의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-03-04</td><td>접수번호</td><td>20250029657</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">노보노디스크제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">키인슈프리필드펜</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인슐린아이코덱, 세마글루티드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드펜(0.43 밀리리터) 중
인슐린아이코덱 300 유니트, 세마글루티드 0.86 밀리그램
1 프리필드펜(1 밀리리터) 중
인슐린아이코덱 700 유니트, 세마글루티드 2.0 밀리그램
1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중
인슐린아이코덱 1050 유니트, 세마글루티드 3.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.05.21.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2℃~8℃) 보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA('25.11.24.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 도희정, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>강소영, 임형섭, 진미령, 김호정
신용관, 최찬웅, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김하연, 문성은, 안광수</td></tr>
</table>

* 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

이 약은 2형 당뇨병 성인 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음의 경우에 경구용 혈당강하제와 병용 투여한다 - 기저 인슐린 또는 GLP-1 수용체 효능제 투여 이후 혈당 조절 효과가 불충분한 경우

○ 용법·용량

이 약은 주 1회 피하 주사한다. 매주 같은 요일에 투여하며 하루 중 언제라도 투여할 수 있다. 주 1회 최대 권장 용량은 350용량 단계(인슐린 아이코덱 350단위와 세마글루티드 1mg)이다. 이 약은 개별 환자의 필요에 따라 투여되어야 한다. 자가 측정한 공복 혈당을 근거로 용량을 조절하여 혈당 조절을 최적화하는 것이 권장된다(사용상의 주의사항 '13. 전문가를 위한 정보' 참조). 이 약은 용량 단계(dose step)에 따라 투여한다. 10용량 단계씩 조절할 수 있으며 10용량 단계에는 인슐린 아이코덱 10단위(unit, U)와 세마글루티드 0.029mg이 포함된다. 인슐린 아이코덱 1단위는 인슐린글라진(100단위/mL) 1단위, 인슐린디터머 1단위, 인슐린데글루덱 1단위 또는 휴먼인슐린 1국제단위에 해당한다. 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 항당뇨병 의약품의 변경)과 관련한 추가 지침에 대해 담당의와 상의해야 한다. ○ 치료 시작 이 약을 투여하기 전에 기저 인슐린 또는 GLP-1 수용체 효능제 투여를 중단한다. 권장 시작 용량은 40용량 단계(인슐린 아이코덱 40단위와 세마글루티드 0.114mg)이다. 이후 주 1회 간격으로 개별 용량을 조절한다. 전환 기간 및 이후 수 주간 긴밀한 혈당 모니터링이 권장된다. 설포닐우레아와 병용 시에는 설포닐우레아의 투여 중단 또는 용량 감량을 고려한다. 1) 매일 투여하는 기저 인슐린 또는 매일 투여하는 GLP-1 수용체 효능제로부터 이 약으로의 전환 이 약의 첫 번째 투여는 매일 투여하는 요법을 마지막으로 투여한 다음 날에 시작한다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의' 참조). 매일 투여하는 기저 인슐린에서 이 약으로 전환하는 경우 다른 항당뇨병 의약품의 조절을

고려한다. 면밀한 혈당 모니터링이 필요하다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의' 참조).
2) 주 1회 투여하는 기저 인슐린으로부터 이 약으로의 전환
주 1회 투여하는 기저 인슐린에서 이 약으로의 전환에 대한 경험은 없다. 이 약의 첫 번째 투여는 주 1회 기저 인슐린을 마지막으로 투여한 날로부터 일주일 후에 개별 환자의 공복 혈당에 근거하여 시작한다.
3) 주 1회 투여하는 GLP-1 수용체 효능제로부터 이 약으로의 전환
이 약의 첫 번째 투여는 주 1회 GLP-1 수용체 효능제를 마지막으로 투여한 날로부터 일주일 후에 시작한다.

○ 투여를 잊은 경우
이 약의 투여를 잊은 경우 가능한 빨리 투여한다. 투여를 놓친 날로부터 3일 이내인 경우 원래의 주 1회 투여 일정을 재개할 수 있다.
3일을 초과한 경우 놓친 용량을 가능한 빨리 투여하고, 이후 주 1회 투여 일정은 놓친 용량을 투여한 요일로 변경한다. 원래의 투여 요일로 돌아가고자 하는 경우 직전 투여와 다음 투여와의 간격을 최소 4일 이상 확보하면서 주 1회 투여 요일을 변경할 수 있다.

○ 투여 방법
이 약은 피하 주사로만 사용되어야 한다. 이 약을 정맥 내 또는 근육 내로 투여해서는 안 된다.
이 약은 허벅지, 상완 또는 복벽에 피하 주사한다. 동일 부위 내에서 매번 주사 위치를 변경하여 지방 이상 및 피부 아밀로이드증의 위험을 감소시킨다(사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의' 참조).
투여 전 상세한 정보는 사용상의 주의사항 '11. 적용상의 주의'를 참조한다.
각 프리필드펜의 용량 단계는 다음과 같다:
- 0.43mL 프리필드펜: 한 번에 10-300용량 단계를 주사할 수 있다.
- 1mL 프리필드펜: 한 번에 10-350용량 단계를 주사할 수 있다.
- 1.5mL 프리필드펜: 한 번에 10-350용량 단계를 주사할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 이 약은 1형 당뇨병 환자 또는 당뇨성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성이 있는 환자
2) 갑상선 속질 암종(Medullary Thyroid Carcinoma)의 개인 또는 가족력이 있거나 다발성 내분비 종양증 2형(Multiple Endocrine Neoplasia type 2) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) New York Heart Association(NYHA) class IV의 울혈성 심부전 환자

2) 췌장염 병력이 있는 환자
3) 피오글리타존과 병용 환자
4) 당뇨병성 망막병증 병력이 있는 환자

4. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

전반적으로 이 약은 단일 성분들과 비교해 일관된 안전성 프로파일을 보였다. 이 약으로 치료하는 동안 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 저혈당증 및 구역과 설사를 포함한 위장관 약물이상반응이었다('3) 특정 약물이상반응에 관한 설명' 참조).

2) 약물이상반응 목록 표

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 3건의 3상 임상시험에 근거하고 있으며 이 약으로 52주 동안 치료받은 1,325명의 환자를 포함한다.

임상시험 자료에 근거한 이 약과 관련된 약물이상반응은 아래 표에 제시하였다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류에 따른 대표 용어(PT)로 기재되었으며 3상 임상시험에 근거하여 빈도에 따라 제시되었다. 약물이상반응의 빈도는 다음의 카테고리에 따라 기술되었다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 이고 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100); 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000) 및 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음). 각 빈도 군 내에서의 약물이상반응은 중대성이 큰 순서로 나타내었다.

표 1. 약물이상반응 목록 표

기관계 대분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	알려지지 않음
각종 면역계 장애		과민성[1]		아나필락시스 반응[7]	
대사 및 영양 장애	저혈당증	식욕 감소			
각종 신경계 장애		두통 어지러움	미각 이상		
각종 눈 장애		당뇨성 망막병증 합병증[2]			
각종 심장 장애		심박수 증가[3]			
각종 위장관 장애	구역 설사	구토 복통[4] 복부 팽창 변비 소화 불량 위염 위 식도 역류 질환 (GERD) 트림 고창	급성 췌장염 위 배출 지연[7]		장 폐쇄[8]
간담도 장애			담석증		
피부 및 피하 조직 장애				지방 이상 피부 아밀로이드증	혈관부종[8]

전신 장애 및 투여 부위 병태		피로	주사 부위 반응[5] 말초 부종[6]		
임상 검사		리파아제 증가[7] 아밀라아제 증가[7]			

[1]발진과 같은 과민성과 관련된 약물이상반응을 포함하는 그룹 용어
[2]당뇨성 망막병증과 관련된 약물이상반응을 포함하는 그룹 용어
[3]심박수 증가와 관련된 약물이상반응을 포함하는 그룹 용어
[4]복통과 관련된 약물이상반응을 포함하는 그룹 용어
[5]주사 부위 반응과 관련된 약물이상반응을 포함하는 그룹 용어
[6]말초 부종과 관련된 약물이상반응을 포함하는 그룹 용어
[7]피하 투여 세마글루티드를 단독 요법으로 투여한 3상 임상시험에서 관찰된 약물이상반응
[8] 피하 투여 세마글루티드의 단독 요법에 대한 시판 후 약물이상반응 보고에서 확인됨.

3) 특정 약물이상반응에 관한 설명

(1) 저혈당증

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

이전에 기저 인슐린으로 치료받은 2형 당뇨병 환자에서 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드를 보고한 환자의 비율은 7.1% 대 20.8%(이 약 대 인슐린 아이코덱) 및 10.0% 대 58.5%(이 약 대 기저-볼루스 인슐린 요법)였다. 이전에 GLP-1 수용체 효능제로 치료받은 2형 당뇨병 환자에서 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드를 보고한 환자의 비율은 3.5% 대 3.8%(이 약 대 세마글루티드 피하 투여)였다.

이전에 기저 인슐린으로 치료받은 2형 당뇨병 환자에서 환자 년 노출(PYE, Patient-Year Exposure)당 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드의 추정 발생률은 0.153 대 0.68(이 약 대 인슐린 아이코덱) 및 0.257 대 2.18(이 약 대 기저-볼루스 인슐린 요법)이었다. 이전에 GLP-1 수용체 효능제로 치료받은 2형 당뇨병 환자에서 PYE당 중증 또는 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드의 추정 발생률은 0.04 대 0.033(이 약 대 세마글루티드 피하 투여)였다.

(2) 위장관 약물이상반응

3상 임상시험에서 이 약 투여 시 구역은 20.1%, 설사는 13.8% 그리고 구토는 9.1%의 환자에서 발생하였다. 이전에 GLP-1 수용체 효능제를 투여한 환자에서 이 약 또는 세마글루티드 피하 투여 시 구역은 각각 11.7%, 11.5%, 설사는 11.1%, 12.4% 그리고 구토는 5.3%, 6.5%로 보고되었다. 이전에 기저 인슐린을 투여한 2형 당뇨병 환자에서 이 약 또는 인슐린 아이코덱 투여 시 구역은 각각 23.8%, 3.9%, 설사는 15.8%, 7.3% 그리고 구토는 10.6%, 2.6%로 보고되었다. 이 약 또는 기저-볼루스 인슐린 투여 시 구역은 각각 21.8%, 2.4%, 설사는 12.6%, 5.5% 그리고 구토는 10.0%, 2.7%로 보고되었다. 대부분은 경증 내지 중등증이었고 지속기간 중앙값은 2-4일이었으며 시간이 지남에 따라 발생이 감소하였다. 이러한 약물이상반응으로 인한 치료중단은 2.5%, 일시적 중단은 1.7%

그리고 용량 감소는 4.2%이었다.

(3) 당뇨성 망막병증 합병증

세마글루티드 피하 투여에 대한 2년간의 임상시험에서 심혈관 위험이 높고 혈당이 잘 조절되지 않으면서 유병기간이 긴 2형 당뇨병 환자 3,297명에 대해 조사하였다. 이 시험에서는 위약(1.8%) 대비 세마글루티드를 피하 투여한 환자(3.0%)에서 당뇨성 망막병증으로 판정된 사건이 더 많았다. 이는 인슐린을 투여한 당뇨성 망막병증 환자에서 관찰되었다. 치료 차이는 초기에 나타났으며 시험 기간 중 지속되었다.

유병기간이 긴 2형 당뇨병 환자 2,637명이 참여한 52주간의 3건의 3상 임상시험(COMBINE1-3)에서 당뇨성 망막병증과 관련된 약물이상반응은 이 약 9.3% 및 대조약 8.1%이었다. 베이스라인에서 당뇨성 망막병증이 없는 시험대상자에서 당뇨성 망막병증은 52주에 이 약 투여군의 5.2% 및 대조군의 3.8%에서 관찰되었다. 대부분은 징후/증상이 없는 경증 또는 중등증이었고 시험 종료 시 안과 검사에서 발견되었다.

(4) 피부 및 피하 조직 장애

지방 이상(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 예방하는데 도움이 될 수 있다('5. 일반적 주의' 참조).

(5) 심박수 증가

GLP-1 수용체 효능제에서 심박수 증가가 관찰되었다. 2건의 3 상 시험에서 세마글루티드 투여 경험이 없는 환자군에서 이 약 투여 시 맥박의 추정 평균 변화는 각각 1.59bpm 대 -0.12bpm(이 약 대 인슐린 아이코덱) 및 1.11bpm 대 0.67bpm(이 약 대 기저-볼루스 인슐린 요법)이었다. 이 약과 세마글루티드를 비교한 3상 시험에서 맥박의 추정 평균 변화는 이 약에서 -1.11bpm 및 세마글루티드에서 -0.40bpm이었다.

5. 일반적 주의

1) New York Heart Association(NYHA) class IV의 울혈성 심부전 환자에서의 치료 경험은 없다.

2) 저혈당증

필요량에 비해 이 약의 용량이 높은 경우 저혈당증이 발생할 수 있다('4. 이상사례', '6. 상호작용' 및 '10. 과량투여시의 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 또는 쇠약, 혼돈, 집중력 장애, 졸림증, 심한 배고픔, 시야 변화, 두통, 구역 및 두근거림을 포함한다.

혈당 조절이 현저하게 개선된 환자(예: 강화요법에 의해)는 저혈당증에 대한 일반적인 경고 증상의 변화를 경험할 수 있으므로 주의시켜야 한다. 장기적인 당뇨병 환자에서 일반적인 경고 증상은 사라질 수 있다.

저혈당증의 감수성을 증가시키는 요인에 대해 특히 면밀한 모니터링이 필요하다. 이러한 요인에는 신체 활동 변화, 식단 변화 또는 식사를 거르는 것, 알코올 섭취, 다른 특정 약물과의 병용('6. 상호작용' 참조), 질병, 인슐린 감수성의 개선(예: 스트레스 요인의 제거 또는 체중 변화), 투여 부위의 변경 및 특정 비대상성(uncompensated) 내분비 장애가 포함된다.

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

3) 위장관 약물이상반응

이 약의 단일 성분인 세마글루티드와 같은 GLP-1 수용체 효능제의 사용은 위장관 약물이상반응과 연관될 수 있다('4. 이상사례' 참조). 신 기능 장애 환자를 치료할 때 구역, 구토 및 설사가 탈수를 일으켜 신 기능 악화를 야기할 수 있으므로 이를 고려해야 한다('4. 이상사례' 참조). 환자들은 위장관 약물이상반응과 관련된 탈수의 잠재적 위험과 체액 고갈 방지에 대해 주의하도록 해야 한다.

4) 전신 마취 또는 깊은 진정과 관련한 흡인

GLP-1 수용체 효능제를 투여 받는 환자 중 전신 마취 또는 깊은 진정 상태를 겪는 환자들에서 폐 흡인 사례가 보고되었다. 따라서 전신 마취 또는 깊은 진정 시술을 시행하기 전 위 배출 지연('4. 이상사례' 참조)으로 인해 위 잔류물 관련 위험이 증가하는 것을 고려해야 한다.

5) 고혈당증

고혈당증 발생은 이 약에서 각각 인슐린 글라진과 인슐린 아스파트 병용요법(4.1% 대 1.2%) 및 인슐린 아이코덱(4.2% 대 2.6%)에 비해 높았다. 이 약에서 대부분의 고혈당증은 투여 후 첫 12주 동안 보고되었다. 임상시험 이전에 매일 투여하는 기저 인슐린을 높은 용량(≥ 40단위)으로 투여받았고 베이스라인 당화혈색소(HbA_{1c} ≥8.5%)가 높은 환자에서 이 약 투여 시작 후 첫 2주 이내에 공복 혈당이 3mmol/L까지 증가했다. 이후 공복 혈당이 점차 감소하여 7-9주에 베이스라인 수치로 돌아왔고 14-17주에 혈당 목표치(< 7.2mmol/L)에 도달하였다. 치료 시작 기간 동안 환자의 혈당 수치를 면밀하게 모니터링해야 한다. 초기 공복 혈당 증가는 지속적인 용량 조절을 통해 회복될 수 있다('용법용량' 참조).

항당뇨병 의약품의 불충분한 용량 투여 및/또는 중단은 고혈당증을 야기할 수 있고 잠재적으로 당뇨성 케톤산증으로 이어질 수 있다. 또한 동반 질환(특히 감염)은 고혈당증을 야기할 수 있고 따라서 항당뇨병 치료의 요구도를 증가시킬 수 있다.

일반적으로 고혈당증의 최초 증상은 수 시간 또는 수 일에 걸쳐 점진적으로 나타난다. 여기에는 갈증, 배뇨 빈도 증가, 구역, 구토, 졸림증, 상기된 건조한 피부, 입 건조, 식욕저하 및 호흡 시 아세톤 냄새를 포함한다. 고혈당증을 치료하지 않는 경우 결과적으로 당뇨성 케톤산증으로 이어질 수 있으며 이는 잠재적으로 치명적일 수 있다. 중증의 고혈당증 상황에서는 볼루스 인슐린 투여를 고려한다.

6) 급성 췌장염

세마글루티드를 포함하는 GLP-1 수용체 효능제 사용 시 급성 췌장염이 관찰되었다('4. 이상사례' 참조). 환자들에게 급성 췌장염의 특징적인 증상에 대해 알려주어야 한다. 만

약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단해야 하며 급성 췌장염이 확진되면 이 약을 재투여하지 않는다. 췌장염 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

7) 당뇨성 망막병증

인슐린 또는 세마글루티드를 투여한 당뇨성 망막병증 환자에서 당뇨성 망막병증 합병증의 발병 위험의 증가가 이전에 관찰되었다. 따라서 당뇨성 망막병증 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링해야 하며 임상 가이드라인에 따라 치료해야 한다. 혈당 조절의 빠른 개선은 당뇨성 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있으나('4. 이상사례' 참조) 다른 기전을 배제할 수는 없다. 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정한 당뇨성 망막병증 또는 황반 병증 환자에서 이 약의 사용 경험은 없으므로 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 베이스라인에서 당뇨성 망막병증이 없는 시험대상자에 대한 정보는 '4. 이상사례'를 참조한다.

8) 과민 반응

인슐린 아이코덱이나 세마글루티드에 대한 즉시형 알레르기 반응은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 과민 반응이 보고되었다('4. 이상사례' 참조)

9) 지방 이상 및 피부 아밀로이드증(주사 부위 반응)

매번 주사 위치를 변경하여 지방 이상 및 피부 아밀로이드증의 위험을 감소시킨다('4. 이상사례' 참조). 이러한 약물이상반응이 있는 부위에 인슐린을 주사하는 경우 인슐린 흡수의 지연 및 혈당 조절 악화의 잠재적 가능성이 있다. 영향을 받지 않은 부위로 주사 위치를 갑자기 변경 시 저혈당증을 일으키는 것이 보고되었다. 영향을 받은 부위에서 그렇지 않은 부위로 주사 위치를 바꾼 후에는 혈당의 모니터링이 권장되며 항당뇨병 의약품의 용량 조절이 고려될 수 있다.

10) 피오글리타존과 인슐린 제품과의 병용

울혈성 심부전 발생의 위험 요인이 있는 환자들에서 피오글리타존과 인슐린을 병용으로 사용한 경우 심부전 사례들이 보고된 바 있다. 이 약과 피오글리타존을 병용 투여하는 경우 환자들은 울혈성 심부전, 체중 증가 및 부종의 징후와 증상을 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되는 경우 피오글리타존 투여를 중단해야 한다.

11) 투약 오류의 방지

매 주사 전에 프리필드펜의 라벨을 항상 확인하여 이 약과 다른 주사용 항당뇨병 의약품을 혼동하는 실수를 피하도록 환자에게 안내한다.

환자들은 프리필드펜의 용량 카운터에 있는 용량 단계를 눈으로 확인해야 한다. 맹인 또는 시력이 약한 환자는 시력이 좋고 프리필드펜 사용에 대해 사전에 교육을 받은 다른 사람의 도움을 항상 받도록 안내받아야 한다.

투약 오류 및 잠재적인 과량투여를 방지하기 위해 환자와 의료인은 절대 프리필드펜의 카트리지에서 이 약을 꺼내어 시린지에 넣어 투여해서는 안 된다. 주사침이 막힌 경우 환자들은 사용 방법 안내의 지시 사항에 따라야 한다.

다른 당뇨병 치료 주사제에서 이 약으로 전환하는 경우 과량투여 또는 용량 오류와 같은 투약 오류가 발생할 수 있다. 이러한 오류는 저혈당증, 고혈당증 또는 위장관 약물이상반응을 일으킬 수 있다. 매일 또는 다른 주 1회 투여 당뇨병 치료 주사제에서 이

약으로 전환하는 경우 주 1회 처방된 용량을 정확히 주사하도록 환자들에게 안내한다. 정확한 용량을 잘 모르는 환자의 경우 추가적인 안내를 위해 담당의와 상의해야 한다.

12) 면역원성

이 약은 인슐린 아이코덱 및/또는 세마글루티드에 대한 항체 생성을 야기할 수 있다. 드문 경우에 이러한 항체는 고혈당증 또는 저혈당증을 개선하기 위해 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).

6. 상호작용

이 약과 대해 약물, 음식 또는 알코올과의 잠재적인 상호작용에 관한 임상시험은 수행되지 않았다. 인슐린 아이코덱 및 세마글루티드 단일 성분과 다른 의약품과의 상호작용은 다음과 같다.

