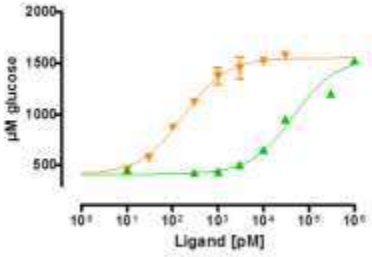
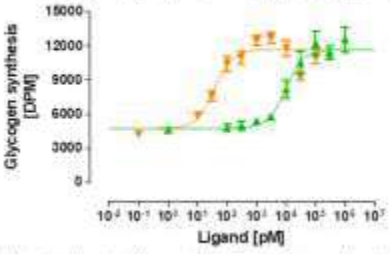
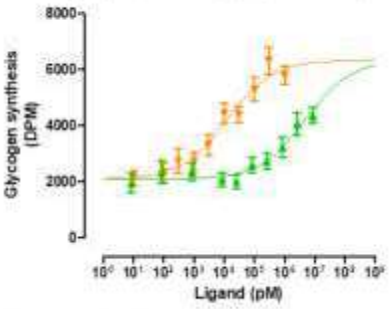
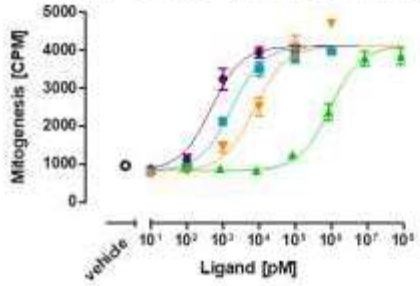
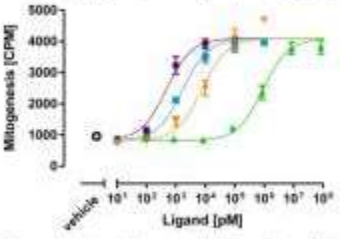
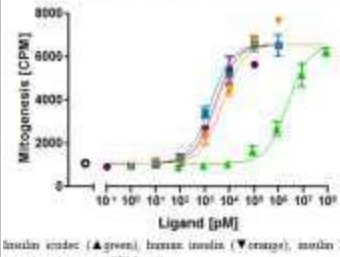
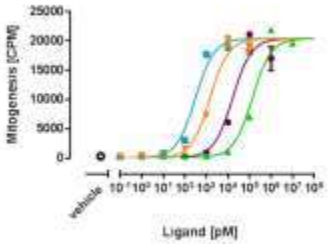
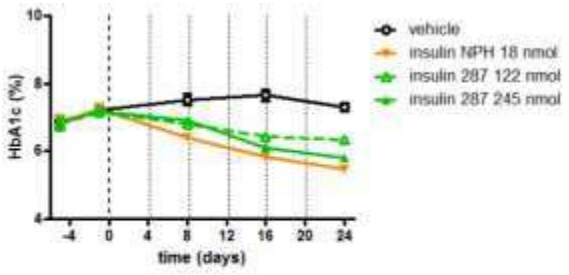
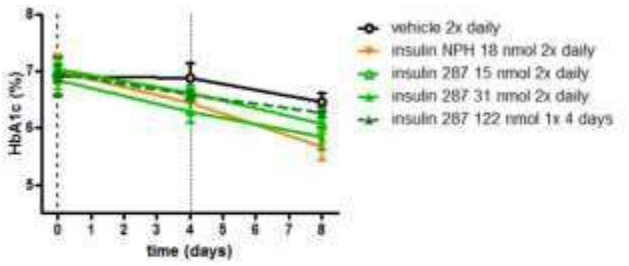
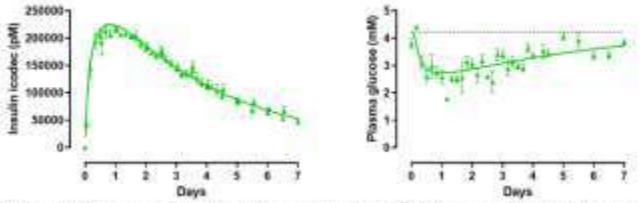
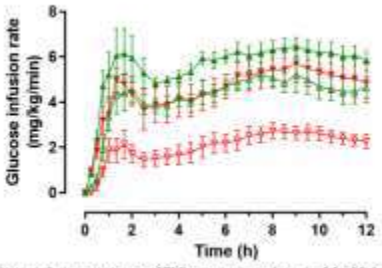
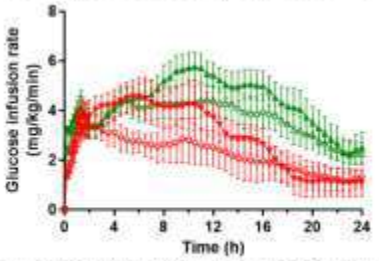
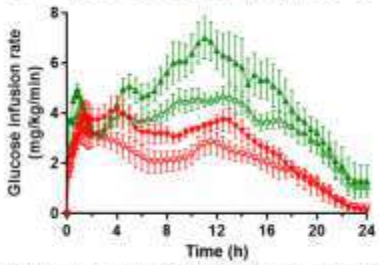
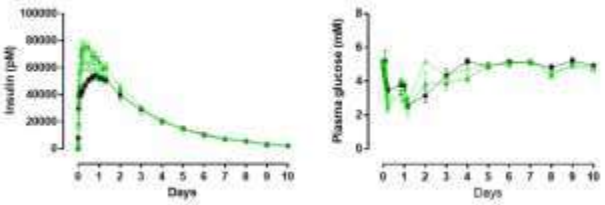
					알부민을 첨가하지 않은 상태에서 측정했을 때 휴먼 인슐린의 4.9% (범위 2.9-8.4%, n=8)였다 (그림 9). 그림 9 알부민을 첨가하지 않은 경우 인슐린 아이코덱 또는 휴먼 인슐린에 반응한 랫드 간세포 내 글리코겐 축적의 용량-의존적 증가  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange) without added albumin (representative experiment, mean ± SEM n=3). - 0.1% 알부민을 첨가한 경우 (그림 10)에 용량-반응 곡선이 우측으로 이동한 것을 통해 볼 수 있는 것처럼, 0.1% HSA를 첨가한 경우, 휴먼 인슐린과 비교한 상대적인 생체 외 효력은 0.34% (범위 0.07-1.07, n=8)로 감소했고, 이는 인슐린 아이코덱의 높은 알부민 결합 능력을 반영한다. - 결론적으로, 인슐린 아이코덱은 랫드 간세포에서 휴먼 인슐린과 같은 완전한 효과를 나타내나, 생체 외 상대 효력이 휴먼 인슐린에 비해 감소되어 있으며, 이는 IR에 대한 친화력이 더 낮게 관찰된 것과 일치한다. 그림 10 0.1% 알부민을 첨가한 경우 인슐린 아이코덱 또는 휴먼 인슐린에 반응한 랫드 간세포 내 글리코겐 축적의 용량-의존적 증가  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange) without added albumin (representative experiment, mean ± SEM, n=3).
[일차 효력시험_생체 외 대사 효과] **L6-hIR**(인간 **IR**을 과발현하는 랫드 근육모세포주) 세포**에서의 대사 효과**					
TGLE110510	In vitro	-	-	-	- 인슐린 아이코덱은 L6-hIR 세포에서 휴먼 인슐린과 비슷하게, 전형적인 용량-반응 방식으로 글리코겐 합성을 자극했다 (그림 11). 결과는 인슐린 아이코덱이 생체 외 효력이 0.52% (범위 0.35-0.79%)로 더 낮았다. 0.1% HSA 존재 시 자연적인 휴먼 인슐린과 동일한 최대 반응까지 글리코겐 합성을 촉진하므로 완전한 효능제임을 나타낸다. 그림 11 L6-hIR 세포에서 측정된 인슐린 아이코덱 또는 휴먼 인슐린에 의해 유도된 글리코겐 내로의 ^{14}C-포도당 통수에 대한 농도-반응 곡선  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange). Assay medium with 0.1% HSA. Results are presented as mean ± SEM, n=5.
[일차 효력시험_생체 외 대사 효과] **MCF-7** 세포**에서의 대사 효과**					
AELT110406	In vitro	-	-	-	- 휴먼 인슐린과 비교한 인슐린 아이코덱의 효력은 0.26%(범위 0.11-0.62%)로 계산되었다(그림12).

					그림 12 MCF-7 세포에서 측정된 인슐린 아이코덱 및 휴먼 인슐린에 의해 유도된 글리코겐 내로의 ^{14}C-포도당 흡수에 대한 농도-반응 곡선  Insulin icodec (▲green) and human insulin (▼orange). Results are presented as mean ± SEM, n=3
[일차 효력시험_생체 외 대사 효과] **HMEC, MCF-7, COLO-205 및 L6-hIR 세포에서의 분열촉진 효과**					
215074 (HMEC_일차 인간 유방 상피 세포) **211021** (MCF-7_인간 유방 선암종 세포주) **211431** (COLO-205_인간 결장 선암종 세포주) **301435** (L6-hIR_인간 IR 과발현 랫드 근육모세포주)	In vitro	-	-	-	- **HMEC** 세포에서 인슐린 아이코덱의 생체 외 분열촉진 효력이 휴먼 인슐린과 비교했을 때 0.2% (범위 0.1 - 0.3%)였음을 나타냈다. 그림 13 HMEC 세포에서 측정된 인슐린 아이코덱, 휴먼 인슐린, 인슐린 X10 및 IGF-1 에 의해 유도된 DNA 내로의 ^{3}H-티미딘 흡수에 대한 농도-반응 곡선  Insulin icodec (▲green), human insulin (▼orange), insulin X10 (■ cyan) and IGF-1 (● maroon) Representative experiment, mean ± SEM, n=3 - **MCF-7** 세포계의 경우, 인슐린 아이코덱의 생체 외 분열촉진 효력이 휴먼 인슐린과 비교했을 때 0.5% (범위 0.2 - 2.1%)였음을 나타냈다. 그림 15 MCF-7 세포에서 측정된 인슐린 아이코덱, 휴먼 인슐린, 인슐린 X10 및 IGF-1 에 의해 유도된 DNA 내로의 ^{3}H-티미딘 흡수에 대한 농도-반응 곡선  Insulin icodec (▲green), human insulin (▼orange), insulin X10 (■ cyan) and IGF-1 (● maroon) Representative experiment, mean ± SEM, n=3 - **COLO-205** 세포계의 경우, 인슐린 아이코덱의 생체 외 분열촉진 효력이 휴먼 인슐린과 비교했을 때 2.0% (범위 0.8 - 6.0%)였음을 나타냈다. 그림 14 COLO-205 세포에서 측정된 인슐린 아이코덱, 휴먼 인슐린, 인슐린 X10 및 IGF-1 에 의해 유도된 DNA 내로의 ^{3}H-티미딘 흡수에 대한 농도-반응 곡선  Insulin icodec (▲green), human insulin (▼orange), insulin X10 (■ cyan) and IGF-1 (● maroon) Representative experiment, mean ± SEM, n=3

					- **L6-hIR** 세포주의 경우 인슐린 아이코덱의 생체 외 분열촉진 효력이 휴먼 인슐린과 비교했을 때 0.6% (범위 0.3 - 1.0%)였음을 나타냈다. **그림 16 L6-hIR 세포에서 측정된 인슐린 아이코덱, 휴먼 인슐린, 인슐린 X10 및 IGF-1 에 의해 유도된 DNA 내로의 ^{3}H-티미딘 흡수에 대한 농도-반응 곡선**  Insulin isodec (▲green), human insulin (▼orange), insulin X10 (■ cyan) and IGF-1 (● maroon) Representative experiment, mean + SEM, n=3 ☞ **대사 및 분열촉진 유효성 시험의 전반적인 결론** - 인슐린 아이코덱은 휴먼 인슐린과 동일한 생물학적 반응을 유발하나, 생체 외 상대 효력이 더 낮다. 이는 대사 및 분열촉진 유효성 분석 모두에 대하여 관찰되었고, 이는 인슐린 아이코덱에 대하여 인슐린 수용체에 대한 친화력이 더 낮게 관찰된 것과 일치한다. 절대값은 특정 분석에서 사용된 세포 유형과 알부민의 양에 따라 달라진다 (표 3). 전반적으로, 대사 효력 범위가 분열촉진 효력 범위와 매우 비슷한 것으로 볼 수 있으며, 이는 인슐린 아이코덱의 대사 효과와 분열촉진 효과 간의 균형이 유지되고 휴먼 인슐린과 다르지 않음을 가리킨다. **표 3 인슐린 아이코덱의 대사 및 분열촉진 효력에 관한 개요** **Assay** / **Albumin (%)** / **Endpoint** / **Potency relative to 휴먼 인슐린 (%)** / **Range (%)** **Metabolic potency** Rat adipocytes / 0.1 / Lipogenesis / 0.03 Human adipocytes / 0.1 / Glucose uptake / 0.16 Rat hepatocytes / 0 / Glycogen accumulation / 4.9 / 0.03 – 4.9 Rat hepatocytes / 0.1 / Glycogen accumulation / 0.34 L6-hIR / 0.1 / Glycogen synthesis / 0.52 MCF-7 / 0.1 / Glycogen synthesis / 0.26 **Mitogenic potency** HMEC / 0 / DNA synthesis / 0.2 COLO-205 / 0 / DNA synthesis / 2.0 / 0.2 – 2.0 L6-hIR / 0 / DNA synthesis / 0.6 MCF-7 / 0 / DNA synthesis / 0.5
[일차 효력시험_생체 내 약리학] 랫드 대상 시험					
SDBO110404	12주령, 수컷, 주커 당뇨병성 비만(ZDF) 랫드	S.C.	1일 2회 (휴먼인슐린(NPH인슐린))	18 nmol/랫드	- 시험된 모든 용량과 투여 용법에서 인슐린 아이코덱이 용량-의존적인 방식으로 장기적인 혈당과 HbA1c 수치를 낮추었음을 보여주었다. 이 모델에서 1일 2회 및 4일에 한 번 투여한 경우 인슐린 아이코덱의 효력은 휴먼 인슐린의 40-50%로 추정된다.  **Figure 1 Changes in HbA_{1c} levels in diabetic ZDF rats treated s.c. with vehicle twice-daily, insulin NPH twice-daily, or insulin 287 once every four days (indicated by the dotted lines). Doses are in nmol per animal per injection.**
			4일 1회 (인슐린 아이코덱)	122 또는 245 nmol/랫드	
			1일 2회 (인슐린 아이코덱)	15 또는 31 nmol/랫드	

					 Figure 5 Changes in HbA_{1c} in diabetic ZDF rats treated with insulin 287 dosed once every four days (indicated by the dotted lines) or with insulin 287, vehicle, or insulin NPH dosed twice-daily. Doses are in nmol per animal per injection.
[일차 효력시험_생체 내 약리학] 개 **대상 시험**					
SGNS110405	비글	S.C.	1군: 12시 (정오) 2군: 24시 (자정)	30 nmol/kg, 단회	• 결과: 약동학 매개변수는 두 군 간에 비슷했고, tmax는 24시간, $t_{½}$는 63시간이었다 (그림 17). 저혈당증의 임상적 징후는 없었다. 최대 혈당 강하 효과는 최대 인슐린 아이코덱 농도와 동시에 발생했고, 투여 후 약 24시간이었다. 그림 17 30 nmol/kg 인슐린 아이코덱 s.c. 단회 투여 후 비글개에서의 혈장 노출 및 혈장 포도당  Insulin icodec plasma exposure (left panel) and plasma glucose (right panel). Solid lines are simulated population curves.
SGNS110307	비글	S.C.	0-6일차: 1일 1회	인슐린 글라진 또는 인슐린 아이코덱 2.1 nmol/kg/day	- 인슐린 용량과 이에 상응하는 포도당 사용량 (GIR- AUC0-12h)을 선형 회귀 모델에 피팅하고 인슐린 아이코덱 대 인슐린 글라진의 효력 비를 계산했다. 이 모델에서 인슐린 아이코덱의 효력은 인슐린 글라진의 190%로 추정되었다 (그림 18). 그림 18 인슐린 아이코덱 및 인슐린 글라진 마지막 투여 후 비글개에서 정상 혈당을 유지하기 위한 포도당 주입 속도  Glucose infusion rates (mean ± SEM) to maintain euglycemia (5.8 mM) 0-12 hours after the last insulin dose (day 11/25). Insulin icodec (△ green 2.1 nmol/kg/day and ▲ green 4.2 nmol/kg/day) and insulin glargine (▽ red 2.1 nmol/kg/day and ▼ red 4.2 nmol/kg/day).
			7-10일차: 1일 2회	2.1 nmol/kg	
			14-20일차: 1일 1회	4.2 nmol/kg/day	
			21-24일차: 1일 2회	4.2 nmol/kg	
[일차 효력시험_생체 내 약리학] 돼지 **대상 시험**					
ULR101002	LYD 돼지	S.C.	11일, 1일 1회	인슐린 아이코덱: 114 nmol/day 인슐린 글라진: 150 nmol/day	- 인슐린 아이코덱 치료군에서 아침 혈당 수치가 더 낮았다. 인슐린 아이코덱군에서는 2시간 이내에 포도당 클램프 목표에 도달했고, 인슐린 아이코덱의 효력은 첫번째 시험의 경우 인슐린 글라진의 225% (그림 19), 두번째 시험의 경우 181% (그림 20)로 추정되었다.
ULR111103		S.C.	11일, 1일 1회	인슐린 아이코덱: 97 nmol/day 인슐린	

				글라진: 128 nmol/day	그림 19 돼지에서 정상 혈당을 유지하기 위해 필요한 포도당 주입 속도  Glucose infusion rates (mean ± SEM) needed to maintain euglycemia (4.4 mM) 0-24 hours after the last insulin dose (day 11): 97 nmol/day insulin icodec (△ green), 128 nmol/day insulin icodec (▲ green), 114 nmol/day insulin glargine (▽ red) and 150 nmol/day insulin glargine (▼ red) 그림 20 돼지에서 정상 혈당을 유지하기 위해 필요한 포도당 주입 속도  Glucose infusion rates (mean ± SEM) needed to maintain euglycemia (4.4 mM) 0-24 hours after the last insulin dose (day 11): 114 nmol/day insulin icodec (△ green), 150 nmol/day insulin icodec (▲ green), 114 nmol/day insulin glargine (▽ red) and 150 nmol/day insulin glargine (▼ red)
KMRP160103		S.C.	단회	10 nmol/kg	- 2.3 Zn를 함유하는 두 가지 제형에서 4.5 Zn/6 인슐린 제형에 비해 인슐린 피크가 더 빨리, 더 높게 관찰되었으나, PK 프로파일의 최종 부분은 세 가지 제형 모두에 대하여 비슷했다 (그림 21). - 혈당 강하 효과는 약동학 자료와 일치했다. 두 가지 2.3 Zn 제형은 투여 후 5시간째, 즉, 식사 직전에 혈당을 약 2.5 mM 감소시킨 것에 비해, 4.5 Zn 제형은 혈당을 1.5 mM 감소시켰다. 작용 지속 시간은 약 5일이었고 세 가지 제형 모두에 대하여 동등했다 (그림 21). 그림 21 LYD 돼지에 s.c. 투여한 후 다양한 제형에 든 인슐린 아이코덱의 혈장 노출 (좌측) 및 혈당 강하 효과 (우측)  Formulation with 2.3 Zn/6 insulin and 25/25 mM phenol/metacresol (△ green), 2.3 Zn/6 insulin and 60/10 mM phenol/metacresol (▲ green) and 4.5 Zn/6 insulin and 25/25 mM phenol/metacresol (● black)

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계, 심혈관계 그리고 호흡기계에 대한 인슐린 아이코덱의 영향을 평가하기 위해 GLP 규정을 준수하여 안전성약리학시험이 수행되었다.

시험항목 (Study #)	시험계	투여 경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
[안전성약리학_생체 내 시험] 중추신경계에 대한 영향					
211472	SD 랫드	S.C.	단회	0, 25, 75, 150nmol/kg	사망, 임상 징후, 체중, 직장 체온 또는 신경-행동학적 매개변수에 대한 영향은 없었다. 시험된 최고 노출인 662 nmol/L은 평균 임상 Cmax의 2.5배이다.
[안전성약리학_생체 내 시험] 호흡기계에 대한 영향					
211471	SD	S.C.	단회	0, 25, 75,	인슐린 아이코덱은 호흡수, 흡기, 호기 및 이완기 (relaxation) 시

	랫드			150nmol/kg	간, 호기량 및 분당 호흡량, 최고 흡기 및 호기 유량, 및 enhanced pause (기도 유량 제한을 나타냄)에 대하여 어떠한 영향도 유발하지 않았다.
[안전성약리학_생체 내 시험] 심혈관계에 대한 영향					
211468	비글	S.C.	단회	0, 7, 14, 21 nmol/kg (ascending dose design)	어느 용량에서도 사망, 임상적 징후, 체중 증가, 심박수, QTc를 포함하는 ECG 매개변수, 혈압 및 체온에 대한 치료 효과는 없었다. 더 높은 용량들에서는 저혈당증 때문에, 21 nmol/kg가 시험된 최고 용량이었다. 최고 용량에서의 노출은 평균 임상 Cmax 미만이다.
211240	비글	S.C.	8주	7, 14, 18 nmol/kg	두 시험에서 ECG 매개변수에 대한 치료 영향은 없었다. 더 높은 용량들에서는 저혈당증 때문에, 18 nmol/kg가 시험된 최고 용량이었다. 최고 용량에서의 노출은 각각 평균 임상 Cmax 미만이다.
213222	비글	S.C.	26주	6, 9, 12 nmol/kg	

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 인슐린 아이코덱은 피하 (s.c.) 주사가 임상 투여 경로이기 때문에 대부분의 시험에서 피하 주사로 투여되었다. 또한, 약동학을 추가적으로 분석하기 위해서 랫드, 개, 및 돼지에 정맥 내 (i.v.) 투여되기도 했다. i.v. 및 s.c. 투여 후 비임상 동물 종 및 인체에서의 인슐린 아이코덱 약동학 매개변수에 관한 개요가 표 1에 제시되어 있다. 모든 비임상 종과 사람이 선형 약동학을 나타냈기 때문에, 전신 노출 자료 표는 용량에 대하여 보정되었다.
- 인슐린 아이코덱의 약동학은 용량에 비례했고, 성별 및 시간과 무관했다. 인슐린 아이코덱은 랫드, 개, 및 돼지에서 전체적인 생체이용률 (F)이 55%를 초과하며, s.c. 주사 부위에서 잘 흡수되었다 (표 1).

