의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.06.16.	접수번호	20170115609
신청구분		자료제출약품(■최초, □변경)		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		피아스프플렉스터치주100단위/밀리리터(인슐린아스파트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		인슐린아스파트		
분류번호		396(당뇨병용제)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1mL 중 인슐린아스파트 100유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2018.07.13.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 2~8℃ 냉장보관 사용 중 : 동결을 피하여 30℃ 이하 보관, 2~8℃ 냉장보관 가능, 차광을 위해 외부 포장 안에 보관, 4주 이내 사용 사용기간 : 제조일로부터 30개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA : (최초허가) 2017.09.29 FDA : (최초허가) 2017.01.09.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	박지혜, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 송현, 김지현, 오호정 (기시) 김진아, 김지현, 오호정
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서의 인슐린 요법이 요구되는 당뇨병

○ 용법·용량

이 약은 식사 시작 전 2분 이내에 피하 투여하는 식사 인슐린으로, 식사 시작 후 20분 이내에 투여할 수도 있다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 1), 3) 항 참고).

이 약의 용량은 환자의 요구에 따라 개별적으로 결정한다. 이 약은 1일 1회 이상 투여되는 중간형 또는 지속형 인슐린과 병용하여 피하 주사로 투여해야 한다. 기저-볼루스(basal-bolus) 치료 요법에서, 총 요구량의 약 50%는 이 약으로 투여하고, 나머지는 중간형 또는 지속성 인슐린으로 투여할 수 있다.

성인에서 개별적인 총 일일 인슐린 요구량은 다를 수 있으며, 보통 체중 1kg 당 0.5~1.0 단위(0.5~1.0 단위/kg/일)이다.
최적의 혈당 조절을 위해 혈당 모니터링 및 인슐린 용량 조절이 권고된다.

환자의 신체활동이 증가되거나 일상 식사의 변경 또는 동반 질환이 있는 경우, 용량 조절이 필요할 수 있다. 이러한 상황에서는 혈당 수치를 적절히 모니터링해야 한다.

작용 지속시간은 용량, 주사부위, 혈류, 체온 및 신체활동량에 따라 다르다.

기저-볼루스 치료를 받는 환자가 식사 시 인슐린 투여를 잊은 경우에는 인슐린 투여가 필요한지를 결정하기 위해 혈당 수치를 모니터링하는 것이 권장된다. 이러한 환자는 다음 식사 때 평상 시의 투여 일정을 다시 시작해야 한다.

이 약을 포함하는 인슐린 유사체의 효능은 단위로 표현된다. 이 약 1단위는 사람 인슐린 1국제단위 또는 다른 초속효성 인슐린 유사체 1단위에 해당한다.

치료 시작

제1형 당뇨병 환자

인슐린을 투여 받은 적이 없는 제1형 당뇨병 환자에서 권고되는 시작 용량은 총 일일 인슐린 용량의 약 50%이며, 식사량 및 식단 구성에 근거하여 식사 간에 나누어 투여해야 한다. 총 일일 인슐린 용량 중 나머지 용량은 중간형 또는 지속형 인슐린으로 투여한다. 일반적으로, 인슐린을 투여 받은 적이 없는 제1형 당뇨병 환자의 경우 체중 1kg 당 인슐린 0.2~0.4 단위로 초기 총 일일 인슐린 용량을 계산할 수 있다.

제2형 당뇨병 환자

제안되는 초기 용량은 1회 또는 그 이상의 식사 시에 4단위를 투여하는 것이다. 주사 횟수 및 이후의 용량 조절은 개별적인 혈당 목표와 식사량 및 식단 구성에 따른다.

표 1에 따라 전날의 자가 측정 혈당(self-measured plasma glucose, SMPG)에 근거하여 용량 조절이 매일 고려될 수 있다.

- 아침 식사 전 용량은 전날의 점심 식사 전 SMPG에 따라 조절해야 한다.
- 점심 식사 전 용량은 전날의 저녁 식사 전 SMPG에 따라 조절해야 한다.
- 저녁 식사 전 용량은 전날 취침시간의 SMPG에 따라 조절해야 한다.

표 1 용량 조절

SMPG (위 내용 참고)		용량 조절
mmol/L	mg/dL	단위
<4.0	<71	−1
4.0–6.0	71–108	조절하지 않는다
>6.0	>108	+1

특수 환자군

고령 환자(만 65세 이상)

만 65세부터 만 75세까지의 고령 환자에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 면밀한 혈당 모니터링이 권고되며 개별적으로 인슐린 용량이 조절되어야 한다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 1), 2), 3) 항 참고). 만 75세 이상 환자에서의 치료 경험은 제한적이다.

신장애 및 간장애

신장애 또는 간장애는 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다. 신장애 또는 간장애가 있는 환자에서는 혈당 모니터링을 강화해야 하고 개별적으로 용량을 조절해야 한다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 2) 항 참고).

소아 환자군

만 18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 현재 이용 가능한 자료가 사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 2) 항에 기술되어 있으나, 용량에 대한 권고를 할 수 없다.

다른 인슐린 의약품으로부터의 전환

다른 식사 인슐린으로부터 전환하는 동안, 그리고 이후 첫 수 주 동안 면밀한 혈당 모니터링이 권고된다. 다른 식사 인슐린으로부터 단위-대-단위로 전환할 수 있다. 환자를 종류, 브랜드, 또는 제조회사가 다른 인슐린으로부터 이 약으로 전환시키는 것은 반드시 의료 감시 하에 이루어져야 하여, 이에 따라 용량 변경이 필요할 수도 있다.

병용하는 중간형 또는 지속형 인슐린 의약품이나 다른 병용 당뇨병 치료제의 용량 및 투여 시간의 조정이 필요할 수 있다.

투여 방법

피하 주사

이 약은 복벽이나 상완에 피하 투여하는 것이 권고된다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 2) 항 참고). 지방이영양증의 위험을 감소시키기 위해서 동일 부위 내에서 주사 위치를 바꿔 가며 주사한다.

이 약이 들어있는 프리필드펜(플렉스터치)은 노보파인 주사침과 함께 사용하도록 고안되었다. 이 프리필드펜으로 1~80단위를 주사할 수 있고, 1단위씩 조절할 수 있다.
자세한 사용방법이 기재된 제품 설명서가 동봉되어 있고, 이 설명서에 따라 사용해야 한다. 이 약은 피하주사용으로만 사용한다. 주사기로 약물을 투여해야 하는 경우에는 정맥투여 또는 주입 펌프가 필요하며 이 때는 바이알 제형의 약물을 투여해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 저혈당 에피소드가 발생 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 인슐린 요구량의 변동이 심한 환자
2) 음식의 흡수를 늦출 것으로 예상되는 동반 질환이 있거나 치료를 받고 있는

환자 (4. 일반적 주의 항 참고)
3) 이 약과 상호작용이 있는 의약품을 투여 중인 환자
4) 티아졸리딘디온계 약물과 병용 환자 (4. 일반적 주의 항 참고)

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

치료 중에 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 저혈당이다(아래 '3) 특정 이상사례에 대한 기술' 참고).

2) 이상사례 목록 표

아래(표 2)에 나열되어 있는 이상사례는 4개의 완료된 치료적 확증 임상시험으로 구성된 3상 임상시험들로부터 얻어진 임상시험 자료에 근거한다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다.: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 2 임상시험에서 보고된 이상사례

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
면역계 이상			과민증
대사 및 영양 이상	저혈당		
피부 및 피하조직 이상		알레르기성 피부 소견	지방이영양증
전신 이상 및 투여부위 반응		주사/주입 부위 반응	

3) 특정 이상사례에 대한 기술

① 알레르기 반응: 이 약 투여 시 보고된 알레르기성 피부 소견(이 약 1.5% vs. 대조약 1.4%)에는 습진, 발진, 소양성 발진, 두드러기 및 피부염이 포함된다. 이 약 투여 시 전신성 과민반응(전신성 피부 발진 및 안면 부종으로 나타남)이 흔하지 않게 보고되었다(이 약 0.2% vs. 대조약 0.1%). 이 약 투여 시 아나필락시스 반응은 보고되지 않았다. 일반적인 인슐린 제제 투여로, 아나필락시스 반응이 일어날 수 있다. 인슐린 성분 자체나 다른 첨가제에 대한 즉시형 알레르기 반응은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다.

② 저혈당: 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 발생할 수 있다. 중증 저혈당은 무의식 및/또는 경련으로 이어질 수 있고 일시적 또는 영구적인 뇌 기능 손상 또는 사망도 초래할 수 있다. 저혈당의 증상은 보통 갑자기 발생한다. 저혈당의 증상에는 식은땀, 차고 창백한 피부, 피로, 신경과민 또는 진전, 불안, 비정상적 피로 또는 허약, 혼동, 집중력 저하, 졸음, 과도한 허기, 시력 변화, 두통, 구역 및 심계항진이 포함될 수 있다(4. 일반적 주의 항 및 11. 전문가를 위한 정보 1), 3) 항 참고). 이 약은 작용 발현 시간이 더 빠르기 때문에 다른 식사 인슐린들과 비교하여 주사/주입 후 저혈당이 더 일찍 발생할 수 있다.

③ 지방이영양증: 이 약으로 치료 받은 환자들의 주사/주입 부위에서 지방이영양증(지방비대증, 지방위축증 포함)이 보고되었다(이 약 0.2% vs. 대조약 0%). 특정 주사부위 내에서 주사 위치를 지속적으로 바꾸는 것이 이러한 반응의 발생 위험을 줄이는 데 도움이 될 수 있다.

④ 주사/주입 부위 반응: 이 약으로 치료 받은 환자들에서 주사/주입 부위 반응(발진, 발적, 염증, 멍, 가려움 포함)이 보고되었다(이 약 1.0% vs. 대조약 0.7%). 이러한 반응들은 보통 경증이고 일과성이며, 보통은 치료를 계속하는 동안 사라진다.

4) 특수 집단

일반적인 인슐린아스파트를 이용한 임상시험들에서 얻은 결과에 근거할 때, 고령 환자와 신장애 및 간장애 환자에서 관찰된 이상사례의 발생빈도, 종류, 중증도는 일반 환자군에서의 보다 광범위한 경험에 비교하여 어떠한 차이점도 나타내지 않았다. 초고령 환자(만 75세 이상)나 중등증 내지 중증의 신장애 또는 간장애 환자에서의 안전성 프로파일은 제한적이다. 약동학적 특성 연구를 위해 이 약이 고령 환자에게 투여되었다(11. 전문가를 위한 정보 2) 항 참고).

4. 일반적 주의

1) 저혈당

식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 운동은 저혈당을 유발할 수 있다.

인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 저혈당이 발생할 수 있다(3. 약물이상반응 항 및 8. 과량투여 시의 처치 항 참고).

혈당 조절이 현저하게 개선되는 환자(예를 들어 인슐린 강화요법에 의해)는 본인의 일반적인 저혈당 전구증상의 변화를 경험할 수 있으므로 적절히 주의시켜야 한다. 장기간 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 일반적인 전구증상이 소실될 수 있다.

저혈당 발생 시기는 보통 투여된 인슐린 제제의 시간-작용 프로파일을 반영한다. 이 약은 작용 발현 시간이 더 빠르기 때문에 다른 식사 인슐린들과 비교하여 주사/주입 후 저혈당이 더 일찍 발생할 수 있다(11. 전문가를 위한 정보 1), 3) 항 참고).

이 약은 식사 시작 전 2분 이내에 투여해야 하고, 그렇지 않으면 식사 시작 후 20분 이내에 투여해야 하기 때문에, 음식의 흡수를 늦출 것으로 예상되는 동반 질환이 있거나 치료를 받고 있는 환자에 처방 시 작용 발현 시간이 반드시 고려되어야 한다.

2) 고혈당

특히 인슐린을 필요로 하는 환자에서 불충분한 용량 사용 또는 치료 중단은 치명적일 잠재성이 있는 고혈당과 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있다.