1) 인슐린 아이코덱

많은 의약품이 포도당 대사와 상호작용이 있는 것으로 알려져 있다.

(1) 다음 성분은 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다.

항당뇨병 의약품, 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, 성장호르몬, 다나졸

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

(4) 알코올은 인슐린의 혈당 강하 효과를 강화 또는 감소시킬 수 있다.

(5) 베타-차단제는 저혈당증의 증상을 은폐할 수 있다.

2) 세마글루티드

세마글루티드는 위 배출을 지연시켜 병용하는 경구용 의약품의 흡수에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 세마글루티드 1mg의 항정상태(steady state) 노출에서 병용한 경구용 의약품의 흡수에 미치는 세마글루티드의 잠재적 영향을 평가하였다.

평가된 의약품(와파린 및 다른 쿠마린계 유도체, 아세트아미노펜, 경구용 피임제, 아토르바스타틴, 디곡신 및 메트포르민)에 근거해 세마글루티드와 임상적으로 관련 있는 약물 간의 상호작용은 관찰되지 않았다. 따라서 이러한 약물을 세마글루티드와 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

(1) 와파린 및 다른 쿠마린계 유도체

세마글루티드는 와파린의 단회(25mg) 투여 이후 R- 및 S-와파린의 전반적인 노출 또는 C_{max}를 변화시키지 않았으며 국제 표준화 비율(INR, International Normalised Ratio)로 측정된 와파린의 약력학적 효과는 임상적으로 유의미한 영향을 받지 않았다. 그러나 아세노쿠마롤과 세마글루티드를 병용하는 경우 INR의 감소 사례가 보고되었다. 와파린 또는 다른 쿠마린계 유도체를 투여하고 있는 환자에서 이 약 치료를 시작할 때 INR을 빈번하게 모니터링하는 것이 권장된다.

(2) 아세트아미노펜

표준 식단 시험에서 아세트아미노펜의 약동학적 평가를 통해 세마글루티드가 위 배출 속도를 지연시키는 것으로 나타났다. 세마글루티드 1mg과 아세트아미노펜을 병용하였을 때 $AUC_{0\text{-}60분}$ 및 최고혈중농도(C_{max})는 각각 27% 및 23% 감소하였다. 아세트아미노펜의 총 노출($AUC_{0\text{-}5시간}$)에는 영향이 없었다. 세마글루티드는 아세트아미노펜의 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 세마글루티드와 병용투여 하는 경우 아세트아미노펜의 용량 조절은 필요하지 않다.

(3) 경구용 피임제

세마글루티드와 경구 피임제 복합제(0.03mg 에티닐에스트라디올/0.15mg 레보노르게스트렐)를 병용하였을 때 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 전반적인 노출을 임상적으로 관련있는 정도까지 변화시키지 않았기 때문에 경구 피임제의 효과를 감소시킬 것으로 예측되지 않는다. 에티닐에스트라디올의 노출에는 세마글루티드의 영향이 없었으며 레보노르게스트렐의 항정상태 노출은 20% 증가한 것으로 관찰되었다. 두 성분 모두 C_{max}는 영향을 받지 않았다.

(4) 아토르바스타틴

세마글루티드는 아토르바스타틴 단회(40mg) 투여 이후 아토르바스타틴의 전반적인 노출을 변화시키지 않았다. 아토르바스타틴의 C_{max}는 38% 감소했다. 이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 평가되었다.

(5) 디곡신

세마글루티드는 디곡신 단회(0.5mg) 투여 이후 디곡신의 전반적인 노출 또는 C_{max}를 변화시키지 않았다.

(6) 메트포르민

세마글루티드는 3.5일에 걸친 1일 2회 메트포르민 500mg 투여 이후 메트포르민의 전반적인 노출 또는 C_{max}를 변화시키지 않았다.

7. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

임부, 수유부 및 수태능에 대한 이 약의 이용가능한 자료는 없다. 단일 성분에서 확인된 주의사항은 다음과 같다.

1) 가임여성

가임여성은 이 약으로 치료할 때 피임법을 사용하는 것이 권장된다.

2) 임부

임부에서 인슐린 아이코덱을 사용한 임상적 경험은 없다. 동물의 생식·발생 독성시험에서 인슐린 아이코덱은 배아독성 또는 최기형성과 관련된 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

임부에서 세마글루티드를 사용한 자료는 제한적이다. 동물의 생식·발생 독성시험에서 세마글루티드는 생식독성을 나타내었다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).

따라서 세마글루티드에 대한 동물 시험 결과 및 제한적인 임상적 경험으로 인해 이 약을 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다.

임신을 원하거나 임신한 경우 이 약의 투여를 중단해야 하며 반감기가 길기 때문에 계획된 임신 최소 2개월 전에 중단해야 한다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).

3) 수유부
이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 수유 중인 랫드에서 인슐린 아이코덱 및 세마글루티드가 모유로 분비되었다.
수유 중인 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유 중인 경우 사용해서는 안 된다.
4) 수태능
사람의 수태능에 대한 인슐린 아이코덱의 영향은 알려져 있지 않다. 인슐린 아이코덱은 동물의 생식·발생 독성시험에서 수태능에 대해 유해한 영향을 나타내지 않았다.
사람의 수태능에 대한 세마글루티드의 영향은 알려져 있지 않다. 세마글루티드는 수컷 랫드에서 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 모체 체중 감소와 관련된 용량에서 발정기 기간 증가 및 약간의 배란 횟수 감소가 관찰되었다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).

8. 특수 환자군에 대한 투여
1) 고령자
고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).
2) 신 기능 장애 환자
신 기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보' 참조). 신 기능 장애가 있는 환자의 경우 혈당을 더 자주 모니터링하는 것이 권장된다
세마글루티드 단일 성분에 대한 자료가 제한적이므로 말기 신장병(end-stage renal disease) 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).
3) 간 장애 환자
간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보' 참조). 간 장애가 있는 환자의 경우 혈당을 더 자주 모니터링하는 것이 권장된다.
중증 간 장애 환자에서 이 약 사용에 대한 경험은 제한적이다. 이 약을 중증 간 장애 환자에게 사용하는 경우 주의를 기울여야 한다.
4) 소아 환자군
18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

9. 운전 및 기계 조작에의 영향
환자의 집중력과 반응 능력이 저혈당증, 고혈당증 또는 시각 장애로 인해 저하될 수 있으므로 자동차 운전 또는 기계 조작 등의 상황에서 위험할 수 있다. 환자에게 운전 중 저혈당증을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 특히 저혈당증의 경고 증상에 대한 인지가 저하되었거나 인지하지 못하는 환자 또는 저혈당증이 빈번하게 발생하는 환자에서 주의하도록 해야 한다. 이러한 상황에서는 운전의 적절성을 고려해야 한다.

10. 과량투여시의 처치
과량 투여하는 경우 저혈당증 및 위장관 약물이상반응이 발생할 수 있다.

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 글루카곤을 근육, 피하 또는 비강 내로 투여하거나 포도당을 정맥 투여하여 치료할 수 있다. 환자가 10-15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우 포도당을 정맥으로 투여해야 한다. 의식을 회복하면 재발을 방지하기 위해 경구용 탄수화물의 투여가 권장된다.

위장관 약물이상반응이 발생한 경우 환자의 임상 징후 및 증상에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다. 약 일주일의 긴 세마글루티드 반감기를 고려하여 위장관 증상을 장기간 관찰하고 치료하는 것이 필요할 수 있다.

11. 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 약을 인슐린 주입 펌프로 투여해서는 안 된다.
5) 이 약은 한 사람에 의해서만 사용되어야 한다.
6) 만약 용액이 투명하지 않고 무색 또는 거의 무색이지 않은 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.
7) 냉동되었던 약은 사용할 수 없다.
8) 매 주사 전 항상 새로운 주사침을 부착해야 한다. 주사침을 재사용하면 안 된다. 이는 주사침이 막힐 위험을 증가시켜 불완전한 투여를 일으킬 수 있다. 주사침은 사용 직후 폐기해야 한다.
9) 주사침이 막힌 경우 환자들은 제품과 함께 제공되는 사용 방법 안내 하단에 기술된 지시 사항에 따라야 한다.
10) 사용에 대한 자세한 지침은 사용 방법 안내를 참조한다.
11) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기되어야 한다.
12) 이 약(프리필드펜)은 길이 8 mm이하, 30G - 32G의 1회용 주사침으로 투여할 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 처음 개봉 전: 냉장(2℃-8℃)보관한다. 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다. 펜의 뚜껑을 닫고 차광해서 보관한다.
3) 처음 개봉 후 또는 여분으로 소지할 때: 0.43mL 프리필드펜은 최대 6주간 그리고 1.5mL와 1mL 프리필드펜은 최대 8주간 보관 가능하다. 30°C 이하 또는 냉장(2℃-8℃)보관한다. 펜의 뚜껑을 닫고 차광해서 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

이 약은 혈당 조절을 개선하기 위해 상호보완적 작용 기전을 가진 두 활성 물질인 인슐린 아이코덱(기저 인슐린 유사체)과 세마글루티드(GLP-1 수용체 효능제)의 복합제이다.

인슐린 아이코덱

인슐린 아이코덱의 혈당 강하 효과는 감소된 인슐린 수용체 결합, 제거 및 알부민 결합에 의해 천천히 지속적으로 나타난다. 순환계와 간질부 내 인슐린 아이코덱은 천천히 지속적으로 방출되어 인슐린 수용체에 특이적으로 결합한다. 인슐린 아이코덱이 휴먼 인슐린 수용체에 결합하면 휴먼 인슐린과 같은 약리학적 효과가 나타난다.

인슐린 아이코덱을 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.

세마글루티드

세마글루티드는 사람 GLP-1에 대해 94% 서열 유사성을 갖는 GLP-1 유사체이다. 세마글루티드는 천연 GLP-1의 표적인 GLP-1 수용체에 선택적으로 결합하고 활성화시키는 GLP-1 수용체 효능제로서 작용한다.

GLP-1은 포도당과 식욕 조절 및 심혈관계에서 여러 가지 작용을 하는 생리적 호르몬이다. 포도당과 식욕에 대한 영향은 특히 췌장과 뇌의 GLP-1 수용체를 통해 매개된다.

세마글루티드는 혈당이 높을 때 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 낮추어 포도당 의존적인 방식으로 혈당을 낮춘다. 또한 식후 초기 단계에서 위 배출을 약간 지연시킨다. 저혈당증 동안 세마글루티드는 글루카곤 분비를 손상시키지 않으면서 인슐린 분비를 감소시킨다.

세마글루티드는 전반적인 식욕 감소를 통해 체중과 체지방량을 줄여준다. 또한 세마글루티드는 고지방 음식에 대한 선호도를 낮추어 준다.

(2) 약력학적 효과

인슐린 아이코덱 및 세마글루티드의 병용이 이 약의 약력학에 미치는 영향은 임상 약리 시험에서 평가되지 않았다.

2) 약동학적 특성

이 약의 약동학 프로파일은 주 1회 투여를 지지하며 3-4주 동안 주 1회 투여 후 인슐린 아이코덱과 세마글루티드의 임상적 항정상태에 도달한다.

항-약물 항체의 영향은 세마글루티드 또는 인슐린 아이코덱의 약동학에 대해 임상적으로 관련성이 없는 것으로 판단된다.

(1) 흡수

인슐린 아이코덱과 세마글루티드를 각각 투여한 경우와 이 약을 비교했을 때 인슐린 아이코덱과 세마글루티드의 총 노출(상대 생체이용률)은 임상적으로 관련 있는 수준으로 영향을 받지 않았다.

인슐린 아이코덱을 따로 투여한 경우와 비교했을 때 이 약의 인슐린 아이코덱 C_{max}와

최고혈중농도 도달 시간에서 임상적으로 관련 있는 차이는 관찰되지 않았다.
세마글루티드를 따로 투여한 경우와 비교했을 때 이 약의 세마글루티드 C_{max}가 더 높았고(단회 투여 시보다 최대 2배, 항정상태에서는 약 1.5배 높음) 최고혈중농도 도달 시간은 더 빨랐다.
(2) 분포
인슐린 아이코덱과 세마글루티드는 혈장 알부민에 광범위하게 결합한다(각각 > 99%).
(3) 생체 내 변환
인슐린 아이코덱의 분해는 휴먼 인슐린의 분해와 유사하며 생성된 모든 대사체는 비활성이다.
세마글루티드는 펩티드 골격의 단백질 분해 절단 및 지방산 곁사슬의 순차적 베타-산화를 통해 광범위하게 대사된다. 네프릴리신이 세마글루티드 대사에 관여할 것으로 예상된다.
(4) 제거
피하 투여 후 인슐린 아이코덱과 세마글루티드의 소실 반감기는 약 1주일이다.
세마글루티드를 방사성 표지 후 단회 피하 투여한 임상시험에서 세마글루티드-관련 물질의 주요 배설 경로는 소변 및 대변인 것으로 나타났다. 세마글루티드-관련 물질 중 약 2/3가 소변으로, 약 1/3이 대변으로 배설되었다.
투여량 중 약 3%가 온전한 세마글루티드로 소변을 통해 배설되었다. 2형 당뇨병 환자에서 세마글루티드의 청소율은 약 0.05L/h였다. 소실 반감기가 약 1주일이기 때문에 세마글루티드는 마지막 투여 후 약 5주 동안 순환 혈액 중에 존재할 것이다.
(5) 선형성/비-선형성
인슐린 아이코덱의 노출은 시험된 용량 범위(40-350U) 내에서 이 약의 용량에 비례하여 증가한다.
세마글루티드의 노출은 시험된 용량 범위(0.1-1mg) 내에서 이 약의 용량에 거의 비례하여 증가한다.
(6) 특수 환자군
① 연령, 성별 및 민족
집단 약동학 분석에서 연령(22-87세), 성별, 인종(백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 중국인, 일본인 및 기타 아시아인) 및 민족(히스패닉 또는 라틴계, 비-히스패닉 또는 비-라틴계)은 이 약의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다.
② 신 기능 장애 환자
집단 약동학 분석에서 전반적으로 이 약 투여 후 인슐린 아이코덱과 세마글루티드의 약동학적 특성이 유지되었다. 신 기능이 정상인 시험대상자와 신 기능 장애 환자 간에 임상적으로 관련 있는 차이는 없다. 다만 말기 신장병 환자에 대한 경험은 제한적이다.
<u>인슐린 아이코덱</u>
인슐린 아이코덱의 약동학은 건강한 시험대상자와 신 기능 장애가 있는 환자 간에 차이가 없다.
<u>세마글루티드</u>
신 기능 장애는 세마글루티드의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는다.

이는 신 기능 장애 환자들(경증, 중등증, 중증 또는 투석 환자)에게 세마글루티드 0.5mg을 단회 피하 투여하여 신 기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 확인되었다.
또한 이는 3상 임상시험들에서 얻은 자료에 근거할 때 2형 당뇨병과 신 기능 장애가 있는 시험대상자들에서도 관찰되었으나 말기 신장병 환자에 대한 경험은 제한적이었다.
③ 간 장애 환자
인슐린 아이코덱
인슐린 아이코덱의 약동학은 건강한 시험대상자와 간 장애가 있는 환자 간에 차이가 없다.
세마글루티드
간 장애는 세마글루티드의 노출에 어떠한 영향도 미치지 않는다. 이는 간 장애가 있는 환자들(경증, 중등증 또는 중증)에게 세마글루티드 0.5mg을 단회 피하 투여하여 간 기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 확인되었다.
3) 임상시험 정보
이 약의 안전성 및 유효성은 다국가, 무작위 배정, 활성-대조, 평행군 3상 임상시험에서 평가되었다. 3건의 임상시험(COMBINE 1-3)에서 일차 목적은 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA_{1c} 변화를 이용하여 측정된 혈당 조절 효과를 평가하는 것이었다. 임상시험은 이전에 투여 받은 항당뇨병 치료에 따라 정의된 다양한 2형 당뇨병 환자군에서 수행되었다. 대조약은 각각 주 1회 투여하는 인슐린 아이코덱(COMBINE 1), 세마글루티드 1mg 피하 투여(COMBINE 2) 및 인슐린 글라진 100단위/mL와 인슐린 아스파트로 구성된 기저-볼루스 인슐린 요법(COMBINE 3)이었다.
임상시험에서 이 약의 시작 용량은 40 용량 단계(인슐린 아이코덱 40단위 및 세마글루티드 0.114mg에 해당)였고 용량 조절 요법에 따라 주 1회 +/- 10용량 단계씩 용량이 조절되었다(표2).
표 2. COMBINE 1-3에서 이 약의 용량 조절 요법

공복 혈당			용량 조절
사용 단위	mmol/L	mg/dL	용량 단계
최저 공복 혈당	< 4.4	< 80	10
평균 공복 혈당	4.4-7.2	80-130	0
	> 7.2	> 130	+10

임상시험에서 용량 조절은 조절하는 당일 및 그 전 이틀 간의 아침 식전에 자가 측정한 공복 혈당값 3개의 평균을 기반으로 이루어졌다. 2형 당뇨병 환자는 환자는 당시 인슐린이 아닌 경구용 혈당강하제를 동일한 용량 수준으로 유지하는 것이 허용(경구용 혈당강하제는 메트포르민, SGLT2 억제제, 알파-글루코시다제 억제제, 티아졸리딘디온)되었으나 임상 프로토콜에 따라 무작위 배정 시 글리니드, 설포닐우레아 및 DPP-4 억제제의 투여는 중단되었다.
(1) 기저 인슐린으로부터 이 약으로의 전환: 주 1회 투여하는 기저 인슐린 아이코덱과 이 약의 비교(시험 4591-COMBINE 1)
기저 인슐린으로 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 52주의 무작위 배정, 공개라벨 임상시험이 수행되었다. 이 시험은 경구용 혈당강하제를 병용(93.6%)하거나 병용하지 않은(6.4%) 경우 모두에서의 치료 효과를 평가했다. 베이스라인에서 환자

들의 평균 당뇨병 유병 기간은 15.34년, 평균 HbA_{1c}는 8.22%, 평균 BMI는 29.90kg/m^2였다.
시험의 주요 결과는 그림 1과 표 3에 제시되어 있다.

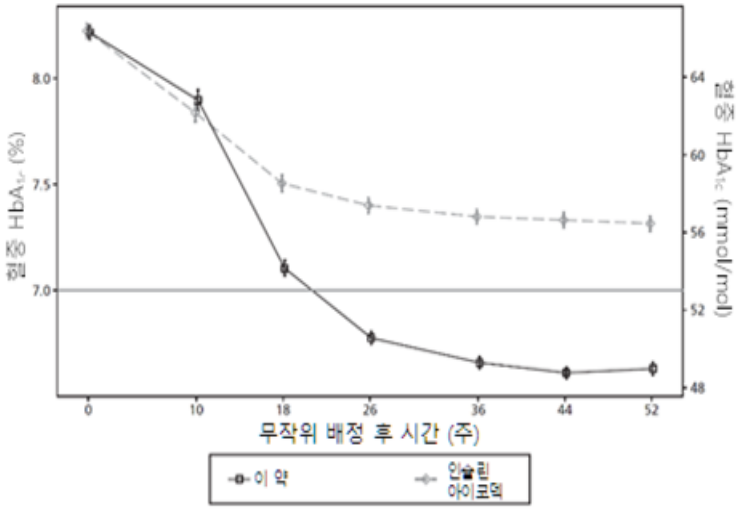


그림 1. 치료 주차에 따른 HbA_{1c}의 평균 변화 - COMBINE 1(평균 ± 평균에 대한 표준 오차)

표 3. 매일 투여하는 기저 인슐린으로 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 시험대상자에서 주 1회 투여하는 이 약과 주 1회 투여하는 인슐린 아이코덱을 비교한 공개라벨(52주) 임상시험 결과 - COMBINE 1

	이 약	인슐린 아이코덱
N(전체 분석 세트)	646	645
HbA_{1c}(%)		
베이스라인(평균)	8.22	8.22
시험 종료 시 *	6.67	7.33
베이스라인 대비 52주차에서의 변화 *	-1.55	-0.89
추정 차이[95% CI]	-0.66[-0.76; -0.57][a]	
다음 HbA_{1c}를 달성한 환자(%)		
2단계 또는 3단계 저혈당증 및 체중 증가 없이 < 7%	55.7	10.2
추정 오즈비[95% CI]	11.1[8.22; 15.1][b]	
체중(kg)		
베이스라인(평균)	83.67	85.26
베이스라인 대비 52주차에서의 변화 *	-3.70	1.89
추정 차이[95% CI]	-5.59[-6.14; -5.04][a]	
주간 기저 인슐린 용량(U)		
50-52주차(평균)*	182	355
추정 차이[95% CI]	-172[-190; -155][b]	

* 최소 자승(LS) 평균

[a] 다중성 보정됨.

[b] 다중성에 대해 보정되지 않음.

(2) GLP-1 수용체 효능제로부터 이 약으로의 전환: GLP-1 수용체 효능제와 이 약의 비교(시험 4592-COMBINE 2)

GLP-1 수용체 효능제로 혈당 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 52주 무작위 배정, 공개라벨 임상시험에서 이 약의 안전성 및 유효성을 주 1회 투여하는 세마글루티드와 비교하였다. 이 시험은 경구용 혈당강하제를 병용(95.6%)하거나 병용하지 않은(4.4%) 경우 모두에서의 치료 효과를 평가했다. 베이스라인에서 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 12.64년, 평균 HbA_{1c}는 8.0%, 평균 BMI는 31.11kg/m^2였다.
시험의 주요 결과는 그림 2와 표 4에 제시되어 있다.