표 1 인슐린 아이코덱 반복 (s.c.) 또는 단회 (i.v.) 투여에 대한 용량-보정 (1 nmol/kg) 평균 약동학 매개변수의 종-간 비교

Species	s.c. administration (steady-state)					i.v. administration (single dose)		
	C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (hxnmol/L)	F (%)	$t_{½}$ (h)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_z (L/kg)
Rat[a]	14.4	2-8	1,949	>100	28	26	0.0043	0.16
Rabbit[b]	20.2	4-8	3,013	-	25	-	-	-
Dog[c]	12.3	3-24	1,487	64	61	60	0.00089	0.078
Pig[d]	-	-	-	56-104	45	43	0.0017	0.10
Human[e]	17.5	16	2,061	-	173	-	-	-

Mean (t_{max} range) of male and female. For further details, see 2.6.4.3

[a]Study ID: s.c.: 210458 (DRF 4-week), 211239 (8-week), 213297 (26-week*), 319122 (52-week*), $AUC_{0\text{-}168h}$ = 7×$AUC_{0\text{-}24h}$, CFLE100301**, i.v.: LOPR100102**. The general t_{max} was in the 2-8 h range, leaving out a few t_{max} = 0 h and 24 h observations

[b]Study ID: s.c.: 213152 (Single Dose), 213337 (2-week), 213525 (Prelim. Repro), 214091 (Main Repro), $AUC_{0\text{-}168h}$ = 7×$AUC_{0\text{-}24h}$.

[c]Study ID: s.c.: 211240 (8-week, For each individual dog $AUC_{0\text{-}168h}$), 213222 (26-week, *For each individual dog $AUC_{0\text{-}168h}$ = 7/4×$AUC_{0\text{-}96h}$), LOPR091001**, i.v.: EMW090506**

[d]Study ID: s.c.: KMRP100201**, KMRP110501**, KMRP100902, KMRP101101**, KMRP160103, i.v.: KMRP100201**, KMRP110501**

[e]Trial NN1436-4314 and Clinical Pharmacology Summary (2.7.2)

*Only AUC's from the last week in the study was used for calculation of the mean. **Single dose.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 인슐린 아이코덱의 작용기전으로 인슐린 수용체 결합 특이성, 수용체 결합력, 수용체 결합에 따른 신호전달경로 활성화, 시험관 시험으로 세포 내 포도당 흡수를 확인하였고 동물모델(랫드, 개, 돼지)에서 정상혈당 고인슐린 클램프 기법으로 생체 내 혈당 강하 효과가 확인됨

- 안전성약리시험(중추 신경계, 심혈관계, 및 호흡기계)에서 사람에 대해 우려할 만한 결과는 없었음
- 인슐린아이코덱의 약동학 프로파일은 랫드, 비글 및 토끼 등에서 ADME 시험을 통해 혈장 알부민에 대한 높은 결합력 및 긴 반감기가 확인되는 등 관련 비임상 종에서 적절하게 평가됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험관리기준(GCP)를 준수하여 임상시험이 수행되었고 임상시험자료를 EMA에 제출하고 승인받았음을 공증받은 제출자료증명서가 제출됨

6.2. 임상시험자료집 개요

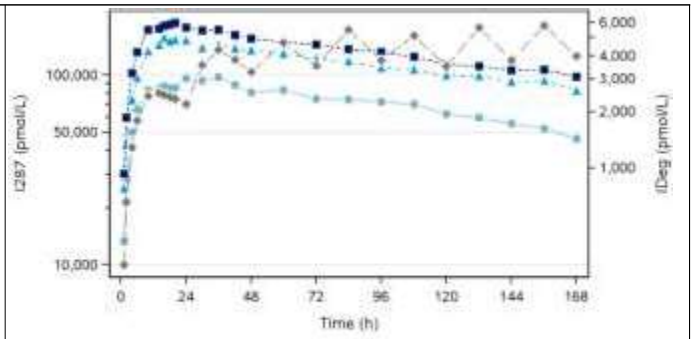
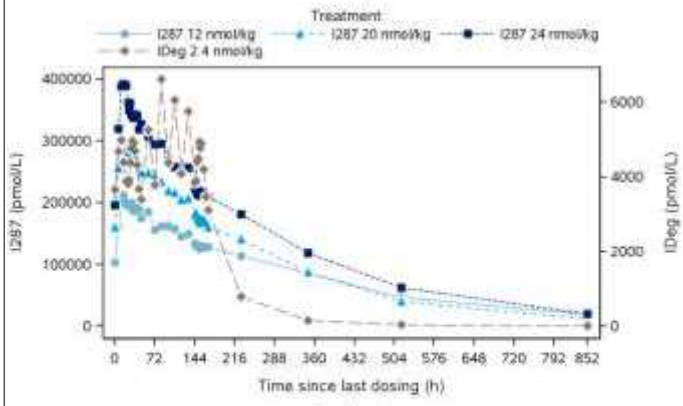
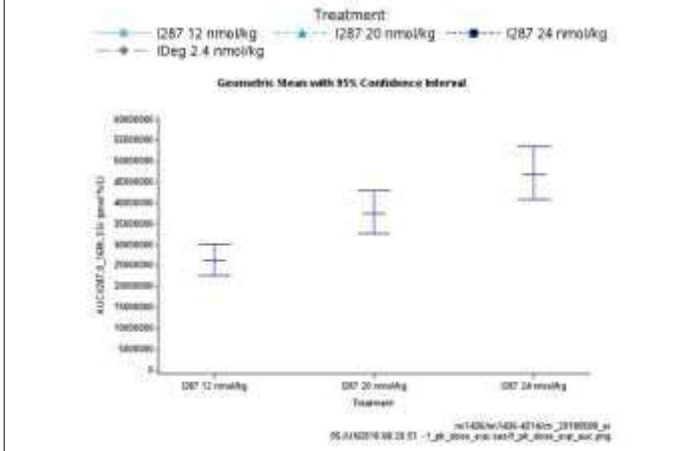
- 임상시험성적자료: 총 18건 (1상, 9건; 2상, 3건; 3상, 6건)

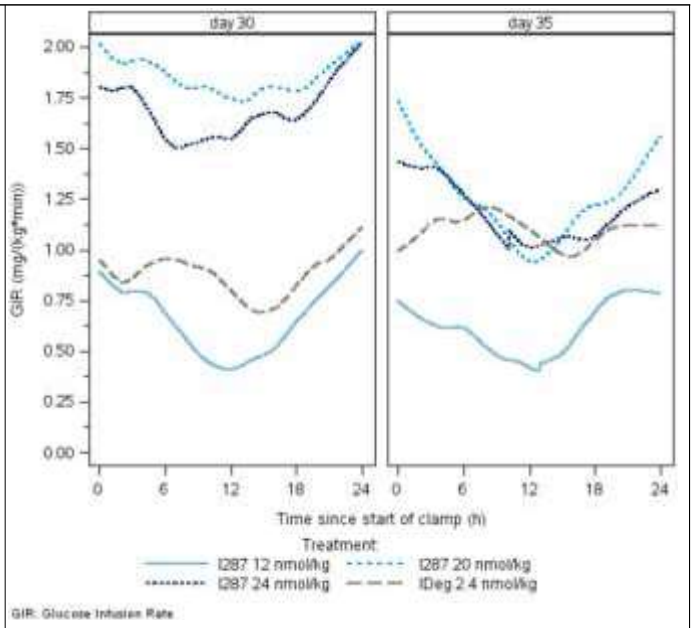
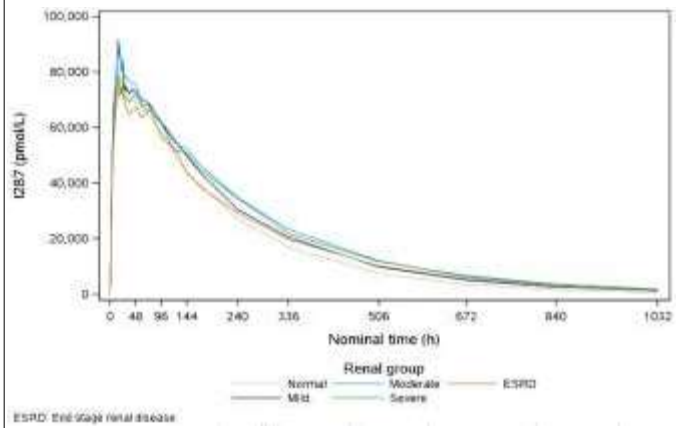
6.3. 생물약제학시험

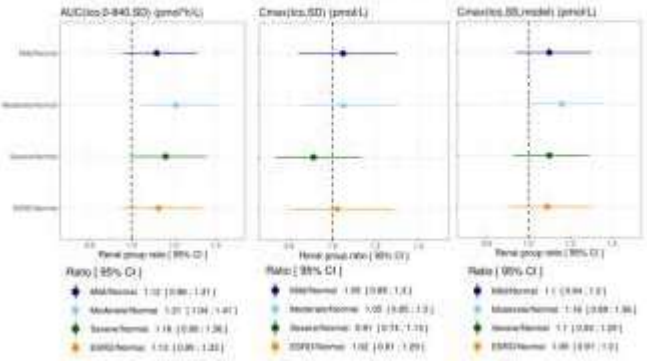
단계	대상환자	투여약물	투여용량/경로/기간	평가항목 및 결과
[4572] T2D 시험대상자에 다양한 주사부위에 단회 투여한 후 인슐린 아이코덱의 생체이용률 조사				
1상 (완료)	18-69세의 T2D 환자 25명 무작위배정	인슐린 아이코덱	단회 투여(5.6 U/kg) 복부, 허벅지, 상완에 피하주사	- PK 결과: 단회 투여 후 총 노출 (AUCIco,0-inf,SD)은 여러 주사 부위에 걸쳐 비슷했다. - PD 결과: 인슐린 아이코덱의 부분적인 혈당 강하 효과는 허벅지, 복부 및 상완 간 비슷했다. - 새로운 안전성 문제는 확인되지 않음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물	투여용량/경로/기간	평가항목 및 결과
1. [4314] T2D 시험대상자에 인슐린 아이코덱 피하주사 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성대조, 단일기관, 용량증량 시험				
1상 (완료)	백인 T2D (FAS: 50명, M:43, F7)	인슐린 아이코덱 인슐린 글라진 위약	인슐린 아이코덱 주 1회 + 위약 1일 1회 5주, s.c. 투여 12 nmol/kg (=2.0U/kg) 13명 20 nmol/kg (=3.3U/kg) 13명 28→24 nmol/kg (=4.0U/kg) 12명 인슐린 글라진 1일 1회 + 위약	• 약동학(FAS 분석) - PK 특성은 인슐린 아이코덱의 주 1회 투여를 지지함 - 인슐린 아이코덱 주 1회 투여한 경우 3-4주 후에 임상적 항정 상태에 도달함 - 5주 투여 후 인슐린 아이코덱의 최종 반감기는 약 196시간임 - 인슐린 아이코덱의 총 노출은 투여 용량 비례적으로 증가하고 모든 투여용량에서 최종 투여 후의 총 노출과 Cmax는 첫 번째 투여와 비교했을 때 거의 2배 수준임

			주 1회, 5주, s.c. 투여 2.4 nmol/kg (0.4U/kg) 12명	   **14.2.89 PK - plot of dose-exposure relationship - AUC(I287,1-168h,SS) - steady state - full analysis set** • **약력학 (FAS 분석)** - 투여 후 30일과 35일차에 24시간 동안 정상혈당 클램프법으로 인슐린 아이코덱의 약력학을 평가함 (목표혈당: 100 mg/dL) - 인슐린 아이코덱의 혈당 강화 효과의 지속시간은 임상적으로 관련된 용량에서 1주일 정도로 확인됨 - 5주 투여 후 인슐린 데글루덱과 비교한 인슐린 아이코덱의 상대적 생체 효능은 30일차에 109%[81%; 146%]95% CI 그리고 35일차에 93%[63%; 136%]95% CI로 추정됨

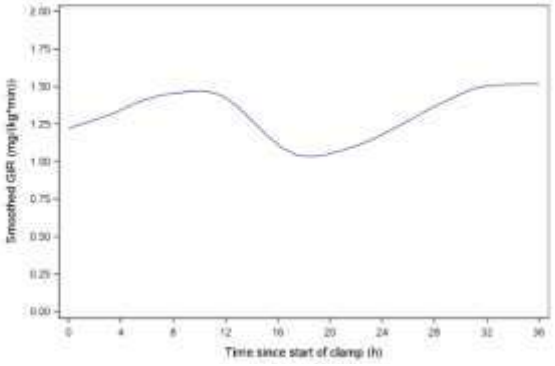
				 GIR: Glucose Infusion Rate • 안**전**성**(SAS** 분석**)** - 모든 투여용량에서 내약성이 좋았고 안전성 이슈는 없었음 - 43명의 시험대상자에서 91건의 TEAE가 보고됨(possible 12건, unlikely 79건) - 36명의 시험대상자에서 272건의 저혈당증이 보고되었고 중대한 저혈당증은 없었음
2. [4226] 신 장애 시험대상자에 인슐린 아이코덱 피하주사 후 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 단일 기관, 단일 용량, 공개 라벨 **시험**				
1상 (완료)	신 장애 환자 58명	인슐린 아이코덱	단회 s.c. 투여 9 nmol/kg (1.5U/kg) 군**1**, 12명: 정상인 (GFR≥90ml/min) 군**2**, 12명: 경증 신장애 환자 (GFR 60~90 ml/min) 군**3**, 12명: 중등증 신장애 환자(GFR 30~60 ml/min) 군**4**, 12명: 중증 신장애 환자(GFR <30 ml/min) 군**5**, 10명: 말기 신장병 환자 (혈액 투석)	• 약**동**학 **(FAS** 분석**)** - 정상인 대비 신장애 환자에서 인슐린 아이코덱의 총 노출이 증가하였고 Cmax는 모든 그룹에서 유사함 - 단회 투여 후 tmax 중앙값은 15-21시간이었고 최종 반감기는 기하 평균 160-178시간임. 정상 신 기능 시험대상자에서 반감기가 139시간이었던 것에 비해 신 기능 장애 시험대상자에서 수치적으로 더 높음  ESRD: End-stage renal disease

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>그림 3-36 다양한 정도의 신 기능 장애가 있는 시험대상자에서 정상 신 기능 시험대상자와 비교한 인슐린 아이코덱에 대한 단회 투여 후 AUC(좌측), C_{max}(중앙), 및 항정상태(모델-예측)에서의 C_{max}(우측)를 비교한 포레스트 플롯

• 안전성 (SAS 분석)
- 시험약과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었음
- 25명의 시험대상자에서 43건의 AE가 보고됨</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. [4225] T1D 시험대상자에 인슐린 아이코덱 피하주사 후 항정상태 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위 배정, 2-기간 교차, 단일 기관, 공개라벨, 다회 투여 시험</td></tr>
<tr><td>1상
(완료)</td><td>백인 T1D
66명</td><td>인슐린
아이코덱

인슐린
글라진</td><td>인슐린 아이코덱
주1회, 8주, s.c.
1.9 U/kg

인슐린 글라진
1일 1회, 2주, s.c.
0.27 U/kg

※ 인슐린
아스파트가 bolus
인슐린으로 병용
투여됨</td><td>• 약동학 (FAS 분석)
- T1D 환자에서 PK 특성은 인슐린 아이코덱의 주 1회 투여를 지지함
- 인슐린 아이코덱 $tmax_{Ico,ss}$ 중앙값은 18시간이고 반감기의 기하 평균값은 175시간임
- 인슐린 아이코덱 주 1회 투여 3-4주 후 항정상태에 도달함
- 항정상태에서의 총 노출과 Cmax의 비율은 첫 번째 투여 대비 각각 1.92과 1.82임

• 약력학 (FAS 분석)
- T1D 환자에서 혈당 강화 효과 지속은 인슐린 아이코덱의 주 1회 투여를 지지함
Figure 11-6 GIR (smoothed) at steady state – 16-52h after last dose – 12:00-00:00 (+1 day) - mean profile - insulin icodec - subjects with sufficient dose - full analysis set

• 안전성 (SAS 분석)
- 시험약과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었음
- 38명의 시험대상자에서 72건의 AE가 보고됨</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. [4422] T1D 시험대상자(일본인)에 인슐린 아이코덱 피하주사 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위 배정, 2-기간 교차, 단일 기관, 공개라벨, 다회 투여 시험</td></tr>
<tr><td>1상
(완료)</td><td>일본인 T1D
24명</td><td>인슐린
아이코덱

인슐린
글라진</td><td>인슐린 아이코덱
주1회, 8주, s.c.
1.7 U/kg

인슐린 글라진</td><td>• 약동학 (FAS 분석)
- T1D 환자에서 PK 특성은 인슐린 아이코덱의 주 1회 투여를 지지함
- 인슐린 아이코덱 $tmax_{Ico,ss}$ 중앙값은 16시간이고 반감기의 기하 평균값은 164시간임</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td><td></td><td></td><td>1일 1회, 2주, s.c.
0.24 U/kg

※ 인슐린 아스파트가 bolus 인슐린으로 병용 투여됨</td>
<td>- 인슐린 아이코덱 주 1회 투여 3-4주 후 항정상태에 도달함
- 항정상태에서의 총 노출과 Cmax의 비율은 첫 번째 투여 대비 각각 1.76과 1.73임
표 3-18 일본인 및 백인 T1D 시험대상자에 대한 PK 결과변수
<table>
<tr><th>Population (Trial)</th><th>Dose-normalised AUC((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean(CV%)</th><th>Dose-normalised C((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean(CV%)</th><th>(h) Geometric mean(CV%)</th><th>(h) Median</th></tr>
<tr><td>Japanese (4422)</td><td>10,848,960(10.6)</td><td>91,201(14.7)</td><td>164(11.4)</td><td>16</td></tr>
<tr><td>Caucasian (4225)</td><td>12,524,774(23.0)</td><td>99,258(23.2)</td><td>175(19.3)</td><td>18</td></tr>
</table>

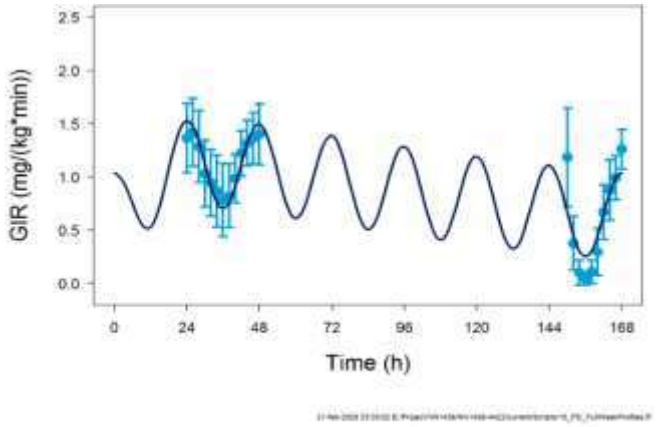
• 약력학 (FAS 분석)
- T1D 환자에서 혈당 강화 효과 지속은 인슐린 아이코덱의 주 1회 투여를 지지함


Figure 11-10 Full-week steady-state GIR profile for insulin 287 based on PK-PD modelling – sufficiently dosed subjects

• 안전성 (SAS 분석)
- T1D 일본인 시험대상자에서 시험약과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었음
- 13명의 시험대상자에서 18건의 AE가 보고됨</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="5">5. [4462] T2D 시험대상자에 인슐린 아이코덱 과량(2배 또는 3배 용량) 투여 후 저혈당 반응을 평가하기 위한 무작위 배정, 2-기간 교차, 단일 기관, 공개라벨, 다회 투여 시험</td>
</tr>
<tr>
<td>1상
(완료)</td><td>T2D
43명</td><td>인슐린 아이코덱