지속적 피하 인슐린 주입(Continuous subcutaneous insulin infusion; CSII): 펌프나 주입 세트가 고장나면 고혈당 및 케톤증이 빠르게 발생할 수 있다. 고혈당 또는

케톤증의 원인을 신속히 파악하고 이를 교정하는 것이 필요하다. 피하 주사를 이용한 임시 치료가 필요할 수도 있다.

3) 동반 질환

동반 질환, 특히 감염 및 발열성 질환은 보통 환자의 인슐린 요구량을 증가시킨다. 신장, 간의 동반 질환이나 부신, 뇌하수체 또는 갑상선에 영향을 미치는 동반 질환은 인슐린 용량 변경을 요할 수 있다.

4) 티아졸리딘디온계 약물 및 인슐린 의약품의 병용

티아졸리딘디온계 약물을 인슐린과 병용한 경우, 특히 울혈성 심부전 발생에 대한 위험 인자가 있는 환자들에서 울혈성 심부전 사례들이 보고된 바 있다. 티아졸리딘디온계 약물과 인슐린 의약품 병용 치료를 고려하는 경우 이를 유념해야 한다. 이러한 병용요법을 사용하는 경우, 울혈성심부전의 증상 및 징후, 체중 증가 및 부종에 대하여 환자를 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되면 티아졸리딘디온계 약물을 중단해야 한다.

5) 인슐린 치료 시작 및 혈당 조절 강화

혈당 조절을 강화하거나 빠르게 개선시키는 것은 일시적이고 가역적인 눈의 굴절이상, 당뇨병성 망막병증의 악화, 급성 통증성 말초 신경병증 및 말초 부종과 관련이 있었다. 하지만, 장기적인 혈당 조절은 당뇨병성 망막병증 및 신경병증의 위험을 감소시킨다.

6) 인슐린 항체

인슐린 투여로 인해 인슐린 항체가 생성될 수도 있다. 드문 경우에, 이러한 인슐린 항체의 존재가 고혈당 또는 저혈당 경향을 바로잡기 위한 인슐린 용량 조절을 필요하게 할 수 있다.

7) 제품 혼동/투약 오류 방지

이 약과 다른 인슐린 제품을 실수로 혼동하는 것을 피하기 위하여 환자들은 매주사 전 항상 인슐린 라벨을 확인하도록 반드시 교육을 받아야 한다.

환자는 투여하기 전에 반드시 용량 단위를 눈으로 확인해야 한다. 따라서, 환자가 스스로 투여하기 위해서는 용량 눈금을 읽을 수 있어야 한다. 맹인이거나 시력이 좋지 않은 환자는 항상 시력이 좋고 인슐린 투여에 대한 교육을 받은 다른 사람의 도움을 받도록 반드시 주지시켜야 한다.

8) 시간대가 다른 곳으로 여행하는 경우

환자는 시간대가 다른 곳으로 여행하기 전에 의사의 조언을 구해야 한다.

9) 첨가제

이 약에는 1회 투여량 당 1 mmol (23 mg) 미만의 나트륨이 함유되어 있어, 본질적으로 나트륨-미함유 제품이다.

5. 상호작용

많은 의약품들이 포도당 대사와 상호작용하는 것으로 알려져 있다.

1) 다음 약물들은 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다.

경구용 항당뇨병 약물, 모노아민 산화효소 저해제(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs), 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 저해제, 살리실레이트, 동화 스테로이드, 설폰아미드계 약물 및 GLP-1 수용체 효능제

2) 다음 약물들은 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다.
경구용 피임약, 티아지드계 약물, 글루코코르티코이드, 갑상선 호르몬제, 교감신경흥분제, 성장 호르몬 및 다나졸

3) 베타-차단제는 저혈당 증상을 은폐할 수 있다.

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

5) 알코올은 인슐린의 혈당 강하 작용을 강화 또는 감소시킬 수 있다.

6. 임부, 수유부 및 수태능에 대한 투여

1) 임신

이 약은 임신 중에 사용할 수 있다.

인슐린아스파트를 이용하여 수행된 두 개의 무작위 배정, 대조 임상 시험(노출된 임부 322명 + 27명)에서 얻은 자료는 임신이나 태아/신생아의 건강에 대하여 가용성 사람 인슐린과 비교하여 인슐린아스파트의 유해한 작용을 나타내지 않는다. 당뇨병(제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병)이 있는 임신부에서는 임신 기간 전반에 걸쳐, 그리고 임신을 계획할 때 혈당 조절 및 모니터링을 강화하는 것이 권고된다. 인슐린 요구량은 보통 임신 1기 동안 감소하고 이후 임신 2기 및 3기 동안에는 증가한다. 분만 후, 인슐린 요구량은 보통 임신 전 수치로 빠르게 회복된다.

2) 수유

수유 중 이 약 사용에 대한 제한은 없다. 수유 중인 여성의 인슐린 치료는 아기에게 위험이 없다. 하지만, 용량 조절이 필요할 수 있다.

3) 수태능

동물 생식 시험에서 수태능에 대하여 인슐린아스파트와 사람 인슐린 간에 어떠한 차이도 밝혀지지 않았다.

7. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

저혈당으로 인해 환자의 집중력과 반응력이 떨어질 수 있다. 이는 이러한 능력이 특히 중요한 상황(예, 자동차 운전 또는 기계 조작)에서 위험이 될 수 있다.

환자에게 운전 중 저혈당증을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 이는 저혈당의 전구 증상을 인지하기 어렵거나 인지하지 못하는 경우 또는 저혈당증이 자주 나타나는 경우에 특히 중요하다. 이러한 상황에서는 운전을 하는 것이 바람직한지 고려해야 한다.

8. 과량투여 시의 처치

과량의 인슐린에 대한 특별한 정의는 없지만 환자의 요구량보다 많은 양이 투여되는 경우 저혈당이 순차적 단계를 거쳐 발생할 수 있다:
1) 경증의 저혈당 증상은 포도당 경구 투여 또는 다른 당 함유 제품으로 치료할 수 있다. 따라서, 당뇨병 환자들은 항상 포도당 함유 제품을 소지하는 것이 권고된다.
2) 환자가 스스로 처치할 수 없는 중증의 저혈당 증상은 숙련된 사람이 글루카곤(0.5～1 mg)을 근육 또는 피하주사하거나 전문 의료인이 포도당을 정맥주사함으로써 치료할 수 있다. 환자가 10～15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우 포도당을 정맥투여한다. 환자가 의식을 회복하면 재발 방지를 위해 경구용 탄수화물을 투여하는 것이 권고된다.

9. 적용상의 주의

1) 용액이 무색 투명하지 않은 경우에는 이 약을 사용해서는 안 된다.
2) 이 약이 얼었던 경우에는 사용해서는 안 된다.
3) 환자는 매 주사 후 주사침을 폐기해야 한다.
4) 주사침과 **프리필드펜**을 다른 사람과 공유해서는 안 된다. 카트리지를 재충전해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 시야 및 손에 닿지 않는 곳에 보관하다.
2) 냉장고(2° C-8° C)에 보관한다. 얼지 않도록 한다. 냉각장치로부터 멀리 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 **펜 뚜껑을 닫아서** 보관한다.
3) 첫 개봉 후, 이 약은 최대 4주 동안 보관할 수 있다. 이 기간의 끝에는, **펜**을 사용하거나 버려야 한다. 30° C 이하에 보관한다. 냉장고(2° C-8° C)에 보관할 수 있다. 얼지 않도록 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 **펜 뚜껑**을 닫아서 보관한다.
4) 사용하지 않은 약이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용 기전: 이 약은 초속효성 인슐린아스파트 제제이다.
이 약의 주된 작용은 포도당 대사 조절이다. 이 약의 주성분인 인슐린아스파트를 포함하는 인슐린은 인슐린 수용체에 결합함으로써 특이적인 작용을 나타낸다. 수용체에 결합된 인슐린은 골격근 및 지방조직 내로 포도당의 세포 내 흡수를 촉진하고 간에서의 포도당 생산을 억제함으로써 혈당을 낮춘다. 인슐린은 지방세포 내 지방분해를 억제하고, 단백질분해를 억제하며, 단백질 합성을 증진시킨다.
② 약력학적 효과: 이 약은 식사 시에 투여하는 인슐린아스파트 제제로, 니코틴

산아미드(비타민 B_3)가 첨가되어 노보래피드에 비해 초기 인슐린 흡수가 더 빠르다.

이 약을 투여했을 때 노보래피드를 투여했을 때보다 작용 발현 시간이 5분 더 빨랐고 최대 포도당 주입 속도에 도달하는 시간이 11분 더 빨랐다. 이 약의 최대 혈당 강하 효과는 주사 후 1~3시간 사이에 나타났다. 처음 30분 동안의 혈당 강하 효과($AUC_{GIR,\ 0-30\ min}$)는 이 약을 투여했을 때 51 mg/kg이었고, 노보래피드를 투여했을 때 29 mg/kg이었다(이 약/노보래피드 비: 1.74 $[1.47;2.10]_{95\%\ CI}$). 총 혈당 강하 효과 및 최대 (GIR_{max}) 혈당 강하 효과는 이 약과 노보래피드 간에 비슷했다. 이 약의 총 혈당 강하 효과 및 최대 혈당 강하 효과는 치료 용량 범위 내에서 용량이 증가함에 따라 선형으로 증가한다.

작용 지속 시간은 노보래피드에 비해 이 약이 더 짧았으며, 3-5시간 동안 지속된다.

이 약을 투여한 경우, 혈당 강하 효과의 환자 내 일간 변동성(day-to-day variability within-patients)은 초기($AUC_{GIR,\ 0-1h,}$ CV~26%), 총($AUC_{GIR,\ 0-12h,}$ CV~18%) 및 최대 혈당 강하 효과(GIR_{max}, CV~19%) 모두에 대하여 낮았다.

2) 약동학적 정보

① 흡수: 이 약은 식사 시에 투여하는 인슐린아스파트 제제로, 니코틴산아미드(비타민 B_3)가 첨가되어 초기 인슐린 흡수가 더 빠르다. 투여를 하고 약 4분 후에 인슐린이 전신 순환혈에 나타났다(그림 1). 이 약을 투여한 경우 노보래피드에 비해 나타나기 시작하는 시간이 2배 더 빨랐고(5분 더 빠른 것에 해당), 최대 농도의 50%에 도달하는 시간은 9분 더 짧았으며, 처음 15분 동안 이용 가능한 인슐린량은 4배 더 많았고 처음 30분 동안 이용 가능한 인슐린량은 2배 더 많았다.

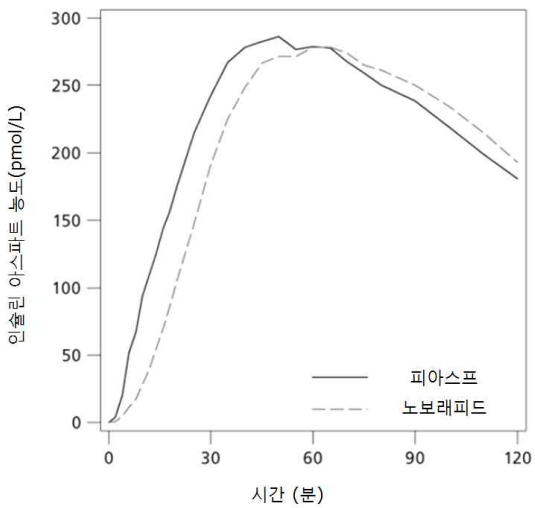


그림 1 제1형 당뇨병 환자에서 피하 주사 후 평균 인슐린 프로파일.

총 인슐린 노출은 이 약과 노보래피드 간에 비슷했다. 체중 1 kg 당 0.2 단위의 용량에 대한 평균 C_{max}는 298 pmol/L로, 노보래피드와 비슷하다.

총 노출 및 최대 인슐린 농도는 치료 용량 범위 내에서 이 약의 피하 투여 용량이 증가함에 따라 비례적으로 증가한다.

이 약을 복부, 삼각근 및 허벅지에 피하 투여한 후 인슐린아스파트의 절대 생체이용률은 약 80%였다.