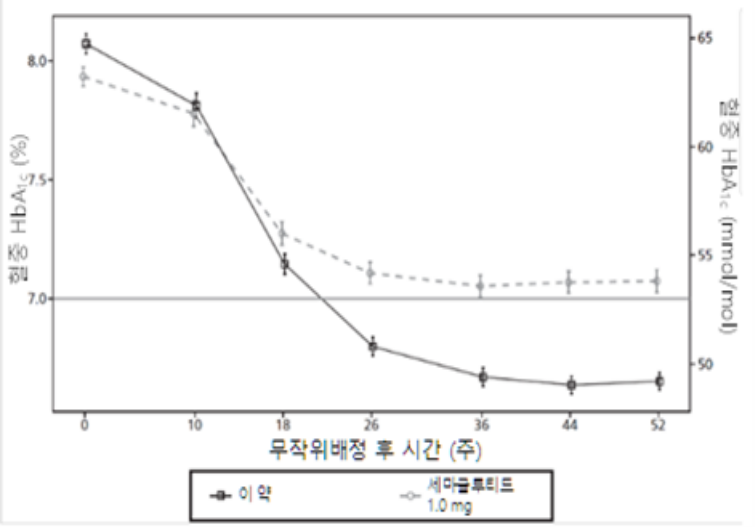


그림 2. 치료 주차에 따른 HbA_{1c}의 평균 변화 - COMBINE 2(평균 ± 평균에 대한 표준 오차)

표 4. GLP-1 수용체 효능제로 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 시험대상자에서 주 1회 투여하는 이 약과 주 1회 투여하는 세마글루티드를 비교한 공개라벨(52주) 임상시험 결과 - COMBINE 2

	이 약	세마글루티드 1.0mg
N(전체 분석 세트)	342	341
HbA_{1c}(%)		
베이스라인(평균)	8.07	7.93
시험 종료 시*	6.65	7.10
베이스라인 대비 52주차에서의 변화 *	-1.35	-0.90
추정 차이[95% CI]	-0.44[-0.56; -0.33][a]	
다음 HbA_{1c} 를 달성한 환자(%)		
52주차에 2단계 또는 3단계 저혈당증 및 체중 증가 없이 < 7%*	30.2	40.5
추정 오즈비[95% CI]	0.64[0.46; 0.88][b]	
체중(kg)		
베이스라인(평균)	87.58	90.82
베이스라인 대비 52주차에서의 변화 *	0.84	-3.70
추정 차이[95% CI]	4.54[3.84; 5.23][b]	

* 최소 자승(LS) 평균

[a] 다중성 보정됨.

[b] 다중성에 대해 보정되지 않음.

(3) 기저 인슐린을 포함하는 인슐린 요법에서 이 약으로의 전환: 기저-볼루스 인슐린 요

법과 이 약의 비교(시험 4593-COMBINE 3)

기저 인슐린으로 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 52주, 무작위 배정, 공개라벨 임상시험이 수행되었다. 이 시험은 경구용 혈당강하제를 병용(95.3%)하거나 병용하지 않은(4.7%) 경우 모두에서의 치료 효과를 평가했다. 기저-볼루스 인슐린 요법은 볼루스 인슐린(인슐린 아스파트)과 병용하여 매일 투여하는 기저 인슐린(인슐린 글라진100단위/mL)으로 구성되었다. 베이스라인에서 환자들의 평균 당뇨병 유병 기간은 14.42년, 평균 HbA_{1c}은 8.30%, 평균 BMI는 30.39kg/m^2였다.

시험의 주요 결과는 그림 3과 표 5에 제시되어 있다.

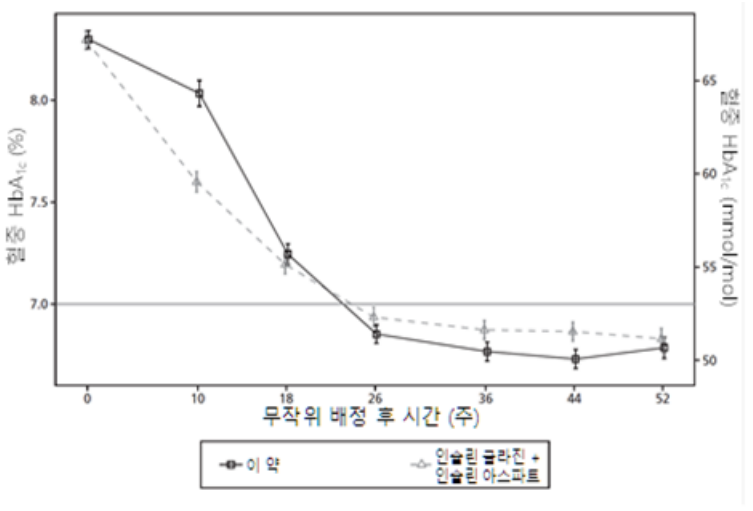


그림 3. 치료 주차에 따른 HbA_1의 평균 변화 - COMBINE 3(평균 ± 평균에 대한 표준 오차)

표 5. 매일 투여하는 기저 인슐린으로 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 시험대상자에서 주 1회 투여하는 이 약과 인슐린 아스파트와 병용하여 매일 투여하는 인슐린 글라진을 비교한 공개라벨(52주) 임상시험 결과 - COMBINE 3

	이 약	기저-볼루스 인슐린 요법
N(전체 분석 세트)	340	339
HbA_{1c}(%)		
베이스라인(평균)	8.30	8.29
시험 종료 시*	6.83	6.89
베이스라인 대비 52주차에서의 변화 *	-1.47	-1.40
추정 차이[95% CI]	-0.06[-0.22; 0.09][a]	
다음 HbA_{1c}를 달성한 환자(%)		
2단계 또는 3단계 저혈당증 및 체중 증가 없이 < 7%*	50.1	5.95
추정 오즈비[95% CI]	15.9[9.75; 25.8][c]	
체중(kg)		
베이스라인(평균)	85.32	86.22
베이스라인 대비 52주차에서의 변화 *	-3.56	3.16
추정 차이[95% CI]	-6.72[-7.58; -5.86][b]	
주간 인슐린 용량(총량)(U)		
50-52주차(평균)*	196	466[d]

추정 차이[95% CI]	-270[-303; -236][b]

* 최소 자승(LS) 평균

[a] 다중성 보정됨. 비열등성 마진은 0.3%으로 설정됨.

[b] 다중성 보정됨.

[c] 다중성에 대해 보정되지 않음.

[d] 대조군에서 주간 인슐린의 총 용량에는 볼루스 및 기저 인슐린이 포함됨.

(4) 면역원성

2형 당뇨병 환자에서 이 약 치료는 인슐린 아이코덱과 세마글루티드 피하 투여에 대한 항-약물 항체(ADA, Anti-Drug Antibody)의 발생을 유도하였다. COMBINE2에서는 이전에 인슐린 치료 경험이 없는 환자의 68.2%에서 항-인슐린 아이코덱 항체가 발생했고 COMBINE1에서는 이전에 인슐린 치료 경험이 있는 환자의 72.5%에서 항-인슐린 아이코덱 항체가 발생했다. 항-인슐린 아이코덱 항체 양성인 환자의 대부분은 휴먼 인슐린과도 교차 반응했다. 항-약물 항체 역가는 치료 시작 6-10주 후 최고치였고 이후 감소했다.

항-인슐린 아이코덱 항체는 주사 부위 반응, 과민성 반응 또는 저혈당증의 위험 증가와 관련 있는 것으로 나타나지 않았다. 사례가 제한적이므로 베이스라인으로부터 항체 역가 변화와 유효성간의 상관관계에 대해 명확한 결론은 없다. 다만 인슐린 아이코덱 임상시험에서 26주에서의 면역원성 결과는 항-인슐린 아이코덱 항체의 변화와 유효성 간의 상관관계가 없었다.

이 약의 항-세마글루티드 항체 발생은 1.4%로 드물게 나타났고 발생한 항-세마글루티드 항체는 대부분 일시적이었다. 사례가 제한적이므로 유효성 및 안전성과의 상관관계에 대해 명확한 결론은 없다. 세마글루티드 피하 투여 임상시험에서 세마글루티드 노출, HbA_{1c} 또는 안전성 프로파일에 대한 영향은 확인되지 않았으며 면역원성과 관련된 약물이상반응과의 연관성은 명확하지 않았다.

4) 비임상 안전성 정보

인슐린 아이코덱

안전성 약리, 반복 독성 및 생식•발생 독성 시험에 근거할 때 인슐린 아이코덱 단일 성분에 대한 비임상 자료는 사람에서 특별한 안전성 우려를 나타내지 않았다. 인슐린 아이코덱의 대사적 효력에 대한 유사분열 비율은 휴먼 인슐린과 유사하다.

세마글루티드

안전성 약리, 반복 독성 시험 또는 유전 독성 시험에 근거할 때 세마글루티드 단일 성분에 대한 비임상 자료는 사람에서 특별한 안전성 우려를 나타내지 않았다.

설치류에서 관찰된 비치명적 갑상선 C-세포 종양은 GLP-1 수용체 효능제에 대한 계열 영향(class effect)이다. 랫드와 생쥐를 대상으로 한 2년 발암성 시험에서 세마글루티드는 임상적으로 관련 있는 노출 시 갑상선 C-세포 종양을 유발하였다. 치료와 관련된 다른 종양은 관찰되지 않았다. 설치류 C-세포 종양은 설치류에서 특히 민감한 비-유전 독성의 특이적 GLP-1 수용체 매개 기전으로 유발된다. 인체에서의 관련성은 낮은 것으로 판단되지만 완전히 배제할 수는 없다.

랫드를 대상으로 한 생식 능력 시험에서 세마글루티드는 교미 능력이나 수컷 생식능력

에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서, 모체 체중 감소와 관련된 용량에서 발정기 기간 증가와 약간의 황체(배란) 감소가 관찰되었다.
랫드를 대상으로 한 배아-태자 발달 시험에서 세마글루티드는 임상적으로 관련 있는 노출 이하에서 배아 독성을 일으켰다. 세마글루티드는 현저한 모체 체중 감소 및 배아 생존과 성장의 감소를 야기하였다. 태자의 경우, 장골, 늑골, 척추, 꼬리, 혈관 및 뇌실에 대한 영향을 포함한 주요 골격 및 내장 기형이 관찰되었다. 배아독성은 GLP 1 수용체 매개 기전에 의해 랫드 난황낭을 통한 배아로의 영양 공급이 저해됨과 관련 있는 것으로 나타났다. 난황낭 해부학 및 기능의 종 간 차이와 비-인간 영장류의 난황낭에서 GLP-1 수용체 발현 부족으로 인해 이러한 기전은 인간과의 관련성이 없는 것으로 판단된다. 다만 태자에 대한 세마글루티드의 직접적인 영향을 배제할 수 없다.
토끼 및 시노몰거스 원숭이를 대상으로 한 발달 독성 시험에서, 임상적으로 관련 있는 노출에서 유산 증가 및 약간의 태자 이상 발생률 증가가 관찰되었다. 이 결과는 최대 16%까지 모체 체중의 현저한 감소와 일치하였다. 이러한 효과는 직접적인 GLP-1 효과로서 모체의 음식 섭취 감소와 관련이 있는지는 알려져 있지 않다.
시노몰거스 원숭이를 대상으로 출생 후 성장 및 발달을 평가하였다. 새끼는 분만 시 약간 더 작았지만 수유기 동안 회복되었다.
발육기 랫드에서 세마글루티드는 수컷과 암컷 모두에서 성적 성숙을 지연시켰다. 이러한 지연은 각 성별의 생식 능력 및 번식 능력 또는 암컷의 임신 유지 능력에 영향을 미치지 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 Bagsværd
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Hallas Allé 1, DK-4400 Kalundborg
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Brennum Park 1, DK-3400 Hillerød

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v1.1

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘25.03.04.	‘25.03.04.	‘25.03.04.	‘25.03.04.
보완요청일자	‘25.06.23.	‘25.06.19.	‘25.10.24.	‘25.06.23.
보완접수일자	‘26.01.22.	‘26.01.23.	‘26.03.12.	‘26.01.23.
재보완요청일자	‘26.05.07	‘26.05.07.		‘26.05.07.
재보완접수일자	‘26.05.18.	‘26.05.19.		‘26.05.19.
최종처리일자	‘26.05.21.	‘26.05.20.	‘26.04.28.	‘26.05.19.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 5. 유효성분의 새로운 조성

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		
제출범위	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	×	×	×	○	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	-																																			

○ 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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<비임상>

- **독성 평가**

- 임상과 동일한 고정비율의 복합제(인슐린 아이코덱: 700 U/mL + 세마글루티드: 2 mg/mL)를 이용하여 반응성이 있는 1종의 설치류(SD 랫드)에서 임상과 동일한 피하투여 경로로 수행한 13주 반복투여독성 평가가 적절함
- 1건의 반복투여독성시험에서 NOAEL(인슐린 아이코덱: 31.5 nmol/kg/day + 세마글루티드: 0.015 mg/kg/day)의 노출은 임상 용량 중앙값인 160U/주의 노출(항정상태에서 Cavg)과 비교해서 인슐린 아이코덱은 2.9배 그리고 세마글루티드는 1.2배 수준의 노출 안전역임

<임상>

- **약동학 평가**

- 건강한 성인을 대상으로 한 2건의 1상 임상시험에서 복합제(IcoSema)로 투여한 경우를 각 구성성분의 개별 투여와 비교했을 때 인슐린 아이코덱의 $AUC_{0\text{-}tz}$ 및 C_{max}의 90% 신뢰구간이 비교동등성 기준(0.80, 1.25) 이내임
  세마글루티드의 경우, C_{max}가 1.99배 더 높았고 t_{max} 중앙값도 7배 정도 더 빨랐으나(12시간 대 84시간) $AUC_{0\text{-}tz}$의 90% 신뢰구간은 동등성 기준 이내[0.80; 1.25]였고 반감기가 유사하여 생체 내 노출은 유사한 것으로 판단됨

- **유효성의 타당성**

- 기저 인슐린 또는 GLP-1 RA로 혈당 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c (%-point) 변화 측면에서 구성성분 대조약 대비 복합제의 우월성 및 기저-볼루스 인슐린 요법 대비 비열등성을 입증하였음
- 일차 평가변수에 대한 하위군 분석 결과, 이전 항당뇨병 치료(OAD, 기저 인슐린, GLP-1 RA), 베이스라인 HbA1c, 체중, BMI, 당뇨병 유병기간, 중증을 제외한 신 장애 및 간 장애 요인 등과 관계없이 복합제제가 일관

된 혈당 개선 효과를 나타냄

- **용법·용량의 타당성**

- 3건의 3상 임상시험에서 세마글루티드에 의한 위장관 장애 AE를 완화하기 위해 전환 시작 용량을 40 용량 단계(40 U 인슐린 아이코덱 + 0.114 mg 세마글루티드)로 설정하였고 이후 3일의 공복 자가혈당 측정값을 기반으로 개별 용량을 적정함(±10 용량 단계)
- 기저 인슐린에서 신청 품목으로 전환 시 평균 공복혈당이 1.9-2.2 mmol/L(32-42 mg/dL)로 상승했으나 2주 후부터 감소하기 시작하여 7-9주에 베이스라인 수치로 회복되었고 투여 14-17 주차에 목표 공복혈당(80-130 mg/dL)에 도달하였음
- 주 1회 투여일을 잊은 경우, 3일 이내에 투여할 수 있고 그 이후이면 해당 투여를 건너뛰고 계획된 다음 투여일까지 기다려야 했으며, 최소 4일의 주사 간격이 보장되는 한 투여일을 변경할 수 있었음
  시뮬레이션 결과, 계획된 투여일보다 3일을 앞당기거나 연기하는 경우 그리고 한 번의 투여를 건너뛰더라도 저혈당증 또는 고혈당증에 대한 우려는 예측되지 않았음

- **안전성의 타당성**

- 안전성 측면에서 시험약 투여 시 가장 빈번히 보고된 AE는 위장관 장애(오심, 구토, 설사 등)였고 발생률이 인슐린 대조군 대비 높았으나 세마글루티드군과는 유사한 수준이었음
- 3건의 3상 임상시험에서 총 10명의 시험대상자(시험군: 5명, 대조군: 5명)가 사망했으나 모든 사망례가 시험자에 의해 시험약물과 관련성이 적은 것으로 판단됨
- 시험군에서 2등급 또는 중증의 3등급의 저혈당증 발생 위험은 인슐린 대조군 대비 낮았고(100 PYE: 13.77건(IcoSema) vs 62.62건(인슐린 아이코덱), 21.24건(IcoSema) vs 222.72건(기저-볼루스 인슐린)) 세마글루티드 대조군과는 유사한 수준(100 PYE: 4.18건(IcoSema) vs 3.56건(세마글루티드))이었음

[약어 및 정의]

AE	adverse event	PD	protocol deviation
BG	blood glucose	PT	preferred term
BMI	body mass index	PYE	patient years of exposure
EAC	event adjudication committee	SD	standard deviation
ECG	electrocardiogram	SE	standard error
ETD	estimated treatment ratio	SOC	system organ class
FAS	full analysis set	T2D	type 2 diabetes
FPG	fasting plasma glucose	TIR	time in range
GLP-1	glucagon like peptide-1	TAR	time above range
HbA1c	Haemoglobin A1c	TBR	time blow range

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 키인슈프리필드펜
- 약리작용에 따른 분류 : 당뇨병용제
- 약리작용 기전

  <인슐린 아이코덱>

  인슐린 아이코덱의 느리고 지속적인 혈당 강하 효과는 알부민 결합뿐만 아니라 인슐린 수용체 결합 및 청소율 감소 때문이다. 인슐린 아이코덱이 인간 인슐린 수용체에 결합하면 인간 인슐린과 같은 약리학적 효과가 유발된다. 주요 작용은 포도당 대사 조절이다.

  <세마글루티드>

  세마글루티드는 GLP-1 수용체 효능제로서 혈당이 높을 때 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 낮춤으로써 혈당 의존적으로 혈당을 감소시킨다. 또한 식욕 조절 및 심혈관계에서 다양한 생리작용을 나타낸다.
- 기타 약물의 간단한 설명 : 인슐린 아이코덱(4200 nmol(700 U)/mL)과 세마글루티드(2 mg/mL)의 고정비 복합체

1.2. 기원 및 개발경위

- 키인슈프리필드펜은 주 1회 s.c. 주사용 고정비 복합제이다. 이 약은 기저 인슐린인 인슐린 아이코덱(아위클리®, 당뇨병 치료에 대하여 허가된 주 1회 투여 기저 인슐린)과 GLP-1 RA인 세마글루티드(오젬픽®, T2D 치료에 대하여 허가된 주 1회 s.c. 주사)로 구성되어 있다. 따라서, 키인슈프리필드펜은 각각의 약물 계열에서 주 1회 투여 시 효과적이고 안전한 T2D 치료제로 입증되어 허가된 두 가지 제품의 유효 성분을 합친 것이다. 키인슈프리필드펜은 식이요법, 운동 및 경구용 항당뇨병제 약물에 추가한 기저 인슐린 또는 GLP-1 RA로 적절히 조절되지 않는 성인 T2D 환자의 치료에 사용된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현행 치료 요법

- T2D 치료에 대한 미국 당뇨병 학회와 유럽 당뇨병 연구 학회의 합의문은 각 중재 요법의 위해성과 유익성 간의 균형을 유지하면서 개별화된 치료와 생활습관 변화뿐만 아니라 약물요법을 아우르는 전체론적인 접근을 강조하고 있다. 혈당 관리, 체중, 심혈관(CV) 위험 인자, 및 심신(cardiorenal) 보호의 필요성을 동일한 중요도로 관리함으로써 사람-중심 당뇨병 치료가 이루어져야 한다.
- 당뇨병은 진행성 질환이기 때문에, 많은 T2D 환자가 생활습관 조절 및 한 가지 이상의 경구용 항당뇨병제 외에 인슐린 및/또는 GLP-1 RA를 포함하는 한 가지 이상의 주사제를 추가하게 된다. 치료 강화는 치료의 복잡성과 치료 부담을 증가시키며, 이는 치료 지속 및 치료 순응도에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 또한, 인슐린 치료는 저혈당증 및 체중 증가 위험 상승과 관련이 있으며, 이 역시 치료 순응도가 나빠지게 만들고 치료가 정체되도록(즉, 치료 목표가 달성되지 않았을 때 시의 적절하게 치료를 시작하거나 강화하지 못하도록) 만든다.
- 매일 투여되는 기저 인슐린 및 GLP-1 고정비 복합제(FRC) (예, 줄토피®)가 인슐린 단일-성분에 비해 저혈당증 및 체중 증가 비율은 감소시키면서 단일-성분의 상호 보완적인 임상적 유익성으로 인해 개선된 치료 효과를 제공하는 것으로 입증되었다.