인슐린 글라진</td>
<td>인슐린 아이코덱
주1회, 6주, s.c.
Optimal dose: 1일 1회 최적화된 인슐린 글라진 투여량의 7배

인슐린 글라진
1일 1회, 12일, s.c.
Optimal dose: 목표 혈당 80-130 mg/dL

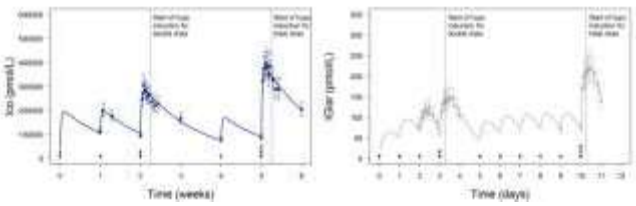
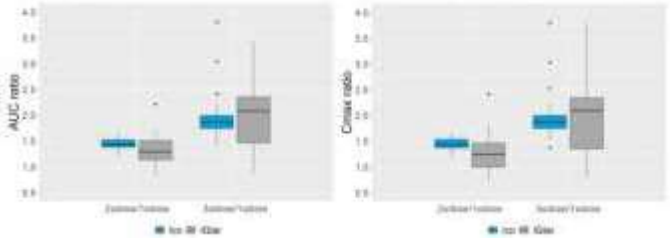
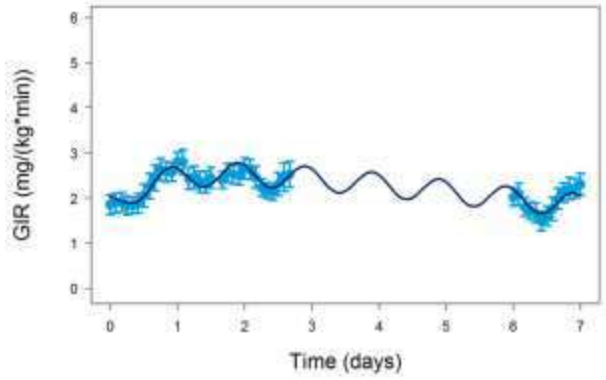
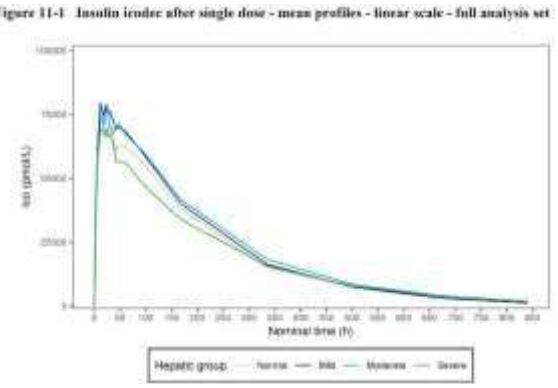
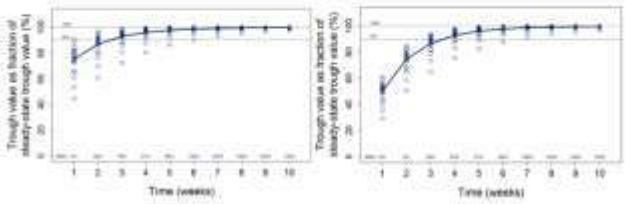
※ 항정상태에서 인슐린 아이코덱 또는 인슐린 글라진 2배 또는 3배 용량이 투여됨</td>
<td>• 약동학 (FAS 분석)
- 2배 용량의 경우, 노출 비는 인슐린 아이코덱과 인슐린 글라진 간에 동등했고 총 노출은 항정상태에서 정상 용량보다 30-45% (기하 평균) 더 높음
- 3배 용량의 경우, 노출 비는 인슐린 아이코덱과 인슐린 글라진 간에 동등했고 총 노출은 항정상태에서 정상 용량보다 90%(기하 평균) 더 높음
- Cmax에 대해서도 비슷한 패턴이 관찰됨
그림 3-19 전체 투여 용법에 걸친 인슐린 아이코덱(좌측) 및 인슐린 글라진(우측)의 평균 농도-시간 프로파일

</td>
</tr>
</table>

				그림 3-20 2배 및 3배 용량을 정상 용량과 비교한 AUC 및 C_{max} 비에 관한 박스 플롯  • 약력학 (FAS 분석) - 2배 용량의 경우, 인슐린 아이코덱은 39.5% 그리고 인슐린 글라진은 35.7% 비율로 저혈당증을 유발함 - 3배 용량의 경우, 인슐린 아이코덱은 52.6% 그리고 인슐린 글라진은 70% 비율로 저혈당증을 유발함 - 치료 기간 동안 중증 저혈당 에피소드(3등급)는 없었으며, 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드(2등급)의 발생률은 아이코덱과 글라진 간에 비슷함(시험대상자 노출 년당 3.4건 vs. 3.0건) • 안전성 (SAS 분석) - 인슐린 아이코덱 투여 24명에서 52건의 AE가 보고되었고 SAE는 없었음
6. [4569] T2D 시험대상자에 인슐린 아이코덱 투여 후 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 단일 기관, **1-**기간, 공개라벨, **다회** 투여 **시험**				
1상 (완료)	백인 T2D 46명	인슐린 아이코덱	인슐린 아이코덱 주1회, 8주, s.c. Optimal dose: 1일 1회 최적화된 인슐린 데글루덱 투여량의 7배 (항정 상태에서의 평균 용량: 2.9 U/kg)	• 약동학 (FAS 분석) - 인슐린 아이코덱 투여 3-4주 후 항정상태에 도달했고 항정상태의 tmax 중앙값은 15.1시간 그리고 기하 평균 반감기는 155시간임 • 약력학 (FAS 분석) - 항정상태 기간 동안 3건의 정상혈당 클램프법을 수행함 : 투여 후 0-36시간에 수행된 36시간 클램프 (20:00~08:00) : 투여 후 40-60시간에 수행된 24시간 클램프 (12:00~12:00) : 투여 후 144-168시간에 수행된 24시간 클램프 (20:00~20:00) ☞ T2D 환자에서 혈당 강하 효과 지속은 인슐린 아이코덱의 주 1회 투여를 지지함 그림 3-43 백인 T2D 시험대상자에서 인슐린 아이코덱에 대한 일주일 동안의 평균 항정상태 GIR 프로파일(PK/PD 모델링)  • 안전성 (SAS 분석) - 인슐린 아이코덱 투여 24명에서 43건의 AE가 보고되었고 SAE는 없었음
7. [4570] 간 장애 시험대상자에 인슐린 아이코덱 투여 후 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 다기관, 단일 용량, 공개**라벨 시험**				
1상 (완료)	간 장애 환자 25명	인슐린 아이코덱	단회 s.c. 투여 9 nmol/kg (1.5U/kg) 군1, 6명: 정상인	• 약동학 (FAS 분석) - 약동학 프로파일은 간 장애 정도와 무관하게 시험대상자 군에서 동등하였으나 총 노출은 정상 간 기능 시험대상자에 비해 경증 및 중등증 간 장애 시험대상자에서 통계적으로 유의하게 13-15% 더 높음 - Cmax는 정상 간 기능 시험대상자에 비해 경증 간 장애 시험대

			군2, 6명: 경증 간장애 (Child-Pugh 점수 5~6) 군3, 6명: 중등증 간장애 (Child-Pugh 점수 7~9) 군4, 7명: 중증 간장애 (Child-Pugh 점수 10~15)	상자에서 13% 더 높음  • 안전성 (SAS 분석) - 간 장애 시험대상자에서 약물과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었음 - 6명의 시험대상자에서 11건(중증 간 장애 환자에서 9건)의 AE가 보고됨
8. [4571] T2D 시험대상자(중국인)에 인슐린 아이코덱 투여 후 약동학을 평가하기 위한 단일 기관, **1-**기간, 공개라벨, 다**회 투여 시험**				
1상 (완료)	중국인 T2D 24명	인슐린 아이코덱	인슐린 아이코덱 주1회, 6주, s.c. Optimal dose: 1일 1회 최적화된 인슐린 데글루덱 투여량의 7배 (항정 상태에서의 평균 용량: 2.2 U/kg)	• 약동학 (FAS 분석) - 항정 상태에서 인슐린 아이코덱의 최종 반감기는 기하 평균 159 시간이었고 tmax 중앙값은 18시간으로 관찰됨 - 인슐린 아이코덱을 최초 투여량의 50%로 1회 추가 투여하여 시작한 경우 2-3주 후에, 그리고 인슐린 아이코덱을 1회 추가 투여 없이 시작한 경우 3-4주 후에 임상적 항정 상태에 도달했다. 그림 3-6 중국인 T2D 시험대상자에서의 PK 모델링에 근거한 인슐린 아이코덱에 대한 항정 상태 도달 - 추가 용량을 한 번 투여한 경우(좌측)와 추가 용량을 투여하지 않은 경우(우측)  • 안전성 (SAS 분석) - 중국인 T2D 시험대상자에서 약물 관련 새로운 안전성 이슈는 없었음 - 12명의 시험대상자에서 22건의 AE가 보고되었고 중대하거나 중증의 AE은 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

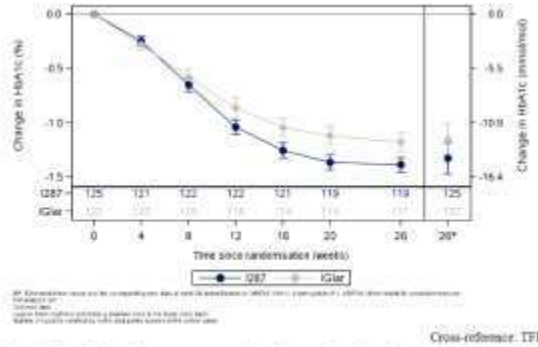
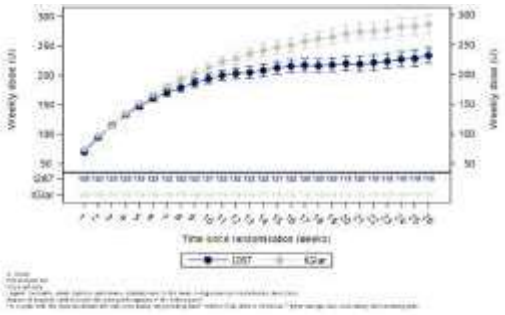
6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

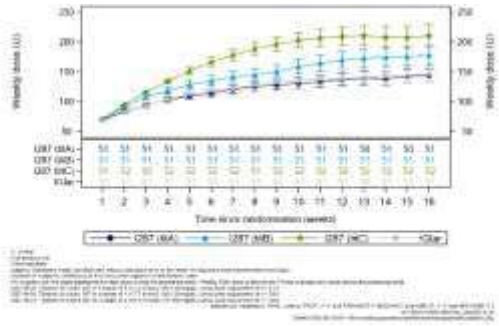
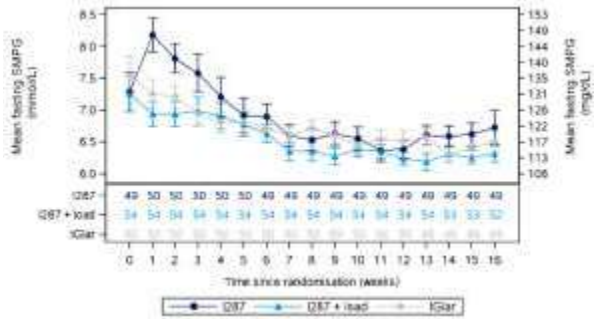
- 치료적 탐색 임상시험 (3건)

- 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에 관한 임상시험 (4383, 4465)

- 기저 인슐린으로 치료받은 T2D 시험대상자에 관한 임상시험 (4466)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	평가 항목 및 결과
1. [4383] 인슐린 투여 경험이 없는 제**2**형 당뇨병 시험대상자에서 **DPP-4** 억제제를 병용하거나 병용하지 않고, 메**트포르민과 병용한 경**우, 주 **1**회 인슐린 **NNC0148-0287 C**(인슐린 **287**)의 유효성과 안전성을 **1**일 **1**회 **인슐린 글라진과 비교한 연구 임상시험**				
2상 (완료)	인슐린 투여 경험이 없는 T2D	군1: 인슐린 아이코덱,	일차 결과변수: 베이스라인으로부터	• 치료 26주 후 HbA1c 및 FPG 감소는 인슐린 아이코덱과 인슐린 글라진 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았

	환자 총 247명: 인슐린 아이코덱, 125명 인슐린 글라진, 122명	주 1회, 26주, s.c. 70 U/week (시작용량) + 해당 위약: 1일 1회, 26주, s.c. 군2: 인슐린 글라진, 1일 1회, 26주, s.c. 10 U/day (시작용량) + 해당 위약: 주 1회, 26주, s.c.	치료 종료 시까지의 HbA1c 변화	다(표 2-1, 그림 11-2).  Cross-reference: TFL Figu **Figure 11-2 HbA_{1c} by treatment week - change from baseline - on-treatment without ancillary treatment - mean plot - full analysis set** • 치료 마지막 2주 동안 플래시(flash) 혈당 모니터링으로 측정한 3.9-7.8 mmol/L(70-140 mg/dL) 범위 내 시간은 인슐린 글라진에 비해 인슐린 아이코덱 투여 시 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 또한, 이러한 2주일 동안 주간 인슐린 용량은 인슐린 글라진에 비해 인슐린 아이코덱 투여 시 통계학적으로 유의하게 더 낮았다(표 2-1, 그림 11-8).  Cross-reference: TFL Figure 14. **Figure 11-8 Actual weekly total insulin dose (U) by treatment week - on-treatment without ancillary treatment - geometric mean plot - full analysis set** • 안전성 결과 - 인슐린 아이코덱: 시험대상자의 52.0%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 316.67건이었다. - 인슐린 글라진: 시험대상자의 50.8%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 225.04건이었다.
2. [4465] 인슐린 투여 경험이 없는 제**2**형 당뇨병 시험대상자에서 **DPP-4** 억제제를 병용하거나 병용하지 않고**, SGLT2** 억제**제를 병용하거나 병용하지 않고,** 메트포르민과 병용한 경우**, NNC0148-0287 C(**인슐린 **287)**을 인슐린 글라진 **U100**과 **비교한 임상시험**				
2상 (완료)	인슐린 투여 경험이 없는 T2D 환자 (Metformin ± DPP4 억제제 ± SGLT2 억제제) 총 205명: 인슐린 아이코덱,	A, B, C군: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 16주, s.c. 70 U/week (시작용량) SMPG를 토대로 21 U(A군), 28 U (B, C군)씩 용량 조절	일차 결과변수: 치료 중 마지막 2주 동안 연속 혈당 모니터링(CGM)으로 측정한 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL) 범위 내 시간(%)	• 치료 마지막 2주 동안 CGM으로 측정한 3.9-10.0 mmol/L(70-180 mg/dL) 범위 내 시간은 인슐린 글라진에 비해 인슐린 아이코덱 B군에서 통계학적으로 유의하게 더 높았다(표 2-2). 인슐린 아이코덱 A군이나 C군의 경우, 범위 내 시간 면에서 인슐린 글라진에 비해 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. • 치료 16주 후 HbA1c 및 FPG 감소와 마지막 2주의 치료 기간 동안의 주간 인슐린 용량은 인슐린 글라진에 비해 인슐린 아이코덱 C군에서 통계학적으로 유의하게 더 컸

	154명 (A군: 51명, B군 51명, C군: 52명) 인슐린 글라진, 51명	D군: 인슐린 글라진, 1일 1회, 16주, s.c. 10 U/day (시작용량) SMPG를 토대로 4 U (D군)씩 용량 조절		다(표 2-2). HbA1c 및 FPG 감소 면에서 인슐린 글라진에 비해 A군이나 B군에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.  Figure 11.4 Actual weekly total insulin dose (U) by treatment week - on-treatment without rescue medication - geometric mean plot • 안전성 결과 - 적정 A: 시험대상자의 49.0%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 214.34건이었다. - 적정 B: 시험대상자의 54.9%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 324.34건이었다. - 적정 C: 시험대상자의 48.1%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 276.06건이었다. - 인슐린 글라진: 시험대상자의 47.1%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 219.15건이었다.
3. [4466] 기저 인슐린으로 치료받은 제**2**형 당뇨병 시험대상자에서**, DPP-4, SGLT2** 억제제를 병용하거나 병용하지 않고**,** 메트포르민과 **병용하여 NNC0148-0287 C(**인슐린 **287)**을 인슐린 글라진 **U100**과 **비교한** 임상시험				
2상 (완료)	기저 인슐린으로 치료 받은 T2D 환자 (Metformin ± DPP4 억제제 ± SGLT2 억제제) 총 154명: 인슐린 아이코덱, 104명 (군1: 50명, 군2 54명) 인슐린 글라진, 50명	A, B군: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 16주, s.c. 기저 인슐린 1일 1회 용량의 7배 용량으로 전환 (A군: 100% 시작용량 1회 추가, B군: 추가 용량 없음) C군: 인슐린 글라진, 1일 1회, 16주, s.c. 기저 인슐린과 동일한 용량으로 전환	일차 결과변수: 치료 중 마지막 2주 동안 연속 혈당 모니터링(CGM)으로 측정한 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL) 범위 내 시간(%)	• 치료 마지막 2주 동안 CGM으로 측정한 3.9-10.0 mmol/L(70-180 mg/dL) 범위 내 시간은 인슐린 글라진(C군)에 비해 100% 용량을 1회 추가 투여한 인슐린 아이코덱(A군)에서 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 100% 용량을 1회 추가 투여하지 않은 인슐린 아이코덱(B군)에서의 범위 내 시간은 인슐린 글라진(C군)과 비교해 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다. • 1회 추가 용량을 투여하거나 투여하지 않은 인슐린 아이코덱은 인슐린 글라진과 비교해 치료 16주 후 HbA1c 및 FPG 감소에 있어서 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다. • B군에서만 치료초기에 혈당 조절 실패(glycaemic slip)가 관찰됨  • 안전성 결과 - A군: 시험대상자의 51.9%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 390.03건이었다. - B군: 시험대상자의 60.0%가 AE를 보고했고 발생률은 100

				PYE 당 380.11건이었다. - C군: 시험대상자의 46.0%가 AE를 보고했고 발생률은 100 PYE 당 377.06건이었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 치료적 확증 임상시험 (6건)
  - 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에 관한 임상시험 (4477, 4479, 4481)
  - 이전에 기저 인슐린 또는 기저-볼루스 인슐린 요법을 투여받은 T2D 시험대상자를 대상으로 한 임상시험 (4478, 4480)
  - T1D 시험대상자를 대상으로 한 임상시험 (4625)

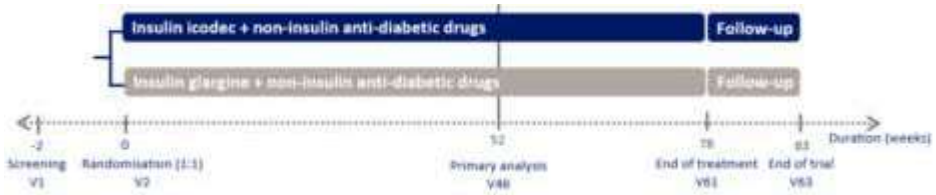
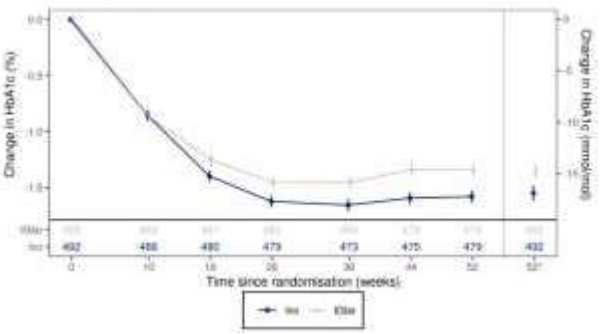
단계	대상환자	투여약물/투여 용량/투여기간	평가항목	결과
1. [ONWARDS 1, 시험4477] 인슐린 투여 경험이 없는 제**2**형 당뇨병 시험대상자에서 비-인슐린 항-당뇨병 치료와 병용한, 주 **1**회 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성을 **1**일 **1**회 인슐린 글라진 **100**단위**/mL**와 비교하는 **78**주 임상시험				
임상시험 설계 및 시험방법		이 시험은 두 가지 치료 기간으로 구성되었다: 52주 주요 부분(main part) 및 26주 연장 부분(extension part). 이 시험은 무작위 배정(1:1), 공개 라벨, 활성 대조, 평행군, 다기관, 다국가, 목표 지향적 치료 임상시험이었다.  **인슐린 아이코덱 용량 적정** (시작 용량: **70 U/**주) - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±20 U씩 용량 조절 **인슐린 글라진 용량 적정** (시작 용량: **10 U/**일) - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±3 U씩 용량 조절 ※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 아이코덱과 글라진 용량을 적정함		
3a상 (완료)	인슐린 투여 경험이 없는 T2D 총 **984**명 군1: 인슐린 아이코덱, 492명 군2: 인슐린 글라진, 492명	**군1**: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 52주, s.c. 70 U/week (시작용량) + 비-인슐린 항당뇨 약물 **군2**: 인슐린 글라진, 1일 1회, 26주, s.c. 10 U/day (시작용량) + 비-인슐린 항당뇨 약물	**일차 결과변수:** 베이스라인으로부터 치료 52주 후 당화혈색소 변화량(%) ※ 비열등성 한계: 0.3% **확증적 이차 결과변수:** 치료 48-52주 동안 연속 혈당 모니터링(CGM)으로 측정한 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL) 범위 내 시간(%) **보조 이차 결과변수:** 베이스라인으로부터 치료 52주 후 FPG 변화량 (mg/dL) 등	• 일차 결과변수에 대하여 인슐린 글라진과 비교한 인슐린 아이코덱의 비-열등성이 확인되었다(p <0.0001) (표 2-4, 그림 11-1). Figure 11-1 HbA1c by treatment week - change from baseline - in trial - mean plot - full analysis set  • 48주차부터 52주차까지의 3.9-10.0 mmol/L(70-180 mg/dL) 범위 내 시간(p=0.0004) 및 베이스라인으로부터의 HbA1c 변화(p=0.0210)에 대하여 인슐린 글라진과 비교한 인슐린 아이코덱의 우월성이 확인되었다 (표 2-4). • 베이스라인으로부터의 FPG 변화와 치료 마지막 2주 동안의 평균 주간 인슐린 용량은 인슐린 아이코덱과 인슐린 글라진 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다 (표 2-4, 그림 11-2, 그림 12-3).

Figure 11-2 Fasting plasma glucose by treatment week - in-trial - mean plot - full analysis set

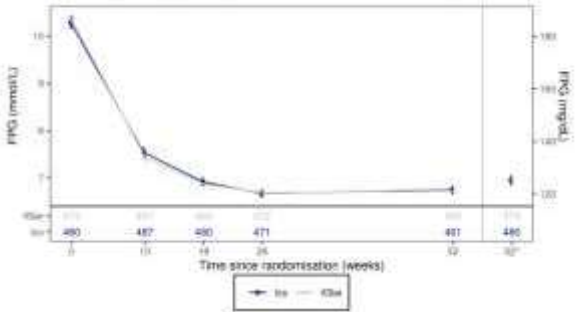


Figure 12-3 Actual weekly total insulin dose (U) by treatment week - main-on-treatment - geometric mean plot - safety analysis set

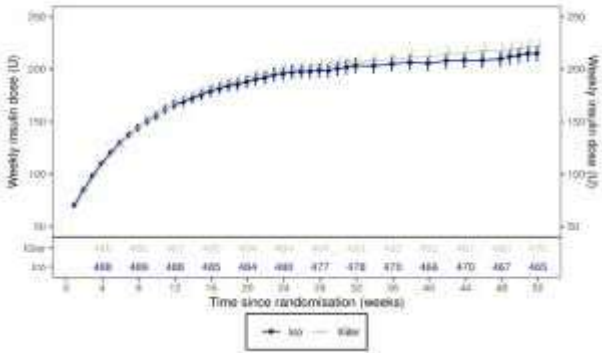


표 2-4 ONWARDS 1 – 주요 부분의 중요 유효성[a] 결과 - 치료 정책 추론 변수

	Insulin icodec FAS n= 492	Insulin glargine FAS n=492	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c}(%)			
Estimated cfb(week 52)	-1.55	-1.35	ETD: -0.19 [-0.36; -0.03][*]
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb(week 52) mmol/L	-3.35	-3.33	ETD: -0.01 [-0.27; 0.24]
Estimated cfb(week 52) mg/dL	-60.32	-60.08	ETD: -0.24 [-4.89; 4.41]
Mean weekly insulin dose(U)			
Estimated level(week 50 to 52)	214.23	222.39	ETR: 0.96 [0.89; 1.05]
Time spent(%) week 48 to 52			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)[b]	71.94	66.90	ETD: 4.27 [1.92; 6.62][●]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.27	0.21	ETR: 1.27 [0.94; 1.71]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	26.86	32.27	ETD: -4.58 [-6.99; -2.17][*]

Abbreviations: cfb=change from baseline; CI=confidence interval; ETD=estimated treatment difference; ETR=estimated treatment ratio; FAS=full analysis set; FPG=fasting plasma glucose; n=number of subjects; U=units.