이 약 투여 후, 빠른 출현이 시작되는 것은 주사 부위에 관계없이 유지된다. 최대 농도 도달 시간 및 총 인슐린아스파트 노출은 복부, 상완 및 허벅지 간에 모두 비슷했다. 초기 인슐린 노출과 최대 농도는 복부와 상완 부위에 대해서는 비슷했으나, 허벅지의 경우에는 더 낮았다.

② 지속적 피하 인슐린 주입(Continuous subcutaneous insulin infusion; CSII): CSII로 투여한 경우 노출 개시(최대 농도 도달 시간)는 노보래피드에 비해 이 약을 투여한 경우 26분 더 짧았고, 이에 따라 처음 30분 동안 이용 가능한 인슐린의 양이 약 3배 더 많았다(그림 2).

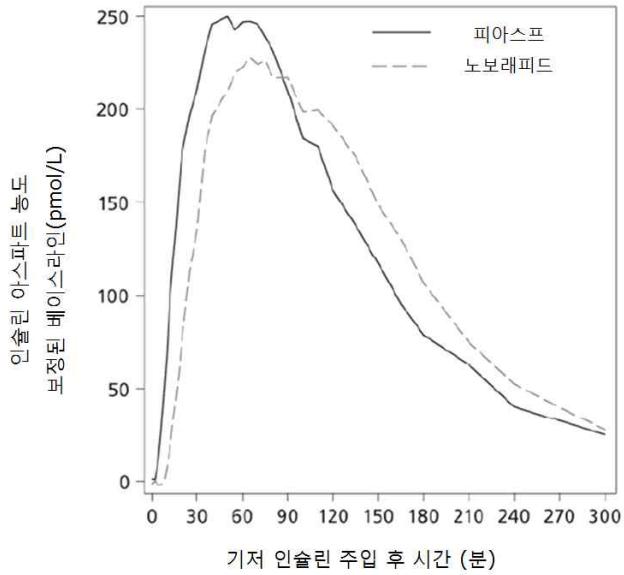


그림 2 기저 인슐린 주입에 대하여 보정된 CSII(0-5시간)로 투여 받은 제1형 당뇨병 환자에서의 평균 인슐린 프로파일

③ 분포: 인슐린아스파트는 속효성(regular) 사람 인슐린에서 보여지는 것과 유사하게 혈장 단백에 대한 결합 친화력이 낮다(<10%).

정맥 투여 후 분포용적(Volume of distribution, V_d)은 체내 세포외액 부피에 해당하는 0.22 L/kg이었다(예, 체중 70 kg인 시험대상자의 경우 15.4 L).

④ 생체내 변환: 인슐린아스파트의 분해는 사람 인슐린의 분해와 비슷하다. 생성된 모든 대사체는 활성이 없다.

⑤ 제거: 이 약을 피하 투여한 후 반감기는 57분이며, 노보래피드와 비슷하다.

이 약은 정맥 투여 후 청소율이 빨랐고(1.0 L/h/kg) 소실반감기는 10분이었다.

⑥ 특수환자군

고령자

제1형 당뇨병 고령 환자에서 이 약은 노보래피드와 비슷한 총 노출 및 최대

농도를 유지하면서도, 노보래피드보다 더 빠른 노출 개시 및 더 높은 초기 인슐린 노출을 나타냈다.
이 약 투여 후 총 인슐린아스파트 노출과 최대 농도는 더 젊은 성인 시험대상자에 비해 고령의 시험대상자에서 30% 더 높았다.

성별

여러 약동학 임상시험들에 대한 분석에서 이 약의 약동학에 대한 성별의 영향을 조사했다. 이 약은 제1형 당뇨병 여성 및 남성 환자 모두에 대하여 노보래피드와 비슷한 총 노출 및 최대 농도를 유지하면서도, 노보래피드보다 더 빠른 노출 개시 및 더 높은 초기 인슐린 노출을 나타냈다.
이 약의 초기 및 최대 인슐린 노출은 제1형 당뇨병 여성 및 남성 환자에 대하여 비슷했다. 그러나, 총 인슐린 노출은 제1형 당뇨병 남성 환자에 비해 여성 환자에서 더 컸다.

비만

총 노출은 다양한 BMI 수치에 걸쳐 비슷했으나 초기 흡수 속도는 BMI가 증가할수록 더 느렸다. 노보래피드와 비교했을 때, 흡수에 대한 BMI의 영향은 이 약에 대하여 덜 뚜렷했고, 이에 따라 초기 노출이 상대적으로 더 높았다.

인종 및 민족성

이 약의 총 인슐린 노출에 대한 인종 및 민족성(흑인 대 백인, 히스패닉 대 비-히스패닉)의 영향은 제1형 당뇨병 환자에서의 집단 약동학 분석 결과에 근거하였다. 이 약의 경우, 연구된 인종 및 민족 군들 간에 노출에서의 차이는 발견되지 않았다.

간장애

정상부터 중증 장애까지 범위의 간기능을 가진 24명의 시험대상자에서 노보래피드를 이용한 인슐린아스파트에 대한 단회 투여 약동학 시험이 수행되었다. 간장애가 있는 시험대상자들에서, 흡수 속도가 감소했고 변동이 더 컸다.

신장애

정상부터 중증 장애까지 범위의 신기능을 가진 18명의 시험대상자에서 노보래피드를 이용한 인슐린아스파트에 대한 단회 투여 약동학 시험이 수행되었다. 인슐린아스파트의 AUC, C_{max}, CL/F 및 T_{max}에 대한 크레아티닌 청소율 수치의 분명한 영향은 관찰되지 않았다. 중등증 및 중증 신장애 환자에서의 자료는 제한적이다. 투석 치료가 필요한 신부전 환자는 연구되지 않았다.

소아환자군

소아(만 6~11세) 및 청소년(만 12~18세) 환자에서 이 약은 노보래피드와 비슷한 총 노출 및 최대 농도를 유지하면서도, 노보래피드보다 더 빠른 노출 개시 및 더 높은 초기 인슐린 노출을 나타냈다.
소아 및 청소년에서 이 약의 노출 개시 및 초기 인슐린 노출은 성인에서와 비슷했다. 체중 1 kg 당 0.2 단위를 투여했을 때 이 약의 총 노출은 성인에 비해 소아 및 청소년에서 더 낮았으나, 최대 혈청 인슐린아스파트 농도는 두 연령

군 간에 비슷했다.

3) 임상시험 정보 (임상 유효성 및 안전성)

이 약은 3개의 유효성 및 안전성 임상시험(18-26주 투여)에서 무작위 배정된 제1형 당뇨병(1,143명) 및 제2형 당뇨병(925명) 성인 환자 2,068명에서 연구되었다.

제1형 당뇨병 환자

이 약을 식사 시 또는 식후에 투여했을 때 혈당 조절 달성에 대한 이 약의 치료 효과를 평가했다. 이 약을 식사 시에 투여한 경우 HbA_{1c}를 감소시키는 것에서 노보래피드보다 열등하지 않았고, HbA_{1c} 개선은 통계적으로 유의하게 이 약에서 더 유리했다. 이 약을 식후에 투여한 경우, 노보래피드를 식사 시에 투여한 경우와 비슷하게 HbA_{1c} 를 감소시켰다(표 3).

표 3 제1형 당뇨병 환자 대상 26주 기저-볼루스(basal-bolus) 임상시험 결과

	이 약의 식사 시 투여 +인슐린디터머	이 약의 식후 투여 +인슐린디터머	노보래피드 식사 시 투여 +인슐린디터머
N	381	382	380
HbA_{1c}(%)			
베이스라인→ 시험 종료 시	7.6 → 7.3	7.6 → 7.5	7.6 → 7.4
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−0.32	−0.13	−0.17
추정 치료 차이	*−0.15 [−0.23;−0.07]*[CE]	*0.04 [−0.04;0.12]*[D]	
HbA_{1c}(mmol/mol)			
베이스라인→ 시험 종료 시	59.7 → 56.4	59.9 → 58.6	59.3 → 57.6
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−3.46	−1.37	−1.84
추정 치료 차이	*−1.62 [−2.50;−0.73]*[CE]	*0.47[−0.41;1.36]*[D]	
식후 2시간 포도당 증가치(mmol/L)[A]			
베이스라인→ 시험 종료 시	6.1 → 5.9	6.1 → 6.7	6.2 → 6.6
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−0.29	0.67	0.38
추정 치료 차이	*−0.67 [−1.29;−0.04]*[CE]	*0.30 [−0.34;0.93]*[D]	
식후 1시간 포도당 증가치(mmol/L)[A]			
베이스라인→ 시험 종료 시	5.4 → 4.7	5.4 → 6.6	5.7 → 5.9
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−0.84	1.27	0.34
추정 치료 차이	*−1.18[−1.65;−0.71]*[CE]	*0.93[0.46;1.40]*[D]	
체중(kg)			
베이스라인→ 시험 종료 시	78.6 → 79.2	80.5 → 81.2	80.2 → 80.7
보정된 베이스라인으로부터의 변화	0.67	0.70	0.55
추정 치료 차이	*0.12 [−0.30;0.55]*[C]	*0.16 [−0.27;0.58]*[D]	
환자-년 노출(patient year of exposure) 당 관찰된 중증 또는 BG로 확인된 저혈당[B] 비율(환자 백분율)			
	59.0 (92.7)	54.4 (95.0)	58.7 (97.4)
추정 비율비	*1.01 [0.88;1.15]*[C]	*0.92 [0.81;1.06]*[D]	

베이스라인, 시험 종료 시 수치는 이용 가능한 마지막 관찰값의 평균에 근거함. 95% 신뢰구간은 '[]' 안에 기재되어 있음.

[A]식사 검사(Meal test)

[B]중증 저혈당(다른 사람의 도움이 필요한 에피소드) 또는 혈당 수치(blood glucose, BG)로 확인된 저혈당(증상에 관계없이 3.1 mmol/L 미만의 혈장포도당으로 확인된 에피소드로 정의됨).

[C] 이 차이는 이 약을 식사 시 투여한 경우 − 노보래피드를 식사 시 투여한 경우임

[D] 이 차이는 이 약을 식후에 투여한 경우 − 노보래피드를 식사 시 투여한 경우임

[E] 이 약을 식사 시 투여한 경우에 통계적으로 유의하게 유리함

이 약을 식사 시에 투여 받은 환자의 33.3%가 목표 HbA_{1c} 수치인 < 7%에 도달한 것에 비해, 이 약을 식후에 투여 받은 환자의 23.3%, 노보래피드를 식사 시에 투여 받은 환자의 28.2%가 목표 HbA_{1c} 수치에 도달했다. HbA_{1c} < 7% 달성에 대한 추정 오즈비는 노보래피드를 식사 시에 투여한 경우에 비해 이 약을 식사 시에 투여한 경우에 통계적으로 유의하게 더 컸다(오즈비: 1.47 $[1.02; 2.13]_{95\% CI}$). 이 약을 식후에 투여한 경우와 노보래피드를 식사 시에 투여한 경우 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

이 약을 식사 시에 투여한 경우 노보래피드를 식사 시에 투여한 경우에 비해 식후 1시간 및 2시간째의 혈당 증가를 유의하게 감소시켰다. 이 약을 식후에 투여한 경우, 노보래피드를 식사 시에 투여한 경우에 비해 식후 1시간째 혈당 증가량은 더 높았고 식후 2시간째 혈당 증가량은 비슷했다(표 3).

임상시험 종료 시 총 볼루스 인슐린 용량의 중간값은 식사 시 투여한 이 약, 식후에 투여한 이 약, 그리고 식사 시 투여한 노보래피드에 대하여 비슷했다(베이스라인으로부터 임상시험 종료 시까지의 변화: 식사 시 투여한 이 약: 0.33→0.39 units/kg/day; 식후에 투여한 이 약: 0.35→0.39 units/kg/day; 그리고 식사 시 투여한 노보래피드: 0.36→0.38 units/kg/day). 베이스라인으로부터 임상시험 종료 시까지 총 기저 인슐린 용량 중간값의 변화는 식사 시 투여한 이 약(0.41→0.39 units/kg/day), 식후에 투여한 이약(0.43→0.42 units/kg/day), 그리고 식사 시 투여한 노보래피드(0.43→0.43 units/kg/day)에 대하여 비슷했다.