- 미충족 의학적 요구

- 치료 강화가 필요한 T2D 환자에 대하여 일일 치료 부담을 감소시키고 더 우수한 치료 지속성을 달성하고 치료를 준수함으로써 더 우수한 혈당 조절을 달성하고 당뇨병-관련 합병증 발생 위험을 감소시키기 위한 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

- 당뇨성 망막병증 합병증, 저혈당증 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인슐린아이코덱, 세마글루티드

2.1.2 원료의약품 시험항목

<인슐린아이코덱> ■성상 □pH □무균 ■미생물한도 □발열성물질 ■엔도톡신 ■확인 ■순도 ■역가 ■함량 ■기타(건조감량)
<세마글루티드> ■성상 □pH □무균 ■미생물한도 □발열성물질 ■엔도톡신 ■확인 ■순도 ■역가 ■함량 ■기타(건조감량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

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

[인슐린아이코덱]

- -20℃±5℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃±5℃	백/ 알루미늄 라미네이트(LDPE)	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기 보존시험 결과 제출
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속 시험 자료 제출
가혹시험	고온, 광		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

[세마글루티드]

- -20℃±5℃, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃±5℃	용기/ 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기 보존시험 결과 제출
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속 시험 자료 제출
가혹시험	고온, 광		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장 (2~8℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	프리필드펜/ 유리	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기 보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	고온, 광, 산화, pH 등		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	투여방법	투여기간 / 동물수	용량	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	SD 랫드 (암수)	피하	6주(매일 투여)/ n = 6(군 및 성별)	(nmol/kg/day 아이코덱 + mg/kg/day 세마글루티드) 0+0, 10.5+0.005,	NO	215088	NOAEL: 31.5+0.015

				31.5+0.015, 63[10.5U]+0.03			
		피하	13주(매일 투여)/ n = 12(군 및 성별)	0+0, 10.5+0.005, 31.5+0.015, 39+0.019	YES	300060	NOAEL: 31.5+0.015
국소독성시험 (국소내성시험)	미니피그 (암컷)	피하	총 12회 투여 (2, 7, 14, 26/27일)/ n = 5 (군)	0.9% NaCl, Vehicle, IcoSema(100ul)	YES	300102	국소 내약성 양호

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

[시험번호: 215088] SD 랫드를 이용한 13주 반복투여독성시험 (6주 회복기간)

- **(결론)** 4200 nmol + 2 mg의 비율로 IcoSema를 일일 피하 투여하여 인슐린 아이코덱 또는 세마글루티드의 의도되거나 알려진 약리학적 효과에 기인하는 다양한 소견이 31.5+0.015 및 39 nmol/kg+0.019 mg/kg에서 주로 발생하였다. 원래 선정된 최고 용량 수준(수컷 63 nmol/kg+0.03 mg/kg, 암컷 45 nmol/kg+0.021 mg/kg)을 투여하여 수컷 한 마리 사망과 암컷 한 마리의 조기 종료가 발생했고, 이는 측정된 혈당 수치가 낮았으므로 저혈당 에피소드로 인한 것일 가능성이 가장 높았다. 이에 따라 암수 모두 최고 용량을 39 nmol/kg+0.019 mg/kg으로 낮춰야 하였다. 고용량 투여 시 저혈당의 임상 징후, 관련 사망, 좌골 신경 및 고환의 변화가 유해한 것으로 간주되어 31.5 nmol/kg/day+0.015 mg/kg/day의 IcoSema NOAEL이 확립되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

[시험번호: 300102] 미니피그를 이용한 국소 내성시험

- **(결론)** 종료 2일, 7일, 14일 및 26/27일 전에 미니피그를 대상으로 0.1 mL의 단회 피하 주사로 투여한 "시판 예정" IcoSema 완제의약품의 국소 내성은 양호했고 주사 부위 반응은 평가한 모든 시점에 허용 가능했으며 식염수나 IcoSema용 용매와 유사하였다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 임상과 동일한 고정비율의 복합제(인슐린 아이코덱: 700 U/mL + 세마글루티드: 2 mg/mL)를 이용하여 반응성이 있는 1종의 설치류(SD 랫드)에서 임상과 동일한 피하투여 경로의 반복투여독성 평가가 적절함
- 1건의 반복투여독성시험에서 NOAEL(31.5 nmol/kg/day + 0.015 mg/kg/day)의 노출은 임상 용량 중앙값인 160U/주의 노출(항정상태에서 Cavg)과 비교해서 인슐린 아이코덱은 2.9배 그리고 세마글루티드는 1.2배 수준의 노출안전역을 제공함

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정에 근거하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되어 약리작용에 관한 자료 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 5건(1상: 2건, 3상: 3건)

6.3. 생물약제학시험

- 생체시료 분석법 개요

보고서 번호	분석방법	검체	분석 범위
212348 212408	LOCI (시험법A)	인간 혈청 (인슐린 아이코덱)	200~50,000 pmol/L (최소 요구 희석비율: 10)
216306 300072	LOCI (시험법B)	인간 혈청 (인슐린 아이코덱)	500~100,000 pmol/L (최소 요구 희석비율: 50)
306660-CA25310-01 306660-CA25310-02 321497	LOCI (시험법C)	인간 혈청 (인슐린 아이코덱)	500~80,000 pmol/L (최소 요구 희석비율: 50)
319204-8406-773 321900	LC-MS/MS	인간 혈청 (세마글루티드)	0.729-60.8 nmol/L 0.250-20.0 nmol/L
212290 301510 321724 215039	방사선면역분석(RIA)	인간 혈청 (항-인슐린 아이코덱 항체)	정량하한: 0.1 kUA/L
214096 212541 213540	방사선면역분석(RIA)	인간 혈청 (항-세마글루티드 결합 항체)	정량하한: 32 ng/mL

6.4. 임상약리시험

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	결과
1상	4359	무작위배정 이중-눈가림 3가지 기간	T2D 백인 31명 (남성: 23명,	시험약 (IcoSema) 175 U/0.5 mg	• 약동학 결과 Icosema vs. 인슐린 아이코덱 - Cmax,Ico,0-tz, AUCIco,0-tz의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범

		교차 단회투여	여성: 8명)	대조약 1 (인슐린 아이코덱) 175 U 대조약 2 (세마글루티드) 0.5 mg	위 내에 있었다. Icosema vs. 세마글루티드 - AUCsema,0-inf의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. - Cmaxsema의 90% 신뢰구간이 동등성 허용기준의 상한을 초과했다. • 안전성 결과 - IcoSema 투여 후 과민반응 1건이 보고되었다(시험 철회). - 단일 성분을 투여한 경우에 비해 IcoSema 투여 후 대부분의 시험 대상자가 위장관 장애(주로 오심, 구토)를 경험했다.
1상	4710	무작위배정 이중-눈가림 3-기간 교차 단회투여	T2D 중국인 20명 (남성: 8명, 여성 12명)	시험약 (IcoSema) 40 U/0.11 mg 대조약 1 (인슐린 아이코덱) 175 U 대조약 2 (세마글루티드) 0.5 mg	• 약동학 결과 Icosema vs. 인슐린 아이코덱 - Cmax,Ico,0-tz, AUCIco,0-tz의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. Icosema vs. 세마글루티드 - AUCsema,0-inf의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. - Cmaxsema의 90% 신뢰구간이 동등성 허용기준의 상한을 초과했다. • 안전성 결과 - 중국인 T2D 시험대상자에서 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- [4359] T2D 성인 시험대상자에서 IcoSema, 인슐린 아이코덱 및 세마글루티의 무작위배정, 이중 맹검, 단일기관, 3-기간 교차 비교 약동학 연구

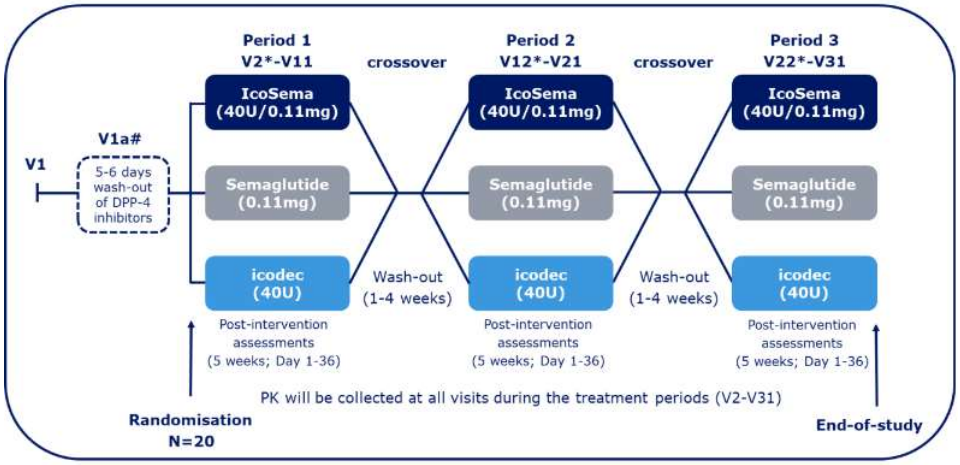
임상단계	1상	시험기간	2019년 1월 17일 ~ 2019년 10월 10일
시험목적	1차 목적 - T2D 성인 시험대상자에서 복합제제(IcoSema)와 단일 구성성분(인슐린 아이코덱, 세마글루티드)의 상대 생체이용률 평가 2차 목적 - 약력학 비교 평가 - 안전성과 내약성 비교 평가		
시험디자인	 **Abbreviations**: Ins287: insulin icodec; Ins287sema: IcoSema; SD: single dose 메트포르민을 제외한 OAD(예, SU, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제) 복용이 금지되었고 첫 약물 투여 전 2주간의 wash-out 기간이 있었다. 시험대상자는 6가지의 치료 옵션 중 1가지에 무작위배정되었다.		
시험약물	시험약	IcoSema(700 U/mL + 2 mg/mL, 3 mL 카트리지)(배치번호: HLDG006)	
	대조약	인슐린 아이코덱(700 U/mL, 3 mL 카트리지)(배치번호: GLDG013) 세마글루티드(1.0 mg/mL, 3 mL 카트리지)(배치번호: GW5V078)	
평가변수	1차 평가변수 • 시간 0부터 정량 가능한 마지막 농도까지의 농도-시간 곡선 아래 면적 - AUCI287,0-tz, AUCSema,0-tz		

	2차 평가변수 • AUCI287,0-inf, CmaxI287, tmaxI287 • AUCSema,0-inf, CmaxSema, tmaxSema 탐색적 평가변수 • t1/2,I287, t1/2,Sema 안전성 평가 • 이상사례, 저혈당증, 실험실적 검사, 신체검사, ECG • 면역원성 평가 - 항-인슐린 아이코덱 항체 - 항-세마글루티드 항체
선정기준 및 제외기준	주요 선정기준 • 동의서 획득 시 18-64세의 남성 또는 여성 • T2D 진단 후 180일 이상 • 체중: 80.0-120.0 kg • HbA1c: 6.0-8.5% • 인슐린 투여 경험 없음(스크리닝 이전의 최대 14일 동안 및 임신성 당뇨로 인한 인슐린 사용경험은 허용됨) • 90일 이상 동안 안정한 용량으로 항-당뇨 의약품을 투여받고 있음 - 메트포르민, SU, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 주요 제외기준 • 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨 • 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법을 사용하고 있지 않은 여성 • 스크리닝 전 180일 이내에 1건 이상의 중증 재발성 저혈당증 또는 저혈당증 무의식 또는 당뇨성 케톤산증 • 스크리닝 전 90일 이내에 허가되었거나 허가되지 않은 임상시험용 의약품에 대한 임상시험에 참여한 경우 • 약물 및 음식물에 대한 중증 알레르기 또는 중증 아나필락시스 반응
베이스라인 특성	이 연구에는 평균 연령이 57.4세, 평균 BMI 31.1 kg/m^2, 평균 FPG가 8.2 mmol/L인 남성(23명) 및 여성(8명) 참가자가 포함되었다. 모든 참가자는 백인이고 히스패닉 또는 라틴계가 아니다.
약동학 결과	• 인슐린 아이코덱 - IcoSema로 투여한 경우와 따로 투여한 경우를 비교했을 때 인슐린 아이코덱의 상대 생체이용률(AUCIco,0-tz,SD의 비)은 1.06 [1.01; 1.12]90% CI이었고, 따라서 생물학적 동등성 허용 범위 [0.80 – 1.25] 이내였다(표 3-1 및 3-2). • 세마글루티드 - IcoSema로 투여한 경우를 세마글루티드를 따로 투여한 경우와 비교했을 때 세마글루티드의 전반적인 PK 패턴은 Cmax가 더 높고 Cmax에 더 빨리 도달했다는 것이었다(표 3-3). - IcoSema로 투여한 경우를 따로 투여한 경우와 비교했을 때 세마글루티드의 상대 생체이용률(AUCSema,0-tz,SD의 비)은 1.11 [1.05; 1.17]90% CI이었고, 따라서 생물학적 동등성 허용 범위 [0.80 – 1.25] 이내였다(표 3-4).
면역원성	• 인슐린 아이코덱 - 42%(13/31명) 피험자가 시험기간 도중 항-인슐린 아이코덱 항체 양성으로 확인되었다. - 92%(12/13명)의 피험자에서 내인성 인슐린 교차 반응 양성으로 확인되었다.

	• 세마글루티드 - 항-세마글루티드 항체 양성 피험자는 없었다.
안전성 결과	• 이상사례 - 총 28명의 시험대상자에서 182건의 AE 및 1건의 SAE(충수염, SUSAR)가 발생했다. - 1건의 SAE를 제외하고 발생한 AE는 모두 경증에서 중등증이었고, 사망은 없었다. - 위장관 장애는 IcoSema 투여 17명에서 53건, 인슐린 아이코덱 투여 4명에서 5건, 세마글루티드 투여 12명에서 26건 보고되었다. - Icosema 투여 시 오심(14명, 17건)과 구토(11명, 12건)가 가장 빈번하게 보고되었다. - 첫 번째 투여 기간에서 IcoSema 투여 후 과민반응으로 인해 1명의 피험자가 시험을 철회했다. • 저혈당 에피소드 - 총 16명의 시험대상자에서 88건의 저혈당 에피소드가 발생했고 중증의 저혈당 에피소드는 없었다. - 저혈당 에피소드는 IcoSema 투여 10명(33.3%)에서 40건, 인슐린 아이코덱 투여 9명(32.1%)에서 31건, 세마글루티드 투여 7명(25.0%)에서 17건이 보고되었다.
결론	• 약동학 결과 <u>Icosema vs. 인슐린 아이코덱</u> - Cmax,Ico,0-tz, AUCIco,0-tz의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. <u>Icosema vs. 세마글루티드</u> - AUCsema,0-inf의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. - Cmax,sema의 90% 신뢰구간이 동등성 허용기준의 상한을 초과했다. • 안전성 결과 - IcoSema 투여 후 과민반응 1건이 보고되었다(시험 철회). - 단일 성분을 투여한 경우에 비해 IcoSema 투여 후 대부분의 시험대상자가 위장관 장애(주로 오심, 구토)를 경험했다.

- [4710] T2D 중국인 시험대상자에서 IcoSema, 인슐린 아이코덱 및 세마글루티의 무작위배정, 이중 맹검, 단일기관, 3-기간 교차 비교 약동학 연구

임상단계	1상	시험기간	2022년 6월 22일 ~ 2023년 4월 25일
시험목적	<u>1차 목적</u> - T2D 중국인 시험대상자에서 복합제제(IcoSema)와 단일 구성성분(인슐린 아이코덱, 세마글루티드)의 상대 생체이용률 평가 <u>2차 목적</u> - 약력학 비교 평가 - 안전성과 내약성 비교 평가		

<table>
<tr><td>시험디자인</td><td colspan="2">
Figure 3-1 Study design


*V2, V12 and V22 are 4-5 days in-house intervention visits
#V1a is only applicable for participants using DPP-4 inhibitors
모든 참가자가 메트포르민을 복용했고 첫 약물 투여 전 4-5일의 DPP-4 wash-out 기간이 있었다. 시험대상자는 6가지의 치료 옵션 중 1가지에 무작위배정되었다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험약물</td><td>시험약</td><td>IcoSema(700 U/mL + 2 mg/mL, 3 mL 카트리지)(배치번호: MX51717, LX51585)</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td>인슐린 아이코덱(700 U/mL, 3 mL 카트리지)(배치번호: MX51672)
세마글루티드(1.0 mg/mL, 3 mL 카트리지)(배치번호: MX51713)</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td colspan="2">
<u>1차 평가변수</u>
• 시간 0부터 정량 가능한 마지막 농도까지의 농도-시간 곡선 아래 면적
- AUCI287,0-tz, AUCSema,0-tz

<u>2차 평가변수</u>
• AUCI287,0-inf, CmaxI287, tmaxI287
• AUCSema,0-inf, CmaxSema, tmaxSema

<u>안전성 평가</u>
• 이상사례, 저혈당증, 실험실적 검사, 신체검사, ECG
</td></tr>
<tr><td>선정기준
및
제외기준</td><td colspan="2">
<u>주요 선정기준</u>
• 동의서 획득 시 18-64세의 중국인 남성 또는 여성
• T2D 진단 후 180일 이상
• 체중: ≥50 kg, BMI 18.5-34.9 kg/m^2(양측 포함)
• HbA1c: ≤9.0%
• 인슐린 투여 경험 없음(스크리닝 이전의 최대 14일 동안 및 임신성 당뇨로 인한 인슐린 사용경험은 허용됨)
• 90일 이상 동안 안정한 용량으로 항-당뇨 의약품을 투여받고 있음
- 메트포르민, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제, alpha-glucosidase 억제제

<u>주요 제외기준</u>
• 시험약이나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨
• 임신 중이거나, 수유 중이거나, 또는 임신할 계획이 있거나, 임신했을 가능성이 있고 적절한 피임법을 사용하고 있지 않은 여성
• 스크리닝 전 90일 이내 확진된 당뇨성 망막병증 또는 황반 병증
• 스크리닝 전 180일 이내에 1건 이상의 중증 재발성 저혈당증 또는 저혈당증 무의식 또는 당뇨성 케톤산증
</td></tr>
<tr><td>베이스라인 특성</td><td colspan="2">이 연구에는 평균 연령이 50.5세, 평균 체중 69.5 kg, 평균 BMI 26.2 kg/m^2, 평균 HbA1c가 7.25%인 남성(8명) 및 여성(12명) 참가자가 포함되었다. 당뇨병의 유병기간은 평균 2.36년이다. 모든 참가</td></tr>
</table>

	자는 중국인이고 히스패닉 또는 라틴계가 아니다.
약동학 결과	• 인슐린 아이코덱 - IcoSema로 투여한 경우와 따로 투여한 경우를 비교했을 때 인슐린 아이코덱의 상대 생체이용률(AUCIco,0-tz,SD의 비)은 1.04 [0.99; 1.08]90% CI이었고, 따라서 생물학적 동등성 허용 범위[0.80 - 1.25] 이내였다(표 3-7, 3-8 및 그림 3-5). - IcoSema로 투여한 경우와 따로 투여한 경우를 비교했을 때 인슐린 아이코덱에 대한 Cmax,Ico,0-tz,SD의 비는 1.02 [0.96; 1.09]90% CI이었고, 따라서 생물학적 동등성 허용 범위 이내였다(표 3-7, 3-8 및 그림 3-5). • 세마글루티드 - IcoSema로 투여한 경우를 세마글루티드를 따로 투여한 경우와 비교했을 때 세마글루티드의 전반적인 PK 패턴은 Cmax가 더 높고 Cmax에 더 빨리 도달했다는 것이었다(표 3-9). - IcoSema로 투여한 경우를 따로 투여한 경우와 비교했을 때 세마글루티드의 상대 생체이용률(용량-보정 AUCSema,0-tz,SD의 비)은 0.99 [0.94; 1.05]90% CI이었고, 따라서 생물학적 동등성 허용 범위[0.80 - 1.25] 이내였다(표 3-9, 3-10 및 그림 3-18). - IcoSema로 투여한 경우와 따로 투여한 경우를 비교했을 때 세마글루티드에 대한 용량-보정 Cmax,Sema,0-tz,SD의 비는 1.42 [1.31; 1.53]90% CI이었고, 따라서 생물학적 동등성 허용 범위를 벗어났다
면역원성	• 미수행
안전성 결과	• 이상사례 - 총 17명의 시험대상자에서 56건의 AE가 발생했고 모두 경증이었다. - 중대한 AE 및 사망은 없었다. - 위장관 장애는 IcoSema 투여 5명에서 10건, 인슐린 아이코덱 투여 3명에서 4건, 세마글루티드 투여 4명에서 11건 보고되었다. - 인슐린 아이코덱 투여 1명의 피험자에서 중대하지 않고 중등증의 전신 과민반응 1건(알레르기성 발진)이 발생하였다. • 저혈당 에피소드 - 1명(5%)의 시험대상자에서 세마글루티드 투여 후 1건의 저혈당 에피소드(levle 1)가 발생했고 중증의 저혈당 에피소드는 없었다.
결론	• 약동학 결과 <u>Icosema vs. 인슐린 아이코덱</u> - Cmax,Ico,0-tz, AUCIco,0-tz의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. <u>Icosema vs. 세마글루티드</u> - AUCsema,0-inf의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. - Cmax,sema의 90% 신뢰구간이 동등성 허용기준의 상한을 초과했다. • 안전성 결과 - T2D 중국인 피험자에서 새로운 안전성 우려 사항은 확인되지 않았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 해당사항 없음

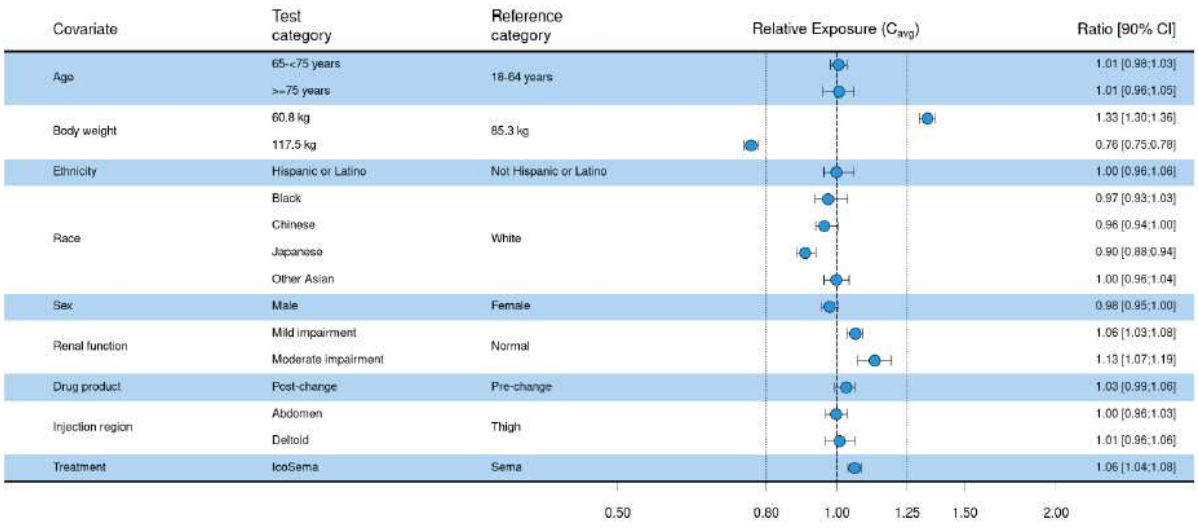
6.4.4. 집단 약동학시험

- 집단 PK 분석 결과가 포레스트 플롯에 요약되어 있다 (그림 3-17 및 그림 3-18). 이 플롯은 평가된 모든 공변량과 이러한 공변량이 투여 간격 내에서의 평균 농도(Cavg)를 이용하여 평가된 항정상태에서의 용량-보정 인슐린 아이코덱 및 세마글루티드 노출에 미치는 개별적인 영향을 보여준다. 총 1,669명의 시험대상자에서 얻은 14,027개의 검체가 인슐린 아이코덱에 대한 집단 PK 분석에 포함되었다. 총 1,367명의 시험대상자에서 얻은 10,246개의 검체가 세마글루티드에 대한 집단 PK 분석에 포함되었다. 기저치 특징에 관한 추가적인 세부 사항이 집단 PK 및 노출-반응 메타-분석 (M 5.3.3.5), 섹션 6.1 및 섹션 7.1에 제시되어 있다. 각 공변량의 영향은 관련 시험 범주와 참고 범주 간의 추정 비율 평균과 90% CI를 이용하여 제시되어 있고, 해당 공변량의 전체적인 영향은 PK 결과변수에 대한 동등성을 평가하는 데 일반적으로 사용되는 0.8 ~ 1.25 사이의 구간을 벗어나는 비율이 있는지의 여부로 평가된다. 0.80-1.25 구간을 벗어난 경우에만, 공변량이 임상적으로 관련 있는 것으로 고려된다.