Notes: [*] Non-inferiority and superiority was confirmed for insulin icodec

[●] Superiority was confirmed for insulin icodec

목적	**일차 목적:** 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에서, 비-인슐린 항-당뇨병 치료와 병용한 주 1회 인슐린 아이코덱의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. 이차 **목적:** 혈당 조절 매개변수를 비교하고 안전성을 비교하는 것이었다.
임상시험 대상자	• 인슐린을 시작할 필요가 있는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자 1192명을 스크리닝하여 총 984명을 각 군에 492명씩 무작위 배정했다. 피험자가 970명이고 평균 치료 차이가 0.03%라고 가정하면 일차 평가변수와 관련하여 비열등성 한계가 0.3% 포인트인 비열등성을 확인하는데 검정력은 99%이다. **선정 기준**

	• 동의서 획득 시 18세 이상의 남성 또는 여성 • HbA1c 기준: 7.0-11.0%(53-96.7 mmol/mol) • T2D 진단 후 180일 이상 • 인슐린 투여 경험이 없음 • ODA 단독요법, OAD 병용요법, 또는 주사용 GLP-1 RA를 90일 이상 동안 안정한 용량으로 투여 받고 있음 - Sulfonylureas, Glinides, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, Thiazolidinedione, Alpha-glucosidase inhibitor, Oral or injectable GLP-1 RA ※ 비-인슐린 항당뇨 약물 중 Sulfonylureas와 Glinides 치료는 중단됨 • 체질량 지수 ≤40.0 kg/m^2 제외 **기준** • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 이전에 해당 임상시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법(현지 규정 또는 관행에 따라 요구되는 적절한 피임 방법)을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 시험자의 의견에 따랐을 때 제2형 당뇨병과 관련된 병태를 제외하고 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서 준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우 • 스크리닝일 전 180일 이내에 심근 경색, 뇌졸중이 발생했거나, 불안정 협심증이나 일과성 허혈 발작으로 인해 입원한 경우 • 스크리닝 시 뉴욕심장학회(NYHA) IV등급으로 분류되는 만성 심부전이 있는 경우 • 관상동맥, 경동맥 또는 말초동맥 재혈관술이 예정되어 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 추정 사구체 여과율(eGFR) 수치가 eGFR <30 ml /min/1.73m2인 신 기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 수치가 ≥2.5배 또는 빌리루빈이 정상 상한치의 >1.5배인 경우로 정의된 간기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg로 정의된 적절히 치료되지 않은 혈압이 있는 경우 • 스크리닝일 전 90일 이내에 당뇨병이나 비만 적응증에 대하여 선정 기준에 명시된 약물 이외의 의약품으로 치료받은 경우 • 체중이나 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용 약물(예, 오를리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 코르티코스테로이드를 이용한 치료)을 시작할 예정이거나 이러한 약물이 변경될 예정인 경우(연속 14일 이상) • 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨성 망막 병증 또는 황반병증. 스크리닝 전 90일 이내 또는 스크리닝과 무작위 배정 사이의 기간에 수행된 안저 검사에 의해 확인됨. 비-확장 검사를 위해 지정된 디지털 안저 촬영 카메라를 사용하지 않는 경우 약물학적 동공-확장이 필요하다. • 악성 신생물이 있거나 스크리닝일 전 5년 이내에 이러한 병력이 있는 경우(기저 또는 편평 세포 피부암, 제자리 자궁경부 암종, 또는 제자리 전립선암 제외)
통계적방법	• 일차 가설은 인슐린 아이코덱이 베이스라인에서 52주차까지 HbA1c 변화 측면에서 인슐린 글라진에 비해 비열등하다는 것이었다. 비열등성 한계는 0.3% 포인트로 사전에 정의되었다. 1차 분석에서 혈당조절의 비열등성이 확인된 경우, 확증적 2차 가설이 다음과 같은 계층으로 진행되었고 모든 가설은 5%, 2-side 유의수준에서 시험되었다. - 인슐린 아이코덱은 치료 48-52주 동안 목표 범위 0.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL)에서 시간 측면에서 인슐린 글라진보다 우수하다. - 인슐린 아이코덱은 베이스라인에서 52주차까지의 HbA1c 변화 측면에서 인슐린 글라진 보다 우수하다.
인구통계 및 질환특성	• 인슐린을 시작할 필요가 있는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자 총 984명이 각 군에 492명씩 무작위 배정되었다. 이 중, 43.3%가 여성이었고, 66.1%가 백인이었으며, 27.8%가 아시아인, 2.7%가 흑인/아프리카계 미국인, 10.8%가 히스패닉/라티노였다. • 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 58.96세, HbA1c: 8.47%, FPG: 10.29 mmol/L(185.51 mg/dL), BMI: 30.06 kg/m^2, 당뇨병 유병 기간: 11.54년 • 총 492명의 시험대상자(100%)가 인슐린 아이코덱에, 492명의 시험대상자(100%)가 인슐린 글라진에 노출되었고, 각각 475명(96.5%) 및 479명(97.4%)이 시험약을 영구 중단하지 않고 52주차 방문을 완료했다.

안전성결과

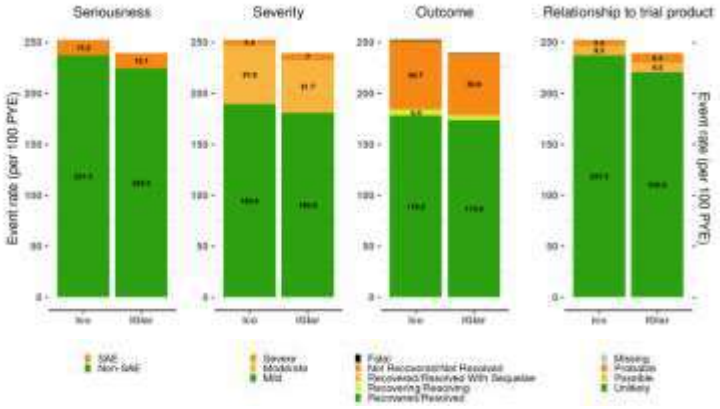
- 아래와 같이 **AE**가 **보고**되었다:

- 인슐린 아이코덱: 492명 중 351명(71.3%)에서 1,127건 (252.53건/100 PYE)
- 인슐린 글라진: 492명 중 335명(68.1%)에서 1,162건 (239.57건/100 PYE)
  ☞ 가장 흔한 AE는 COVID-19이었고 아이코덱군 49명(10.0%)에서 49건 그리고 글라진군 61명(12.4%)에서 62건이 보고됨

- 아래와 같이 **SAE**가 **보고**되었다:

- 인슐린 아이코덱: 492명 중 51명(10.4%)에서 74건 (15.23건/100 PYE)
  ☞ 74건 모두 약물과의 인과성은 unlikely로 판정됨
- 인슐린 글라진: 492명 중 49명(10.0%)에서 73건 (15.05건/100 PYE)
  ☞ 2건의 SAE가 약물과의 인과성이 possibly로 판정됨 (당뇨성 망막 부종, 사망)
- 인슐린 아이코덱군에서 4명 그리고 인슐린 글라진군에서 2명의 사망이 보고되었고 인슐린 글라진군 1명을 제외하고 나머지는 약물과의 인과성이 unlikely로 판정됨
  ☞ 인슐린 아이코덱군: COVID-19, 간에 전이/췌장 신생물, 다형성 아교 모세포종, 급성 관상 동맥 증후군
  ☞ 인슐린 글라진군: 시술 후 감염/협심증, 사망(원인 미상)

Figure 12-1 Adverse events - main-on-treatment - overview plot - safety analysis set



- 중증 저혈당 **(level 3)** 에피**소드**

- 인슐린 아이코덱군에서 1건 그리고 인슐린 글라진군에서 3건이 보고됨

14.3.1.56 Hypoglycaemic episodes by classification - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492			
PYE (years)	485.88				485.03			
Hypoglycaemia alert value (level 1)	232	(47.2)	1447	297.81	191	(38.8)	632	130.30
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	48	(9.8)	143	29.43	49	(10.0)	75	15.46
Severe hypoglycaemia (level 3)	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62
Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia	48	(9.8)	144	29.64	52	(10.6)	78	16.08

- 투약 오류

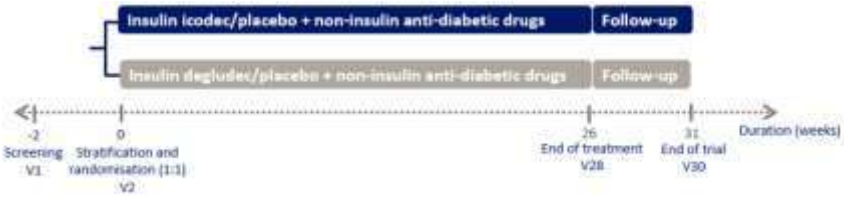
- 인슐린 아이코덱군 중 2명(0.4%)에서 2건 그리고 인슐린 글라진군 중 1명(0.2%)에서 1건이 보고됨
  ☞ 3건 모두 경증 및 중등증이었고 회복되거나 해결됨

- 전신 과민반응

- 인슐린 아이코덱군 중 3명(0.6%)에서 3건 그리고 인슐린 글라진군 중 3명(0.6%)에서 3건이 보고됨
  ☞ 6건 모두 경증 및 중등증이었고 회복되거나 해결됨

- 주사 부위 **반응**

- 인슐린 아이코덱군 중 6명(1.2%)에서 6건 그리고 인슐린 글라진군 중 12명(2.4%)에서 12건이 보고됨
  ☞ 18건 모두 경증 및 중등증이었으나 인슐린 글라진군 중 1명이 회복 또는 해결되지 않음

<table>
<tr><td>결론</td><td colspan="4">• 주 1회 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성을 1일 1회 인슐린 글라진 100단위/mL와 비교한 52주 임상시험의 결론은 다음과 같다.
- HbA1c 변화량과 TIR(3.9-10.0 mmol/L) 측면에서 인슐린 글라진 대비 인슐린 아이코덱이 우월함
- FPG 변화, 주간 인슐린 용량, 체중 변화 측면에서 인슐린 아이코덱과 글라진 간에 통계적으로 유의한 차이 없음
- 인슐린 아이코덱과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었고 중증 저혈당증 에피소드(level 3) 또는 level 2 저혈당증 에피소드의 발생률은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음</td></tr>
<tr><td>심사자 검토의견</td><td colspan="4">• 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에 비-인슐린 항당뇨 약물과 병용한 주 1회 인슐린 아이코덱 투여가 베이스라인부터 26주차까지 임상적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰고 이후 52주차까지 HbA1c 감소가 유지됨
• 1일 1회 인슐린 글라진 투여 용량의 7배에 달하는 인슐린 아이코덱 주 1회 투여가 HbA1c 감소 측면에서 우월했고 인슐린 아이코덱 관련 안전성 우려사항은 없었음</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [ONWARDS 3, 시험4479] 인슐린 투여 경험이 없는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 비-인슐린 항-당뇨병 치료와 병용한, 주 1회 인슐린 아이코덱의 효과와 안전성을 1일 1회 인슐린 데글루덱 100 U/mL와 비교하는 26주 이중-눈가림, 다지역 임상시험</td></tr>
<tr><td>임상시험 설계 및 시험방법</td><td colspan="4">이 시험은 26주, 무작위 배정(1:1), 층화, 이중-눈가림, 이중 위약, 활성 대조, 평행군, 다기관, 다국가, 다지역, 목표 지향적 치료 임상시험이었다. 무작위 배정은 지역(아시아, 북미, 남미, 유럽) 및 SU 또는 글리니드 치료(예/아니오) 여부에 따라 층화되었다.


인슐린 아이코덱 용량 적정(시작 용량: 70 U/주)
- SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±20 U씩 용량 조절
인슐린 데글루덱 용량 적정(시작 용량: 10 U/일)
- 시험 4479 protocol의 표 10-6을 참고하여 인슐린 아이코덱의 용량 기반으로 조절
※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 아이코덱 용량을 적정함</td></tr>
<tr><td>3a상
(완료)</td><td>인슐린 투여 경험이 없는 T2D

총 588명

군1: 인슐린 아이코덱 + 위약, 294명
군2: 인슐린 데글루덱 + 위약, 294명</td><td>군1: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 26주, s.c. 70 U/week (시작용량) + 1일 1회 위약 (비-인슐린 항당뇨 약물 포함)

군2: 인슐린 데글루덱, 1일 1회, 26주, s.c. 10 U/day (시작용량) + 주 1회 위약 (비-인슐린 항당뇨 약물 포함)</td><td>일차 결과변수:
베이스라인으로부터 치료 26주 후 당화혈색소 변화량(%)
※ 비열등성 한계: 0.3%

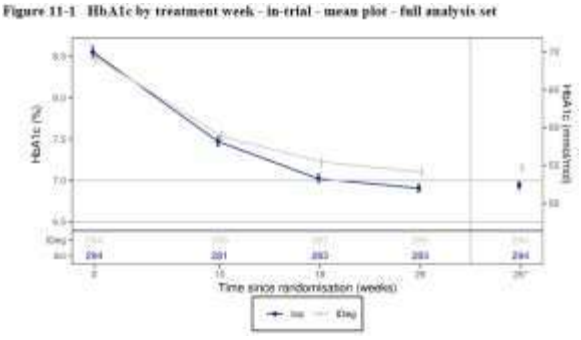
보조 이차 결과변수:
베이스라인으로부터 치료 26주 후 FPG 변화량 (mmol/L) 등</td><td>• 일차 결과변수인 “베이스라인으로부터의 HbA1c 변화”에 대하여 인슐린 데글루덱에 대한 인슐린 아이코덱의 비-열등성과 우월성이 확인되었다(각각 p<0.0001 및 p=0.0016) (그림 11-1, 표 2-6).
• 베이스라인으로부터의 FPG 변화 및 치료 마지막 2주 동안의 평균 주간 인슐린 용량은 인슐린 아이코덱과 인슐린 데글루덱 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다(그림 11-2, 그림 12-3, 표 2-6).

</td></tr>
</table>

Figure 11-2 Fasting plasma glucose by treatment week - in-trial - mean plot - full analysis set

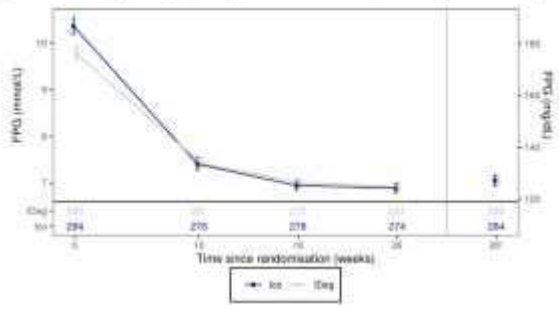


Figure 12-3 Actual weekly total insulin dose (U) by treatment week - on-treatment - geometric mean plot - safety analysis set

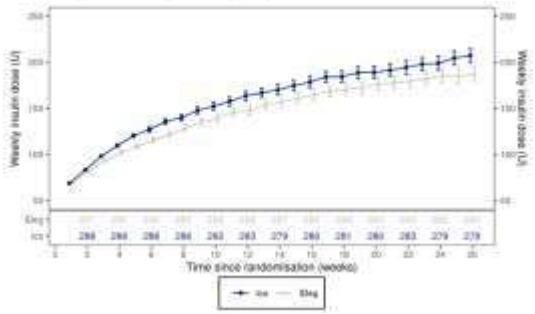


표 2-6 ONWARDS 3 – 중요 유효성[a] 결과 - 치료 정책 추론 변수

	Insulin icodec FAS n= 294	Insulin degludec FAS n= 294	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c}(%)			
Estimated cfb(week 26)	-1.57	-1.36	ETD: -0.21 [-0.34; -0.08][*]
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb(week 26) mmol/L	-3.01	-2.99	ETD: -0.02 [-0.34; 0.29]
Estimated cfb(week 26) mg/dL	-54.28	-53.90	ETD: -0.38 [-6.05; 5.30]
Mean weekly insulin dose(U)			
Estimated level(week 24 to 26)	204.28	186.52	ETR: 1.10 [0.98; 1.22]

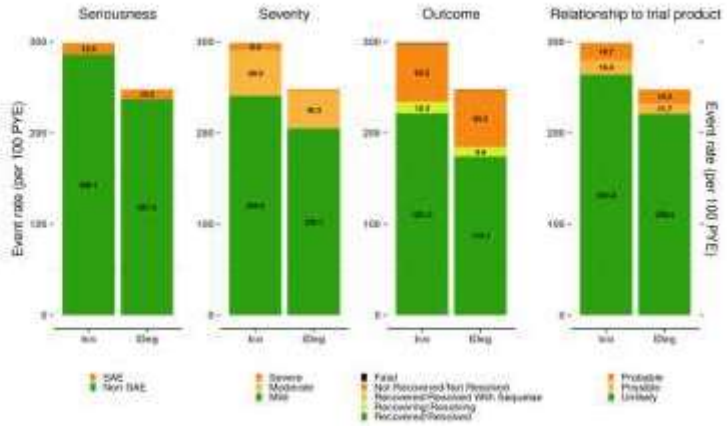
Abbreviations: cfb=change from baseline; CI:=confidence interval; ETD=estimated treatment difference; ETR=estimated treatment ratio; FAS=full analysis set; FPG=fasting plasma glucose; n=number of subjects; U=units.

Notes: [*] Non-inferiority and superiority were confirmed for insulin icodec

목적	**일차 목적:** 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에서, 비-인슐린 항-당뇨병 치료와 병용한 주 1회 인슐린 아이코덱의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. 이차 **목적:** 안전성을 비교하는 것이었다.
임상시험 대상자	• 인슐린을 시작할 필요가 있는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자 737명을 스크리닝하여 총 588명을 각 군에 294명씩 무작위 배정했다. 580명 피험자 전체 분석 세트는 평균 치료 효과 차이가 0.03%이고 표준편차가 1.0%-포인트임을 가정할 때 0.3% 포인트의 비열등성 마진을 사용하여 HbA1c 변화에 대한 비열등성 여부를 선언하기 위한 90%의 검정력을 갖는 샘플 수에 해당한다. 선정 **기준** • 동의서 획득 시 18세 이상의 남성 또는 여성 • HbA1c 기준: 7.0-11.0%(53-96.7 mmol/mol) • T2D 진단 후 180일 이상 • 인슐린 투여 경험이 없음 • ODA 단독요법, OAD 병용요법, 또는 주사용 GLP-1 RA를 90일 이상 동안 안정한 용량으로 투여 받고 있음 - Sulfonylureas, Glinides, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, Thiazolidinedione, Alpha-glucosidase inhibitor, Oral combination products, Oral or injectable GLP-1 RA ※ Sulfonylureas와 Glinides는 조사자의 재량에 따라 무작위 배정 시 약 50%까지 감량되었음 • 체질량 지수 ≤40.0 kg/m^2