제2형 당뇨병 환자

베이스라인으로부터 임상시험 종료 시까지의 HbA_{1c} 감소는 노보래피드를 투여한 경우에 비해 열등하지 않은 것으로 확인되었다(표 4).

표 4 제2형 당뇨병 환자 대상 26주 기저-볼루스(basal-bolus) 임상시험 결과

	이 약 +인슐린글라진	노보래피드 +인슐린글라진
N	345	344
HbA_{1c}(%)		
베이스라인 → 시험 종료 시	8.0 → 6.6	7.9 → 6.6
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−1.38	−1.36
추정 치료 차이	*−0.02[−0.15;0.10]*	
HbA_{1c}(mmol/mol)		
베이스라인 → 시험 종료 시	63.5 → 49.0	62.7 → 48.6
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−15.10	−14.86
추정 치료 차이	*−0.24 [−1.60;1.11]*	
식후 2시간 포도당 증가치(mmol/L)[A]		
베이스라인 → 시험 종료 시	7.6 → 4.6	7.3 → 4.9
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−3.24	−2.87
추정 치료 차이	*−0.36 [−0.81;0.08]*	
식후 1시간 포도당		

증가치(mmol/L)[A]			
베이스라인 → 시험 종료 시	6.0 → 4.1		5.9 → 4.6
보정된 베이스라인으로부터의 변화	−2.14		−1.55
추정 치료 차이		*−0.59 [−1.09;−0.09][C]*	
체중(kg)			
베이스라인 → 시험 종료 시	89.0 → 91.6		88.3 → 90.8
보정된 베이스라인으로부터의 변화	2.68		2.67
추정 치료 차이		*0.00 [−0.60;0.61]*	
환자-년 노출(patient year of exposure) 당 관찰된 중증 또는 BG로 확인된 저혈당[B] 발생률(환자 백분율)	17.9 (76.8)		16.6 (73.3)
추정 비율비		*1.09 [0.88;1.36]*	

베이스라인, 시험 종료 시 수치는 이용 가능한 마지막 관찰값의 평균에 근거함. 95% 신뢰구간은 '[]' 안에 기재되어 있음.
[A]식사 검사(Meal test)
[B]중증 저혈당(다른 사람의 도움이 필요한 에피소드) 또는 혈당 수치(blood glucose, BG)로 확인된 저혈당(증상에 관계없이 3.1 mmol/L 미만의 혈장포도당으로 확인된 에피소드로 정의됨).
[C] 이 약이 통계적으로 유의하게 유리함

식후 투여는 제2형 당뇨병 환자에서 연구되지 않았다.
이 약으로 치료 받은 환자의 74.8%가 목표 HbA_{1c} 수치인 < 7%에 도달한 것에 비해, 노보래피드로 치료 받은 환자의 75.9%가 목표 HbA_{1c} 수치에 도달했다. HbA_{1c} < 7% 달성에 대한 추정 오즈비에서 이 약과 노보래피드 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
임상시험 종료 시 총 볼루스 인슐린 용량의 중간값은 이 약과 노보래피드에 대하여 비슷했다(베이스라인으로부터 임상시험 종료 시까지의 변화: 이 약: 0.21→0.49 units/kg/day 및 노보래피드: 0.21→0.51 units/kg/day). 베이스라인으로부터 임상시험 종료 시까지 총 기저 인슐린 용량 중간값의 변화는 이 약(0.56→0.53 units/kg/day)과 노보래피드(0.52→0.48 units/kg/day)에 대하여 비슷했다.

고령자
세 개의 대조 임상 시험에서, 이 약으로 치료 받은 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병 환자 1,219명 중 192명(16%)이 만 65세 이상이었고, 1,219명 중 24명(2%)이 만 75세 이상이었다. 고령 환자와 더 젊은 환자 간에 안전성이나 유효성에서 전체적인 차이는 관찰되지 않았다.

지속적 피하 인슐린 주입(Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)
6주, 무작위 배정(2:1), 이중-눈가림, 평행군, 활성약 대조 임상시험에서 제1형 당뇨병 성인 환자들을 대상으로 CSII 시스템을 통해 투여된 이 약과 노보래피드의 적합성(compatibility)을 평가했다. 이 약 투여군(N=25)과 노보래피드군(N=12) 모두에서 현미경으로 확인된 주입 세트 막힘 사례는 없었다. 이 약 투여군에서 두 명의 환자가 각각 두 건의 치료 중 발생한 주입 부위 반응을 보고했다.
2주 교차 임상시험에서, 이 약은 노보래피드를 CSII로 투여한 경우에 비해 식후 1시간 및 2시간째 각각의 혈당 반응과 관련하여 표준화된 식사 시험 후 더 큰

식후 혈당 강하 효과를 나타냈다(치료 차이: -0.50 mmol/L [-1.07; 0.07]$_{95\%\ CI}$ 및 -0.99 mmol/L [-1.95; -0.03]$_{95\%\ CI}$).

4) 비임상 정보

인슐린아스파트 노출 후의 전통적인 안전성 약리학, 반복 투여 독성, 유전독성 및 생식 독성 시험에 근거할 때 비임상 자료는 사람에 대하여 특별한 위험이 없음을 나타낸다. 인슐린 및 IGF-1 수용체 부위에 대한 결합 및 세포 성장에 대한 영향을 포함한 시험관 내(*in vitro*) 시험에서, 인슐린아스파트는 사람 인슐린과 흡사한 방식으로 반응을 보였다. 연구들은 또한 인슐린 수용체에 결합한 인슐린아스파트의 해리가 사람 인슐린과 동등함을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 30개월
저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 2～8℃ 냉장보관
사용 중 : 동결을 피하여 30℃ 이하 보관, 2～8℃ 냉장보관 가능, 차광을 위해 외부 포장 안에 보관, 4주 이내 사용

1.3 허가조건 : 해당사항 없음

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 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2017.06.16.	2017.06.16. 2018.06.14.	2017.06.16.	2017.06.23. 2018.06.14.	-	-
보완요청 일자	2018.05.28.	2018.05.23.	2018.02.28.	2017.08.29.	-	-
보완접수 일자	2018.06.14.	2018.06.14.	2018.04.12.		-	-
최종처리 일자	2018.07.13.	2018.07.10.	2018.04.18.	2018.06.19.	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1]
Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규 품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가									나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○
면제사유	제4호 라목 발암성시험자료는 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 제6호 나목 가교자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제																																			

○ 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

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]

- 본 신청 제품은 정상적인 생리적 상황에서 인슐린의 작용과 유사할 수 있도록 기허가된 인슐린 아스파트 제품인 노보래피드에 비해 초기 인슐린 흡수 및 빠른 작용시간을 가진 초속효성 인슐린 아스파트로 개발되었음.
- 주성분인 인슐린 아스파트의 특성 및 안전성은 기허가된 노보래피드 허가신청 시에 이미 검토되었으며, 제출 자료 중의 대부분이 노보래피드 허가신청 당시 제출한 자료를 기반으로 하고 있음. 부형제가 추가되어 달라진 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위하여 돼지에서 약동학 및 약력학 평가를 통해 빨라진 흡수와 빠른 혈당강하 효과를 관찰하였으며, 랫드, 토끼, 미니 돼지 등에서 국소 내성을 평가한 결과 국소 내약성과 관련한 이슈는 관찰되지 않았음.
- 임상시험에서 노보래피드와 이 약의 약리학적 특성, 약력학적 특성을 비교한 결과, 초기 인슐린 아스파트의 노출은 피아스프에서 더 빠르게 일어났고, 혈당 강하 작용시작 시점 또한 피아스프가 더 빨랐음. 인슐린 아스파트의 총 노출과 Cmax는 연령, 인종, 지속성 피하 인슐린 주입 환경 하에서 일관되게 두 제제간 유사성을 확인하였음.
- 치료적 확증 시험으로 제1형 당뇨환자(T1DM)와 제2형 당뇨환자(T2DM)를 대상으로 한 임상시험을 실시하였고 지속적 피하 주입 인슐린 펌프를 이용한 적합성 시험도 실시하였음. 활성대조약인 노보래피드와 비교했을 때 피아스프는 1차 평가변수인 HbA1c의 변화치에 있어 비열등성을 보였으며 식후 혈당 변화에서는 T1DM에서는 통계적으로 유의한 차이를, T2DM에서는 통계적 차이는 보이지 못했음. T1DM 환자에서 식후 20분 이내 투여 시에도 피아스프는 식사 직전 노보래피드 투여에 비해 비열등함을 입증하여 신청한 효능·효과 및 용법·용량에 대한 타당성을 입증하였다고 판단됨.
- T1DM 및 T2DM 환자에 대한 임상시험에서 피아스프와 노보래피드간의 주요 관심 이상사례인 저혈당증의 빈도 및 발생률은 유의한 차이가 없었음. 다만 T1DM 환자에서 식사 후 1시간 째와 T2DM 환자에서 식사후 2시간째 발생한 저혈당증은 노보래피드 투여군에 비해 피아스프군에서 높은 편이었는데, 이는 피아스프의 빠른 흡수 및 빠른 초기 혈당 강하 효과로 인한 약물 특성으로 인한 것으로 판단됨. 주사부위 반응과 관련하여 피아스프군이 노보래피드군에 비해 이상사례 발생률이 높은 편이었으며 이와 관련하여 사용상의 주의사항 중에 해당 내용이 반영되어 있음.

[약어 및 정의]

- CSII(Continuous subcutaneous insulin infusion) : 지속적 피하 인슐린 주입
- T1DM(Type 1 Diabetes Mellitus) :제1형 당뇨
- T2DM(Type 2 Diabetes Mellitus) :제2형 당뇨
- PPG(postprandial glucose) : 식후 혈당
- X14 = 노보래피드, FIA = 피아스프

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 피아스프플렉스터치주100단위/밀리리터(인슐린아스파트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항당뇨병제(초속효성 인슐린 유사제제)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재
- 약리작용 기전

  : Faster-acting insulin aspart (또는 Fast-acting insulin aspart, 이하 faster aspart)는 동일 주성분을 가진 노보래피드와 비교하여 인슐린아스파트의 조기 흡수가 증가되도록 하여 현재 시판되는 속

효성 인슐린 유사체 제품들과 비교하여 더 빠른 작용을 얻기 위한 목적으로 개발

- Faster aspart(피아스프)는 식사와 관련한 생리학적 인슐린 분비 패턴을 현재 이용 가능한 치료제들보다 더 잘 모방하여 현재 시판되는 속효성 인슐린 제품들과 비교하여 더 엄격한 식후 혈당 조절, 낮은 저혈당 위험성, 투여의 유연성 증가, 그리고 혈당 범위 내에서의 더 긴 시간(펌프에 넣어 사용)을 달성하는 것을 목적으로 함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 시판 중인 노보래피드 같은 속효성 인슐린 유도체는 재조합 사람 인슐린보다 더 빨리 흡수되는 특성이 있으나, 아직까지 정상적인 생리학적 상황에서 식사와 관련하여 인슐린이 분비되는 속도를 재현할 수 없었고 따라서 식후 혈당이 급격하게 상승하는 것을 막지 못하고 식후 혈당 변동폭을 조절하지 못함.
- 초기 인슐린 작용 발현 시간을 더 빠르게 하여 생리학적 식사 인슐린 반응을 좀 더 가깝게 재현하는 식사 인슐린을 개발하기 위하여 피아스프 개발하였음. 이러한 초속효성 인슐린은 식후 혈당 조절을 개선할 수 있고, 이에 따라 전체적인 혈당 조절을 개선할 것이며, 식전에 투여하는 것이 적합하지 않거나 가능하지 않은 상황들에서 식후 투여가 가능하도록 할 것임.
  인슐린 주입 후 혈당 강하 효과가 나타나기까지의 지연 시간이 감소되면 인슐린 요구량에 따른 볼루스 및 기저 인슐린 주입 속도를 더 잘 조절할 수 있게 되므로, 초기 인슐린 작용 발현이 더 빠른 인슐린은 체외용 펌프를 이용한 CSII 사용에도 적합할 것임.
- 초속효성 아스파트는 기저 인슐린 (± 경구 항당뇨병 약물 (OAD))과 병용하는 기저-식전 (basal-bolus) 요법, 그리고 외부 펌프에 의한 지속적인 피하 인슐린 주입 (CSII) 둘 모두에 대해 사용되는 것을 목적으로 함.
- 피아스프는 기허가된 당뇨병 치료제 노보래피드(인슐린 아스파트)와 비교시 2가지 첨가제 [니코틴아미드 (일명 니아신아미드 또는 비타민 B3) 및 L-아르기닌 염산염 (아미노산)]가 추가로 함유한 제품으로 기허가된 성분인 인슐린 아스파트에 흡수를 돕기 위한 부형제로서 니코틴산아미드 (B3), 초속효성 아스파트 제형의 안정화를 위해 L-아르기닌 염산염 추가
- 피아스프의 부형제

  - 니코틴 아미드

  : 초속효성 아스파트 제형에는 20.76 mg/mL (약 2.1% w/v) 의 니코틴아미드가 존재함.
  이는 200 U/day를 투여 받는 고도의 인슐린-저항성 환자에서 약 41.6 mg/person/day (약 0.5 mg/kg/day)의 최대 총 니코틴아미드 용량과 동등함.