그림 3-17 집단 PK 분석에 포함된 공변량 및 항정 상태에서의 용량-보정 인슐린 아이코덱 노출에 대한 이러한 공변량의 영향에 관한 포레스트 플롯



그림 3-18 집단 PK 분석에 포함된 공변량 및 항정 상태에서의 용량-보정 세마글루티드 노출에 대한 이러한 공변량의 영향에 관한 포레스트 플롯



6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	결과
3상	4591	다국가, 다기관, 무작위배정, 오픈라벨, 평행군, 목표 지향적	T2D 환자 FAS: 1,291명 (시험군: 646명, 대조군: 645명)	주 1회 투여 시험약 (IcoSema): 시작용량, 40U/0.114mg 대조약 (인슐린 아이코덱): 시작용량: 일일 기저 인슐린의 7배(A) + A의 50% 용량(첫 번째 투여 시) ※ 인슐린은 시작용량 이후 개별 용량 조절	• 1차 평가변수: 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c (%-point) 변화 - 시험군: -1.55(0.03)%, 대조군: -0.89(0.03)% - 군 간의 추정 차이: -0.66%[-0.79; -0.57]95%CI ☞ 베이스라인으로부터 HbA1c 변화에 대해 대조약과 비교한 시험약의 우월성 확증(P-값 <0.0001)
§ Efficacy: T2D 환자에서 혈당 감소					
3상	4592	다국가, 다기관, 무작위배정, 오픈라벨, 평행군, 목표 지향적/ 용량 증량	T2D 환자 FAS: 683명 (시험군: 342명, 대조군: 341명)	주 1회 투여 시험약 (IcoSema): 시작용량, 40U/0.114mg ※ 시작용량 이후 개별 용량 조절 대조약 (세마글루티드): 시작용량: 0.25mg, 0.5mg, 1mg(유지용량)	• 1차 평가변수: 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c (%-point) 변화 - 시험군: -1.35(0.04)%, 대조군: -0.90(0.04)% - 군 간의 추정 차이: -0.44%[-0.56; -0.33]95%CI ☞ 베이스라인으로부터 HbA1c 변화에 대해 대조약과 비교한 시험약의 우월성 확증(P-값 <0.0001)
§ Efficacy: T2D 환자에서 혈당 감소					
3상	4593	다국가, 다기관, 무작위배정, 오픈라벨, 평행군, 목표 지향적	T2D 환자 FAS: 679명 (시험군: 340명, 대조군: 339명)	주 1회 투여 시험약 (IcoSema): 시작용량, 40U/0.114mg 대조약 (인슐린 아스파트): 시작용량: 4 U, 1일 2-4회 투여 (인슐린 글라진): 1일 1회 투여, 허가된 용법에 따른 투여	• 1차 평가변수: 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c (%-point) 변화 - 시험군: -1.47(0.05)%, 대조군: -1.40(0.06)% - 군 간의 추정 차이: -0.06%[-0.22; 0.09]95%CI ☞ 베이스라인으로부터 HbA1c 변화에 대해 대조약과 비교한 시험약의 비열등성 확증(P-값 <0.0001)

				※ 인슐린은 시작용량 이후 개별 용량 조절	
§ Efficacy: T2D 환자에서 혈당 감소					

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **시험명 : [4591]** 매일 투여되는 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 두 치료군 모두에서 경구용 항당뇨병제를 병용하거나 병용하지 않고 주 1회 투여 IcoSema와 주 1회 투여 인슐린 아이코덱의 유효성과 안전성을 비교한 52주 시험. COMBINE 1

1) 임상시험설계

(1) 시험방법

- 주 1회 투여 IcoSema 치료의 유효성과 안전성을 활성 대조약과 비교했다. 두 가지 치료군 모두 OAD를 병용하거나 병용하지 않았다. 연구된 집단은 이전에 기저 인슐린을 투여 받은 T2D 시험대상자를 포함했다. 각 시험의 기간은 약 59주였고 다음으로 구성되었다:

- 최대 2주의 스크리닝 기간
- 52주의 치료 기간
- 5주의 추적 관찰 기간

각 시험 내에서, 적합한 모든 시험대상자가 IcoSema 또는 활성 대조약에 1:1로 무작위 배정되었다.

[투여]

- 시험약(IcoSEma): 전환 시작 용량, 40 U/0.114 mg
- 대조약(인슐린 아이코덱): 전환 시작 용량, 일일 기저 인슐린의 7배(A) + A의 50% 용량(첫 번째 투여 시에 한함)

※ 시험약 및 대조약은 각 주의 같은 요일에, 하루 중 아무 때나 주 1회 주사되었고 최소 4일의 주사 간격이 보장되는 한, 필요한 경우 주사 요일을 바꿀 수 있었다.

※ IcoSema 또는 인슐린 아이코덱 투여를 잊은 경우, 3일 이내라면 가능한 빨리 해당 용량을 투여해야 했다. 3일이 지난 경우, 시험대상자는 예정된 다음 투여일까지 기다려야 했다.

※ 인슐린 용량 적정: 3일 동안의 자가측정 공복혈당치에 근거하여 표 1-4에 따라 주 1회 조절되었다.

시험약의 1회 최대 투여 용량: 350 U/1 mg

표 1-4 IcoSema 및 기저 인슐린 용량 조절

Fasting SMPG			**IcoSema**	**Insulin icodec**	**Insulin glargine**
Value to use	mmol/L	mg/dL	dose steps	Units	Units
Lowest of the SMPG values	<4.4	<80	-10	-20	-3
Mean of the SMPG values	4.4-7.2	80-130	0	0	0
	>7.2	>130	+10	+20	+3

Abbreviation: SMPG = self-measured plasma glucose

[병용 허용 및 금지 약물]

- 무작위배정 시 설포닐우레아계, 글리니드계 및 DPP-4 억제제는 사용이 중단되었고 이외의 OAD는 전체 시험 동안 계속 유지되었다.
- 체중 또는 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예: 오르리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 전신 코르

티코스테로이드 치료) 사용은 허용되지 않았다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정기준

표 1-2 COMBINE 시험의 참여 기준

참여 기준	시험 4591	시험 4592	시험 4593
일체의 시험-관련 활동 전에 동의서를 득함	x	x	x
18 세 이상의 남성 또는 여성 [a]	x	x	x
스크리닝 전 ≥ 180 일에 제 2 형 당뇨병을 진단받음	x	x	x
HbA_{1c} 7.0-10.0% (53.0-85.8 mmol/mol) (양 끝값 포함)	x	x	x
스크리닝 전 ≥ 90 일 동안 OAD[c]를 병용하거나 병용하지 않고 1 일 1 회 또는 2 회 기저 인슐린 [b]으로 치료받음	x		x
인슐린 투여 경험이 없음 [d]		x	
스크리닝 전 ≥ 90 일 동안 OAD[c]를 병용하거나 병용하지 않고 1 일 1 회 또는 주 1 회 GLP-1 수용체 효능제 [e]로 치료받음		x	
체질량 지수(BMI) ≤ 40.0 kg/m^2	x	x	x
현재 실시간 연속 또는 플래시(flash) 혈당 모니터링을 사용하고 있지 않음	x	x	x

[a] 일본과 대만의 시험대상자는 동의서 서명 당시 20 세 이상이어야 했다. 다른 국가-별 요건은 임상시험 계획서를 참조한다.
[b] 20-80 단위/일 (중성 프로타민 하게돈 인슐린, 인슐린 데글루덱, 인슐린 디터머, 인슐린 글라진 100 단위/mL, 또는 인슐린 글라진 300 단위/mL).
[c] 메트포르민, 설포닐우레아, 메글리티니드(글리니드), DPP 4 억제제, 나트륨-포도당 공동-운송체 2 억제제, 알파 글루코시다제 억제제, 티아졸리딘디온, 또는 여기에 열거된 제품만을 포함하는 시판 경구용 복합제.
[d] 예외가 허용되었다: 스크리닝 전 최대 14 일의 단기간 동안 인슐린으로 치료받은 경우 및/또는 임신성 당뇨 때문에 이전에 인슐린으로 치료받은 경우.
[e] >1 mg 의 주 1 회 세마글루티드는 허용되지 않았다.
Abbreviations: GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = glycated haemoglobin; OAD = oral antidiabetic drug

(2) 주요 제외기준

표 1-3 COMBINE 시험의 제외 기준

시험 4591, 4592 및 4593 에 대한 제외 기준
무작위 배정된 치료나 관련 제품에 대한 과민성이 알려져 있거나 의심됨.
이전에 이 시험에 참여한 적이 있음. 시험 참여는 동의서 서명으로 정의된다.
임신 중이거나, 수유 중이거나, 임신할 계획이 있거나 매우 효과적인 피임법을 사용하고 있지 않은 가임 여성
스크리닝 전 90 일 이내에 다른 중재, 임상 시험에 참여한 경우
시험자의 의견에 따랐을 때 T2D 와 관련된 병태 외에 시험대상자의 안전이나 임상시험계획서 준수를 위태롭게 할 수 있는 장애가 있는 경우.
체중이나 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용 약물(예, 오를리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 전신성 코르티코스테로이드를 이용한 치료)을 시작할 예정이거나 이러한 약물이 변경될 예정인 경우 (연속 14 일 이상).
스크리닝일 전 90 일 이내에 당뇨병이나 비만 적응증에 대하여 참여 기준에 명시된 약물 이외의 의약품으로 치료받은 경우.
스크리닝 전 90 일 이내에 당뇨성 케톤산증 에피소드가 발생한 경우
다발 내분비 신생물 증후군 2 형 또는 갑상선 속질 암종에 대한 개인 병력 또는 직계 가족력이 있는 경우
췌장염(급성 또는 만성)이 있거나 스크리닝 전 180 일 이내에 이러한 병력이 있는 경우
다음 중 하나에라도 해당하는 경우: 스크리닝일 전 180 일 이내에 심근 경색, 뇌졸중이 발생했거나, 불안정 협심증이나 일과성 허혈 발작으로 인해 입원한 경우

스크리닝 시 뉴욕심장학회 IV 등급으로 분류되는 만성 심부전

관상동맥, 경동맥 또는 말초동맥 재혈관술이 예정되어 있는 경우

KDIGO 2012 에 의해 정의된 것처럼 스크리닝 시 추정 사구체 여과율 수치가 <30 ml/min/1.73 m^2 으로 측정된 신 기능 장애

스크리닝 시 알라닌 아미노기 전이효소 수치가 정상 상한치의 ≥2.5 배 또는 빌리루빈이 정상 상한치의 >1.5 배인 경우로 정의된 간기능 장애

스크리닝 시 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg 로 정의된 적절히 치료되지 않은 혈압이 있는 경우.

조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨성 망막병증 또는 황반 병증. 스크리닝 전 90 일 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 신생물(기저 또는 편평 세포 피부암, 제자리 자궁경부 암종, 또는 제자리 전립선암 제외)이 있거나 스크리닝 전 5 년 이내에 이러한 병력이 있는 경우

시험 4591 및 4593 에 대한 추가적인 제외 기준

시험자가 클라크(Clarke) 설문 문항 8 번에 따라 평가했을 때 저혈당증을 감지하지 못하는 것으로 알려짐

시험자가 판단했을 때 지난 1 년(12 개월) 이내에 재발성 중증 저혈당 에피소드가 있었음.

참고: 국가-별 요건은 임상시험 계획서를 참조한다.

Abbreviations: GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = glycated haemoglobin; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; T2D = type 2 diabetes mellitus

(3) 인구학적 통계

- 총 1291명의 시험대상자가 IcoSema(n=646) 또는 인슐린 아이코덱(n=645) 투여군에 무작위 배정되었다. 이 중, 61.9%가 남성이었고, 63.1%가 백인이었으며, 32.5%가 아시아인, 3.4%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 60.6세, HbA1c: 8.22%, FPG: 8.60 mmol/L (155.0 mg/dL), BMI: 29.9 kg/m^2, 당뇨병 유병기간: 15.3년.

- 총 644명(99.7%)의 시험대상자가 IcoSema에 노출되었고 644명(99.8%)의 시험대상자가 인슐린 아이코덱에 노출되었다. 치료를 중단하지 않고 52주차 방문을 완료한 시험대상자의 수는 IcoSema군에서 581명(89.9%), 인슐린 아이코덱군에서 600명(93.0%)이었다.

(4) 기저질환 특성

- 스크리닝 시점의 이전 기저인슐린 일일 용량

Table 4-5 Total daily basal insulin dose at screening - summary - full analysis set

	IcoSema	Ico
Number of participants	646	645
Daily Basal Insulin Dose at Screening (U)		
N	646	645
Mean (SD)	33.7 (14.7)	34.2 (15.2)
Median	30.0	30.0
Min ; Max	20 ; 80	20 ; 80
Daily Basal Insulin Dose at Screening (U/KG)		
N	646	645
Mean (SD)	0.41 (0.16)	0.41 (0.16)
Median	0.37	0.37
Min ; Max	0.16 ; 1.16	0.16 ; 1.01

N: Number of participants; SD: Standard deviation

- 스크리닝 시점의 당뇨 합병증

Table 4-6 Diabetes complications at screening - summary - full analysis set

	IcoSema			Ico			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of participants	646			645			1291		
All complications	266	(41.2)	450	258	(40.0)	430	524	(40.6)	880
Diabetic neuropathy	159	(24.6)	161	153	(23.7)	155	312	(24.2)	316
Diabetic retinopathy	130	(20.1)	229	127	(19.7)	217	257	(19.9)	446
Diabetic nephropathy	60	(9.3)	60	57	(8.8)	58	117	(9.1)	118

N: Number of participants; %: Percentage of participants; E: Number of events

- 스크리닝 시점의 OAD 사용 여부

8.1.7 Antidiabetic treatment at screening - summary - full analysis set

	IcoSema		Ico		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of participants	646		645		1291	
OAD	604	(93.5)	605	(93.8)	1209	(93.6)
Metformin	539	(83.4)	546	(84.7)	1085	(84.0)
SGLT2i	258	(39.9)	251	(38.9)	509	(39.4)
SU	163	(25.2)	148	(22.9)	311	(24.1)
DPP-4i	154	(23.8)	182	(28.2)	336	(26.0)
Alpha-glucosidase inhibitor	29	(4.5)	35	(5.4)	64	(5.0)
Thiazolidinediones	23	(3.6)	38	(5.9)	61	(4.7)
Glinides	13	(2.0)	12	(1.9)	25	(1.9)
Other antidiabetic drugs	1	(0.2)	0		1	(0.1)

3) 시험목적

(1) 일차 목적

- T2D 집단에서 주 1회 투여 IcoSema의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. 여기에는 다음을 위해 베이스라인으로부터 치료 종료 시까지의 HbA1c 변화를 비교하는 것이 포함되었다:

- 매일 투여되는 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 T2D 시험대상자에서 인슐린 아이코덱과 비교한 우월성 확증

(2) 이차 목적

- T2D 집단에서 주 1회 투여 IcoSema의 혈당 조절 및 안전성 지표를 대조약과 비교하는 것이다. 여기에는 아래 항목에 대하여 대조약과 비교한 주 1회 투여 IcoSema의 우월성 확증이 포함된다:

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중 변화
- 베이스라인으로부터 57주차까지 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드(2등급) 또는 중증 저혈당 에피소드(3등급)의 수

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- **일차 평가변수**

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c(%-point) 변화

- **확증적 이차 평가변수**

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중(kg) 변화
- 베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수

• **보조 이차 평가변수**

- 48 ~ 52주차의 TIR(70-180 mg/dL), TBR(<54 mg/dL), TAR(>180 mg/dL) (% of readings)

※ 연속혈당측정기로 TIR, TBR, TAR을 평가함. 연속혈당 측정값은 시험대상자와 시험자 모두에게 눈가림되었고 인슐린 용량 적정 및 저혈당 에피소드의 근거로 사용되지 않음

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 공복혈당 변화(mmol/L)
- 52 ~ 54주차의 주간 인슐린 사용량(U)

(2) 이차 안전성 평가변수

- 베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수

5) 표본크기

• **표본크기의 결정**

- 시험대상자 수는 일차 가설을 충족하기 위한 90% 이상의 검정력 및 확증적 이차 가설을 충족하기 위한 합리적인 한계 검정력 (90% 이상)을 가지도록 결정되었다. HbA1c -0.274%-포인트의 치료 차이를 확인할 수 있으려면 90% 검정력을 보장하기 위해 680 명의 시험대상자가 필요하다.

6) 통계적 방법

• **우월성**

- 다음과 같이 아이코세마가 우월하지 않다는 귀무가설을 우월성의 대립가설에 대해 검정한다:
  - H_0: $D \geq 0\%$ vs H_A: $D < 0\%$

    (D는 베이스라인 제0주(V2)부터 제52주(V54)까지 HbA1c 변화(%)에 대한 '아이코세마'-'인슐린 아이코덱'의 평균 치료 차이)

    D에 대한 양측 95% 신뢰구간의 상한이 0% 미만인 경우, 우월성이 확인된 것으로 간주

7) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수

• **베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c(%-point) 변화**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 HbA1c(SD)는 8.22(0.83)% 그리고 대조군의 평균 HbA1c는 8.22(0.84)%였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 HbA1c(SE) 변화는 -1.55(0.03)% 그리고 대조군의 추정 평균 HbA1c 변화는 -0.89(0.03)%였다. 일차 결과변수인 "베이스라인으로부터의 HbA1c 변화"에 대하여 인슐린 아이코덱과 비교한 IcoSema의 우월성이 확증되었다 (p-값 < 0.0001)(표 2-2).

표 2-2 시험 4591 – 주요 유효성 결과

	IcoSema FAS n=646	Insulin icodec FAS n=645	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] IcoSema vs insulin icodec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA1c (%)			
Estimated change from baseline	-1.55	-0.89	ETD: -0.66 [-0.76 ; -0.57][a]

[a] Superiority was confirmed for IcoSema

(2) 이차 유효성 평가변수

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 체중(kg) 변화(확증적)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 체중(SD)은 83.7(16.5)kg 그리고 대조군의 평균 체중은 85.3(17.6)kg였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 체중(SE) 변화는 -3.70(0.20)kg 그리고 대조군의 추정 평균 체중 변화는 1.89(0.20)kg였다. "베이스라인으로부터의 체중 변화"에 대하여 인슐린 아이코덱과 비교한 IcoSema의 우월성이 확증되었다 (p-값 < 0.0001)(표 2-2).