	제외 **기준** • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 이전에 해당 임상시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법(현지 규정 또는 관행에 따라 요구되는 적절한 피임 방법)을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 시험자의 의견에 따랐을 때 제2형 당뇨병과 관련된 병태를 제외하고 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서 준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우 • 스크리닝일 전 180일 이내에 심근 경색, 뇌졸중이 발생했거나, 불안정 협심증이나 일과성 허혈 발작으로 인해 입원한 경우 • 스크리닝 시 뉴욕심장학회(NYHA) IV등급으로 분류되는 만성 심부전이 있는 경우 • 관상동맥, 경동맥 또는 말초동맥 재혈관술이 예정되어 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 추정 사구체 여과율(eGFR) 수치가 eGFR <30 ml /min/1.73m^{2}인 신 기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 수치가 ≥2.5배 또는 빌리루빈이 정상 상한치의 >1.5배인 경우로 정의된 간기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg로 정의된 적절히 치료되지 않은 혈압이 있는 경우 • 스크리닝일 전 90일 이내에 당뇨병이나 비만 적응증에 대하여 선정 기준에 명시된 약물 이외의 의약품으로 치료받은 경우 • 체중이나 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용 약물(예, 오를리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 코르티코스테로이드를 이용한 치료)을 시작할 예정이거나 이러한 약물이 변경될 예정인 경우(연속 14일 이상) • 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨성 망막 병증 또는 황반병증. 스크리닝 전 90일 이내 또는 스크리닝과 무작위 배정 사이의 기간에 수행된 안저 검사에 의해 확인됨. 비-확장 검사를 위해 지정된 디지털 안저 촬영 카메라를 사용하지 않는 경우 약물학적 동공-확장이 필요하다. • 악성 신생물이 있거나 스크리닝일 전 5년 이내에 이러한 병력이 있는 경우(기저 또는 편평 세포 피부암, 제자리 자궁경부 암종, 또는 제자리 전립선암 제외)
통계적방법	• 일차 가설은 인슐린 아이코덱이 베이스라인에서 26주차까지 HbA1c 변화 측면에서 인슐린 데글루덱에 비해 비열등하다는 것이었다. 비열등성 한계는 0.3% 포인트로 사전에 정의되었. 일차 가설에서 혈당조절의 비열등성이 확인된 경우, 일차 평가변수에 대해 우월성이 평가되었다.
인구통계 및 질환특성	• 인슐린을 시작할 필요가 있는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자 총 588명이 각 군에 294명씩 무작위 배정되었다. 이 중, 37.2%가 여성이었고, 60.2%가 백인이었으며, 28.1%가 아시아인, 2.6%가 흑인/아프리카계 미국인, 27.9%가 히스패닉/라티노였다. • 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 58.13세, HbA1c: 8.52%, FPG: 10.07 mmol/L (181.43 mg/dL), BMI: 29.56 kg/m^2, 당뇨병 유병 기간: 11.32년 • 총 293명의 시험대상자(99.7%)가 인슐린 아이코덱에, 294명의 시험대상자(100%)가 인슐린 데글루덱에 노출되었고, 각각 281명(95.6%) 및 283명(96.3%)이 시험약을 영구 중단하지 않고 26주차 방문을 완료했다.
안전성결과	• 아래와 같이 **AE**가 보고되었다: - 인슐린 아이코덱: 177명(60.4%)에서 511건 (299.01건/100 PYE) - 인슐린 데글루덱: 167명(56.8%)에서 424건 (247.76건/100 PYE) ☞ 가장 흔한 AE는 COVID-19이었고 아이코덱군 25명(8.5%)에서 25건 그리고 데글루덱군 14명(4.8%)에서 14건이 보고됨 • 아래와 같이 **SAE**가 보고되었다: - 인슐린 아이코덱: 15명(5.1%)에서 22건 (12.87건/100 PYE) ☞ 22건 모두 약물과의 인과성은 unlikely로 판정됨 - 인슐린 데글루덱: 15명(5.1%)에서 18건 (10.52건/100 PYE) ☞ 18건 모두 약물과의 인과성은 unlikely로 판정됨 - 인슐린 아이코덱군 2명(0.7%) 그리고 인슐린 데글루덱군 1명(0.3%))의 사망이 보고되었고 3명 모두 약물과의 인과성은 unlikely로 판정됨 ☞ 인슐린 아이코덱군: 심폐-정지, 폐혈증 ☞ 인슐린 데글루덱군: 급성 심근 경색

Figure 12-1 Adverse events - on-treatment - overview plot - safety analysis set



• 중증 저혈당 (level 3) 에피소드

- 인슐린 데글루덱군에서만 2명(0.7%) 2건 발생함

14.3.1.50 Hypoglycaemic episodes by classification - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IDeg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	293				294			
PYE (years)	170.90				171.13			
Hypoglycaemia alert value (level 1)	91	(31.1)	400	234.06	65	(22.1)	185	108.10
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	26	(8.9)	53	31.01	17	(5.8)	23	13.44
Severe hypoglycaemia (level 3)	0				2	(0.7)	2	1.17
Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia	26	(8.9)	53	31.01	18	(6.1)	25	14.61

• 투약 오류

- 인슐린 아이코덱군 3명(1.0%)에서 3건 그리고 인슐린 데글루덱군 11명(3.7%)에서 12건이 보고됨

☞ 15건 모두 경증 및 중등증이었고 회복되거나 해결됨

• 전신 과민반응

- 인슐린 데글루덱군 1명(0.3%)에서 1건만 보고됨

☞ 1건은 중대하지 않고 경증의 과민반응이었고 약물과의 인과성은 probably로 판정됨

• 주사 부위 반응

- 인슐린 아이코덱군 25명(8.5%)에서 62건 그리고 인슐린 데글루덱군 13명(4.4%)에서 22건이 보고됨

※ 인슐린 아이코덱군 62건 중 2명 시험대상자에서 24건의 주사 부위 반응이 발생됨

☞ 두 군에서 주사 부위 반응 모두 경증 및 중등증이었으나 인슐린 아이코덱 24명(8.2%)에서 58건 그리고 인슐린 데글루덱 13명(4.4%)에서 21건이 회복되거나 해결됨

결론

• 주 1회 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성을 1일 1회 인슐린 글라진 100단위/mL와 비교한 26주 임상시험의 결론은 다음과 같다.

- HbA1c 변화량 측면에서 인슐린 글라진 대비 인슐린 아이코덱의 우월성이 입증됨
- FPG 변화, 주간 인슐린 용량, 체중 변화 측면에서 인슐린 아이코덱과 글라진 간에 통계적으로 유의한 차이 없음
- 인슐린 아이코덱과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었고 중증 저혈당증 에피소드(level 3) 또는 level 2 저혈당증 에피소드의 발생률은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음

심사자 검토의견

• 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에 비-인슐린 항당뇨 약물과 병용한 주 1회 인슐린 아이코덱 투여가 베이스라인부터 26주차까지 임상적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰음

• 1일 1회 인슐린 글라진 투여 용량의 7배에 달하는 인슐린 아이코덱 주 1회 투여가 HbA1c 감소 측면에서 우월했고 인슐린 아이코덱 관련 안전성 우려사항은 없었음

3. [ONWARDS 5, 시험 4481] 임상 진료 상황에서 인슐린 투여 경험이 없는 제2형 당뇨병 환자군에서 1일 1회 기저 인슐린 유사체 대비 투여가이드(Dose Guide)와 함께 사용된 주 1회 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성

임상시험 설계 및 시험방법	이 시험은 현실적인 요소를 담은 52주, 무작위 배정(1:1), 공개 라벨, 평행군, 활성 대조, 다기관, 다국가 임상시험이었다.

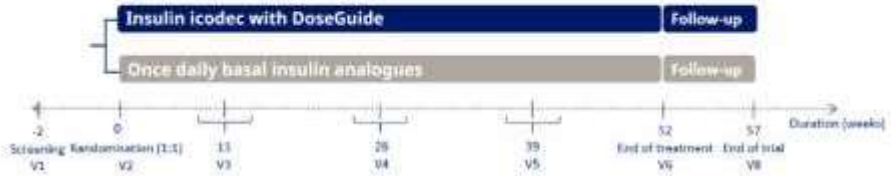
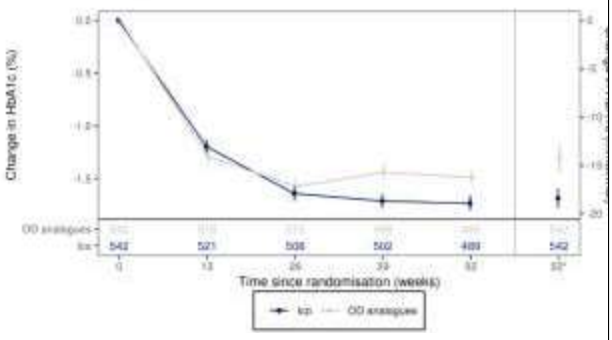
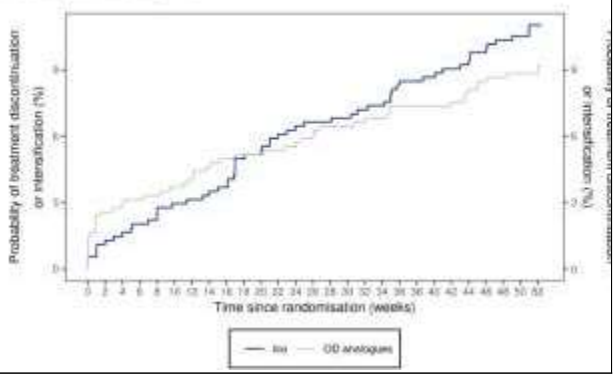
		Figure 4-1 Trial design  **인슐린 아이코덱 용량 적정** (시작 용량: **70 U/주**) - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±20 U씩 용량 조절 ☞ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 투여가이드 앱을 이용하여 아이코덱 용량이 적정됨 인슐린 **글라진(100 U** 또는 **300 U)** 또는 **데글루덱** 용량 - 해당 국가에서 허가된 용법·용량에 따라 투여함(용량 조절 보조 앱 사용은 조사자의 재량에 의해 결정되었음)		
3a상 (완료)	인슐린 투여 경험이 없는 T2D 총 **1,085**명 군1: 인슐린 아이코덱, 542명 군2: 기저 인슐린 543명	**군1**: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 52주, s.c. 70 U/week (시작용량) + 비-인슐린 항당뇨 약물 **군2**: 기저 인슐린, 1일 1회, 52주, s.c. 허가된 용법·용량 + 비-인슐린 항당뇨 약물	**일차 결과변수:** 베이스라인으로부터 치료 52주 후 당화혈색소 변화량(%) ※ 비열등성 한계: 0.3% **보조 이차 결과변수:** 베이스라인부터 치료 중단 또는 강화 시점(일) DTSQs 치료 만족도 및 Trim-D 치료 순응도 설문조사	• 일차 결과변수인 "베이스라인으로부터의 HbA1c 변화"에 대하여 매일 투여되는 기저 인슐린 대비 인슐린 아이코덱의 비-열등성과 우월성이 확인되었다(각각 p<0.0001 및 p=0.0092)(그림 11-1, 표 2-8). • 52주차에서 베이스라인으로부터의 DTSQ 점수 및 TRIM-D 순응도 영역 변화라는 두 가지 환자보고 결과는 인슐린 아이코덱에 유리한 통계학적으로 유의한 차이를 나타냈다(표 2-8). 베이스라인으로부터 52주차까지의 치료 중단 또는 강화 위험은 두 치료군 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다(p=0.337)(그림 14.2.26). **Figure 11-1 HbA_{1c} by treatment week - change from baseline - in-trial - mean plot - full analysis set**  **14.2.26 Time from baseline to treatment discontinuation or intensification - in trial - cumulative incidence plot - full analysis set**  	

표 2-8 ONWARDS 5 – 주요 유효성 결과 - 치료 정책 추론 변수

	Insulin icodec FAS n= 542	Daily basal insulin FAS n= 543	Estimated treatment difference [95% CI] Insulin icodec vs daily basal insulin
PRIMARY ENDPOINT			
HbA$_{1c}$(%)			
Estimated cfb(week 52)	-1.68	-1.11	-0.58 [-0.66; -0.09]*
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
Patient reported outcomes(PROs)			
Estimated DTSQ score(0 to 36) cfb(week 52)	4.68	3.90	0.78 [0.10; 1.47]*
Estimated Trim-D compliance domain score(week 52)	90.42	87.37	3.04 [1.28; 4.81]*

Abbreviations: cfb=change from baseline; CI=confidence interval; DTSQ=Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; FAS=full analysis set; n=number of subjects; Trim-D=Treatment Related Impact Measure for Diabetes.

Notes: * Non-inferiority and superiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec

목적	**일차 목적:** 임상 진료 상황에서 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에서, 비-인슐린 항-당뇨병 치료와 병용하여 투여 가이드 앱과 함께 사용한 주 1회 인슐린 아이코덱의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. **이차 목적:** 안전성을 비교하고, 치료 만족도 및 순응도와 관련된 PRO를 비교하는 것이었다.
임상시험 대상자	• 인슐린을 시작할 필요가 있는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자 1,250명을 스크리닝하여 총 1,085명을 각 군에 542, 543명씩 무작위 배정했다. 피험자 전체 분석 세트는 HbA1c 변화에 대한 비열등성 마진이 0.3% 포인트로 비열등성을 확인하는 검정력이 90%이다. 선정 **기준** • 동의서 획득 시 18세 이상의 남성 또는 여성 • HbA1c 기준: 7.0 (53 mmol/mol) 초과 • T2D 진단 후 180일 이상 • 인슐린 투여 경험이 없음 • 치료 담당 시험자가 판단하기에 혈당 목표(80-130 mg/dL) 달성을 위해 인슐린 강화가 필요함 • ODA 단독요법, OAD 병용요법, 또는 주사용 GLP-1 RA를 90일 이상 동안 안정한 용량으로 투여 받고 있음 - Sulfonylureas, Glinides, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, Thiazolidinedione, Alpha-glucosidase inhibitor, Oral combination products, Oral or injectable GLP-1 RA ※ Sulfonylureas와 Glinides는 조사자의 재량에 따라 무작위 배정 시 약 50%까지 감량되었음 제외 **기준** • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 이전에 해당 임상시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법(현지 규정 또는 관행에 따라 요구되는 적절한 피임 방법)을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 시험자의 의견에 따랐을 때 제2형 당뇨병과 관련된 병태를 제외하고 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서 준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우
통계적방법	• 일차 가설은 투여가이드와 함께 사용된 인슐린 아이코덱이 베이스라인에서 52주차까지 HbA1c 변화 측면에서 인슐린 데글루덱에 비해 비열등하다는 것이었다. 비열등성 한계는 0.3% 포인트로 사전에 정의되었다. 일차 분석에서 혈당조절의 비열등성이 확인된 경우, 일차 가설에 대해 우월성이 평가되었다.
인구통계 및 질환특성	• 인슐린을 시작할 필요가 있는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자 총 1,085명이 무작위 배정되었다: 인슐린 아이코덱에 542명, 매일 투여되는 기저 인슐린에 543명. 이 중, 42.7%가 여성이었고, 89.5%가 백인이었으며, 4.3%가 아시아인, 4.8%가 흑인/아프리카계 미국인, 8.8%가 히스패닉/라티노였다. • 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 59.27세, HbA1c: 8.92%, BMI: 32.75 kg/m^2, 당뇨병 유병기간: 11.92년. 이 시험에서는 FPG가 측정되지 않았다. • 총 542명의 시험대상자(100%)가 인슐린 아이코덱에, 538명의 시험대상자(99.1%)가 매일 투여되는 기저 인슐린에 노출되었고, 각각 483명(89.1%) 및 493명(90.8%)이 시험약을 영구 중단하지 않고 52주차 방문을 완료했다.

안전성결과

• 아래와 같이 **AE**가 **보고**되었다:

- 인슐린 아이코덱: 279명(51.5%)에서 819건 (146.37건/100 PYE)
- 기저 인슐린: 270명(50.2%)에서 795건 (141.78건/100 PYE)

☞ 가장 흔한 AE는 COVID-19이었고 아이코덱군 43명(7.9%)에서 46건 그리고 기저 인슐린군 55명(10.2%)에서 57건이 보고됨

• 아래와 같이 **SAE**가 **보고**되었다:

- 인슐린 아이코덱: 45명(8.3%)에서 69건 (12.33건/100 PYE)

☞ 2명(0.4%) 2건의 SAE가 약물과의 인과성이 probable 또는 possible로 판정됨

☞ 6명(1.1%) 9건의 SAE가 회복되지 않거나 해결되지 않음

- 기저 인슐린: 57명(10.6%)에서 85건 (15.16건/100 PYE)

☞ 2명(0.4%) 2건의 SAE가 약물과의 인과성이 probable 또는 possible로 판정됨

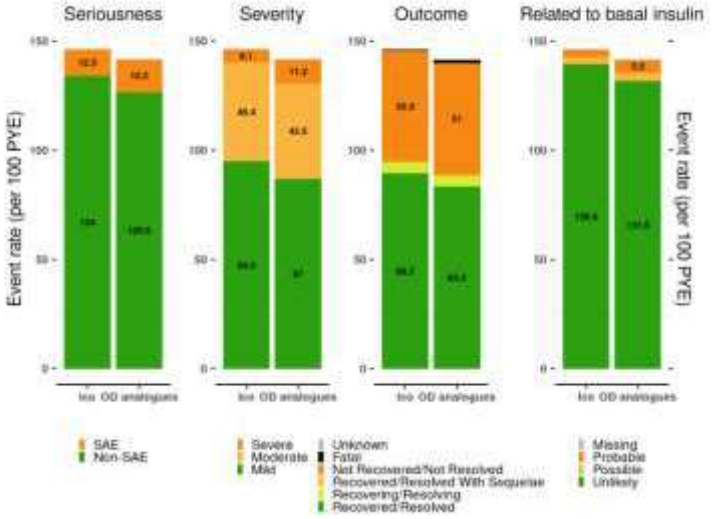
☞ 13명(2.4%) 17건의 SAE가 회복되지 않거나 해결되지 않음

- 총 10건(인슐린 아이코덱, 3명(0.6%); 기저 인슐린, 7명(1.3%))의 사망이 보고되었고 10건 모두 약물과의 인과성이 unlikely로 판정됨

☞ 인슐린 아이코덱군: 심부전, 동맥 경화증, 췌장 선암종

☞ 기저 인슐린: 전이성 유방암, 사망원인 미상, 심정지, 심근 경색, COVID-19 폐렴, COVID-19 폐렴 및 호흡부전

Figure 12-1 Adverse events - on-treatment - overview plot - safety analysis set



• 중증 저혈당 **(level 3)** 에피**소드**

- 기저 인슐린군 4명(0.7%)에서만 5건 발생함

14.3.1.57 Hypoglycaemic episodes by classification - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				OD analogues			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	542				535			
PYE (years)	559.54				560.72			
Hypoglycaemia alert value (level 1)	200	(36.9)	1028	183.72	153	(28.4)	851	151.77
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	64	(11.8)	104	18.59	42	(7.8)	76	13.55
Severe hypoglycaemia (level 3)	0				4	(0.7)	5	0.89
Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia	64	(11.8)	104	18.59	45	(8.4)	81	14.45

• 투약 **오**류

- 인슐린 아이코덱군 1명(0.2%)에서 1건 그리고 기저 인슐린군 3명(0.6%)에서 3건이 보고됨

☞ 15건 모두 중대하지 않고 중증도는 경증 및 중등증이었음

☞ 기저 인슐린군 3명 중 1명에서 1건 투약 오류로 인한 AE는 회복되거나 해결되지 않음

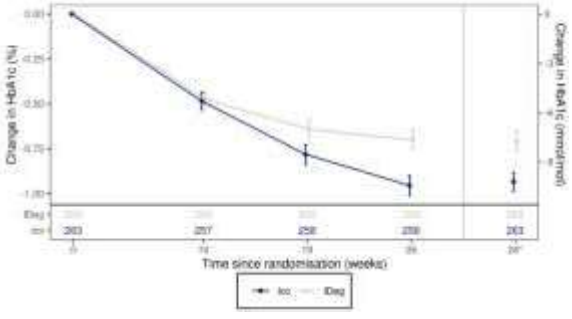
• 전신 과민반응

- 인슐린 아이코덱군 3명(0.6%)에서 6건 그리고 기저 인슐린군 2명(0.4%)에서 3건이 보고됨

	☞ 인슐린 아이코덱군 1명(0.2%)에서 1건의 중대한 전신 과민반응이 발생함. 3명(0.6%)에서 6건 모두 약물과의 인과성이 probable/possible로 판정되었고 모두 회복되거나 해결됨 ☞ 인슐린 아이코덱군 1명(0.2%)에서 1건 그리고 기저 인슐린군 1명(0.2%)에서 1건의 중증 전신 과민반응이 발생함 • 주사 부위 **반응** - 인슐린 아이코덱군 5명(0.9%)에서 6건 그리고 기저 인슐린 7명(1.3%)에서 28건이 보고됨 ☞ 두 군에서 주사 부위 반응 모두 경증 및 중등증이었으나 인슐린 아이코덱 4명(0.7%)에서 4건 그리고 기저 인슐린 6명(1.1%)에서 27건이 회복되거나 해결됨
결론	• 주 1회 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성을 1일 1회 인슐린 글라진 100단위/mL와 비교한 52주 임상시험의 결론은 다음과 같다. - HbA1c 변화량 측면에서 기저 인슐린 대비 인슐린 아이코덱의 우월성이 입증됨 - 치료 중단 또는 강화요법의 위험성이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음 - 52주차에서 베이스라인으로부터의 DTSQ 점수 및 TRIM-D 순응도 영역 변화에 대한 환자 보고 결과는 인슐린 아이코덱에 유리하게 통계학적으로 유의한 차이를 나타냄 - 인슐린 아이코덱과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었고 중증 저혈당증 에피소드(level 3) 또는 level 2 저혈당증 에피소드의 발생률이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음
심사자 검토의견	• 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자에 비-인슐린 항당뇨 약물과 병용한 주 1회 인슐린 아이코덱 투여가 베이스라인부터 26주차까지 임상적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰고 이후 52주차까지 HbA1c 감소가 유지됨 • 비-인슐린 항당뇨 약물과 병용한 1일 1회 인슐린 글라진 투여 대비 주 1회 인슐린 아이코덱 투여가 HbA1c 감소 측면에서 우월했고 인슐린 아이코덱 관련 안전성 우려사항은 없었음
4. [ONWARDS 2, 시험 4478] 기저 인슐린으로 치료받는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 비-인슐린 항-당뇨병 치료를 병용하거나 병용하지 않은, 주 1회 인슐린 아이코덱과 1일 1회 인슐린 데글루덱의 유효성과 안전성을 비교하는 26주 임상시험	
임상시험 설계 및 시험방법	이 시험은 26주, 무작위 배정(1:1), 공개 라벨, 활성 대조, 평행군, 다기관, 다국가, 목표 지향적 치료 임상시험이었다.  **Figure 4-1 Trial design** 인슐린 아이코덱 용량 및 적정 - 시작용량(V2): 무작위 배정 전 기저 인슐린 1일 용량(A) × 7 + 7A의 50% 용량 - 이후 주 1회 용량(V3): 기저 인슐린 1일 용량 × 7 - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±20 U씩 용량 조절 ※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 아이코덱 용량을 적정함 인슐린 **데글루덱 용량 및 적정** - 다른 기저 인슐린 치료를 받고 있는 경우 인슐린 데글루덱으로 전환하고 해당 국가에서 허가된 용법·용량에 따라 투여 - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±3 U씩 용량 조절 ※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 데글루덱 용량을 적정함

Total daily dose before randomisation (U)	V2 insulin icodec dose (U)	V3 insulin icodec dose (U)	Total daily dose before randomisation (U)	V2 insulin icodec dose (U)	V3 insulin icodec dose (U)
10	110	70	56	590	390
11	120	80	57	600	400
12	130	80	58	610	410
13	140	90	59	620	410
14	150	100	60	630	420
15	160	110	61	640	430
16	170	110	62	650	430
17	180	120	63	660	440
18	190	130	64	670	450

19	200	130	65	682	460
20	210	140	66	690	460
21	220	150	67	700	470
22	230	150	68	710	480
23	240	160	69	720	480
24	250	170	70	740	490
25	260	180	71	750	500
26	270	180	72	760	500
27	280	190	73	770	510
28	290	200	74	780	520
29	300	200	75	790	530
30	320	210	76	800	530
31	330	220	77	810	540
32	340	220	78	820	550
33	350	230	79	830	550
34	360	240	80	840	560
35	370	250	81	850	570
36	380	250	82	860	570
37	390	260	83	870	580
38	400	270	84	880	590
39	410	270	85	890	600
40	420	280	86	900	600
41	430	290	87	910	610
42	440	290	88	920	620
43	450	300	89	930	620
44	460	310	90	950	630
45	470	320	91	960	640
46	480	320	92	970	640
47	490	330	93	980	650
48	500	340	94	990	660
49	510	340	95	1000	670
50	530	350	96	1010	670
51	540	360	97	1020	680
52	550	360	98	1030	690
53	560	370	99	1040	690
54	570	380	100	1050	700
55	580	390			

3a상 (완료)	기저 인슐린으로 치료받는 T2D 총 **526**명 군1: 인슐린 아이코덱, 263명 군2: 인슐린 데글루덱, 263명	**군1**: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 26주, s.c. ± 비-인슐린 항당뇨 약물 **군2**: 인슐린 데글루덱, 1일 1회, 26주, s.c. ± 비-인슐린 항당뇨 약물	**일차 결과변수:** 베이스라인으로부터 치료 26주 후 당화혈색소 변화량(%) ※ 비열등성 한계: 0.3% **보조 이차 결과변수:** 베이스라인부터 치료 26주 후 FPG 변화량 (mmol/L) 등	• 일차 결과변수인 "베이스라인으로부터의 HbA1c 변화"에 대하여 인슐린 데글루덱에 대한 인슐린 아이코덱의 비-열등성과 우월성이 확인되었다(각각 p<0.0001 및 p=0.0028) (표 2-10, 그림 11-1). **Figure 11-1 HbA1c by treatment week - change from baseline - in-trial - mean plot - full analysis set**  • 베이스라인으로부터의 DTSQ 점수 변화는 인슐린 아이코덱에 유리한 통계학적으로 유의한 차이가 있었고 (표 2-10), 마지막 치료 4주 동안의 TIR은 치료군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (표 2-10). • CGM 결과변수 및 베이스라인으로부터의 FPG 변화에 대한 결과는 인슐린 아이코덱과 인슐린 데글루덱 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다(표 2-10, 그림 11-2).