  - L- 아르기닌

  : 이 제형에는 3.48 mg/mL의 L-아르기닌이 L-아르기닌, HCl (약 0.35% w/v)로 존재하며 이는 200 U/day를 투여 받는 고도의 인슐린-저항성 환자에서 약 6.96 mg/day (약 0.1 mg/kg/day)의 최대 총 L-아르기닌 용량과 동등함.
- 피아스프플렉스터치주100단위/밀리리터(인슐린아스파트)는 2017.1.6.에 캐나다에서 최초 허가, 현재 EU(2017.1.9.), 미국(2017.9.29.) 등 33개국에서 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병

  - 만성적인 고혈당은 당뇨병으로 정의되며, 혈당 조절은 당뇨병 관리에 필수적임. 장기적인혈당 조절 개선은 제 1 형(T1DM) 또는 제 2 형 당뇨병(T2DM) 환자들에서 합병증의 발생률과 진행을 감소시키는 것으로 입증됨. 공복 혈당과 식후에 발생하는 혈당 변동폭(glycaemic excursions) 모두가 전체적인 혈당 부담(glycaemic burden)에 기여하며,당뇨병의 미세혈관 및 대혈관 합병증에 대한 주요 원인임. 2011 년 국제 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation; IDF)의 당뇨병에서의 식후 혈당 관리에 대한 지침 2 에 따르면, 식후 고혈당은 미세혈관 및 대혈관 합병증 위험 증가

와 관련이 있으며, 따라서 당뇨병 치료 용법의 일부로서 다루어져야 함.

- 식후 혈당 변동폭 조절은 당화 혈색소(glycosylated haemoglobin; HbA1c) 수치를 낮추는 데에 크게 기여. HbA1c 가 감소함에 따라, HbA1c 수치 조절에 대한 식후 혈당 조절의 상대적인 기여도도 증가함. 따라서, 권장되는 HbA1c 목표(<7%)를 달성하기 위해서는 공복 고혈당 외에 식후 고혈당을 해결하는 것이 중요하며, 식후 혈당 변동폭 관리가 당뇨병 환자들에서 혈당 조절을 최적화하기 위한 본질적인 치료 목표로 인식되었음.
- 식후 혈당 조절을 표적으로 하는 다양한 약물 요법이 고려될 수 있으며, 여기에는 인크레틴(incretin)-기반 요법 및 SGLT-2 와 같은 다수의 신약이 포함됨. 아직까지 T1DM 환자 및 다수의 T2DM 환자들의 경우, 식전에 투여하는 초속효성(rapid-acting) 인슐린이 식후혈당 및 전체적인 혈당을 조절하는 유일한(또는 가장 적절한) 수단임.

- 인슐린

  식사 인슐린(즉, 단시간형 인슐린 및 초속효성 인슐린 유사체)을 비롯한 인슐린은 당뇨병에대하여 이용 가능한 모든 치료요법 중 가장 강력하나, 인슐린은 상당히 개별화될 필요가 있기 때문에 임상 진료에서 적절히 사용하기 위한 치료 선택이 되기에는 좀 더 어려운 치료법 중 하나이기도 함; 인슐린 요구량은 식사량과 식단 구성에 따라 식사 때마다, 그리고 예를 들면 신체 활동 정도에 따라 날마다 자주 바뀐다. 속효성/가용성 사람 인슐린보다 좀 더 빠르게 흡수되는 초속효성 인슐린 유사체의 개발에서 많은 진전이 이루어졌음에도 불구하고, 현재 이용 가능한 식사 인슐린으로는 식후에 혈당이 급속하게 상승하는 것을 완전하게 조절할 수 없다. 따라서 식후 혈당 농도를 신속하게 낮춰 식후 혈당(postprandial glucose; PPG) 조절을 개선하는 작용 발현 시간이 더 빠른 인슐린 제품으로 식사 인슐린을 필요로 하는 다수의 사람들이 혜택을 받을 것임.
- 많은 당뇨병 환자들이 인슐린에 의해 유발되는 저혈당을 두려워하고 있으며 인슐린이 이미 식전에 주사되었기 때문에 실제로 식사를 하는 시점이 지연되거나 식사량이나 식단 구성이 예상치 못하게 변경되는 경우 저혈당이 유발될 수 있으므로, 환자들은 본인이 무엇을 얼마만큼 먹었는지를 정확히 알기 위해서는 주사하기 전에 식사를 끝낼 때까지 기다려야 할 수도 있음. 더 빠르게 흡수되는 인슐린은 식사 시작 시에, 그리고 필요한 경우 전체적인 혈당 조절을 훼손하지 않고 식후에 투여할 수 있기 때문에 더 편리하고 당뇨병 환자들의 저혈당에 관한 우려가 더 적음.
- 중요한 것은, s.c. 인슐린 주입 시점과 혈당-강하 효과가 나타나는 시점 사이의 지연 시간(lag-time)이 감소되어 개별적인 필요에 따라 볼루스와 기저 인슐린 투여 속도를 더 잘 조절할 수 있고, 이에 따라 혈당 조절이 개선될 수 있기 때문에, 더 빠른 혈당-강하 효과를나타내는 식사 인슐린이 체외용 펌프를 이용하는 지속적 피하 인슐린 주입(continuous subcutaneous insulin infusion; CSII)법으로 치료 받고 있는 환자들에게 특히 더 유익할 수 있다는 것임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 저혈당증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (국내 임상시험 승인, 2017.7.6) 제 2형 당뇨병이 있는 성인에서 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않고 인슐린 데글루덱과 병용했을 때, 노보래피드® 대비 초속효성 인슐린 아스파트의 유효성 및 안전성(onset® 9) (NN1218-4113 KR 2.0 26-Apr-2017): 3b상

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인슐린아스파트
- 일반명 : 인슐린아스파트
- 인슐린 아스파트는 인간 인슐린 B28 위치에 존재하는 proline을 aspartic acid로 치환한 인간 인슐린의 유사체로 속효성 인슐린

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 건조감량, 강열잔분, 미생물오염, 함량, 순도, 질소함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 페놀, 메타크레솔, 글리세롤, 아연, 인산수소나트륨이수화물, 아르기닌, 니코틴산아미드, 염산, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(페놀/메타크레솔) ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(아연함량, 순도, 함량, 니코틴산아미드 확인, 니코틴산아미드 함량, 용량정확도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 자사의 기허가 품목(노보래피드주)의 동일 주성분에 대한 새로운 조성의 의약품으로, 바이알(피아스프주) 및 프리필드펜(피아스프플렉스터치주)의 두 가지 제형으로 허가 신청되었으며, 완제의약품 및 주입기구에 대한 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 모두 제출하였음.
- 완제의약품의 조성 및 제형적 특성, 완제의약품의 제조 공정 관리, 품질특성을 고려한 출하・안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 의도된 적응증 및 제형에 적합한 품질이 유지되고 있는 것으로 판단됨.
- 피아스프주의 용기마개시스템은 Type 1 무색의 유리바이알과 제품 접촉면이 브로모부칠 재질의 고무마개로, 기허가 품목(노보래피드주)과 동일함.
- 피아스프플렉스터치주의 경우, Type 1 무색의 유리 카트리지, 제품 접촉면이 브로모부칠 재질의 디스크 및 제품 접촉면이 클로로부틸 재질의 고무마개로 구성된 카트리지에 자사의 기허가 품목(트레시바 플렉스터치주, 리조덱 플렉스터치주)과 동일한 PDS290 펜-인젝터인 플렉스 터치를 장착해서 사용

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가품목과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존, 가속시험, 광안정성시험, 사용 중 안정성 시험 결과 제출됨.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 30개월	시판용 제품과 동일 (3 mL 유리 카트리지)	1) 카트리지 - 파일럿 규모 3배치 30개월 자료 : 안정함. - 상업용 규모 3배치 30개월 자료 : 안정함. 2) 상기 카트리지 6배치의 장기보존 30개월 완료 후, 펜 조립하여 기능성 시험 평가 : 적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		1) 카트리지 - 파일럿 규모 3배치 6개월 자료 : 동등 - 상업용 규모 3배치 6개월 자료 : 동등
광안정성시험	Q1B 조건		1) 카트리지 파일럿 1배치 노출 및 2차 포장 - 노출 시 분해 경향 관찰, 2차포장은 안정 2) 카트리지 파일럿 1배치에 펜 조립 : 안정
사용 중 안정성시험	투여 상황 시뮬레이션		1) 카트리지 파일럿 규모 3배치 - 장기보존 30개월 이후, 30±2℃ 28일 보관하며 품질 평가 : 적합 2) 28일째 펜을 장착하여 기능성 시험 : 적합 3) (카트리지) 펌프 사용 중 안정성 시험 - 파일럿 규모 1배치의 장기보존 28개월 보관 후 시뮬레이션 품질 평가 : 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 피아스프플렉스터치주
  - 카트리지 반제품에서 수행된 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치 및 상업용 공정 밸리데이션 3배치의 장기보존시험 30개월 결과를 토대로, 신청사항인 ‘밀봉용기, 동결을 피하여 2~8℃ 냉장보관’ 조건에서 ‘제조일로부터 30개월’의 사용기간을 인정함.
  - 최종 펜 제형의 안정성 관련, 카트리지의 장기보존시험 완료 시점에서 펜을 조립하여 기능성 시험을 수행했으며, 카트리지와 펜 제품의 품질의 동등성 평가 자료를 통해 카트리지 반제품 안정성시험 결과의 대표성을 입증하였음.
  - 광안정성 : 카트리지 파일럿 1배치에 대해 ICH Q1B조건에 따라 수행 시 순도 프로파일의 변화 경향 관찰되나, 2차 포장 및 펜 조립 상태에서는 변화하지 않았음.
  - 사용중 안정성 : 피하 투여 관련 파일럿 3배치를 대상으로 30℃ 이하 보관의 28일 사용을 위한 품질의 안정성이 입증되었음.
- 바이알 및 카트리지 제형에서 미개봉 상태로 냉장 보관 시 30개월의 안정성이 입증되었으며, 두 제형은 장기보존시험 및 가속시험에서 유사한 안정성 프로파일을 보임.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 초속효성 인슐린 아스파트의 주성분인 인슐린 아스파트는 10년 이상의 광범위한 시판 경험을 통

해 당뇨병 관리 내에서 그 특성이 잘 알려져 있음.