표 2-2 시험 4591 – 주요 유효성 결과

	IcoSema FAS n=646	Insulin icodec FAS n=645	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] IcoSema vs insulin icodec
CONFIRMATORY SECONDARY ENDPOINT			
Body weight (kg)			
Estimated change from baseline	-3.70	1.89	ETD: -5.59 [-6.14 ; -5.04][a]

[a] Superiority was confirmed for IcoSema

- **48~52주차의 TIR(70-180 mg/dL), TBR(<54 mg/dL), TAR(>180 mg/dL)(보조)**

- 48~52주차 동안 TIR은 시험군에서 75.9(16.1)% 그리고 대조군에서 61.9(18.1)%로 통계적으로 시험군에 유리했다 (p-값 < 0.0001).
- 48~52주차 동안 TBR은 시험군에서 0.27(0.55)% 그리고 대조군에서 0.33(0.82)%로 군 간 통계적인 차이가 없었다 (p-값 0.216).
- 48~52주차 동안 TAR은 시험군에서 23.2(16.3)% 그리고 대조군에서 36.7(18.7)%로 통계적으로 시험군에 유리했다 (p-값 < 0.0001).

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 공복혈당 변화(mmol/L)(보조)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 공복혈당(SD)은 8.64(2.83)mmol/L 그리고 대조군의 평균 공복혈당은 8.57(2.95)mmol/L였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 공복혈당(SE) 변화는 -1.67(0.09)mmol/L 그리고 대조군의 추정 평균 공복혈당 변화는 -1.54(0.09)mmol/L였다. "베이스라인으로부터의 공복혈당 변화"에 대하여 군 간 통계적인 차이는 없었다(p-값 0.2915).

- **52~54주차의 주간 인슐린 사용량(U)(보조)**

- 52~54주차 동안 주간 기저 인슐린 평균 사용량은 시험군에서 182 U 그리고 대조군에서 355 U으로 통계적으로 시험군에 유리했다 (p-값 < 0.0001).

8) 안전성 결과

- **베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수(특별관심 대상 AE 및 이차 안전성 평가변수)**

- 베이스라인으로부터 57주차까지 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수에 대한 군 간의 추정 치료 비율은 0.22[0.14; 0.6]95%CI이고 인슐린 아이코덱 치료 대비 IcoSema 치료의 우월성이 확증되었다(p-값 < 0.0001).

(1) 노출정도

- 노출은 치료-중 기간의 길이로 정의된다. 3a상 통합군에서의 노출에 주로 초점을 맞춘다. 통합군 및 개별 시험별 노출이 표 1-8에 제시되어 있다. 치료-중 관찰 기간에서 IcoSema에 대한 총 노출은 3a상 통합군에서 1369.43 PYE였다. 이는 대상 집단에서 IcoSema의 안전성 프로파일을 평가하기에 충분하고 허가 지침에 따른 노출 요건

을 충족하는 것으로 고려된다.

표 1-8 통합군 및 시험 별 노출 – 요약 - 안전성 분석 세트

	IcoSema		Comparator		Total	
	N	(PYE)	N	(PYE)	N	(PYE)
Phase 3a pool	1325	(1369.43)	1312	(1376.35)	2637	(2745.78)
4591	644	(660.95)	644	(677.11)	1288	(1338.05)
4592	341	(359.20)	340	(364.74)	681	(723.94)
4593	340	(349.28)	328	(334.51)	668	(683.79)

N: Number of participants; PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Comparator: Insulin icodec (4591), semaglutide 1.0 mg (4592) and insulin glargine + insulin aspart (4593). Phase 3a pool: 4591, 4592 and 4593.

(2) 이상사례

- 아래와 같이 AE가 보고되었다.
- IcoSema: 644명 중 501명(77.8%)에서 2,760건(417.58건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 472명(73.3%)에서 1,921건(283.71건/100 PYE)
- 아래와 같이 SAE가 보고되었다.
- IcoSema: 644명 중 59명(9.2%)에서 78건(11.80건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 69명(10.7%)에서 114건(16.84건/100 PYE)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례(시험대상자 중 ≥5%)

- IcoSema: 644명 중 355명(55.1%)에서 1,149건(173.84건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 258명(40.1%)에서 439건(64.83건/100 PYE)

(4) 강도별 이상사례

- 중증
- IcoSema: 644명 중 32명(5.0%)에서 46건(6.96건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 31명(4.8%)에서 52건(7.68건/100 PYE)
- 중등증
- IcoSema: 644명 중 260명(40.4%)에서 670건(101.37건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 214명(33.2%)에서 476건(70.30건/100 PYE)
- 경증
- IcoSema: 644명 중 426명(66.1%)에서 2,044건(309.25건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 416명(64.6%)에서 1,393건(205.73건/100 PYE)

(5) 사망

- IcoSema 투여군에서 2(0.3%)명 그리고 인슐린 아이코덱 투여군에서 3명(0.5%) 발생
- 5건의 사망례 모두 조사자에 의해 약물과의 인과성이 '가능성 적음'으로 판정됨

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- IcoSema: 644명 중 32명(5.0%)에서 50건(7.56건/100 PYE)

- 인슐린 아이코덱: 644명 중 12명(1.9%)에서 14건(2.07건/100 PYE)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

- 각종 위장관 장애(오심, 설사, 구토, 소화 불량, 변비) 그리고 감염 및 기생충 감염(COVID-19, 상기도 감염, 감기) 기관계 분류에서 5% 이상의 빈도로 이상사례가 발생했다(Table 5-5, Figure 5-10). 위장관 장애를 제외하고, 다른 SOC에 속한 AE는 비슷한 비율로 발생했다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

- 위장관 장애
- IcoSema: 644명 중 303명(47.0%)에서 1,033건(156.29건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 135명(21.0%)에서 225건(33.23건/100 PYE)
- 주사 부위 반응
- IcoSema: 644명 중 3명(0.5%)에서 3건(0.45건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 4명(0.6%)에서 4건(33.23건/100 PYE)
- 과민반응
- IcoSema: 644명 중 20명(3.1%)에서 21건(3.18건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 25명(3.9%)에서 29건(4.28건/100 PYE)
- 담낭 관련 장애
- IcoSema: 644명 중 4명(0.6%)에서 5건(0.76건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 6명(0.9%)에서 7건(1.03건/100 PYE)
- 당뇨성 망막병증
- IcoSema: 644명 중 60명(9.3%)에서 82건(12.04건/100 PYE)
- 인슐린 아이코덱: 644명 중 55명(8.5%)에서 72건(10.49건/100 PYE)

(8) 임상 실험실적 평가, 활력징후, 신체검사 소견 등

- 각 치료군에서 실험실 검사 수치, 활력징후 및 심전도 변화에서 임상적으로 의미 있는 경향은 관찰되지 않았다. 두 치료 그룹 간에 실험실 검사 수치와 활력징후에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

- **[4592] 시험명 :** GLP-1 수용체 효능제로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 두 치료군 모두에서 경구용 항당뇨병제를 병용하거나 병용하지 않은 주 1회 투여 IcoSema와 주 1회 투여 세마글루티드의 유효성과 안전성을 비교한 52주 시험. COMBINE 2

1) 임상시험설계

(1) 시험방법

- 주 1회 투여 IcoSema 치료의 유효성과 안전성을 활성 대조약과 비교했다. 두 가지 치료군 모두 OAD를 병용하거나 병용하지 않았다. 연구된 집단은 이전에 GLP-1 RA를 투여 받은 T2D 시험대상자를 포함했다.
  각 시험의 기간은 약 59주였고 다음으로 구성되었다:
- 최대 2주의 스크리닝 기간
- 52주의 치료 기간

- 5주의 추적 관찰 기간

• 각 시험 내에서, 적합한 모든 시험대상자가 IcoSema 또는 활성 대조약에 1:1로 무작위 배정되었다.

[투여]

• 시험약(IcoSEma): 전환 시작 용량, 40 U/0.114 mg 이후 개별 용량 적정

• 대조약(세마글루티드): 0.25 mg(4주) → 0.5 mg(4주) → 1 mg(유지)

※ 시험약 및 대조약은 각 주의 같은 요일에, 하루 중 아무 때나 주 1회 주사되었고 최소 4일의 주사 간격이 보장되는 한, 필요한 경우 주사 요일을 바꿀 수 있었다.

※ IcoSema 투여를 잊은 경우, 3일 이내라면 가능한 빨리 해당 용량을 투여해야 했다. 3일이 지난 경우, 시험대상자는 예정된 다음 투여일까지 기다려야 했다.

세마글루티드 투여를 잊은 경우, 5일 이내라면 가능한 빨리 해당 용량을 투여해야 했다. 5일이 지난 경우, 시험대상자는 예정된 다음 투여일까지 기다려야 했다.

※ 인슐린 용량 적정: 3일 동안의 자가측정 공복혈당치에 근거하여 표 1-4에 따라 주 1회 조절되었다.

시험약의 1회 최대 투여 용량: 350 U/1 mg

표 1-4 IcoSema 및 기저 인슐린 용량 조절

Fasting SMPG			**IcoSema**
Value to use	mmol/L	mg/dL	dose steps
Lowest of the SMPG values	<4.4	<80	-10
Mean of the SMPG values	4.4-7.2	80-130	0
	>7.2	>130	+10

Abbreviation: SMPG = self-measured plasma glucose

[병용 허용 및 금지 약물]

• 무작위배정 시 설포닐우레아계, 글리니드계 및 DPP-4 억제제는 사용이 중단되었고 이외의 OAD는 전체 시험 동안 계속 유지되었다.

• 체중 또는 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예: 오르리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 전신 코르티코스테로이드 치료) 사용은 허용되지 않았다.

(3) 인구학적 통계

• 총 683명의 시험대상자가 IcoSema(n=342) 또는 세마글루티드(n=341) 투여군에 무작위 배정되었다. 이 중, 58.1%가 남성이었고, 63.5%가 백인이었으며, 27.7%가 아시아인, 3.1%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 59.1세, HbA1c: 8.00%, FPG: 9.45 mmol/L (170.4 mg/dL), BMI: 31.11 kg/m^2, 당뇨병 유병기간: 12.6년.

• 총 341명(99.7%)의 시험대상자가 IcoSema에 노출되었고 340명(99.7%)의 시험대상자가 세마글루티드에 노출되었다. 치료를 중단하지 않고 52주차 방문을 완료한 시험대상자의 수는 IcoSema군에서 320명(93.6%) 세마글루티드군에서 328명(96.2%)이었다.

(4) 기저질환 특성

• 스크리닝 시점의 항-당뇨치료제 사용 여부

8.1.7 Antidiabetic treatment at screening - summary - full analysis set

	IcoSema		Sema 1.0 mg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of participants	342		341		683	
OAD	325	(95.0)	328	(96.2)	653	(95.6)
Metformin	298	(87.1)	305	(89.4)	603	(88.3)
SGLT2i	139	(40.6)	160	(46.9)	299	(43.8)
SU	99	(28.9)	96	(28.2)	195	(28.6)
Thiazolidinediones	22	(6.4)	19	(5.6)	41	(6.0)
Alpha-glucosidase inhibitor	21	(6.1)	10	(2.9)	31	(4.5)
DPP-4i	15	(4.4)	14	(4.1)	29	(4.2)
Glinides	13	(3.8)	19	(5.6)	32	(4.7)
GLP-1 RA	339	(99.1)	341	(100.0)	680	(99.6)
Semaglutide	147	(43.0)	173	(50.7)	320	(46.9)
Dulaglutide	137	(40.1)	112	(32.8)	249	(36.5)
Liraglutide	49	(14.3)	53	(15.5)	102	(14.9)
Exenatide	4	(1.2)	1	(0.3)	5	(0.7)
Polyethylene glycol loxenatide	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)

N: Number of participants; %: Percentage of participants; OAD: Oral antidiabetic drug; DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SGLT2i: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU: Sulfonylureas; GLP-1 RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

3) 시험목적

(1) 일차 목적

- T2D 집단에서 주 1회 투여 IcoSema의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. 여기에는 다음을 위해 베이스라인으로부터 치료 종료 시까지의 HbA1c 변화를 비교하는 것이 포함되었다:

- GLP-1 수용체 효능제로 적절히 조절되지 않는 T2D 시험대상자에서 세마글루티드와 비교한 우월성 확증

(2) 이차 목적

- T2D 집단에서 주 1회 투여 IcoSema의 혈당 조절 및 안전성 지표를 대조약과 비교하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- **일차 평가변수**

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c(%-point) 변화

- **보조 이차 평가변수**

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 공복혈당 변화(mmol/L)
- 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중(kg) 변화

(2) 이차 안전성 평가변수

- 베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수

5) 표본크기

- **표본크기의 결정**

- 시험대상자 수는 일차 가설을 충족하기 위한 90% 이상의 검정력을 가지도록 결정되었다. - 0.274%-포인트의 HbA1c 치료 차이를 확인할 수 있는 90% 검정력을 보장하기 위해 680명의 시험대상자가 필요하다.

6) 통계적 방법

- **우월성**

- 다음과 같이 아이코세마가 우월하지 않다는 귀무가설을 우월성의 대립가설에 대해 검정한다:
  - H_0: D ≥ 0% vs H_A: D < 0%

    (D는 베이스라인 제0주(V2)부터 제52주(V54)까지 HbA1c 변화(%)에 대한 '아이코세마'-'세마글루티드'의 평균 치료 차이)

    D에 대한 양측 95% 신뢰구간의 상한이 0% 미만인 경우, 우월성이 확인된 것으로 간주

7) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c(%-point) 변화**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 HbA1c(SD)는 8.07(0.76)% 그리고 대조군의 평균 HbA1c는 7.93(0.73)%였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 HbA1c(SE) 변화는 -1.35(0.04)% 그리고 대조군의 추정 평균 HbA1c 변화는 -0.90(0.04)%였다. 일차 결과변수인 "베이스라인으로부터의 HbA1c 변화"에 대하여 세마글루티와 비교한 IcoSema의 우월성이 확증되었다 (p-값 < 0.0001)(표 2-3).

표 2-3 시험 4592 – 주요 유효성 결과

	IcoSema FAS n=342	Semaglutide FAS n=341	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] IcoSema vs semaglutide
PRIMARY ENDPOINT			
HbA1c (%)			
Estimated change from baseline	-1.35	-0.90	ETD: -0.44 [-0.56 ; -0.33][a]

[a] Superiority was confirmed for IcoSema
[b] Statistically significant treatment difference in favour of IcoSema
[c] Statistically significant treatment difference in favour of semaglutide
Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; HbA_{1c} = glycated haemoglobin; n = number of subjects

(2) 이차 유효성 평가변수

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 공복혈당 변화(보조)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 공복혈당(SD)은 9.56(2.71)mmol/L 그리고 대조군의 평균 공복혈당은 9.35(2.66)mmol/L였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 공복혈당(SE) 변화는 -2.48(0.11)mmol/L 그리고 대조군의 추정 평균 공복혈당 변화는 -1.43(0.11)mmol/L였다. 베이스라인으로부터 52주차까지 공복혈당 변화의 군 간 차이는 -1.05 mmol/L([-1.36; -0.75]95% CI) 이었다.

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 체중(kg) 변화(보조)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 체중(SD)은 87.58(18.20)kg 그리고 대조군의 평균 체중은 90.82(17.74)kg였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 체중(SE) 변화는 0.84(0.25)kg 그리고 대조군의 추정 평균 체중 변화는 -3.70(0.20)kg였다. 베이스라인으로부터 52주차까지 체중 변화의 군 간 차이는 4.54 kg([3.84; 5.23]95% CI)이었다.

8) 안전성 결과

- **베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수(특별관심 대상 AE 및 이차 안전성 평가변수)**

- 베이스라인으로부터 57주차까지 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수에 대한 군 간의 추정 치료 비율

은 1.20[0.53; 2.69]95%CI이고 군 간의 통계적인 차이는 없었다(p-값 0.6646).

(1) 노출정도

- 노출은 치료-중 기간의 길이로 정의된다. 3a상 통합군에서의 노출에 주로 초점을 맞춘다. 통합군 및 개별 시험 별 노출이 표 1-8에 제시되어 있다. 치료-중 관찰 기간에서 IcoSema에 대한 총 노출은 3a상 통합군에서 1369.43 PYE였다. 이는 대상 집단에서 IcoSema의 안전성 프로파일을 평가하기에 충분하고 허가 지침에 따른 노출 요건을 충족하는 것으로 고려된다.

표 1-8 통합군 및 시험 별 노출 – 요약 - 안전성 분석 세트

	IcoSema		Comparator		Total	
	N	(PYE)	N	(PYE)	N	(PYE)
Phase 3a pool	1325	(1369.43)	1312	(1376.35)	2637	(2745.78)
4591	644	(660.95)	644	(677.11)	1288	(1338.05)
4592	341	(359.20)	340	(364.74)	681	(723.94)
4593	340	(349.28)	328	(334.51)	668	(683.79)

N: Number of participants; PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Comparator: Insulin icodec (4591), semaglutide 1.0 mg (4592) and insulin glargine + insulin aspart (4593). Phase 3a pool: 4591, 4592 and 4593.

(2) 이상사례

- 아래와 같이 AE가 보고되었다.
  - IcoSema: 341명 중 270명(79.2%)에서 1,147건(319.32건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 252명(74.1%)에서 1,185건(324.89건/100 PYE)
- 아래와 같이 SAE가 보고되었다.
  - IcoSema: 341명 중 38명(11.1%)에서 47건(13.08건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 21명(6.2%)에서 34건(9.32건/100 PYE)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례(시험대상자 중 ≥5%)

- IcoSema: 341명 중 164명(48.1%)에서 333건(92.71건/100 PYE)
- 세마글루티드: 340명 중 159명(46.8%)에서 380건(104.18건/100 PYE)

(4) 강도별 이상사례

- 중증
  - IcoSema: 341명 중 14명(4.1%)에서 16건(4.45건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 11명(3.2%)에서 14건(3.84건/100 PYE)
- 중등증
  - IcoSema: 341명 중 95명(27.9%)에서 219건(60.97건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 92명(27.1%)에서 250건(68.54건/100 PYE)
- 경증
  - IcoSema: 341명 중 253명(74.2%)에서 912건(253.90건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 240명(70.6%)에서 921건(252.51건/100 PYE)

(5) 사망

- IcoSema 투여군에서만 2명(0.6%) 발생

- 2건의 사망례 모두 조사자에 의해 약물과의 인과성이 '가능성 적음'으로 판정됨

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- IcoSema: 341명 중 8명(2.3%)에서 8건(2.23건/100 PYE)
- 세마글루티드: 340명 중 9명(2.6%)에서 17건(4.46건/100 PYE)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

- 각종 위장관 장애(오심, 설사, 구토, 소화 불량, 변비) 그리고 감염 및 기생충 감염(COVID-19, 상기도 감염, 감기) 기관계 분류에서 5% 이상의 빈도로 이상사례가 발생했다(Table 5-4, Figure 2-3). 대조군에 비해 시험군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 대사 및 영양장애 그리고 각종 신경계 장애 AE를 보고했다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

- 위장관 장애
  - IcoSema: 341명 중 107명(31.4%)에서 241건(37.09건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 117명(34.4%)에서 323건(88.56건/100 PYE)
- 주사 부위 반응
  - IcoSema: 341명 중 5명(1.5%)에서 14건(3.90건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 4명(1.2%)에서 4건(1.10건/100 PYE)
- 과민반응
  - IcoSema: 341명 중 15명(4.4%)에서 17건(4.73건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 22명(6.5%)에서 24건(6.58건/100 PYE)
- 담낭 관련 장애
  - IcoSema: 341명 중 2명(0.6%)에서 3건(0.84건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 3명(0.9%)에서 3건(0.82건/100 PYE)
- 급성 췌장염
  - IcoSema: 341명 중 1명(0.3%)에서 2건(0.56건/100 PYE)(1건은 중대한 사례였음)
  - 세마글루티드: 340명 중 0명
- 당뇨성 망막병증
  - IcoSema: 341명 중 26명(7.6%)에서 29건(7.90건/100 PYE)
  - 세마글루티드: 340명 중 25명(7.4%)에서 35건(9.44건/100 PYE)

(8) 임상 실험실적 평가, 활력징후, 신체검사 소견 등

- 각 치료군에서 실험실 검사 수치, 활력징후 및 심전도 변화에서 임상적으로 의미 있는 경향은 관찰되지 않았다. 두 치료 그룹 간에 실험실 검사 수치와 활력징후에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

- **[4593]** 매일 투여되는 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 두 치료군 모두에서 경구용 항당뇨병제를 병용하거나 병용하지 않은 주 1회 투여 IcoSema와 인슐린 아스파트와 병용하여 매일 투여되는 인슐린 글라진 100 units/mL의 유효성과 안전성을 비교한 52주 시험. COMBINE 3

1) 임상시험설계

(1) 시험방법

- 주 1회 투여 IcoSema 치료의 유효성과 안전성을 활성 대조약과 비교했다. 두 가지 치료군 모두 OAD를 병용하거나 병용하지 않았다. 연구된 집단은 이전에 기저 인슐린을 투여 받은 T2D 시험대상자를 포함했다. 각 시험의 기간은 약 59주였고 다음으로 구성되었다:

- 최대 2주의 스크리닝 기간
- 52주의 치료 기간
- 5주의 추적 관찰 기간

각 시험 내에서, 적합한 모든 시험대상자가 IcoSema 또는 활성 대조약에 1:1로 무작위 배정되었다.