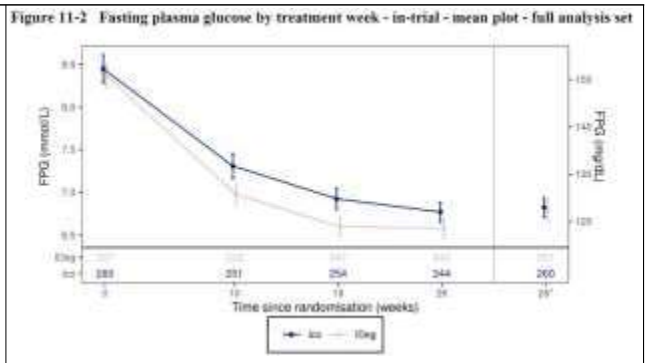


표 2-10 ONWARDS 2 – 중요 유효성[a] 결과 - 치료 정책 추론 변수

	Insulin icodec FAS n= 263	Insulin degludec FAS n= 263	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c}(%)			
Estimated cfb(week 26)	0.93	-0.71	ETD: -0.22 [-0.37; -0.08]*
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb(week 26) mmol/L	-1.58	-1.62	ETD: 0.04 [-0.28; 0.36]
Estimated cfb(week 26) mg/dL	-28.47	-29.18	ETD 0.71 [-5.12; 6.54]
Mean weekly insulin dose(U)			
Estimated level(week 24 to 26)	267.96	244.22	ETR: 1.10 [1.01; 1.20]*
Time spent(%) week 22 to 26			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	63.13	59.50	ETD: 2.41 [-0.84; 5.65]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.34	0.22	ETR: 1.37 [0.92; 2.04]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	35.52	39.71	ETD: -2.93 [-6.25; 0.39]
Patient reported outcome(PRO)			
Estimated DTSQ score(0 to 36) cfb	4.22	2.96	ETD: 1.25 [0.41; 2.10]*

Abbreviations: cfb=change from baseline; CI=confidence interval; DTSQ=Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; FAS=full analysis set; FPG=fasting plasma glucose; n=number of subjects; U=units.

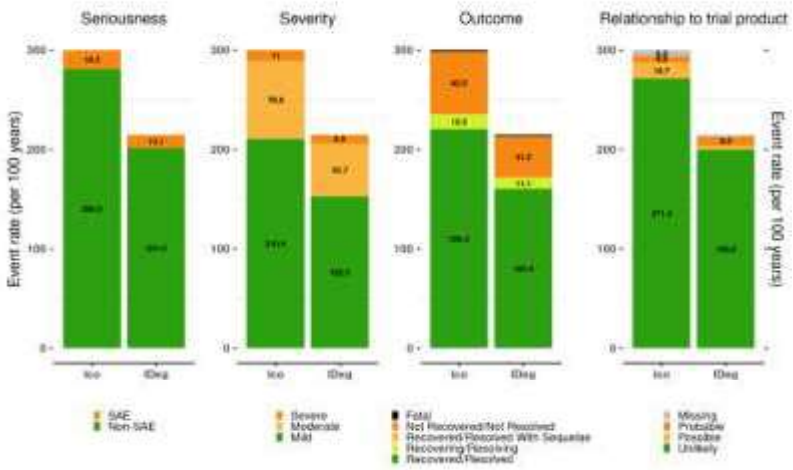
Notes: * Non-inferiority and superiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec

Statistically significantly higher for insulin icodec

목적	**일차 목적:** 기저 인슐린으로 치료받는 T2D 시험대상자에서, 비-인슐린 항-당뇨병 치료를 병용하거나 병용하지 않은, 주 1회 인슐린 아이코덱의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. **이차 목적:** 안전성을 비교하고 PRO를 비교하는 것이었다.
임상시험 대상자	• 기저 인슐린을 치료받고 있는 T2D 시험대상자 635명을 스크리닝하여 총 526명을 각 군에 263명씩 무작위 배정했다. 피험자 전체 분석 세트는 HbA1c 변화에 대한 비열등성 마진이 0.3% 포인트로 비열등성을 확인하는 검정력이 90%이다. 선정 **기준** • 동의서 획득 시 18세 이상의 남성 또는 여성 • HbA1c 기준: 7.0-10.0% (53-85.8 mmol/mol) 초과 • T2D 진단 후 180일 이상 • 90일 이상 동안 1일 1회 또는 2회 기저 인슐린 투여 • ODA 단독요법, OAD 병용요법, 또는 주사용 GLP-1 RA를 90일 이상 동안 안정한 용량으로 투여 받고 있음 (시험에 참여하기 위해서 비-인슐린 항당뇨병 치료를 받을 필요는 없음) - Sulfonylureas, Glinides, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, Thiazolidinedione, Alpha-glucosidase inhibitor, Oral combination products, Oral or injectable GLP-1 RA ※ 비-인슐린 항당뇨 약물 중 Sulfonylureas와 Glinides 치료는 중단됨

	제외 기준 • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 이전에 해당 임상시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법(현지 규정 또는 관행에 따라 요구되는 적절한 피임 방법)을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 시험자의 의견에 따랐을 때 제2형 당뇨병과 관련된 병태를 제외하고 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서 준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우 • 스크리닝일 전 180일 이내에 심근 경색, 뇌졸중이 발생했거나, 불안정 협심증이나 일과성 허혈 발작으로 인해 입원한 경우 • 스크리닝 시 뉴욕심장학회(NYHA) IV등급으로 분류되는 만성 심부전이 있는 경우 • 관상동맥, 경동맥 또는 말초동맥 재혈관술이 예정되어 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 추정 사구체 여과율(eGFR) 수치가 eGFR <30 ml /min/1.73m2인 신 기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 수치가 ≥2.5배 또는 빌리루빈이 정상 상한치의 >1.5배인 경우로 정의된 간기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg로 정의된 적절히 치료되지 않은 혈압이 있는 경우 • 스크리닝일 전 90일 이내에 당뇨병이나 비만 적응증에 대하여 선정 기준에 명시된 약물 이외의 의약품으로 치료받은 경우 • 체중이나 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용 약물(예, 오를리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 코르티코스테로이드를 이용한 치료)을 시작할 예정이거나 이러한 약물이 변경될 예정인 경우(연속 14일 이상) • 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨성 망막 병증 또는 황반병증. 스크리닝 전 90일 이내 또는 스크리닝과 무작위 배정 사이의 기간에 수행된 안저 검사에 의해 확인됨. 비-확장 검사를 위해 지정된 디지털 안저 촬영 카메라를 사용하지 않는 경우 약물학적 동공-확장이 필요하다. • 악성 신생물이 있거나 스크리닝일 전 5년 이내에 이러한 병력이 있는 경우(기저 또는 편평 세포 피부암, 제자리 자궁경부 암종, 또는 제자리 전립선암 제외)
통계적방법	• 연속 결과변수(일차 결과변수 포함)는 치료, 개인 CGM 기기 사용 여부(예/아니오) 및 지역을 고정 효과로 하고 베이스라인 반응 수치(베이스라인이 있는 경우)를 공변량으로 하는 공분산 분석(ANCOVA)을 이용하여 분석되었다. 치료 마지막 2주 동안의 평균 인슐린 용량을 분석하기 위해 로그-변환이 적용되었다. 이항 평가는 ANCOVA 모델에 대하여 명시된 것과 동일한 고정 인자를 이용하고 해당하는 베이스라인 수치를 공변량으로 하는 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 분석되었다.
인구통계 및 질환특성	• 기저 인슐린으로 치료받는 T2D 시험대상자 총 526명이 263명씩 각 군에 무작위 배정되었다. 이 중, 42.6%가 여성이었고, 56.7%가 백인이었으며, 37.3%가 아시아인, 4.4%가 흑인/아프리카계 미국인, 6.1%가 히스패닉/라티노였다. • 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 62.47세, HbA1c: 8.13%, FPG: 8.41 mmol/L (151.48 mg/dL), BMI: 29.35 kg/m^2, 당뇨병 유병 기간: 16.74년 • 총 262명의 시험대상자(99.6%)가 인슐린 아이코덱에, 263명의 시험대상자(100%)가 인슐린 데글루덱에 노출되었고, 각각 256명(97.3%) 및 253명(96.2%)이 시험약을 영구 중단하지 않고 26주차 방문을 완료했다.
안전성결과	• 아래와 같이 **AE**가 **보고**되었다: - 인슐린 아이코덱: 161명(61.5%)에서 466건 (300.17건/100 PYE) - 인슐린 데글루덱: 134명(51.0%)에서 328건 (214.70건/100 PYE) ☞ 아이코덱군에서 가장 흔한 AE는 비인두염 (22명, 28건)이었고 데글루덱군에서는 당뇨성 망막 병증 (16명, 17건)이었다. • 아래와 같이 **SAE**가 **보고**되었다: - 인슐린 아이코덱: 22명(8.4%)에서 30건 (19.32건/100 PYE) + 1건 추가 (2022. 3. 18.) ☞ 31건 모두 약물과의 인과성이 unlikely로 판정됨 - 인슐린 데글루덱: 16명(6.1%)에서 20건 (13.09건/100 PYE) ☞ 1건이 약물과의 인과성이 possible로 판정됨 - 인슐린 아이코덱군 2명(0.8%) 그리고 인슐린 데글루덱군 2명(0.8%))의 사망이 보고되었고 모두 약물과의 인과성

	이 unlikely로 판정됨 ☞ 인슐린 아이코덱군: COVID-19/급성 호흡 부전, COVID-19 ☞ 인슐린 데글루덱: 혈전성 뇌졸중, 전이성 췌장 암종 **Figure 12-1 Adverse events - on-treatment - overview plot - safety analysis set**  • 중증 저혈당 **(level 3)** 에피**소드** - 인슐린 데글루덱군 1명(0.4%)에서만 1건 발생함 **Table 12-7 Hypoglycaemic episodes by classification - on-treatment - summary - safety analysis set** Ioo: N (%) E R; IDeg: N (%) E R Number of subjects: 262; 263 PYE (years): 155.25; 152.77 Hypoglycaemia alert value (level 1): 145 (55.3) 1209 778.76; 118 (44.9) 589 385.54 Clinically significant hypoglycaemia (level 2): 37 (14.1) 113 72.79; 19 (7.2) 41 26.84 Severe hypoglycaemia (level 3): 0; 1 (0.4) 1 0.65 Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia: 37 (14.1) 113 72.79; 19 (7.2) 42 27.49 • 투약 **오**류 - 인슐린 아이코덱군 7명(2.7%)에서 7건 그리고 인슐린 데글루덱군 4명(1.5%)에서 4건이 보고됨 ☞ 11건 모두 중대하지 않고 중증도는 경증 및 중등증이었으며 모두 회복되거나 해결됨 • 과민반응 - 인슐린 아이코덱군 9명(3.4%)에서 9건 그리고 인슐린 데글루덱군 5명(1.9%)에서 5건이 보고됨 ☞ 인슐린 아이코덱군 1명(0.4%)에서 1건의 중대한 과민반응이 발생함. 4명(1.5%)에서 4건이 회복되거나 해결되지 않음 • 주사 부위 반응 - 인슐린 아이코덱군 3명(1.1%)에서 3건 그리고 인슐린 데글루덱군 1명(0.4%)에서 1건이 보고됨 ☞ 두 군에서 주사 부위 반응 모두 중대하지 않고 중증도는 경증 및 중등증이었으며, 모두 회복되거나 해결됨
결론	• 기저 인슐린으로 치료받는 T2D 시험대상자에게 26주 동안 1일 1회 인슐린 데글루덱 대비 주 1회 인슐린 아이코덱 투여의 유효성과 안전성 결론은 다음과 같다. - HbA1c 변화량 측면에서 인슐린 데글루덱 대비 인슐린 아이코덱의 우월성이 입증됨 - 인슐린 아이코덱과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었고 중증 저혈당증 에피소드(level 3) 또는 level 2 저혈당증 에피소드의 발생률이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음
심사자 검토의견	• 인슐린을 치료 받는 T2D 시험대상자에 주 1회 인슐린 아이코덱 전환 투여가 베이스라인부터 26주차까지 임상적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰음 • 비-인슐린 항당뇨 약물과 병용 또는 단독으로 주 1회 인슐린 아이코덱 투여가 1일 1회 기저 인슐린 대비 HbA1c 감소 측면에서 우월했고 인슐린 아이코덱 관련 안전성 우려사항은 없었음

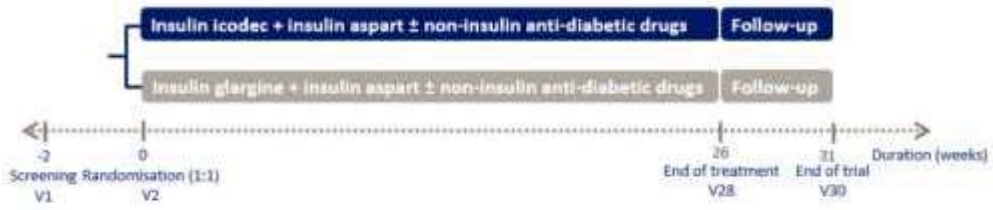
<table>
<tr><td colspan="5">5. [ONWARDS 4, 시험 4480] 기저-볼루스 인슐린 요법을 투여 받고 있는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 비-인슐린 항-당뇨병 치료와 병용하거나 병용하지 않고, 볼루스 인슐린과 병용한, 주 1회 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성을 1일 1회 인슐린 글라진 100단위/mL와 비교하는 26주 임상시험</td></tr>
<tr><td colspan="2">임상시험 설계 및 시험방법</td><td colspan="3">이 시험은 26주, 무작위 배정(1:1), 공개 라벨, 활성 대조, 평행군, 다기관, 다국가, 목표 지향적 치료 임상시험이었다.


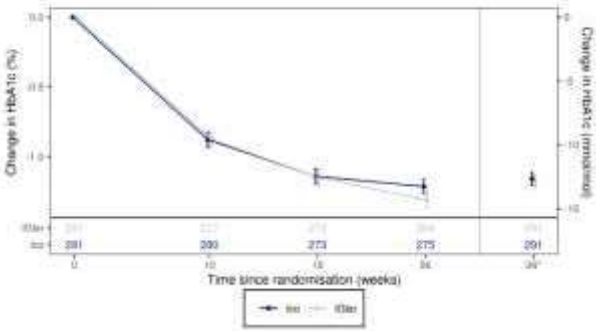
Figure 4-1 Trial design
인슐린 아이코덱 용량 및 적정
- 시작용량 (V2): 무작위 배정 전 기저 인슐린 1일 용량(A) × 7 + 7A의 50% 용량
- 이후 주 1회 용량 (V3): 기저 인슐린 1일 용량 × 7
- SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±20 U씩 용량 조절
※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 아이코덱 용량을 적정함
인슐린 글라진 용량 및 적정
- 다른 기저 인슐린 치료를 받고 있는 경우 인슐린 글라진으로 전환하고 해당 국가에서 허가된 용법·용량에 따라 1일 1회 투여
- SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±3 U씩 용량 조절
※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 글라진 용량을 적정함
인슐린 아스파트 용량 및 적정
- 다른 볼루스 인슐린 치료를 받고 있는 경우 동일 unit의 인슐린 아스파트로 전환하고 1일 2-4회 투여
- SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±1 U씩 용량 조절</td></tr>
<tr><td>3a상
(완료)</td><td>기저-볼루스 인슐린으로 치료받는 T2D

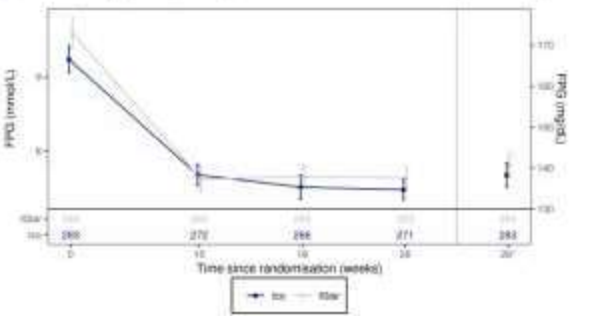
총 582명

군1: 인슐린 아이코덱 + 아스파트, 291명

군2: 인슐린 글라진 + 아스파트, 291명</td><td>군1: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 26주, s.c. + 볼루스 1일 2-4회, 26주, s.c. ± 비-인슐린 항당뇨 약물

군2: 인슐린 글라진, 주 1회, 26주, s.c. + 볼루스 1일 2-4회, 26주, s.c. ± 비-인슐린 항당뇨 약물</td><td>일차 결과변수:
베이스라인으로부터 치료 26주 후 당화혈색소 변화량(%)
※ 비열등성 한계: 0.3%

보조 이차 결과변수:
베이스라인부터 치료 26주 후 FPG 변화량 (mmol/L) 등</td><td>• “베이스라인으로부터의 HbA1c 변화”라는 일차 결과변수에 대하여 인슐린 글라진과 비교한 인슐린 아이코덱의 비-열등성이 확인되었다(p<0.0001) (표 2-12, 그림 11-1).
Figure 11-1 HbA1c by treatment week - change from baseline - in-trial - mean plot - full analysis set


• CGM 결과변수 및 베이스라인으로부터의 FPG 변화에 대한 결과는 인슐린 아이코덱과 인슐린 글라진 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (표 2-12).
Figure 11-2 Fasting plasma glucose by treatment week - in-trial - mean plot - full analysis set

</td></tr>
</table>

				• 마지막 치료 4주 동안의 TIR은 치료군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (표 2-12).

표 2-12 ONWARDS 4 – 중요 유효성* 결과 - 치료 정책 주론 변수

	Insulin icodec FAS n= 291	Insulin glargine FAS n= 291	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
PRIMARY ENDPOINT			
HbA1c (%)			
Estimated cfb(week 26)	-1.16	-1.18	ETD: 0.02 [-0.11; 0.15]#
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb(week 26) mmol/L	-1.75	-1.61	ETD: -0.14 [-0.59; 0.31]
Estimated cfb(week 26) mg/dL	-31.54	-29.06	ETD: -2.48 [-10.59; 5.63]
Mean total weekly insulin dose(U)			
Estimated level(week 24 to 26)	513.54	559.02	ETR: 0.92 [0.85; 0.99]*
Time spent(%) week 22 to 26			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	66.88	66.44	ETD: 0.29 [-2.52; 3.09]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.73	0.61	ETR: 1.20 [0.91; 1.58]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	30.47	31.30	ETD: -0.60 [-3.47; 2.28]

Abbreviations: cfb=change from baseline; CI=confidence interval; ETD=estimated treatment difference; ETR=estimated treatment ratio; FAS=full analysis set; FPG=fasting plasma glucose; n=number of subjects; U=units.