- 초속효성 인슐린 아스파트와 관련하여 별도로 실시한 독성시험은 국소내성 시험만 실시.
- 단회, 반복투여독성시험(독성동태 포함), 유전독성시험, 발암성 시험 미실시
  - 시판되는 노보래피드/노보로그의 새로운 제형인 faster aspart에 대한 독성시험은 수행되지 않았음.
  - 발암성 시험의 경우, ICH S6에 언급된 바와 같이 인슐린 아스파트와 같은 생명공학의약품에 대한 2년 발암성 시험은 일반적으로 적절하지 않은 것으로 여겨지며, 기허가된 인슐린아스파트(노보래피트)의 잠재적인 발암성 평가는 랫드에서 52주 시험을 통해 평가한 적 있음.
- 초속효성 인슐린 아스파트의 비임상 평가는 i) 인슐린 아스파트에 대한 과거 등록 문서 ii) 국소 내성 시험 iii) 추가 첨가제 [니코틴아미드 및 L-아르기닌]에 대한 문헌 안전성 검토, iv) 불순물 안전성 평가 및 v) 시판 허가 이후 전문가 검토된 학술지에 출판된 비임상 인슐린 아스파트 문헌 추가 검토를 기반으로 하였음.

4.2. 독성시험 자료 개별 요약

* X14 = 노보래피드, FIA = 피아스프

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	study #	결과
단회 투여 독성 시험	NMRI 마우스 (5/성/군)	SC	단회	X14 (new process) 0,62.5,250, 1000,4000 (old process) 4000	Y	950383	(new process) non-lethal 최고용량:수컷 4000 U/kg, 암컷 250 U/kg 으로 4000 U/kg 군에서 저혈당에 의한 사망 관찰. 이는 약리작용에 의한 것으로 NOAEL은 이 시험에서 확립되지 않았으며, 새 공정 물질과 과 이전 공정 물질간 차이 없었음.
	CD-1 마우스 (5/성/군)	SC	단회	X14 0,62.5,250, 1000,4000	Y	87 NLP053 913	최고용량까지 투여 시 독성관찰 안됨
	NMRI 마우스 (5/성/군)	IV	단회	X14 0,62.5,250, 1000,4000	Y	950381	highest non-lethal dose level (M)4000 U/kg (F)1000 U/kg NOAEL 확립 안됨 (약리학적 기전에 따른 저혈당 발생)
	SD 랫드	SC	단회	X14 (new process) 0,62.5,250, 1000,4000 (old process) 4000	Y	50382	highest non-lethal dose level (M,F)4000 U/kg NOAEL 확립 안됨
	SD 랫드 (5/성/군)	SC	단회	X14 0,62.5,250, 1000,2000	Y	960199	highest non-lethal dose level (M,F) 2000 U/kg

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	study #	결과
							NOAEL 확립 안됨
	SD 랫드 (5/성/군)	SC	단회	X14 0,62.5,250, 1000,4000	Y	NLP052 912	최고용량까지 투여 시 독성관찰 안됨
	SD 랫드 (5/성/군)	IV	단회	X14 0,62.5,250, 1000,4000	Y	950380	highest non-lethal dose level (M,F) 4000 U/kg
	비글견	SC	단회	X14 (new) 4,8,16,32,64 (old) 64	Y	950377	최고용량까지 좋은 내약성 보임.
반복 투여 독성 시험	랫드 (5/성/군)	SC	2회/일, 4주 +회복기 4주	X14 (new) 0,10,50,200 U/kg/day	Y	950378	process간 TK의 유의한 차이 없었음. NOAEL은 확립되지 않았음(예상된 약리학적 작용)
	CD 랫드	SC	2회/일, 4주 +회복기 4주	X14 0,12.5,50,200	Y	88 NLP059 419	약간의 국소 내성(주사부위)만 관찰되고 전신 독성은 없었음.
	랫드 (15/성/군)	SC	매일 3개월	X14 0,12.5,50,200	Y	SX 12650	모든 용량군에서의 사망은 과도한 약리작용으로 인한 것. 기타 체중, 혈액학, 혈액화학,장기 무게 등의 투여 관련 변화도 약리작용으로 인한 것. 비특이적 독성은 없었음
	랫드	SC	2회/일, 52주	X14 0,10,50,200 U/kg/day 인슐린(HM) 200 U/kg/day	Y	940301	NOAEL은 확립되지 않았음(예상된 약리학적 작용)
	암컷 SD 랫드	SC	12개월	200 U/kg/day X10, X14, 휴먼 인슐린 (액트라피드)	Y	930803	이전 연구(X10)에서 암컷 랫드의 유선 선암 발생율 증가하여 추가 연구 실시. - X14와 휴먼인슐린 간에 독성학적, 발암성 관련 차이점 없었음. - X10은 다른 군에 비해 초기 mass 유도에 대한 높은 가능성 있음
	비글견	SC	2회/일 4주 + 회복기 4주	X14 (new) 0,0.25,0.5,1 U/kg/bid	Y	950379	- NOAEL은 확립되지 않았음(예상된 약리학적 작용)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	study #	결과
		비글견 (4/성/군)	SC	3개월	X14 1,4 IU/kg/day	Y	SX 12660	- 저혈당증 발생 관찰. 그 외에 투여로 인한 비특이적 독성은 없었음
		비글견 (4/성/군)	SC	2회/일 52주	X14 0.25,0.5,1.0 HM(재조합 인간 인슐린) 1.0	Y	940302	두 제제의 최고용량에서 저혈당증으로 인한 사망 (X14 W20, HM W27) - NOAEL은 확립되지 않았음(예상된 약리학적 작용)
유전독성시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium			X14	Y	950375	X14는 돌연변이 유도능 없음.
	in vitro/in vivo UDS 시험(unscheduled DNA synthesis) - 랫드				X14		950374	X14는 UDS 유도능이 없음
	MCF-7 세포의 유사분열능(mitogenic potential) 평가				X14, X10, 휴먼 인슐린		970015	X14은 X10에 비해 유사분열능이 10배 정고, 휴먼 인슐린과는 동등함
	체외 염색체 이상	cultured human peripheral blood lymphocyte			X14		950373	X14는 염색체 이상을 유도하지 않음.
	체외마우스 림포마 TK						950376	X14는 돌연변이를 유도하지 않음.
	소핵	마우스 골수			2000 U/kg/day	Y	950372	X14는 마우스 골수의 다염성적혈구 내의 소핵을 유도하지 않음.
생식·발생독성시험	Seg I	랫드	SC	2회/일	X14 0, 10, 50 or 200 U/kg/day	Y	940303	·수태능 및 초기배발생 시험 모체 및 태자에 대한 NOAEL 확립되지 않았음 (예상된 약리작용; 저혈당)
	Seg II	토끼	SC	2회/일	X14 0, 1.0, 3.0 or 10.0 Ulkg/day	Y	940303	·배태자 발달 ·NOAEL 확립되지 않았음(예상된 약리작용; 저혈당)모든 용량에서 모체 체중 증가 및 사료 섭취 증가, 혈당 감소 ·배태자에서의 골격계이상 가진 비율 증가 : 인슐린 투여 후 관찰된 다른 시험의 태자에서도 관찰. 모체 혈당 감소에 따른 영향
	Seg III	랫드	SC	2회/일	X14, 인슐린(HM) 0,10,50,200 U/kg/day	Y	940304	·출생전후발생 및 모체 기능 ·모든 용량군에서 모체의 체중증가,사료 및 물 섭취 증가,

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	study #	결과
							혈당 감소 영향 관찰 · 10,50 U/kg용량에서 두 제제의 배태자 발달 영향 없었음. HM은 100 U/kg/bid에서 초기배아 사망 약간 증가, 태자 크기와 몸무게 약간 감소
국소내성시험	SD 랫드	SC	1회/일 4주 +회복기 2주	FIA(Q), FIA(R) 노보래피드 0,100	Y	212251	· FIA(Q) : 3상에 사용 · 노보래피드와 FIA(Q)의 주사부위반응은 중증도와 특성면에서 유사하였음. · 경증~중등도의 국소반응이 투여군별로 유사한 정도고 관찰되었음. 2주 회복기 중 모든 군에서 회복 중.
	뉴질랜드 흰토끼	IM, IV, IA	단회 넓적다리, 귀	FIA(Q), FIA(R) 노보래피드 0,100	Y	212147	FIA(Q), FIA(R) 넓적 다리 IM, 귀의 IV 또는 IA는 투여물질 관련 전신 독성이나 국소 반응 유발하지 않았음. · 경미한 조직병리학적 변화(주사부위의 focal necrosis, 염증, 용혈) 대조군(생리식염수)과 FIA(Q), FIA(R), 노로래피드 IM, IA 주사부위에서 유사. IV 투여시 대조군에 비해 FIA 제제들의 주사부위변화 약간 높은 등급이었으나, 경미하고 투여과정 중에 생길 수 있는 경미한 variation.
	미니피그	SC	day1, day4	FIA(A~D), 시판 인슐린 아스파트 100 U/kg	Y	209322	4가지 다른 FIA는 시판 인슐린 아스파트와 비교시 주사부위 임상 징후 관찰되지 않았음 조직병리학적 평가 결과 경증에서 중등도의 염증변화, 경증에서 중등도의 용혈반응이 보였으나, 투여 물질간 차이는 관찰되지 않았음
	미니피그	SC	투여 2일, 5일, 21일후	X14	Y	960060	X14는 돼지의 주사부위에서 경증~중등도의 세포

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	study #	결과
			관찰	액트라피드 HM(ge) protaphane HM(ge) 200 μl (100 U/ml)			침윤을 유발하였으나, 배지나, 액트라피드, 액트라피트의 배지와 차이는 없었음. 투여후 21일째 주사부위의 2/3에서는 변화가 없었음. 1/3는 경미한 단핵세포 침윤으로 주사바늘 주입에 따른 것으로 생각됨.
	암컷 토끼 (4/군)	IV, PV (부정맥)		X14 2 U/kg (IV) 60 U/animal(PV)	Y	970396	토끼 귀 투여 전신 임상징후는 관찰되지 않았음. IV 투여 후 약간의 국소 자극 효과는 PBS 투여 부위와 유사. PV 투여후에는 국소 자극이 약간 높은 빈도와 강도로 관찰되었음.
	• Fumaramide(2-butenediamide의 isomer)의 in silico evaluation - 니코틴아미드의 제조공정 불순물로서 2-butenediamide가 확인 - nicotinamide는 식품 첨가물로 널리 사용 - 2-butenediamide 10㎍/day 노출시 남성에서 용량의 존적인 발암성 유발할 것으로 예측되지 않음.					8293371,8300937	
	• nicotinamide의 안전성 문헌 리뷰 -nicotinamide의 임상 문헌 자료, PK, 독성자료 평가 - 경구로 3000mg/person/day 투여시까지 좋은 내약성 보임. 인간에서 경구 가이던스 수준은 560-1500mg/person/day이며, 초속효성 인슐린 아스파트 200U/day 투여받은 인슐린 저항성 환자에서의 최고 nicotinamide 투여량은 42mg/person/day(~<0.5mg/kg/day) - 비임상 문헌에서도 초속효성 인슐린 아스파트 제형의 첨가제로 사용되는 수준에서 주요 안전성 concern 없었음. 문헌 보고에 따르면 nicotinamide는 일반적 독성 없고, 최기형성이나 유전독성 또는 발암성을 유발하지 않음.					8303170-A	
	• L-아르기닌에 대한 문헌 리뷰 인간에서 L-아르기닌은 일반적으로 좋은 내약성을 보임(경구, IV, IA/30,000mg까지) 초속효성 인슐린 아스타으의 매일 투여량을 단회 200					8303170-B	

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	study #	결과
	U 로 고려했을 때 L-아르기닌 노출은 2.8μg/mL은 L-아르기닌의 내인성 혈장 레벨인 13-16μg/ml 보다 5배 낮음						

4.3 독성에 대한 심사자 의견

- 일반적인 단회, 반복투여독성시험 등을 다시 수행하지 않은 것은 기허가된 인슐린 아스파트에 대하여 그 특성이 잘 알려진 부형제 nicotinamide와 L-아르기닌를 추가한 제품 특성을 인정하여 인슐린 아스파트 자료와 추가적인 국소 내성 시험 결과만으로 이 약에 대한 독성 평가 설계는 타당하다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 피아스프의 별도 효력시험 자료는 실시하지 않았음. 주성분인 인슐린 아스파트에 대한 기허가시 제출 자료한 효력시험자료 제출.