[투여]

- 시험약(IcoSEma): 전환 시작 용량, 40 U/0.114 mg
- 대조약(인슐린 글라진 + 인슐린 아스파트): 임상시험 승인 국가의 현지 라벨에 따라 전환

※ IcoSema 투여를 잊은 경우, 3일 이내라면 가능한 빨리 해당 용량을 투여해야 했다. 3일이 지난 경우, 시험대상자는 예정된 다음 투여일까지 기다려야 했다.

※ 기저 인슐린 용량 적정: 3일 동안의 자가측정 공복혈당치에 근거하여 표 1-4에 따라 주 1회 조절되었다.

시험약의 1회 최대 투여 용량: 350 U/1 mg

표 1-4 IcoSema 및 기저 인슐린 용량 조절

Fasting SMPG			**IcoSema**	**Insulin glargine**
Value to use	mmol/L	mg/dL	dose steps	Units
Lowest of the SMPG values	<4.4	<80	-10	-3
Mean of the SMPG values	4.4-7.2	80-130	0	0
	>7.2	>130	+10	+3

Abbreviation: SMPG = self-measured plasma glucose

※ 볼루스 인슐린 용량 적정: 무작위배정 후 첫 8주 동안은 안전성 이슈에 의한 용량 조절만 허용되었고 그 이후로는 3일 동안의 자가측정 공복혈당치에 근거하여 Table 10-6에 따라 주 2회(3-4 간격) 조절되었다.

Table 10-6 Insulin aspart adjustment

Target pre-prandial and bedtime SMPG		**Rule**	**Dose adjustment**
mmol/L	mg/dL		Units
4.4-7.2	80-130	≥1 SMPG below target	-1
		No SMPG below target 0-1 SMPG above target	0
		No SMPG below target ≥2 SMPGs above target	+1

[병용 허용 및 금지 약물]

- 무작위배정 시 설포닐우레아계, 글리니드계 및 DPP-4 억제제는 사용이 중단되었고 이외의 OAD는 전체 시험 동

안 계속 유지되었다.

- 체중 또는 포도당 대사에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예: 오르리스타트, 갑상선 호르몬, 또는 전신 코르티코스테로이드 치료) 사용은 허용되지 않았다.

(3) 인구학적 통계

- 총 679명의 시험대상자가 IcoSema(n=340) 또는 기저-식사 인슐린(n=339) 투여군에 무작위 배정되었다. 이 중, 58.8%가 남성이었고, 53.5%가 백인이었으며, 38.7%가 아시아인, 5.2%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 이들의 평균 베이스라인 특징은 다음과 같았다; 연령: 59.6세, HbA1c: 8.30%, FPG: 8.68 mmol/L (156.4 mg/dL), BMI: 30.39 kg/m^2, 당뇨병 유병기간: 14.4년.
- 총 340명(100%)의 시험대상자가 IcoSema에 노출되었고 328명(96.8%)의 시험대상자가 기저-식사 인슐린에 노출되었다. 치료를 중단하지 않고 52주차 방문을 완료한 시험대상자의 수는 IcoSema군에서 312명(91.8%), 기저-식사 인슐린군에서 291명(85.8%)이었다.

(4) 기저질환 특성

- 스크리닝 시점의 이전 기저인슐린 일일 용량

Table 4-5 Total daily basal insulin dose at screening - summary - full analysis set

	IcoSema	IGlar+IAsp
Number of participants	340	339
Daily Basal Insulin Dose at Screening (U)		
N	340	339
Mean (SD)	33.6 (14.8)	33.7 (15.7)
Median	28.0	28.0
Min ; Max	20 ; 80	20 ; 80
Daily Basal Insulin Dose at Screening (U/KG)		
N	340	339
Mean (SD)	0.40 (0.17)	0.40 (0.17)
Median	0.35	0.35
Min ; Max	0.16 ; 1.13	0.18 ; 1.15

N: Number of participants; SD: Standard deviation

- 스크리닝 시점의 당뇨 합병증

Table 4-6 Diabetes complications at screening - summary - full analysis set

	IcoSema			IGlar+IAsp			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of participants	340			339			679		
All complications	120	(35.3)	178	124	(36.6)	207	244	(35.9)	385
Diabetic neuropathy	69	(20.3)	72	65	(19.2)	65	134	(19.7)	137
Diabetic nephropathy	40	(11.8)	40	50	(14.7)	50	90	(13.3)	90
Diabetic retinopathy	38	(11.2)	66	52	(15.3)	92	90	(13.3)	158

N: Number of participants; %: Percentage of participants; E: Number of events

- 스크리닝 시점의 항당뇨병 치료제 사용 여부

8.1.7 Antidiabetic treatment at screening - summary - full analysis set

	IcoSema		IGlar+IAsp		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of participants	340		339		679	
OAD	320	(94.1)	327	(96.5)	647	(95.3)
Metformin	287	(84.4)	296	(87.3)	583	(85.9)
SGLT2i	138	(40.6)	117	(34.5)	255	(37.6)
SU	132	(38.8)	144	(42.5)	276	(40.6)
DPP-4i	100	(29.4)	102	(30.1)	202	(29.7)
Alpha-glucosidase inhibitor	17	(5.0)	14	(4.1)	31	(4.6)
Thiazolidinediones	15	(4.4)	18	(5.3)	33	(4.9)
Glinides	6	(1.8)	12	(3.5)	18	(2.7)
Other antidiabetic drugs	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Basal insulin	339	(99.7)	337	(99.4)	676	(99.6)
QD	302	(88.8)	314	(92.6)	616	(90.7)
Insulin glargine U100	142	(41.8)	142	(41.9)	284	(41.8)
Insulin glargine U300	53	(15.6)	62	(18.3)	115	(16.9)
Insulin degludec	46	(13.5)	54	(15.9)	100	(14.7)
Insulin human injection, isophane	41	(12.1)	39	(11.5)	80	(11.8)
Insulin detemir	18	(5.3)	17	(5.0)	35	(5.2)
Insulin glargine	2	(0.6)	0		2	(0.3)
BID	23	(6.8)	15	(4.4)	38	(5.6)
Insulin glargine U100	10	(2.9)	7	(2.1)	17	(2.5)
Insulin human injection, isophane	7	(2.1)	3	(0.9)	10	(1.5)
Insulin detemir	4	(1.2)	3	(0.9)	7	(1.0)
Insulin glargine U300	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)
OTHER	13	(3.8)	8	(2.4)	21	(3.1)
Insulin human injection, isophane	12	(3.5)	7	(2.1)	19	(2.8)
Insulin glargine U300	1	(0.3)	0		1	(0.1)
Insulin glargine U100	0		1	(0.3)	1	(0.1)
ONCE	1	(0.3)	0		1	(0.1)
Insulin degludec	1	(0.3)	0		1	(0.1)
Bolus insulin	0		1	(0.3)	1	(0.1)
BID	0		1	(0.3)	1	(0.1)
Insulin human	0		1	(0.3)	1	(0.1)

N: Number of participants; %: Percentage of participants; OAD: Oral antidiabetic drug; DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SGLT2i: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU: Sulfonylureas; BID: Twice daily; QD: Once daily

3) 시험목적

(1) 일차 목적

- T2D 집단에서 주 1회 투여 IcoSema의 혈당 조절에 대한 효과를 입증하는 것이었다. 여기에는 다음을 위해 베이스라인으로부터 치료 종료 시까지의 HbA1c 변화를 비교하는 것이 포함되었다:

- 매일 투여되는 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 T2D 시험대상자에서 0.3%의 비열등성 한계를 이용하여 인슐린 아스파트와 병용하여 매일 투여되는 인슐린 글라진과 비교한 비-열등성 확증

(2) 이차 목적

- T2D 집단에서 주 1회 투여 IcoSema의 혈당 조절 및 안전성 지표를 대조약과 비교하는 것이다. 여기에는 아래 항목에 대하여 대조약과 비교한 주 1회 투여 IcoSema의 우월성 확증이 포함된다:

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중 변화
- 50주차부터 52주차까지의 총 주간 인슐린 용량
- 베이스라인으로부터 57주차까지 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드(2등급) 또는 중증 저혈당 에피소드(3등급)의 수

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- **일차 평가변수**

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c(%-point) 변화

• **확증적 이차 평가변수**

- 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중(kg) 변화
- 베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수
- 52 ~ 54주차의 주간 인슐린 사용량(U)

• **보조 이차 평가변수**

- 48 ~ 52주차의 TIR(70-180 mg/dL), TBR(<54 mg/dL), TAR(>180 mg/dL) (% of readings)

  ※ 연속혈당측정기로 TIR, TBR, TAR을 평가함. 연속혈당 측정값은 시험대상자와 시험자 모두에게 눈가림되었고 인슐린 용량 적정 및 저혈당 에피소드의 근거로 사용되지 않음
- 베이스라인으로부터 52주차까지의 공복혈당 변화(mmol/L)
- 베이스라인으로부터 52주차까지의 치료 만족도(DTSQs)

(2) 이차 안전성 평가변수

- 베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수

5) 표본크기

• **표본크기의 결정**

- 시험대상자 수는 일차 가설을 충족하기 위한 84%의 검정력 및 확증적 이차 가설을 충족하기 위한 합리적인 한계 검정력 (90% 이상)을 가지도록 결정되었다. HbA1c 0.3%-포인트 치료 차이의 비열등성을 확인할 수 있는 84% 검정력을 보장하기 위해 680명의 시험대상자가 필요하다.

6) 통계적 방법

• **비열등성**

- 다음과 같이 기저-볼루스 인슐린 대비 아이코세마의 0.3%-포인트 치료 차이의 비열등성을 검정한다:
  - H_0: $D \geq 0.3\%$ vs H_A: $D < 0.3\%$

    (D는 베이스라인 제0주(V2)부터 제52주(V54)까지 HbA1c 변화(%)에 대한 '아이코세마'-'기저-볼루스 인슐린'의 평균 치료 차이)

    D에 대한 양측 95% 신뢰구간의 상한이 0.3% 미만인 경우, 비열등성이 확인된 것으로 간주

7) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수

• **베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c(%-point) 변화**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 HbA1c(SD)는 8.30(0.81)% 그리고 대조군의 평균 HbA1c는 8.29(0.83)%였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 HbA1c(SE) 변화는 -1.47(0.05)% 그리고 대조군의 추정 평균 HbA1c 변화는 -1.40(0.06)%였다. 일차 결과변수인 "베이스라인으로부터의 HbA1c 변화"에 대하여 기저-볼루스 인슐린과 비교한 IcoSema의 비열등성이 확증되었다 (p-값 < 0.0001)(표 2-4).

표 2-4 시험 4593 – 주요 유효성 결과

	IcoSema FAS n=340	IGlar+IAsp FAS n=339	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] IcoSema vs IGlar/IAsp
PRIMARY ENDPOINT			
HbA1c (%)			
Estimated change from baseline	-1.47	-1.40	ETD: -0.06 [-0.22 ; 0.09]

(2) 이차 유효성 평가변수

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 체중(kg) 변화(확증적)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 체중(SD)은 85.32(18.35)kg 그리고 대조군의 평균 체중은 86.22 (17.22)kg였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 체중(SE) 변화는 -3.56 (0.29)kg 그리고 대조군의 추정 평균 체중 변화는 3.16(0.32)kg였다. "베이스라인으로부터의 체중 변화"에 대하여 기저-볼루스 인슐린과 비교한 IcoSema의 우월성이 확증되었다 (p-값 < 0.0001).

- **52~54주차의 주간 인슐린 사용량(U)(확증적)**

- 52~54주차 동안 주간 기저 인슐린 평균 사용량은 시험군에서 190.5(91.0) U 그리고 대조군에서 507.4(298.5) U으로 통계적으로 시험군에 유리했다 (p-값 < 0.0001)(표 2-4). "52~54주차의 주간 인슐린 사용량"에 대하여 기저-볼루스 인슐린과 비교한 IcoSema의 우월성이 확증되었다.

- **48~52주차의 TIR(70-180 mg/dL), TBR(<54 mg/dL), TAR(>180 mg/dL)(보조)**

- 48~52주차 동안 TIR은 시험군에서 68.93(20.87)% 그리고 대조군에서 66.32(17.99)%로 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p-값 0.1892).

- 48~52주차 동안 TBR은 시험군에서 0.20(0.45)% 그리고 대조군에서 0.48(0.85)%로 통계적으로 시험군에 유리했다 (p-값 <0.0001).

- 48~52주차 동안 TAR은 시험군에서 30.32(21.22)% 그리고 대조군에서 31.88(19.00)%로 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p-값 0.9713).

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 공복혈당 변화(mmol/L)(보조)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 공복혈당(SD)은 8.42(2.54)mmol/L 그리고 대조군의 평균 공복혈당은 8.94(3.08)mmol/L였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 공복혈당(SE) 변화는 -1.56(0.13)mmol/L 그리고 대조군의 추정 평균 공복혈당 변화는 -1.61(0.13)mmol/L였다. "베이스라인으로부터의 공복혈당 변화"에 대하여 군 간 통계적인 차이는 없었다(p-값 0.7941).

- **베이스라인으로부터 52주차까지의 치료 만족도(DTSQs)**

- 베이스라인에서 시험군의 평균 항당뇨병 치료 만족도(SD)는 27.16(6.65)점 그리고 대조군의 평균 치료 만족도는 26.51(6.64)점이였다. 베이스라인 대비 치료 52주차 시점에서 시험군의 추정 평균 치료 만족도(SE) 변화는 4.42(0.36)점 그리고 대조군의 추정 평균 치료 만족도 변화는 1.42(0.38)점이였다. "베이스라인으로부터의 52주차까지의 치료 만족도 변화"에 대하여 통계적으로 시험군에 유리했다(p-값 <0.0001)(표 2-4).

8) 안전성 결과

- **베이스라인으로부터 57주차까지의 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수(특별관심 대상 AE 및 이차 안전성 평가변수)**

- 베이스라인으로부터 57주차까지 2등급 또는 3등급의 저혈당증 에피소드 발생 수에 대한 군 간의 추정 치료 비율은 0.12[0.08; 0.17]95%CI이고 기저-식사 인슐린 치료 대비 IcoSema 치료의 우월성이 확증되었다(p-값

<0.0001)(Table 5-3).

(1) 노출정도

- 노출은 치료-중 기간의 길이로 정의된다. 3a상 통합군에서의 노출에 주로 초점을 맞춘다. 통합군 및 개별 시험 별 노출이 표 1-8에 제시되어 있다. 치료-중 관찰 기간에서 IcoSema에 대한 총 노출은 3a상 통합군에서 1369.43 PYE였다. 이는 대상 집단에서 IcoSema의 안전성 프로파일을 평가하기에 충분하고 허가 지침에 따른 노출 요건을 충족하는 것으로 고려된다.

표 1-8 통합군 및 시험 별 노출 – 요약 - 안전성 분석 세트

	IcoSema		Comparator		Total	
	N	(PYE)	N	(PYE)	N	(PYE)
Phase 3a pool	1325	(1369.43)	1312	(1376.35)	2637	(2745.78)
4591	644	(660.95)	644	(677.11)	1288	(1338.05)
4592	341	(359.20)	340	(364.74)	681	(723.94)
4593	340	(349.28)	328	(334.51)	668	(683.79)

N: Number of participants; PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Comparator: Insulin icodec (4591), semaglutide 1.0 mg (4592) and insulin glargine + insulin aspart (4593). Phase 3a pool: 4591, 4592 and 4593.

(2) 이상사례

- 아래와 같이 AE가 보고되었다.
- IcoSema: 340명 중 264명(77.6%)에서 1,231건(352.44건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 222명(67.7%)에서 865건(258.59건/100 PYE)
- 아래와 같이 SAE가 보고되었다.
- IcoSema: 340명 중 43명(12.6%)에서 73건(20.90건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 30명(9.1%)에서 52건(15.55건/100 PYE)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례(시험대상자 중 ≥5%)

- IcoSema: 340명 중 169명(49.7%)에서 488건(139.71건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 97명(29.6%)에서 165건(49.33건/100 PYE)

(4) 강도별 이상사례

- 중증
- IcoSema: 340명 중 21명(6.2%)에서 40건(11.45건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 11명(3.4%)에서 21건(6.28건/100 PYE)
- 중등증
- IcoSema: 340명 중 126명(37.1%)에서 388건(111.08건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 95명(29.0%)에서 235건(70.25건/100 PYE)
- 경증
- IcoSema: 340명 중 230명(67.6%)에서 803건(229.90건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 187명(57.0%)에서 609건(182.06건/100 PYE)

(5) 사망

- IcoSema 투여군에서 1(0.3%)명 그리고 기저-볼루스 인슐린 투여군에서 2명(0.6%) 발생

- 3건의 사망례 모두 조사자에 의해 약물과의 인과성이 '가능성 적음'으로 판정됨

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- IcoSema: 340명 중 15명(4.4%)에서 26건(7.44건/100 PYE)
- 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 8명(2.4%)에서 10건(2.99건/100 PYE)

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

- 각종 위장관 장애(오심, 설사, 구토) 그리고 감염 및 기생충 감염(COVID-19, 상기도 감염, 감기) 기관계 분류에서 5% 이상의 빈도로 이상사례가 발생했다(Table 5-5, Figure 5-11). 위장관 장애를 제외하고, 다른 SOC에 속한 AE는 비슷한 비율로 발생했다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

- 위장관 장애
  - IcoSema: 340명 중 148명(43.5%)에서 443건(126.83건/100 PYE)
  - 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 60명(18.3%)에서 91건(27.20건/100 PYE)
- 주사 부위 반응
  - IcoSema: 340명 중 2명(0.6%)에서 2건(0.57건/100 PYE)
  - 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 3명(0.9%)에서 4건(1.20건/100 PYE)
- 과민반응
  - IcoSema: 340명 중 17명(5.0%)에서 18건(5.15건/100 PYE)
  - 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 20명(6.1%)에서 25건(7.47건/100 PYE)
- 담낭 관련 장애
  - IcoSema: 340명 중 4명(1.2%)에서 4건(1.15건/100 PYE)
  - 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 3명(0.9%)에서 3건(0.90건/100 PYE)
- 당뇨성 망막병증
  - IcoSema: 340명 중 37명(10.9%)에서 46건(12.78건/100 PYE)
  - 기저-볼루스 인슐린: 328명 중 26명(7.9%)에서 42건(12.32건/100 PYE)

(8) 임상 실험실적 평가, 활력징후, 신체검사 소견 등

- 각 치료군에서 실험실 검사 수치, 활력징후 및 심전도 변화에서 임상적으로 의미 있는 경향은 관찰되지 않았다. 두 치료 그룹 간에 실험실 검사 수치와 활력징후에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

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

[용량 설정 근거]

- **이전에 기저 인슐린 또는 GLP-1 RA를 투여 받던 시험대상자들에 대한 시작 용량**

- IcoSema를 175 DS (175 U 인슐린 아이코덱/0.5 mg 세마글루티드에 해당)를 투여한 시험 4359에서, 시험대상자들은 IcoSema 투여 시 0.5 mg 세마글루티드를 단독 투여 받은 경우보다 더 많은 GI AE를 경험했다. 따라서, 세마글루티드의 피크 프로파일과 관련 GI AE를 보완하기 위해서, 3a상 COMBINE 프로그램에서는 IcoSema 투여 시 GI AE의 수가 높을 가능성을 완화하기 위해 40 DS (40 U 인슐린 아이코덱/0.114 mg 세마글루티드에 해당)라는 더 낮은 시작 용량을 이용하는 적정 계획이 선정되었다. 이러한 투여 전략은 IcoSema 40 DS 단회 주사를 상응하는 용량의 단일 구성성분을 단회 투여한 경우와 비교한 PK 시험 4710에 의해 뒷받침된다. 시험 4710에서, GI AE 프로파일은 IcoSema와 세마글루티드 간에 비슷했고, 사례의 수는 시험 4359보다 더 낮았다. 또한, 40 DS (0.114 mg 세마글루티드)라는 IcoSema 시작 용량은 세마글루티드를 단독 투여하는 경우 세마글루티드 s.c.에 대하여 허가된 시작 용량 (0.25 mg)의 절반에 해당한다. 40 DS라는 IcoSema 시작 용량은 IcoSema 투여 시 오심을 경험하는 시험대상자의 수가 세마글루티드 s.c. 투여 시 관찰된 것과 비슷하거나 더 적도록 할 것으로 예상되었고 IcoSema를 시작하는 시험대상자에게 효과적인 혈당 조절을 제공할 것으로 예상된다.