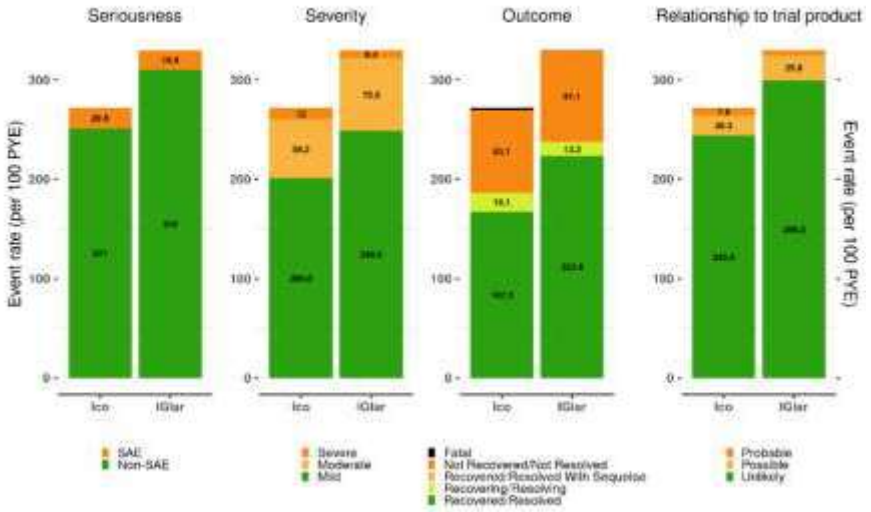
Notes: * Non-inferiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significantly lower for insulin icodec

목적	**일차 목적:** 기저-볼루스 인슐린 요법을 투여 받은 T2D 시험대상자에서, 비-인슐린 항-당뇨병 치료를 병용하거나 병용하지 않고, 인슐린 아스파트와 병용한, 주 1회 인슐린 아이코덱의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. **이차 목적:** 안전성을 비교하는 것이었다.
임상시험 대상자	• 기저-볼루스 인슐린을 치료받고 있는 T2D 시험대상자 746명을 스크리닝하여 총 582명을 각 군에 291명씩 무작위 배정했다. 0.3% 포인트의 비열등성 마진을 사용하여 HbA1c 변화에 대한 비열등성 여부를 선언하기 위한 90%의 검정력을 갖는 샘플 수가 산출되었다. 선정 **기준** • 동의서 획득 시 18세 이상의 남성 또는 여성 • HbA1c 기준: 7.0-10.0% (53-85.8 mmol/mol) 초과 • T2D 진단 후 180일 이상 • 기저-볼루스 인슐린 요법 • OAD 단독요법, OAD 병용요법, 또는 주사용 GLP-1 RA를 90일 이상 동안 안정한 용량으로 투여 받고 있음 (시험에 참여하기 위해서 비-인슐린 항당뇨병 치료를 받을 필요는 없음) - DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, Thiazolidinedione, Alpha-glucosidase inhibitor, Oral combination products, Oral or injectable GLP-1 RA • BMI $\leq$40.0 kg/m^2 제외 **기준** • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 이전에 해당 임상시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법(현지 규정 또는 관행에 따라 요구되는 적절한 피임 방법)을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 시험자의 의견에 따랐을 때 제2형 당뇨병과 관련된 병태를 제외하고 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서

	준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우 • 스크리닝일 전 180일 이내에 심근 경색, 뇌졸중이 발생했거나, 불안정 협심증이나 일과성 허혈 발작으로 인해 입원한 경우 • 스크리닝 시 뉴욕심장학회(NYHA) IV등급으로 분류되는 만성 심부전이 있는 경우 • 관상동맥, 경동맥 또는 말초동맥 재혈관술이 예정되어 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 추정 사구체 여과율(eGFR) 수치가 eGFR <30 ml /min/1.73m2인 신 기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 수치가 ≥2.5배 또는 빌리루빈이 정상 상한치의 >1.5배인 경우로 정의된 간기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg로 정의된 적절히 치료되지 않은 혈압이 있는 경우 • 스크리닝일 전 90일 이내에 당뇨병이나 비만 적응증에 대하여 선정 기준에 명시된 약물 이외의 의약품으로 치료받은 경우 • 체중이나 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용 약물(예, 오를리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 코르티코스테로이드를 이용한 치료)을 시작할 예정이거나 이러한 약물이 변경될 예정인 경우(연속 14일 이상) • 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨성 망막 병증 또는 황반병증. 스크리닝 전 90일 이내 또는 스크리닝과 무작위 배정 사이의 기간에 수행된 안저 검사에 의해 확인됨. 비-확장 검사를 위해 지정된 디지털 안저 촬영 카메라를 사용하지 않는 경우 약물학적 동공-확장이 필요하다. • 악성 신생물이 있거나 스크리닝일 전 5년 이내에 이러한 병력이 있는 경우(기저 또는 편평 세포 피부암, 제자리 자궁경부 암종, 또는 제자리 전립선암 제외)
통계적방법	• 일차 가설은 인슐린 아이코덱이 베이스라인에서 26주차까지 HbA1c 변화 측면에서 인슐린 데글루덱에 비해 비열등하다는 것이었다. 비열등성 한계는 0.3% 포인트로 사전에 정의되었다. • 연속 결과변수(일차 결과변수 포함)는 치료, 개인 CGM 기기 사용 여부(예/아니오) 및 지역을 고정 효과로 하고 베이스라인 반응 수치(베이스라인이 있는 경우)를 공변량으로 하는 공분산 분석(ANCOVA)을 이용하여 분석되었다. 치료 마지막 2주 동안의 평균 인슐린 용량을 분석하기 위해 로그-변환이 적용되었다. 이항 평가는 ANCOVA 모델에 대하여 명시된 것과 동일한 고정 인자를 이용하고 해당하는 베이스라인 수치를 공변량으로 하는 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 분석되었다.
인구통계 및 질환특성	• 기저-볼루스 인슐린으로 치료받는 T2D 시험대상자 총 582명이 291명씩 각 군에 무작위 배정되었다. 이 중 47.8%가 여성이었고, 63.6%가 백인이었으며, 32.3%가 아시아인, 3.6%가 흑인/아프리카계 미국인, 18.0%가 히스패닉/라티노였다. • 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 59.79세, HbA1c: 8.30%, FPG: 9.42 mmol/L (169.82 mg/dL), BMI: 30.26 kg/m^2, 당뇨병 유병기간: 17.15년 • 총 291명의 시험대상자(100%)가 인슐린 아이코덱에, 291명의 시험대상자(100%)가 인슐린 글라진에 노출되었고, 각각 274명(94.2%) 및 269명(92.4%)이 시험약을 영구 중단하지 않고 26주차 방문을 완료했다.
안전성결과	• 아래와 같이 **AE**가 보고되었다: - 인슐린 아이코덱 + 볼루스 인슐린: 171명(58.8%)에서 455건 (271.87건/100 PYE) - 인슐린 글라진 + 볼루스 인슐린: 167명(57.4%)에서 550건 (329.74건/100 PYE) ☞ 가장 흔한 AE는 COVID-19 감염으로 인슐린 아이코덱군에서 26명 (8.9%), 26건 그리고 인슐린 글라진군에서 23명 (7.9%), 25건이었다. • 아래와 같이 **SAE**가 보고되었다: - 인슐린 아이코덱 + 볼루스 인슐린: 22명(7.6%)에서 35건 (20.91건/100 PYE) ☞ 2건이 약물과의 인과성이 possibly로 판정됨 - 인슐린 글라진 + 볼루스 인슐린: 25명(8.6%)에서 33건 (19.78건/100 PYE) ☞ 33건 모두 약물과의 인과성이 unlikely로 판정됨 - 인슐린 아이코덱군 2명(0.7%) 그리고 인슐린 글라진군 1명(0.3%)의 사망이 보고되었고 모두 약물과의 인과성이 unlikely로 판정됨 ☞ 인슐린 아이코덱군: 급성 신 손상/만성 신장병/다발성 장기 기능 부전 증후군, COVID-19 폐렴 ☞ 인슐린 글라진군: 위장관 출혈

Figure 12-1 Adverse events - on-treatment - overview plot - safety analysis set



- 중증 저혈당 **(level 3)** 에피**소드**

- 인슐린 아이코덱군: 4명(1.4%)에서 7건 (4.18건/100 PYE)
- 인슐린 글라진군: 2명(0.7%)에서 3건 (1.80건/100 PYE)

14.3.1.56 Hypoglycaemic episodes by classification - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	291				291			
PYE (years)	167.36				166.80			
Hypoglycaemia alert value (level 1)	244	(83.8)	5264	3145.28	251	(86.3)	4145	2485.04
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	148	(50.9)	937	559.86	160	(55.0)	935	560.56
Severe hypoglycaemia (level 3)	4	(1.4)	7	4.18	2	(0.7)	3	1.80
Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia	150	(51.5)	944	564.05	162	(55.7)	938	562.36

- 투약 오류

- 인슐린 아이코덱군 8명(2.7%)에서 9건 그리고 인슐린 글라진군 7명(2.4%)에서 9건이 보고됨

☞ 18건 모두 중증도는 경증 및 중등증이었고 모두 회복되거나 해결됨

- 전신 과민반응

- 인슐린 아이코덱군 1명(0.3%)에서 1건의 중대하지 않고 중등증의 전신 과민반응이 보고됨

☞ 약물과의 인과성은 possibly로 판정됨

- 주사 부위 반응

- 인슐린 아이코덱군 2명(0.7%)에서 2건 그리고 인슐린 글라진군 2명(0.7%)에서 2건이 보고됨

☞ 4건 모두 중대하지 않고 중증도는 경증 및 중등증이었으며, 모두 회복되거나 해결됨

결론

- 볼루스-기저 인슐린으로 치료받는 T2D 시험대상자에게 26주 동안 1일 1회 인슐린 글라진군 대비 주 1회 인슐린 아이코덱 투여군의 유효성과 안전성 결론은 다음과 같다.
- HbA1c 변화 측면에서 인슐린 아이코덱군이 인슐린 글라진군과 비열등함이 입증됨
- 마지막 투여 4주 동안 TIR(70-180 mg/dL)이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음
- 인슐린 아이코덱과 관련한 새로운 안전성 이슈는 없었고 중증 저혈당증 에피소드(level 3) 또는 level 2 저혈당증 에피소드의 발생률이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음

심사자 검토의견

- 볼루스-기저 인슐린으로 치료받는 T2D 시험대상자에 기저 인슐린으로서 주 1회 인슐린 아이코덱 전환 투여가 베이스라인부터 26주차까지 임상적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰음
- 인슐린 아이코덱 관련 안전성 우려사항은 없었음

6. [ONWARDS 6, 시험 **4625]** 제**1**형 당뇨병 성인에서 인슐린 아스파트와 병용한 경우**, 1**일 **1**회 인슐린 데글루덱 **100 U/mL**

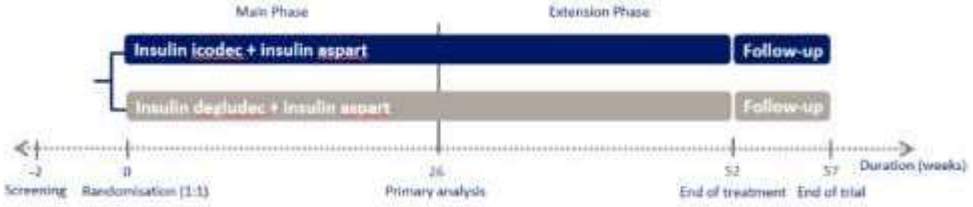
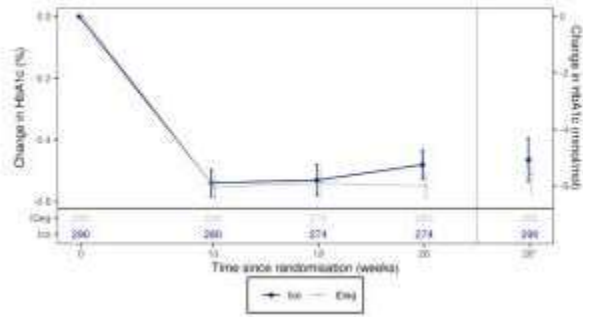
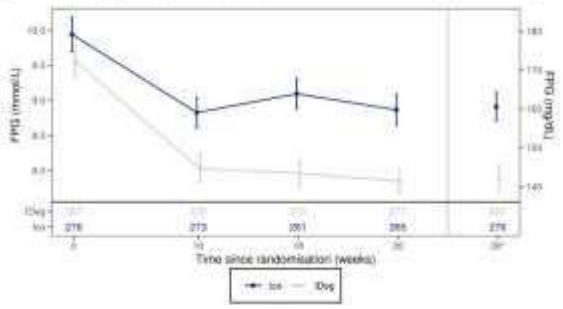
과 비교한 주 1회 **인슐린 아이코덱의 유효성 및 안전성**				
임상시험 설계 및 시험방법		이 시험은 두 가지 치료 기간으로 구성되었다: 26주 주요 부분(main part) 및 26주 연장 부분(extension part). 연장 부분이 본 허가 신청에 대한 자료 마감일 당시 진행 중이었으므로, 주요 부분의 결과만 본 요약문에 포함되어 있다. 이 시험은 무작위 배정(1:1), 공개 라벨, 활성 대조, 평행군, 다기관, 다국가, 목표 지향적 치료 임상시험이었다. 무작위 배정은 시험-전 기저 인슐린 요법과 스크리닝 시 HbA1c(<8% 또는 ≥8%)에 따라 층화되었다.  **Figure 4-1 Trial design** **인슐린 아이코덱 용량 및 적정** - 시작용량 (V2) : 무작위 배정 전 글라진 U300 또는 1일 2회 기저 인슐린을 처방받는 T1D일 경우 1일 기저 인슐린 용량(A) ×7 + 7A의 50% 용량 ☞ 스크리닝 시 HbA1c <8% 인 T1D일 경우 1일 기저 인슐린 용량(A) ×7 + 7A의 50% 용량 ☞ 스크리닝 시 HbA1c ≥8% 인 T1D일 경우 1일 기저 인슐린 용량(A) ×7 + 7A의 100% 용량 - 이후 주 1회 용량 (V3): 기저 인슐린 1일 용량 ×7 - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±20 U씩 용량 조절 ※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 아이코덱 용량을 적정함 **인슐린 데글루덱 용량 및 적정** - 다른 기저 인슐린과 동일한 용량(U)의 데글루덱을 해당 국가에서 허가된 용법·용량에 따라 1일 1회 투여 - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±3 U씩 용량 조절 ※ 3일의 식전 SMPG 결과를 토대로 데글루덱 용량을 적정함 **인슐린 아스파트 용량 및 적정** - 다른 볼루스 인슐린 치료를 받고 있는 경우 동일 unit의 인슐린 아스파트로 전환하고 1일 2-4회 투여 - SMPG가 4.4-7.2 mmol/L(80-130 mg/dL) 미만 또는 초과하는 경우 ±1 U씩 용량 조절		
3a상 (완료)	기저-볼루스 인슐린으로 치료받는 T1D 총 **582**명 군1: 인슐린 아이코덱 + 아스파트, 290명 군2: 인슐린 데글루덱 + 아스파트, 292명	**군1**: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 26주, s.c. + 볼루스 1일 2-4회, 26주, s.c. **군2**: 인슐린 글라진, 주 1회, 26주, s.c. + 볼루스 1일 2-4회, 26주, s.c.	**일차 결과변수:** 베이스라인으로부터 치료 26주 후 당화혈색소 변화량(%) ※ 비열등성 한계: 0.3% **보조 이차 결과변수:** 베이스라인부터 치료 26주 후 FPG 변화량 (mmol/L) 등	• "베이스라인으로부터의 HbA1c 변화"라는 일차 결과변수에 대하여 인슐린 데글루덱과 비교한 인슐린 아이코덱의 비-열등성이 확인되었다(p=0.0065), (표 2-14). **Figure 11-1 HbA1c by treatment week - change from baseline - in-trial - mean plot - full analysis set** 

Figure 11-2 Fasting plasma glucose by treatment week - in-trial - mean plot - full analysis set



- 22주차부터 26주차까지 <3.0 mmol/L(54 mg/dL)에서 소비된 시간, 베이스라인으로부터의 FPG 및 DTSQ 점수 변화는 인슐린 데글루덱에 유리한 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 (표 2-4, 그림 11-2). 범위 내 소비 시간 및 범위 초과 소비 시간은 인슐린 아이코덱과 인슐린 데글루덱 간에 유의하게 다르지 않았다 (표 2-4).

표 2-14 ONWARDS 6 – 주요 부분의 중요 유효성[a] 결과 - 치료 정책 추론 변수

	Insulin icodec FAS n= 290	Insulin degludec FAS n= 292	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c}(%)			
Estimated cfb(week 26)	-0.47	-0.51	ETD: 0.05 [-0.13; 0.23]*
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb(week 26) mmol/L	-0.84	-1.87	ETD: 1.03 [0.48; 1.59]*
Estimated cfb(week 26) mg/dL	-15.08	-33.66	ETD: 18.58 [8.56; 28.58]*
Mean total weekly insulin dose(U)			
Estimated level(week 24 to 26)	310.52	322.68	ETR: 0.96 [0.90; 1.03]
Time spent(%) week 22 to 26			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	59.10	60.85	ETD: -2.00 [-4.38; 0.38]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1.02	0.68	ETR: 1.46 [1.16; 1.85]*
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	37.03	36.25	ETD: 1.14 [-1.34; 3.61]
Patient reported outcome(PRO)			
Estimated DTSQ score(0 to 36) cfb(week 52)	1.07	3.07	ETD: -1.09 [-1.85; -0.34]*

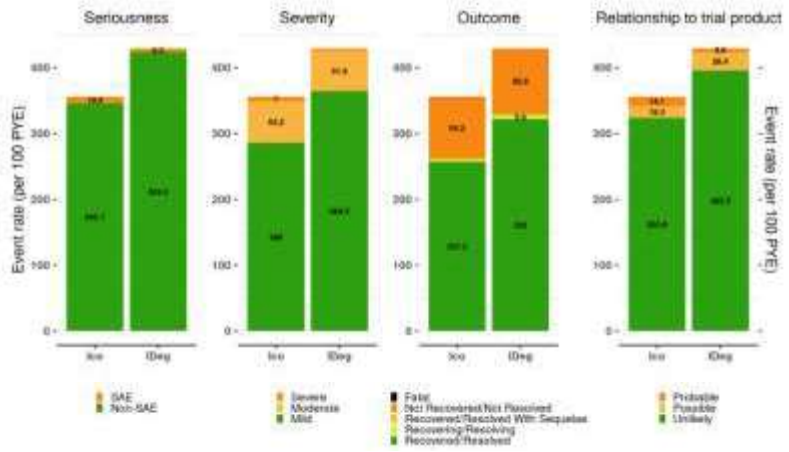
Abbreviations: cfb=change from baseline; CI=confidence interval; DTSQ=Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; ETD=estimated treatment difference; ETR=estimated treatment ratio. FAS=full analysis set; FPG=fasting plasma glucose; n=number of subjects; U=units.

Notes: * Non-inferiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significant difference in favour of insulin degludec

목적	**일차 목적:** T1D 시험대상자에서 인슐린 아스파트와 병용한 주 1회 인슐린 아이코덱의 혈당 조절에 대한 효과를 확인하는 것이었다. 이차 목적: 안전성과 PRO를 비교하는 것이었다.
임상시험 대상자	• 기저-볼루스 인슐린을 치료받고 있는 T1D 시험대상자 655명을 스크리닝하여 총 582명을 각 군에 무작위 배정했다. 0.3% 포인트의 비열등성 마진을 사용하여 HbA1c 변화에 대한 비열등성 여부를 선언하기 위한 90%의 검정력을 갖는 샘플 수가 산출되었다. 선정 **기준** • 동의서 획득 시 18세 이상의 남성 또는 여성 • HbA1c 기준: 10.0% (85.8 mmol/mol) 미만 • T1D 진단 후 1년 이상 • 기저-볼루스 인슐린 요법

	제외 **기준** • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 이전에 해당 임상시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법(현지 규정 또는 관행에 따라 요구되는 적절한 피임 방법)을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 시험자의 의견에 따랐을 때 제2형 당뇨병과 관련된 병태를 제외하고 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서 준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우 • 스크리닝일 전 180일 이내에 심근 경색, 뇌졸중이 발생했거나, 불안정 협심증이나 일과성 허혈 발작으로 인해 입원한 경우 • 스크리닝 시 뉴욕심장학회(NYHA) IV등급으로 분류되는 만성 심부전이 있는 경우 • 관상동맥, 경동맥 또는 말초동맥 재혈관술이 예정되어 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 추정 사구체 여과율(eGFR) 수치가 eGFR <30 ml /min/1.73m2인 신 기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의한 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 수치가 ≥2.5배 또는 빌리루빈이 정상 상한치의 >1.5배인 경우로 정의된 간기능 장애가 있는 경우 • 스크리닝 시 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg로 정의된 적절히 치료되지 않은 혈압이 있는 경우 • 스크리닝일 전 90일 이내에 당뇨병이나 비만 적응증에 대하여 선정 기준에 명시된 약물 이외의 의약품으로 치료받은 경우 • 체중이나 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용 약물(예, 오를리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 코르티코스테로이드를 이용한 치료)을 시작할 예정이거나 이러한 약물이 변경될 예정인 경우(연속 14일 이상) • 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨성 망막 병증 또는 황반병증. 스크리닝 전 90일 이내 또는 스크리닝과 무작위 배정 사이의 기간에 수행된 안저 검사에 의해 확인됨. 비-확장 검사를 위해 지정된 디지털 안저 촬영 카메라를 사용하지 않는 경우 약물학적 동공-확장이 필요하다. • 악성 신생물이 있거나 스크리닝일 전 5년 이내에 이러한 병력이 있는 경우(기저 또는 편평 세포 피부암, 제자리 자궁경부 암종, 또는 제자리 전립선암 제외)
통계적방법	• 일차 가설은 인슐린 아이코덱이 베이스라인에서 26주차까지 HbA1c 변화 측면에서 인슐린 데글루덱에 비해 비열등하다는 것이었다. 비열등성 한계는 0.3% 포인트로 사전에 정의되었다. • 연속 결과변수(일차 결과변수 포함)는 치료, 층화 인자 및 지역을 고정 효과로 하고 베이스라인 반응 수치(베이스라인이 있는 경우)를 공변량으로 하는 공분산 분석(ANCOVA)을 이용하여 분석되었다. 치료 마지막 2주 동안의 평균 인슐린 용량을 분석하기 위해 로그-변환이 적용되었다. 이항 평가는 ANCOVA 모델에 대하여 명시된 것과 동일한 고정 인자를 이용하고 해당하는 베이스라인 수치를 공변량으로 하는 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 분석되었다. TBR은 로그-링크 함수가 있고, 기록된 측정치의 숫자에 대한 로그를 오프셋으로 하는 음이항 회귀 모델을 이용하여 분석되었다. 이 모델에는 ANCOVA 모델에 대하여 명시된 것과 동일한 고정 인자가 포함되었다.
인구통계 및 질환특성	• 기저-볼루스 인슐린으로 치료받는 T1D 시험대상자 총 582명이 무작위 배정되었다: 인슐린 아이코덱 290명, 인슐린 데글루덱 292명. 이 중, 42.1%가 여성이었고, 77.0%가 백인이었으며, 21.1%가 아시아인, 1.9%가 흑인/아프리카계 미국인, 3.4%가 히스패닉/라티노였다. • 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 44.18세, HbA1c: 7.61%, FPG: 9.75 mmol/L (175.67 mg/dL), BMI: 26.51 kg/m2, 당뇨병 유병 기간: 19.51년 • 층화와 관련하여, 총 64.4%의 시험대상자가 스크리닝 시 HbA1c<8%였고 35.6%의 시험대상자가 스크리닝 시 HbA1c≥8%였으며, 시험대상자 중 77.3%가 시험 전에 1일 1회 기저 인슐린 요법을 투여 받고 있었고 22.7%가 시험 전에 인슐린 글라진 U300 또는 1일 2회 기저 인슐린 요법을 투여 받고 있었다. • 총 290명의 시험대상자(100%)가 인슐린 아이코덱에, 292명의 시험대상자(100%)가 인슐린 데글루덱에 노출되었고, 각각 272명(93.8%) 및 283명(96.9%)이 시험약을 영구 중단하지 않고 26주차 방문을 완료했다.
안전성결과	• 아래와 같이 **AE**가 보고되었다: - 인슐린 아이코덱 + 인슐린 아스파트: 189명(65.2%)에서 507건 (356.27건/100 PYE) - 인슐린 데글루덱 + 인슐린 아스파트: 190명(65.1%)에서 619건 (429.50건/100 PYE) ☞ 두 군에서 가장 흔한 AE는 비인두염으로 인슐린 아이코덱군에서 34명 (11.7%), 42건 그리고 인슐린 데글루덱군에서 36명 (12.3%), 43건이었다.