5.2. 효력시험

시험번호	동물종	적용경로	시험결과
1차 약리학			
CLBr960804	중등도 고혈당 당뇨 마우스	SC	• 인슐린(액트라피드) vs. Insulin X14의 급성 혈당 저하 효과를 평가
940218	마우스	SC	• 1세대 국제 인간 인슐린 표준품(WHO) 대비 insulin X14 standard의 효능 결정(마우스 혈당 시험)
No95-23	마우스, 토끼	-	• mouse blood sugar method(유럽약전시험법) 및 rabbit blood sugar method(USP)를 이용한 ‘X-14 인슐린 유사체’ 3 배치(insulin X-14 dry subtance/insulin X-14 soluble formulation)의 생물학적 효능 비교
952004	비- 당뇨 돼지	IV bolus/SC B28Asp-insulin human insulin 액트라피드(human)	1) 비-당뇨 돼지에서 B28Asp-insulin IV bolus injection후 혈당 강하 효과 평가 2) 비-당뇨 돼지에서 B28Asp-insulin SC injection후 면역반응성 인슐린의 혈당강하효과, appearance 평가
19980128	마우스에서 취한 Free Fat cell assay를 통한 X14의 생물학적 효능 평가	X14 액티라피드(human insulin)	• 마우스에서 취한 adipocyte에 glucose를 넣고 배양 • X14와 human insulin간의 생물학적 효능은 유의하게 다르지 않았음.
MaHi CoR no22and55	인슐린 수용체 친화력 평가	X14 human insulin	• Hep G23 cell에서 경쟁적 리간드 결합 시험 수행 • 상대적인 결합 친화력 평가 결과 human insulin과 유사
940272	인슐린 수용체와 IGF1-수용체에 대한 X10, X14, X17-B28-Iso-Asp, X14-desamido 1, X14-desamido 2의 친화력 평가		• X10의 인슐린 수용체에 대한 친화력은 human insulin보다 높음. X14와 X14유도체의 인슐린 수용체에 대한 친화력은 human insulin 보다 약간 낮음 • X14와 X14유도체의 IGF1-수용체에 대한 친화력은 잘 평가되었으나, IGF1의 친화력보다 1000배 이상 낮음.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- X14(노보래피드)는 1~100U/kg으로 단회 투여하였을 때 중추신경계(자발운동량, 수면, 운동협조성, 경련, 통증, 체온), 심혈관계, 호흡기계, 위장관 운동성에 미치는 영향이 관찰되지 않았음.
  피아스프에 대한 별도의 안전성 약리시험 미실시.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- 초속효성 인슐린 아스파트가 아닌 이전에 개발한 인슐린 아스파트와 휴먼 인슐린간 ADME 비교 자료를 기반으로 하였음. 노보래피드 허가 시 검토된 인슐린 아스파트와 동일한 주성분에 흡수 속도만 증가시켰으므로 일단 한번 흡수된 이후의 약력학적 작용은 노보래피드와 동일하여 별도 시험 미실시 - 인슐린 아스파트는 휴먼 인슐린에 비해 빠른 흡수를 보였으나, 총 노출도는 유사
- 돼지에서 노보래피드와 초속효성 인슐린 아스파트의 약동학/약력학 평가 시 노보래피드(인슐린 아스파트) 대비 빠른 흡수와 빠른 혈당 감소를 보였음.
- 피아스프의 빠른 흡수 증가에 대한 기전은 니코린아미드가 인슐린 아스파트의 자가결합에 영향을 주어 높은 투과성이 있는 monomer 비율을 높도록 하는 것을 입증

<인슐린 아스파트 외에 추가적으로 초속효성 인슐린 아스파트를 이용한 흡수 평가>

시험번호	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량	시험결과
흡수				
HaRe131104	LYD 돼지 (8마리에 교차투여, 각 2회)	SC 단회	초속효성 인슐린 아스파트 노보래피드 1 nmol/kg	• 서로 다른 제형의 인슐린 아스파트 투여 후 PK/PD 평가 (노보래피드와 비교) -[nicotinamide 및 L-arginine] + 서로 다른 농도 poloxamer 188 -니코틴아미드와 L-아르기닌을 포함한 시험물질 모두에서 노보래피드 대비 빠른 흡수를 보였음 -ploxamer 188 농도에 따라 인슐린 아스파트의 흡수 속도가 변하지 않았음. -혈당은 노보래피드보다 니코틴아미드+L-아르기닌 포함 시험물질에서 더 빨리 감소
LGL140806	*in vitro*	• capillary endothelial monolayer을 통한 인슐린 아스파트의 흡수에 니코틴아미드가 미치는 영향 평가 • 결과 1) 니코틴아미드의 추가는 trans-endothelial electrical resistance (TEER) of HDMEC monolayers에 영향을 주지 않았음. 2) 페놀성 보존제 없는 샘플에서 monimeric 인슐린 아스파트의 비율이 높았음. 그러나 페놀성 부형제 존재 여부와 상관없이 니코틴아미드가 있는 경우 monomeric insulin의 비율이 유의하게 증가하였음.		

5.4.2. 분포

- 노보래피드(인슐린 아스파트) 허가 당시의 평가 자료 제출
- 랫드, 비글견, 혈장(인간, 개, 돼지, 랫드, 토끼) 및 전혈(인간, 개, 돼지, 랫드, 토끼)에서의 분포 평가
  - 랫드에 방사선 라벨 인슐린 아스파트 피하투여시 방사능은 주로 작은 분자량을 가진 펩타이드나 free 125I로 대사된 후 뇨로 배설되었음. 임신한 암컷 랫트의 태반을 통해 소량의 방사능이 이동하

고 모유로 흡수됨.

5.4.3 대사 및 배설

• 랫드에서 방사선 라벨된 X14 투여 후 광범위하고 빠르게 방사선라벨 인슐린에서 기타 간단한 분자로 대사됨.

5.4.4 기타 약동학

• 돼지에서 인슐린 아스파트 흡수에 대한 니코틴아미드의 영향을 평가한 결과, nicotinamide 또는 prostaglandin E1 을 추가한 인슐린 아스파트 제형은 노보래피드에 비해 빠른 초기 흡수를 보였음. 그러나 국소 SC 혈류에 대한 니코틴아미드 단독으로 직접적인 흡수증가를 유도하는 것보다 인슐린 아스파트 monomer 비율이 증가하여 투과성이 증가하는 것으로 보임.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 이 약의 주성분인 인슐린 아스파트는 인슐린에 비해 빠른 흡수 및 빠른 혈당 저하효과 시작을 보임.
- 여기에 초속효성 인슐린 아스파트는 부형제인 nicotinamide 등의 추가를 통해 초기 흡수가 더 증가함. 다만, nicotinamide 단독으로 직접적인 흡수증가를 유도하는 것보다 인슐린 아스파트 monomer 비율이 증가하여 투과성이 증가하는 것으로 보임.
- 초속효성 인슐린 아스파트의 효력시험 자료는 주성분인 인슐린 아스파트와 부형제 추가에 인한 빠른 흡수 및 빠른 혈당 저하효과 효과 확인 자료로 타당하다고 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료
  - T1DM 환자 및 건강한 시험대상자대상으로 실시한 임상약리시험 9건, 치료적 확증시험 3건, 체외펌프 이용한 CSII 임상시험 2건

6.2. 생물약제학시험

- 모든 임상시험들에서 시판 예정 제형이 사용되었기 때문에, faster aspart 를 이용한 비교 BA 및 BE 를 연구한 임상시험은 수행되지 않았음.
- 다만, 시험 3949에서 피아스프를 복부,삼각근 및 허벅지 부위에 피하 투여한 후 인슐린아스파트의 절대 생체이용률은 약 80%로 결정. 시험 3949 에서 faster aspart 를 복부, 삼각근 및 허벅지에 피하 투여한 경우, 노출 발현 시간은 서로 비슷했음.

6.3. 임상약리시험

- T1DM 시험대상자가 참여한 임상시험 8건과 건강한 시험대상자 대상 임상시험 1건

연번	시험번호	디자인	무작위배정 환자	목적	투여량
1	3887	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 46명	정상혈당클램프 시험 중 PK/PD 용량 관련성, 환자내 변이성, 상대적 생체이용률 평가	단회투여 피아스프 0.1, 0.2, 0.4 U/kg 노보래피드

					0.1, 0.2, 0.4 U/kg
2	3888	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 41명	어린이 및 청소년, 성인의 식사 검사 중의 PK/PD	단회투여 피아스프 0.2 U/kg 노보래피드 0.2 U/kg
3	3889	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 36명	식사 검사 중 PK/PD(식사시 투여)	단회투여 피아스프 0.2 U/kg 노보래피드 0.2 U/kg
4	3890	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 48명	정상혈당 클램프 중의 PK/PD bolus 투여 13시간전 인슐린 펌프 이용하여 초기 priming 투여 후, 혈당 유지를 위해 CSII 이용한 지속적인 glucose 주입	피아스프 및 노보래피드 0.08 U/kg (priming dose), 0.02 U/kg/h (basal rate) and 0.15 U/kg (bolus dose)
5	3891	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 67명	노인 및 젊은 환자에서 정상혈당 클램프 중의 PK/PD	단회투여 피아스프 0.2 U/kg 노보래피드 0.2 U/kg
6	3918	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 50명	일본인 환자의 정상혈당 클램프 중의 PK/PD	단회투여 피아스프 0.2 U/kg 노보래피드 0.2 U/kg
7	3921	무작위배정, 공개 라벨, 교차	T1DM 33명	식사 검사 중 PK/PD (식사후 투여)	단회투여 (식사 시작 20분후) 피아스프 0.2 U/kg (식사 시) 노보래피드 0.2 U/kg
8	3978	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	T1DM 52명	정상 혈당 클램프 중 PK/PD (단회 투여)	(단회투여) 피아스프 0.2 U/kg FIA(R) 0.2 U/kg 노보래피드 0.2 U/kg
9	3949	무작위배정, 이중 눈가림, 교차	건강한 사람, 22명	3가지 다른 주사부위(복부, 삼각근, 허벅지) 피하 투여, 근육투여, 정맥투여 후 PK	피아스프 0.2 U/kg (단회 피하) 0.2 U/kg (단회 근육) 0.02 U/kg (단회 정맥)

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
치료적 확증 시험								
3	3852	무작위배	T1DM 성인	식사 피아스프	26주	기저 볼루	HbA1c,	1차 평가변수인 26주