- **적정 알고리즘**

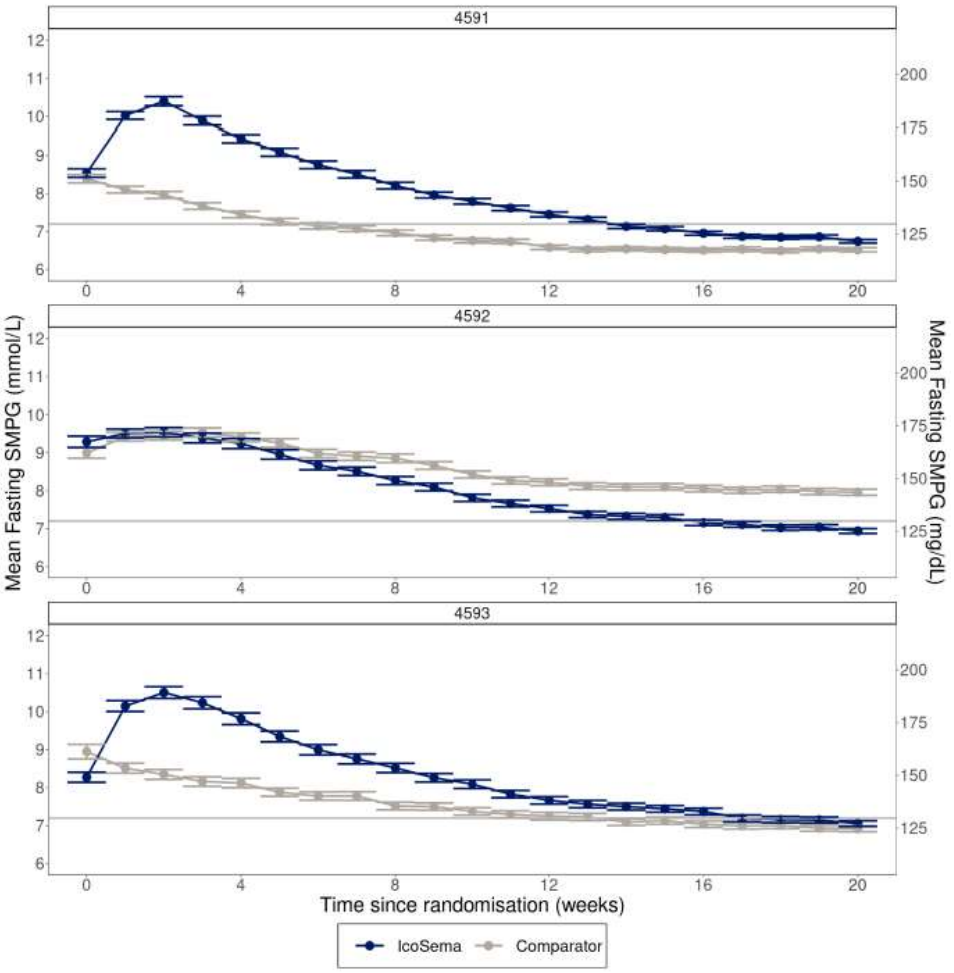
- COMBINE 시험에서는 4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)의 목표치를 이용하여 공복 SMPG에 근거하여 주 1회 ±10 DS (10 U 인슐린 아이코덱/0.029 mg 세마글루티드에 해당)씩 용량을 조절했다. SMPG는 적정 전 2일 동안과 진료 당일에 측정되었다. 일주일에 ±10 DS씩 용량을 조절하는 것은 시험 4359에서 관찰된 사항에 근거했으며 IcoSema로 투여한 경우 세마글루티드의 최대 농도가 더 높은 것을 보완하도록 계획되었다. 이는 IcoSema와 세마글루티드 간에 비슷한 GI 내약성을 제공하는 것으로 고려된다.
- 최대 용량인 350 DS는 350단위 인슐린 아이코덱 및 1 mg 세마글루티드에해당하며, 이는 (3a상 COMBINE 임상시험 계획서가 개발될 당시) T2D 치료용 세마글루티드 s.c.에 대하여 허가된 최대 용량이었다. IcoSema의 최대 용량과 비율은 임상 결과 및 인슐린 데글루덱/리라글루티드(줄토피®)라는 1일 1회 투여 고정 비율 복합제에 관한 지식에 근거했다.

[3a상 임상시험에서 용량-반응 분석]

- **시작 용량 및 치료 초기 동안의 전반적인 혈당 프로파일(처음 20주 동안 평가)**

- 시험 4592에서, GLP-1 RA에서 IcoSema나 세마글루티드로 전환한 것은 초기에 공복 SMPG가 약간 상승(0.5 mmol/L; 9 mg/dL 미만)한 것이 관찰되었다. 두 치료군 모두에서 4주 후에 SMPG가 베이스라인으로 회복되었으나, IcoSema가 HbA1c 면에서 유의하게 더 큰 장기적인 혈당 조절을 제공했다(그림 4-1).
- 시험 4591 및 4593에서, 시험대상자들을 기저 인슐린에서 IcoSema 시작 용량 40 DS로 전환한 경우 평균 공복 SMPG 수치가 1.9-2.2 mmol/L (32-42 mg/dL)로 일시적으로 상승한 것과 관련이 있었다. SMPG는 2주 후 감소하기 시작했고 7-9주 후 베이스라인 수치로 회복되었다 (그림 4-1). IcoSema는 치료 종료 시 장기 HbA1c 및 SMPG 수치 면에서 인슐린 아이코덱에 비해 더 큰 혈당 조절을 제공했고, 기저-식사 인슐린에 비해서는 비슷한 효과를 제공했다.
- 모든 COMBINE 시험에 대하여, IcoSema군은 14-17주 후에 공복 혈당 목표인 4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)에 도달했다(그림 4-1).

그림 4-1 0 주차부터 20 주차까지 치료 주차 별로 일주일 전체 동안의 평균 공복 자가-측정 혈당 – 평균 플롯 - 시험 -중 - 전체 분석 세트

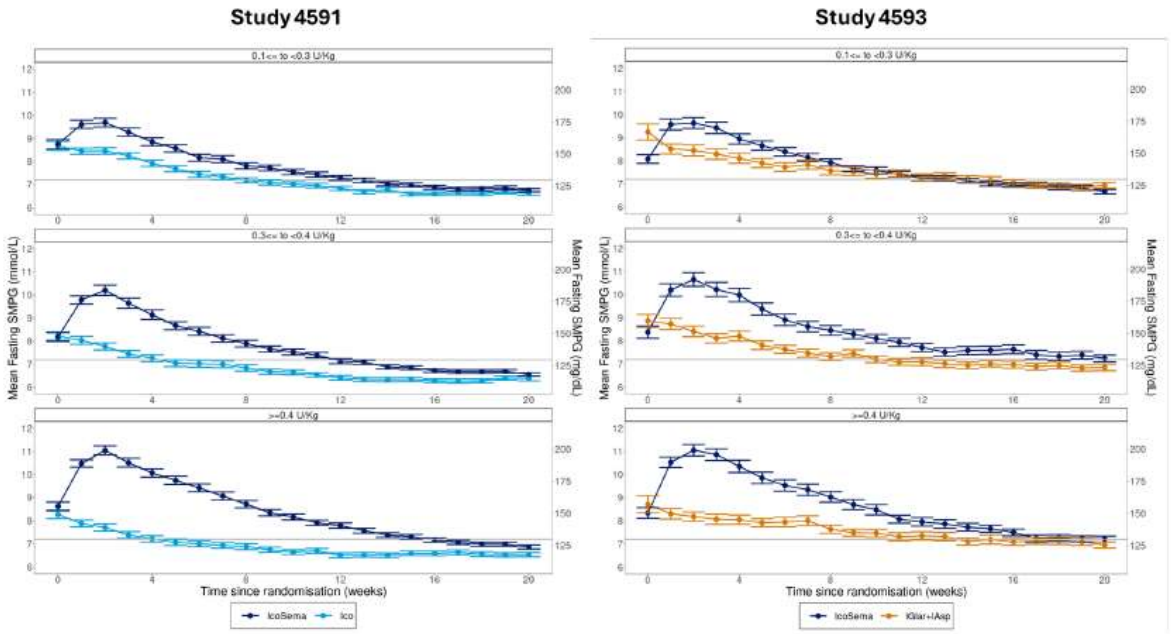


SMPG: Self Measured Plasma Glucose
Comparator: Insulin icodec (4591), semaglutide 1.0 mg (4592) and insulin glargine + insulin aspart (4593). Full analysis set. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

- **베이스라인 인슐린 용량(시험 4591 및 4593)**

- IcoSema는 시험-전 인슐린 용량과 무관하게 HbA1c에 대하여 비슷하고 충분한 효과를 갖는 것으로 고려되었다. 시험대상자를 주 1회 투여 기저 인슐린 0.1-0.3 U/kg에서 전환하는 것은 초기에 약 0.9-1.5 mmol/L (16-27 mg/dL)의 경미한 평균 공복 SMPG 증가와 관련이 있었다. 시험-전 인슐린 용량이 0.3 U/kg을 초과한 시험대상자는 초기 고혈당증이 약 2.0-2.7 mmol/L (36-49 mg/dL) 더 높았다 (그림 4-5). 그러나, 최고 평균 공복 SMPG 수치는 여러 하위군에 걸쳐 11 mmol/L (198 mg/dL) 미만이었고 2주차 후에 감소하기 시작했다. 여러 시험 및 하위군에 걸쳐, SMPG 수치는 5-11주 후에 베이스라인으로 회복되었다. 시험-전 인슐린 용량이 더 높은 시험대상자일수록 베이스라인 SMPG로 돌아오는 데 걸리는 시간이 더 긴 경향이 있었다. 치료 20주 이내에, IcoSema는 대조약과 비슷한 SMPG 수치를 나타냈다.

그림 4-5 시험-전 기저 인슐린 용량(U/kg) 별로 0 주차부터 20 주차까지 일주일 전체 동안의 평균 공복 자가-측정 혈당 - 시험-중 - 평균 플롯 - 전체 분석 세트



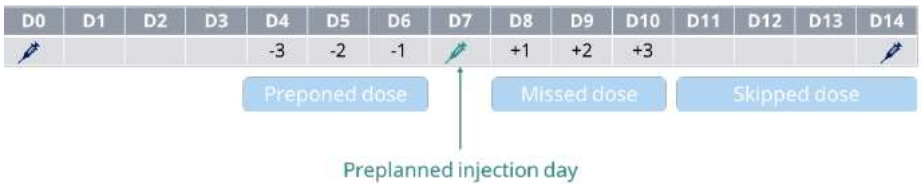
Abbreviations: Ico = insulin icodec; IGlar + IAsp = insulin glargine + insulin aspart; SMPG = Self measured plasma glucose

Full analysis set. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

[투여일 변경]

- 최소 4일의 주사 간격이 보장되는 한, 필요한 경우 IcoSema 주사 요일을 바꿀 수 있었다(그림 4-10).

그림 4-10 투여 용법



- **앞당겨 투여하기**

- 용량을 1-3일 앞당겨 투여할 수 있었다. 앞당겨 투여하는 경우는 투여 간격이 4, 5, 또는 6일인 경우로 정의된다.

- **투여를 잊은 경우**

- 1-3일 이내에 잊은 용량을 투여할 수 있었다. 투여를 잊은 경우는 투여 간격이 8, 9 또는 10일인 경우로 정의된다. 계획된 투여일 이후 3일 이내에 잊은 용량을 투여하지 않은 경우, 시험대상자는 해당 투여를 건너뛰고 계획된 다음 주사일까지 기다려야 한다.

- **투여를 건너뛰기**

- 두 투여일 간의 간격이 11일 이상 ~ 14일 이하인 경우 투여를 건너뛴 것으로 고려된다. 여기에는 한 번의 투여만을 건너뛴 경우가 포함된다.

- **앞당겨 투여한 경우 평가**

- 전반적으로, 용량을 앞당겨 투여한 후 2등급 및 3등급 저혈당 에피소드의 발생률은 낮았으며, 전체적으로 개별

시험에서의 총 에피소드 수와 비슷했다 (그림 6.4.23). 또한, 이 기간 동안 3등급 에피소드는 한 건만이 보고되었다 (시험 4593).

- 최대 3일 앞당겨 투여하는 것은 저혈당 에피소드 발생 위험 증가와 관련이 없었으며 이는 IcoSema에 대한 유연한 투여 시기를 뒷받침한다.

- **투여를 건너뛴 경우 평가**

- 여러 시험에 걸쳐, 시험대상자 중 15-18%가 시험 기간 동안 적어도 한 번 투여를 건너뛰었다. 모든 COMBINE 시험에서, 투여를 건너뛴 후 5주 이내에 평균 SMPG 수치는 1 mmol/L (18 mg/dL) 미만으로 변동되었다 (부록 6.4, 그림 6.4.29 ~ 6.4.31). 이는 한 번 투여를 건너뛴 후 다음 용량을 예정대로 투여하면 SMPG로 측정한 IcoSema의 유효성이 유지되었음을 시사한다.
- 이 결과는 이러한 5주 이내에 AE로 보고된 고혈당 에피소드가 없었던 것에 의해 뒷받침되었다.
- 총 2건의 2등급 저혈당 에피소드와 3등급 에피소드 0건이 이러한 5주 이내의 기간 동안 보고된 반면, IcoSema 투여를 건너뛴 시험대상자 중 5.5-16.1%가 5주의 기간 동안 1등급 에피소드를 보고했다. 투여를 건너뛴 경우 저혈당 에피소드가 특정 시점에 집중되는 양상은 관찰되지 않았다.

- **투여 요일 변경 및 투여를 건너뛴 경우에 대한 시뮬레이션**

- 공복 SMPG 수치 시뮬레이션은 3일 먼저 앞당겨 투여하는 경우 공복 SMPG를 일시적으로 경미한 정도(0.4 mmol/L; 7.2 mg/dL)로 감소시킨다고 예측했다. IcoSema 투여를 3일간 누락한 경우 평균 0.5 mmol/L (9.0 mg/dL) 정도의 일시적인 공복 SMPG 증가가 유발되었다.
- 두 투여일 사이에 11일 또는 14일의 간격을 두고 IcoSema 주간 투여를 건너뛴 경우 공복 SMPG가 각각 0.6 및 1.0 mmol/L (11-18 mg/dL) 정도 일시적으로 증가했다.
- IcoSema 치료에 대하여 권장되는 공복 SMPG 목표 범위가 4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)임을 고려할 때, 이러한 정도의 일시적인 변화는 거의 대다수의 환자에 대하여 경미한 것으로 고려된다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3a상 프로그램에서, IcoSema는 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c 변화를 이용하여 측정했을 때 효과적인 혈당 조절을 제공했으며, 이는 단일 성분인 인슐린 아이코덱 및 세마글루티드에 비해 우월했다 (각각 ETD -0.66% [-0.76; -0.57]95%CI 및 -0.44% [-0.56; -0.33]95%CI). 매일 투여되는 기저-볼루스 인슐린과 비교했을 때, IcoSema는 치료 종료 시까지 비-열등한 HbA1c 감소를 제공했다 (ETD -0.06% [-0.22; 0.09]95%CI). IcoSema 투여 평균 HbA1c 감소는 1.35-1.55%-포인트였고, 이는 임상적으로 관련 있는 개선을 나타낸다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위장관 이상사례(GIAE)

- 오심, 구토 및 설사 GIAE는 GLP-1 RA와 관련된 흔한 약물이상반응이며, 이는 COMBINE 시험에서 IcoSema를 투여한 경우에도 나타났다. GIAE의 빈도는 IcoSema와 세마글루티드에 대하여 비슷했으나, 이러한 사례들은 인슐린 아이코덱 또는 기저-식사 인슐린에 비해 IcoSema 투여 시 더 빈번하게 보고되었다. 모든 시험에 걸쳐 IcoSema 투여 시 발생한 GIAE 중 대다수가 경증 또는 중등증이었고, 중대하지 않았으며 해결된 것으로 보고되

었다. IcoSema 투여 시 이러한 AE의 지속 시간 중앙값은 짧았고(2-4일) IcoSema군과 대조약군 간에 비슷했다.

- 저혈당증
  - 저혈당증은 IcoSema 투여 시 흔했으나, 중요한 것은 3등급 저혈당 에피소드는 드물었고(100 PYE 당 <1.5건) 개별 시험에서 치료군 간에 비슷했다는 것이다. 2등급 또는 3등급 저혈당 에피소드의 발생률은 낮았으며 IcoSema와 세마글루티드 간에 비슷했으나(100 PYE 당 4.18건 vs 3.56건), 인슐린 아이코덱(100 PYE 당 13.77건 vs 62.62건)이나 기저-식사 인슐린(100 PYE 당 (21.47건 vs 222.72건)에 비해서는 IcoSema 투여 시 더 낮았다.
  - 대부분의 2등급 또는 3등급 저혈당 에피소드가 지속 시간이 짧았으며(<30분) 지속 시간 중앙값은 모든 3a상 시험에서 대조약에 비해 IcoSema 투여 시 더 짧았다. IcoSema 투여 시 인슐린 아이코덱 및 기저-볼루스 인슐린에 비해 더 적은 수의 인슐린 투여 경험이 있는 시험대상자가 5건 초과의 2등급 또는 3등급 저혈당증을 경험했다(각각 3명 vs 24명 및 4명 vs 40명). 전체적으로, 2등급 또는 3등급 저혈당증 발생 위험은 인슐린 아이코덱 또는 기저-식사 인슐린과 비교한 경우 IcoSema 투여 시 더 낮았고 저혈당증 발생 위험이 낮은 것으로 확립된 안전성 프로파일을 갖는 세마글루티드와는 비슷했다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **약동학 평가**
  - 건강한 성인을 대상으로 한 2건의 1상 임상시험에서 복합제(IcoSema)로 투여한 경우를 각 구성성분의 개별 투여와 비교했을 때 인슐린 아이코덱의 AUC0-tz 및 Cmax의 90% 신뢰구간이 비교동등성 기준(0.80, 1.25) 이내임
  세마글루티드의 경우, Cmax가 1.99배 더 높았고 tmax 중앙값도 7배 정도 더 빨랐으나(12시간 대 84시간) $AUC_{0\text{-}tz}$의 90% 신뢰구간은 동등성 기준 이내였고 반감기가 유사하여 생체 내 노출은 유사한 것으로 판단됨
- **유효성의 타당성**
  - 기저 인슐린 또는 GLP-1 RA로 혈당 조절이 충분하지 않은 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c (%-point) 변화 측면에서 구성성분 대조약 대비 복합제의 우월성 및 기저-볼루스 인슐린 요법 대비 비열등성을 입증하였음
  - 일차 평가변수에 대한 하위군 분석 결과, 이전 항당뇨병 치료(OAD, 기저 인슐린, GLP-1 RA), 베이스라인 HbA1c, 체중, BMI, 당뇨병 유병기간, 중증을 제외한 신 장애 및 간장애 요인 등과 관계없이 복합제제가 일관된 혈당 개선 효과를 나타냄
- **용법·용량의 타당성**
  - 3건의 3상 임상시험에서 세마글투티드에 의한 위장관 장애 AE를 완화하기 위해 전환 시작 용량을 40 U + 0.114 mg로 설정하였고 이후 3일의 공복 자가혈당 측정값을 기반으로 개별 용량을 적정함(±10)
  - 신청 품목으로 전환 시 초기 공복혈당이 일시적으로 상승(32-42 mg/dL)했으나 2주 후부터 감소하기 시작하여 7-9주에 베이스라인 수치로 회복되었고 투여 14-17 주차에 목표 공복혈당(80-130 mg/dL)에 도달하였음
  - 주 1회 투여일을 잊은 경우, 3일 이내에 투여할 수 있고 그 이후이면 해당 투여를 건너뛰고 계획된 다음 투여일

까지 기다려야 했으며, 최소 4일의 주사 간격이 보장되는 한 투여일을 변경할 수 있었음
시뮬레이션 결과, 계획된 투여일보다 3일을 앞당기거나 연기하는 경우 그리고 한 번의 투여를 건너뛰더라도 저혈당증 또는 고혈당증에 대한 우려는 예측되지 않았음

- **안전성의 타당성**

- 안전성 측면에서 시험약 투여 시 가장 빈번히 보고된 AE는 위장관 장애(오심, 구토, 설사 등)였고 발생률이 인슐린 대조군 대비 높았으나 세마글루티드군과는 유사한 수준이었음
- 3건의 3상 임상시험에서 총 10의 시험대상자(시험군: 5명, 대조군: 5명)가 사망했으나 모든 사망례가 시험자에 의해 시험약물과 관련성이 적은 것으로 판단됨
- 시험군에서 2등급 또는 중증의 3등급의 저혈당증 발생 위험은 인슐린 대조군 대비 낮았고(100 PYE: 13.77건(IcoSema) vs 62.62건(인슐린 아이코덱), 21.24건(IcoSema) vs 222.72건(기저-볼루스 인슐린)) 세마글루티드 대조군과는 유사한 수준(100 PYE: 4.18건(IcoSema) vs 3.56건(세마글루티드))이었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 : 2025. 11. 24.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	허가일	'25.05.
제품명	키인슈프리필드펜	위해성관리계획 번호	v1.1
주성분 및 함량	1 프리필드펜(0.43 밀리리터) 중 인슐린아이코덱 300 유니트, 세마글루티드 0.86 밀리그램 1 프리필드펜(1 밀리리터) 중 인슐린아이코덱 700 유니트, 세마글루티드 2.0 밀리그램 1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 인슐린아이코덱 1050 유니트, 세마글루티드 3.0 밀리그램		
효능·효과	이 약은 2형 당뇨병 성인 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음의 경우에 경구용 혈당강하제와 병용 투여한다. - 기저 인슐린 또는 GLP-1 수용체 효능제 투여 이후 혈당 조절 효과가 불충분한 경우		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
당뇨성 망막병증 합병증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
갑상선 수질암	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서(안)
췌장암		-
다른 주사용 당뇨 치료 요법과의 혼용으로 인한 투약 오류	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
다른 주사용 당뇨 치료 요법에서 전환하는 동안의 투약 오류		
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안)
중증 간 장애 환자		