	• 아래와 같이 **SAE**가 **보고**되었다: - 인슐린 아이코덱 + 인슐린 아스파트: 11명(3.8%)에서 15건 (10.54건/100 PYE) ☞ 7명(2.4%)에서 8건이 약물과의 인과성이 probably 또는 possibly로 판정됨 - 인슐린 글라진 + 인슐린 아스파트: 7명(2.4%)에서 9건 (6.24건/100 PYE) ☞ 2명(0.7%)에서 2건이 모두 약물과의 인과성이 possibly로 판정됨 - 인슐린 아이코덱군에서만 1명(0.3%)의 사망이 보고되었고 약물과의 인과성이 unlikely로 판정됨 ☞ 인슐린 아이코덱군: 당뇨성 망막 부종 **Figure 12-1 Adverse events - main-on-treatment - overview plot - safety analysis set**  • 중증 저혈당 **(level 3)** 에피소드 - 인슐린 아이코덱군: 9명(3.1%)에서 47건 (33.03건/100 PYE) ☞ 1명에서 33건의 중증 저혈당 에피소드가 보고됨 - 인슐린 데글루덱군: 9명(3.1%)에서 17건 (11.80건/100 PYE) ☞ 1명에서 7건의 중증 저혈당 에피소드가 보고됨 **14.3.1.56 Hypoglycaemic episodes by classification - main-on-treatment - summary - safety analysis set**

	Ico				IDeg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292			
PYE (years)	142.31				144.12			
Hypoglycaemia alert value (level 1)	288	(99.3)	10799	7588.47	287	(98.3)	7402	5135.98
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	246	(84.8)	2789	1959.82	223	(76.4)	1478	1025.53
Severe hypoglycaemia (level 3)	9	(3.1)	47	33.03	9	(3.1)	17	11.80
Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia	247	(85.2)	2836	1992.86	223	(76.4)	1495	1037.33

	• 투약 오류 - 인슐린 아이코덱군 16명(5.5%)에서 18건 그리고 인슐린 데글루덱군 5명(1.7%)에서 6건이 보고됨 ☞ 24건 중 23건이 중대하지 않고 중증도는 경증 및 중등증이었고 모두 회복되거나 해결됨 ☞ 인슐린 아이코덱군에서 시작용량 투여 시 과용량 및 부정확한 용량 투여가 15건이었음 • 전신 과민반응 - 인슐린 아이코덱군 1명(0.3%)에서 1건의 중대한 그리고 인슐린 데글루덱군 1명(0.3%)에서 1건의 중대하지 않고 경증의 전신 과민반응이 보고됨 ☞ 약물과의 인과성은 2건 모두 unlikely로 판정됨 • 주사 부위 반응 - 인슐린 아이코덱군 1명(0.3%)에서 2건 그리고 인슐린 데글루덱군 2명(0.7%)에서 2건이 보고됨 ☞ 4건 모두 중대하지 않고 중증도는 경증이었으며, 모두 회복되거나 해결됨
결론	• 볼루스-기저 인슐린으로 치료받는 T1D 시험대상자에게 26주 동안 1일 1회 인슐린 데글루덱군 대비 주 1회 인슐린 아이코덱 투여군의 유효성과 안전성 결론은 다음과 같다. - HbA1c 변화 측면에서 인슐린 아이코덱군이 인슐린 글라진군과 비열등함이 입증됨

	- 아이코덱 투여군에서 FPG 감소 효과는 인슐린 데글루덱군보다 적었다. - 마지막 투여 4주 동안 TIR(70-180 mg/dL)이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이 없음 - 중증 저혈당증 에피소드(level 3) 또는 level 2 저혈당증 에피소드의 발생률이 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가하였음
심사자 검토의견	• 볼루스-기저 인슐린으로 치료받는 T1D 시험대상자에 기저 인슐린으로서 주 1회 인슐린 아이코덱 전환 투여가 1일 1회 데글루덱군 투여군과 유사하게 치료 26주 시점에서 HbA1c를 감소시켰으나 FPG 감소 효과는 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 적음 • 26주 평가의 마지막 투여 4주(22-26주)) 동안 level 2 저혈당증으로 기록된 시간(TBR)이 인슐린 아이코덱군(1.02%)이 대조군(0.68%)보다 통계적으로 유의하게 긴 것으로 나타났으나 국제 가이드라인에 따라 당뇨병 시험대상자에 대한 표준화된 목표 범위(54 mg/dL 미만 소비 시간이 <1%)에 근접한 수준임 - 52주 연장시험 결과 마지막 4주(48-52주) 동안의 TBR은 인슐린 아이코덱군과 대조군에서 각각 0.84%와 0.80%로 유사함 • 대조군 대비 시험군에서 임상적으로 유의한 또는 중증의 저혈당증 발생률이 통계적으로 유의하게 더 높았으나 52주까지의 연장시험 기간 동안 시험군에서 저혈당증 발생률이 증가하지 않았음. 두 군에서 저혈당증의 지속시간이 60분 미만으로 유사했고 중증 저혈당증 대부분이 탄수화물 섭취로 회복되어 관리 가능한 수준이었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- T2D 환자

- 개발 프로그램 전반에 걸쳐, 인슐린 아이코덱은 베이스라인으로부터의 HbA1c 변화로 측정했을 때 효과적인 혈당 조절을 제공했고, 이는 인슐린 투여 경험이 없는 T2D 시험대상자(ONWARDS 1, 3, 5)와 이전에 기저 인슐린을 투여 받고 있던 시험대상자(ONWARDS 2)에 대하여 매일 투여되는 기저 인슐린 대조약에 비해 우월함을 일관성 있게 확인해 주었다(ETD 범위: -0.38 – -0.19). 또한, 인슐린 아이코덱은 이전에 기저-볼루스 요법을 투여 받았던 T2D 시험대상자(ONWARDS 4)에서 매일 투여되는 기저 인슐린보다 열등하지 않은 것으로 확인되었다.

- T1D 환자

- T1D 시험대상자(ONWARDS 6)에서, 인슐린 아이코덱은 효과적인 혈당 조절을 제공했고 매일 투여되는 기저 인슐린보다 열등하지 않은 것으로 확인되었다. HbA1c <7% 또는 ≤6.5% 달성 확률은 인슐린 아이코덱과 1일 1회 투여되는 기저 인슐린 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다.

- 인슐린 투여 경험이 있는 T2D 시험대상자와 마찬가지로, T1D 시험대상자(ONWARDS 6)에서 TIR과 TAR은 인슐린 아이코덱과 매일 투여되는 기저 인슐린 간에 비슷했고 임상 가이드라인의 권고 사항에 가까운 TIR을 유발했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- T2D 환자

- T2D 시험대상자가 포함된 ONWARDS 임상시험들에서AE 및 SAE를 보고한 시험대상자의 비율은 치료군 간에 비슷했다. 전반적으로, 인슐린 아이코덱은 안전하고, 내약성이 우수했으며 인슐린 약물 계열의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.
- 다양한 T2D 환자군을 대상으로 한 ONWARDS 1-5의 인슐린 아이코덱군과 매일 투여되는 기저 인슐린군 모두에서 중증(3등급) 저혈당 에피소드를 경험한 시험대상자의 비율과 그 발생률은 낮았다. 마찬가지로, 중증(3등급) 또는 임상적으로 유의한(2등급) 저혈당증을 보고한 시험대상자의 비율은 인슐린 아이코덱군과 매일 투여되는 기저 인슐린군 모두에서 낮았다. 전반적으로, 이러한 비율은 매일 투여되는 대조약에 비해 인슐린 아이코덱에서 더 높았으나, 통계학적으로 유의하지 않았다.

- T1D 환자

- T2D 통합군에 비해 T1D 환자군에서 더 낮은 비율의 시험대상자가 SAE를 보고했다. 발생률이 더 높기는 했지만, 이는 대부분 SAE와 중증 AE 모두에 대하여 PT 저혈당증 사례 보고 때문이었다. 전반적으로, 인슐린 아이코덱은 안전하고, 내약성이 우수했으며 인슐린 약물 계열의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.
- 중증(3등급) 또는 임상적으로 유의한(2등급) 저혈당 에피소드를 보고한 시험대상자의 비율은 인슐린 아이코덱에 대하여 인슐린 데글루덱에 비해 더 높았고(85.2% vs. 76.4%) 중증(3등급) 또는 임상적으로 유의한(2등급) 저혈당 에피소드의 발생률은 인슐린 데글루덱에 비해 인슐린 아이코덱군에서 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 야간의 중증(3등급) 또는 임상적으로 유의한(2등급) 저혈당 에피소드를 경험한 시험대상자의 비율 역시 인슐린 아이코덱군에서 인슐린 데글루덱군에 비해 더 높았고(46.6% vs 33.6%), 발생률은 통계학적으로 유의하게 더 높았다(100 PYE 당 338.00 vs 157.51). 저혈당 에피소드는 그 특성이 같았고 따라서 매일 투여되는 기저 인슐린과 같은 방식으로 관리될 수 있다. 다수의(≥20) 재발성 저혈당 에피소드를 보고한 시험대상자는 평가된 시험 기간 전반에 걸쳐 분포된 에피소드를 경험했다. 이러한 시험대상자들 중 치료를 중단한 사람은 없었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시
  - ONWARDS 2 임상시험에 한국인 70명(인슐린 아이코덱군: 23명, 대조군: 47명)이 참여함

6.6.2. 가교자료평가

단계	대상환자	투여약물/투여 용량/투여기간	평가항목	결과
[ONWARDS 2, 시험 **4478]** 기저 인슐린으로 치료받는 제**2**형 당뇨병 시험대상자에서 비-인슐린 항-당뇨병 **치료를 병용하거나 병용하지 않은,** 주 **1**회 인슐린 아이코덱과 **1**일 **1**회 인슐린 데글루덱의 유효성과 안전성을 비교하는 **26**주 **임상시험**				
3a상 (완료)	기저 인슐린으로 치료받는 T2D 총 **526**명 ※ 한국인 코호트, 70명 군1: 인슐린 아이코덱, 263명 (23명)	군**1**: 인슐린 아이코덱, 주 1회, 26주, s.c. ± 비-인슐린 항당뇨 약물 군**2**: 인슐린 데글루덱, 1일 1회, 26주, s.c. ± 비-인슐린 항당뇨 약물	**일차 결과변수:** 베이스라인으로부터 치료 26주 후 HbA1c 변화량(%) ※ 비열등성 한계: 0.3% **보조 이차 결과변수:** 베이스라인부터 치료 26주 후 FPG 변화량 (mmol/L), 마지막 치료 4주 동안 TIR(70-180 mg/dL) DTSQs 치료 만족도	

	군2: 인슐린 데글루덱, 263명 (47명)		

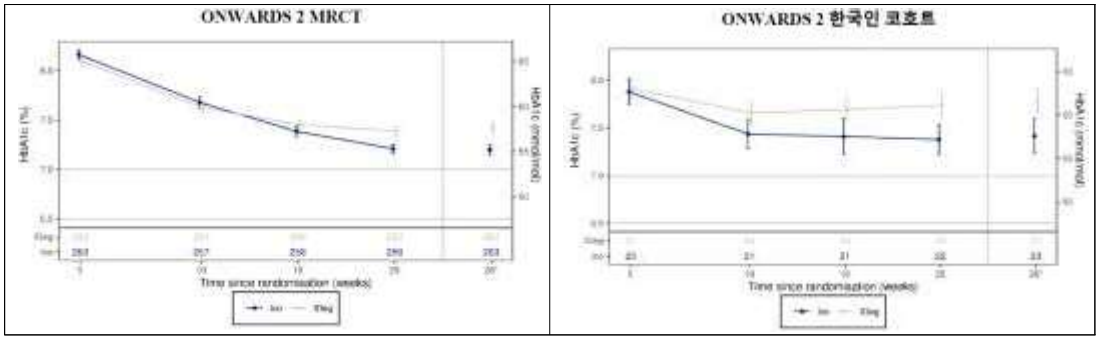
유효성 결과

[ONWARDS 2 전체집단, HbA1c 변화량]

- 베이스라인에서 제26주까지 HbA1c의 추정 변화는 인슐린 아이코덱에서 -0.93%-points, 인슐린 데글루덱에서 -0.71%-points였고, ETD (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)는 -0.22%-points [-0.37; -0.08] 95%CI였다.

[ONWARDS 2 한국인 코호트, HbA1c 변화량]

- 한국인 코호트에서, 베이스라인에서 제26주까지 HbA1c의 추정 변화는 인슐린 아이코덱에서 -0.49%-points, 인슐린 데글루덱에서 -0.11%-points였고, ETD (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)는 -0.38%-points [-0.81; 0.06]95%CI였다.



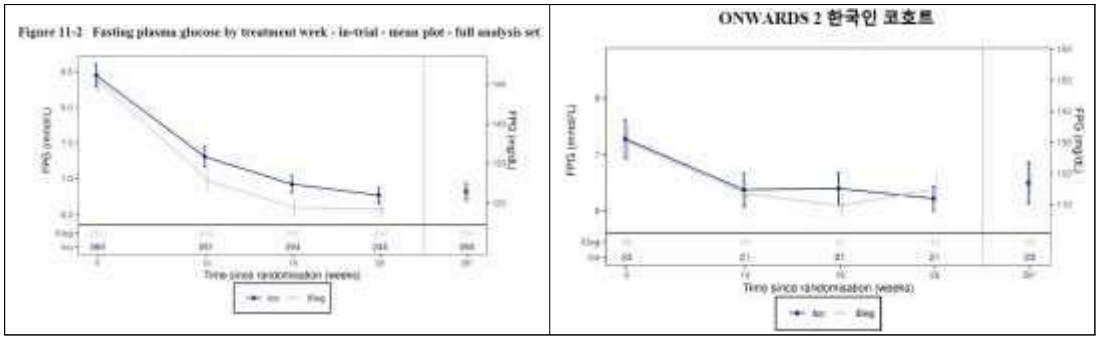
☞ 한국인 코호트에서 인슐린 데글루덱 대비 인슐린 아이코덱의 HbA1c에 대한 치료효과는 전체 집단에서의 결론과 일치하였다.

[ONWARDS 2 전체집단, FPG 변화량]

- CGM 결과변수 및 베이스라인으로부터의 FPG 변화에 대한 결과는 인슐린 아이코덱과 인슐린 데글루덱 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다(표 2-10, 그림 11-2). 베이스라인에서 제26주까지 FPG의 추정 변화는 인슐린 아이코덱에서 -1.58 mmol/L, 인슐린 데글루덱에서 -1.62 mmol/L였으며, ETD (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)는 0.04 mmol/L [-0.28; 0.36]95%CI였다.

[ONWARDS 2 한국인 코호트, FPG 변화량]

- 베이스라인에서 제26주까지 FPG의 추정 변화는 인슐린 아이코덱에서 -0.74 mmol/L, 인슐린 데글루덱에서 -0.65 mmol/L였으며, ETD (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)는 -0.10 mmol/L [-0.98; 0.79]95%CI였다.



☞ 한국인 코호트와 전체 집단 간에 FPG에 대하여 인슐린 아이코덱과 데글루덱의 효과에 명백한 차이가 없었다.

[ONWARDS 2 전체집단, TIR (3.9-10.0 mmol/L)]

- 3.9-10.0 mmol/L 혈당 범위 내 시간은 인슐린 아이코덱과 인슐린 데글루덱 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 22-26주에 관찰된 범위 내 시간 평균은 인슐린 아이코덱 군에서 63.13%, 인슐린 데글루덱 군에서 59.50%였으며, ETD (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)는 2.41%-points [-0.84; 5.65]95%CI였다.

[ONWARDS 2 한국인 코호트, TIR (3.9-10.0 mmol/L)]

- 22-26주에 관찰된 3.9-10.0 mmol/L 범위 내 시간 평균은 인슐린 아이코덱 군에서 55.19%, 인슐린 데글루덱 군에서 46.12%였고, ETD (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)는 7.97%-points [-1.08; 17.03]95%CI였다.

☞ 혈당 범위 3.9-10.0 mmol/L내 시간에 대한 인슐린 데글루덱 대비 인슐린 아이코덱의 투여 효과에 있어서 한국인 코호트, 동아시아인 코호트 및 전체 MRCT 집단 간 유사한 경향이 관찰되었다.

[주간 총 인슐린 용량]

	• 전체 집단에서, 24주에서 26주까지 관찰된 주간 총 인슐린 용량을 체중으로 보정했을 때의 평균은 인슐린 아이코덱 군에서 3.10 U/Kg였고, 인슐린 데글루덱 군에서 3.21 U/kg였다. • 한국인 코호트에서, 24주에서 26주까지 관찰된 주간 총 인슐린 용량을 체중으로 보정했을 때의 평균은 인슐린 아이코덱 군에서 2.85 U/kg, 인슐린 데글루덱 군에서 2.97 U/kg였다.
안전성 결과	[**ONWARDS 2** 전체집단, 중증 저혈당 에피소드] • 중증 (level 3) 또는 임상적으로 유의한 (level 2) 저혈당의 관찰된 전체 발생률은 인슐린 아이코덱 군에서 100 PYE당 72.79 건, 인슐린 데글루덱 군에서 100 PYE당 27.49 건이었으며, ERR (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)은 1.93 [0.93; 4.02]95%CI이었다. [**ONWARDS 2** 한국인 코호트, 중증 저혈당 에피소드] • 중증 (level 3) 또는 임상적으로 유의한 저혈당 (level 2)의 관찰된 전체 발생률은 인슐린 아이코덱 군에서 100 PYE당 31.04 건, 인슐린 데글루덱 군에서 100 PYE당 34.15건이었으며, ERR (인슐린 아이코덱 vs. 인슐린 데글루덱)은 0.90 [0.23; 3.57]95%CI이었다. ※ 야간에 발생한 중증 (level 3) 또는 임상적으로 유의한 저혈당 (level 2) 에피소드의 발생률 및 야간 저혈당을 보고한 시험대상자의 비율은 전체집단과 한국인 코호트 모두 낮았다. 야간 저혈당 에피소드에 대하여 한국인 코호트에서 인슐린 아이코덱 군의 인슐린 데글루덱 군과 비교한 발생률 비는 ONWARD 2 전체 집단에서 관찰된 것과 유사한 경향을 나타내었다.
결론	유효성 • 한국인 코호트에서 인슐린 데글루덱 대비 인슐린 아이코덱의 투여 효과는 대체로 전체 집단에서 관찰된 결과와 일치하였으며, 이는 인슐린 아이코덱이 한국인 집단에서 효과적임을 뒷받침한다. 안전성 • 인슐린 아이코덱 및 인슐린 데글루덱의 안전성 프로파일은 집단 간에 대체로 동등하였다. - 체중 및 저혈당에 대한 인슐린 아이코덱의 영향은 전체 집단에서의 영향과 대체로 동등하였다.

6.6.3. 가교**평가에 대한 심사자의견**

- 인슐린 아이코덱은 지방산이 부착된 인슐린 유사체로 피하 투여 시 혈중 알부민과 결합하여 체내 반감기가 연장된 기저 인슐린으로 가교자료 면제 가능함

6.7. 임상**에 대한 심사자의견**

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국**의 사용현황에 관한 자료**

- EMA: 2024. 5.

8. 국내**유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자**료

- 유사품목(트레시바, 인슐린데글루덱)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	허가일	24.12.23.
제품명	아위클리프리필드펜700단위/밀리리터(인슐린아이코덱, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호	v1.1
주성분 및 함량	1 밀리리터 중 인슐린아이코덱 700 유니트		
효능·효과	성인 당뇨병의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
저혈당증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	-첨부문서(안) -환자용 사용설명서 -전문가용 시작가이드
과민성		
2. 중요한 잠재적 위해성		
면역학적 사례-중화 인슐린 항체 형성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
잠재적 혼용으로 인한 투약 오류		- 첨부문서(안) - 안전사용보장조치 (사용방법 안내서)
매일 투여되는 기저 인슐린으로부터 전환하는 동안의 투약 오류		-첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유	· 일반적인 의약품 감시활동	-첨부문서(안)