		정(1:1:1), 다기관, 다국, 평행군	n=1143	(n=381) 식후 피아스프 (n=382) 식사 노보래피드 (n=380)	+26주	스	체중, 1,5-anhydroglucitol, 공복혈당 등	투여 후 기저치 대비 HbA1c감소에 대한 차이에 대해 피아스프는 노보래피드 대비열등성 만족
3	3583	무작위배정(1:1), 이중 눈가림, 다기관, 평행군	T2DM 성인 n=686	피아스프 (n=345) 노보래피드(n=344) (기본요법) 인슐린글라진+메트포르민	26주	기저 볼루스	HbA1c, 2hr-PPG, 저혈당증, 체중 변화	1차 평가변수인 26주 투여 후 기저치 대비 HbA1c감소에 대한 차이에 대해 피아스프는 노보래피드 대비열등성 만족
3	4049	무작위배정(1:1), 공개라벨, 다기관, 다국가, 평행군	T2DM 성인 n=236	피아스프 (n=116) 기저 인슐린 (n=120) (기본요법) 메트포르민	18주	기저 볼루스 vs. 기저	HbA1c, SMPG 7-point profile, 체중, 저혈당증	1차 평가변수인 18주 투여 후 기저 인슐린 및 메트포르민에 대한 피아스프 추가 투여는 기저 인슐린 및 메트포르민 투여군에 비해 HbA1c 가 통계적으로 유의하게 감소(우월성 입증)
CSII 시험								
3	3931	무작위배정(2:1), 이중 눈가림, 다기관, 다국가, 평행군	T1DM 성인 (n=37)	CSII by external pump (Quick-Set® or Silhouette) 피아스프 (n=25) 노보래피드(n=12)	6주	-	주입세트 폐색 사례	일차 결과 변수인 6주의 치료 기간 동안 현미경학적으로 확인된 주입 세트 폐색 사례 수 평가 결과, 피아스프와 노보래피드 모두 현미경학적으로 확인된 주입 세트 폐색 관찰되지 않았음.
3	3930	탐색적, 무작위배정, 이중 눈가림, 3 x 2 wks, 교차, 단일기관	T1DM 성인 (n=43)	CSII by external pump (Quick-Set® or Silhouette) FIA(Q),FIA(R), 노보래피드	3 x 2 weeks	-	HbA1c, SMPG 7-point profile, 체중, 저혈당증	1차 평가변수인 2-시간째 식후 혈당 반응에 대하여 체외용 지속적 피하인슐린 주입(CSII) 노보래피드와 비교 시 FIA(Q)와 FIA (R) 모두는 투여 후 첫 2시간 동안 노보래피드보다 통계학적으로 유의하게 더 큰 혈당 강하 효과
pre-filled injection device인 PDS290 pen vs. FlexPen								
3	PDS290-1971	다기관, 무작위배정, 공개라벨, 2기간 교차투여 비교	T1DM (n=70), T2DM (n=172) 총 242명	PDS290 pen vs. FlexPen	12주		두 가지 기기로 12주 투여 후 HbA1c	1차 평가변수인 12주째 HbA1c의 변화에 대해 PDS290 펜과 FlexPen간의 차이 값은 사전정의된 비열등성 기준 만족.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) (NN1218-3852) 제1형 당뇨병 성인에서 인슐린 디터머와 병용한 경우 인슐린 아스파트와 비교한 피아스프(FIAsp)a의 유효성 및 안전성 평가

- 목적 : 비열등성 접근법을 이용하여 인슐린 디터머와 병용한 식사(mealtime) 노보래피드와 비교하여 26주간의 무작위 배정 치료 후 베이스라인으로부터의 HbA변화로 측정한 혈당 조절 면에서 식사

피아스프의 치료 유효성 확증

- 1차 유효성 평가변수 : 26주간의 무작위배정 치료후 베이스라인으로부터 HbA1c 변화
- 결과

· 1차 평가변수인 26주 투여 후 기저치 대비 HbA1c감소에 대한 차이를 비교한 결과, 식사 피아스프 vs. 식사 노보래피드, 식사후 피아스프 vs. 식사 노보래피드는 사전 정의된 비열등성 마진 0.4%를 만족하였음.

	(식사) 피아스프 +인슐린 디터머 (n=381)	(식사후) 피아스프 +인슐린 디터머 (n=382)	(식사) 노보래피드 +인슐린 디터머 (n=380)
HbA1c(%)			
기저치	7.62→7.31	7.63→7.51	7.58→7.42
기저치 대비 평균 변화	-0.32	-0.13	-0.17
식사 노보래피드 대비 차이(95% CI) (비열등성: 만족)	-0.15 [-0.23;-0.07] p<0.0001	0.04 [-0.04,0.12]	

· 식후 1시간째 저혈당증 발생 비율은 식사 피아스프가 노보래피드보다 약간 높았음(1.48(95% CI 1.11,1.96), 그러나 식후 피아스프군에서는 노보래피드군과 통계적으로 유의한 차이 없었음.(0.75(965% CI 0.55,1.02)

2) (NN1218-3853) 제2형 당뇨병 성인 환자에서 인슐린 글라진 및 메트포르민을 병용투여하여 인슐린 아스파트와 피아스프에 대한 유효성 및 안전성 평가

- 목적 : T2DM 환자 대상으로 혈당 조절 면에서 피아스프의 유효성을 확증하고(HbA1c 면에서의 비열등성) 기저-볼루스 용법에서 식사 피아스프의 유효성과 안전성을 식사 노보래피드와 비교
- 1차 유효성 평가변수 : 26주간의 무작위배정 치료후 베이스라인으로부터 HbA1c 변화
- 결과

· 1차 평가변수인 26주 투여 후 기저치 대비 HbA1c감소에 대한 차이를 비교한 결과, 26주 투여 후 기저치 대비 HbA1c의 감소 차이는 인슐린 글라진 및 메트포르민과 병용한, 식사 피아스프와 식사 노보래피드 군을 비교했을 때 사전 정의된 비열등성 마진(0.4%)을 만족하였음.

26주	(식사) 피아스프 (n=345)	(식사) 노보래피드 (n=344)
HbA1c(%)		
기저치	7.96	7.89
기저치 대비 평균 변화	-1.38	-1.36
식사 노보래피드 대비 차이 (95% CI) ; 비열등성 만족	-0.02 [-0.15 ;0.10]	

· 저혈당증의 발생률은 투여군간 통계적으로 유의한 차이 없었음. 중증 저혈당증 발생비율도 유사.

3) (NN1218-4049) 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민과 병용투여하여 basal-bolus(기저-식전) vs. basal insulin(식사 인슐린) 요법에 있어 피아스프의 유효성 및 안전성 평가

- 목적 : T2DM 환자에서 메트포민과 병용했을 때, 완전(full) 기저-볼루스 용법과 기저 인슐린 요법을 비교하여 혈당 조절 면에서 식사 faster aspart 의 우월성을 확증

- 1차 유효성 평가변수 : 18주째 HbA1c의 기저치 대비 변화
- 결과

· 18주 투여 후에 기저 인슐린 및 메트포르민에 대한 피아스프 추가 투여는 기저 인슐린 및 메트포르민 투여군에 비해 HbA1c 가 통계적으로 유의하게 감소하였음.

	피아스프 + (기저인슐린+메트포르민) (n=116)	(식사) (기저인슐린+메트포르민) (n=120)
HbA1c(%)		
기저치	7.93	7.92
기저치 대비 평균 변화	-1.16	-0.22
식사 피아스프와 식사 노보래피드 대비 차이(95% CI) : (우월함을 입증)	-0.94% [95%CI -1.17 ;0.72] p<0.0001	

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- T1DM(3852 시험) 및 T2DM(3853 시험) 환자에 대한 노보래피드 대비 피아스프의 유효성 및 안전성 평가를 실시한 치료적 확증 시험 결과 피아스프는 T1DM 및 T2DM환자에서 1차 평가변수인 HbA1c 변화에 대한 비열등성을 입증하였음. T2DM 환자에서 최적화된 기저 인슐린 요법에 비해 피아스프는 통계적, 임상적으로 유의하게 높은 HbA1c 변화를 입증하였음.
  - (식사) T1DM 환자는 HbA1c 감소는 피아스프와 노보래피드간 비열등성 만족하였으나, 식후 2시간째 혈당 수치는 피아스프가 노보래피드에 비해 통계적으로 유의하게 더 감소하였음.
  - (식사) T2DM 환자에서는 HbA1c 감소의 비열등성을 만족하였으며, 식후 2시간째 혈당은 피아스프가 노보래피드에 비해 통계적으로 우월한 감소를 보이지는 못했음.
- HbA1c 변화와 관련하여 식사 후 피아스프의 투여는 노보래피드에 비해 비열등하였음. 목표 HbA1c 달성 환자의 비율은 피아스프가 노보래피드에 비해 낮았음.
- 지속적 피하 주입 인슐린 펌프에서 피아스프를 사용할 경우의 적합성 및 안전성에 대한 시험(3930,3931 시험) 피아스프는 주입 시스템을 이용하여 투여했을 때 주입세트의 폐색이 관찰되지 않았음. 혈당 조절 평가변수면에서 치료적 확증 시험인 3852 시험과 유사하게, 2시간째 혈당수치는 피아스프가 노보래피드에 비해 통계적으로 더 낮았음.
- (3852) T1DM : 식사 시, 식사후 피아스프 투여는 노보래피드 및 지속형 인슐린 인슐린 디터머과의 병용시에 비해 혈당 조절에 대한 비열등성 입증
- (3853)T2DM : 식사 시의 FIASP 투여는 노보래피드 및 지속형 인슐린 인슐린 디터머과의 병용시에 비해 혈당 조절에 대한 비열등성 입증
- (4049) T2DM 환자로서 메트포르민과 기저인슐린 투여하고 있는 환자에서 피아스프는 통계적으로 유의한 전체 혈당 조절 개선을 보임.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 당뇨 환자에서 저혈당증(주간 vs. 야간, 축적률 등)의 발생률은 노보래피드군과 피아스프군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
  - T1DM 환자에서 식사후1 시간째, T2DM 환자에서 식사 후 2시간째 피아스프군에 비해 노보래피드군이 저혈당증 발생 사례가 통계적으로 유의하게 높았으나, 이는 피아스프가 노보래피드에 비해 빠른 PK/PD 결과를 보이는 특성을 반영한 결과로 생각됨.
  - 치료적 확증 시험 자료 중 T1DM 환자와 T2DM 환자에서의 중증 또는 혈당치로 확인된 저혈당증 발생률은 T1DM (3852 시험) 8%, T2DM(3853 시험) 3.5%로 급격한 혈당치 변화를 특징으로 하는 T1DM 환자에서 예상되는 수준임.

- ADA와 신청자의 저혈당증 관련 혈당 기준이 3.9 mmol/L(70 mg/dL) vs. 3.1mmol/L(56 mg/dL)으로 차이가 있었으나, 전반적으로 유사한 결과였음.

- 항체생성 : 3852 시험에서 평가결과, 식사 피아스프, 식후 피아스프, 노보래피드 세 군간 임상적으로 관련 있는 차이는 없었음.
- 주사부위반응(injection site reaction) : T1DM 환자에서 피아스프는 노보래피드에 비해 높은 주사부위반응(식사 피아스프 : 식사 후 피아스프 : 노보래피드 = 4.8건 : 5.5건 : 1.6건/100환자년)을 보였으며 사용상의 주의사항 중 반영 필요(기 신청 사항에 포함되어 있음)
- 일반적으로 연령, 성별, BMI, 인종, 민족간 하위 분석 결과 안전성 프로파일의 차이는 관찰되지 않았음.

6.4. 가교자료

- 자사 동일한 숙주와 벡터를 이용하나, 일부 공정이 차이가 남.
- 기타 따로 분류되지 않은 품목이며 주성분인 인슐린 아스파트에 대한 많은 사용경험, 민족성 차이 없었음. 부형제 추가에 따른 초기 흡수 속도가 빨라지나, 전반적인 AUC는 기 허가된 인슐린 아스파트와 비열등함을 입증하였으므로 별도의 가교자료는 요구되지 않는다고 판단됨

6.5. 임상에 대한 심사자의견

. • 기허가된 속효성 인슐린 제품인 노보래피드(인슐린 아스파트)와 초속효성 인슐린 아스파트 제품인 피아스프간의 유효성 측면에서의 유사성 입증하였음

- 안전성 프로파일에서 전반적으로 유사한 결과를 보이며, 새로 확인된 안전성 신호는 없었음.
- 피아스프를 이용한 치료적 확증시험은 피하투여로만 이루어졌음. 피아스프의 정맥투여 임상 경험은 시험 3949에서 생체이용률을 측정하기 위해 실시한 설계 중의 하나로 평가된 적이 있음(피하투여의 생체이용률(BA)은 약 80%, 근육투여의 BA 약 60%). 피아스프의 임상시험에서 활성 대조약으로 사용한 노보래피드는 피하, CSII, 정맥투여 경로에 대해 허가된 바 있으며, 피아스프가 노보래피드와 동일한 주성분이 함유되어 있고 추가적인 첨가제들인 인슐린 아스파트의 안전성 프로파일에 영향을 미치는 것으로 보이지 않으므로 별도의 치료적 확증시험 없이 피하투여에 대한 임상 자료만으로 정맥투여에 대한 적용이 가능할 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 피아스프주 및 피아스프플렉스터치주는 2017.1.6.에 캐나다에서 최초 허가, 현재 EU(2017.1.9.), 미국(2017.9.29.) 등 33개국에서 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 노보래피드플렉스펜주 100단위/밀리리터(노보노디스크제약)과의 비교 자료 제출