의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2022-12-27	접수번호	20220232211, 20220232201
변경신청사항		새로운 효능효과 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국릴리(유)		
제 품 명		룸제브주100단위/밀리리터(인슐린라이스프로,유전자재조합) 룸제브퀵펜주100단위/밀리리터(인슐린라이스프로,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		인슐린라이스프로		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		룸제브주 : 1 바이알(1 밀리리터) 중 인슐린라이스프로 100 유니트 룸제브퀵펜주 : 1 프리필드시린지펜(1 밀리리터) 중 인슐린라이스프로 100 유니트		
기 허가 사항	허가일자	2020.12.28.		
	효능·효과	인슐린 요법이 요구되는 성인 당뇨병		
	용법·용량	이 약은 식사 시작 전 2분 이내에 피하 투여하는 식사 인슐린으로, 식사 시작 후 20분 이내에 투여할 수도 있다(사용상의 주의사항 15. 전문가를 위한 정보 항 참고). 이 약을 처방할 때에는 빠른 작용 발현이 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 15. 전문가를 위한 정보 항 참고). 초회 용량은 당뇨병의 유형, 환자의 체중 그리고 환자의 혈당 수준을 고려하여 결정되어야 한다. 이 약의 용량 조절은 환자의 대사적 요구, 혈당 모니터링 결과 및 혈당 조절 목표에 근거해야 한다. 다른 인슐린으로부터의 전환, 신체 활동 변화, 병용 약물 변경, 식사 패턴(음식의 양과 종류, 음식 섭취 시간 등)의 변화, 신기능 또는 간기능의 변화 시, 또는 급성 질병 중 저혈당 또는 고혈당의 위험을 최소화하기 위해 용량 조절이 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의사항 및 5. 상호작용 항 참고). 이 약은 다른 인슐린 제제와 혼합해서는 안 된다. 다른 식사 인슐린 제제로부터의 전환 : 다른 식사 인슐린에서 이 약으로 전환하는 경우, 단위(unit) 대 단위(unit) 기준으로 변경할 수 있다. 이 약을 포함한 인슐린 유사체의 효력은 단위(unit)로 표현된다. 이 약 1 단위(unit)는 휴먼 인슐린 1 국제단위(IU) 또는 다른 초속효성 인슐린 유사체 1 단위(unit)에 해당한다. 투여를 잊은 경우 : 식사시간 투여를 잊은 환자들은 혈당 수치를 모니터링 하여 인슐린 투여가 필요한지를 결정하고, 다음 식사 시 평상시 투여 일정을 재개한다. 제형에 따른 투여 방법 ○ 퀵펜 제형 피하주사 퀵펜 제형은 피하 주사용으로만 사용한다. 이 약은 일반적으로 중간형 또는 지속형 인슐린과 병용하여 피하 주사로 투여한다. 이 약은 복부, 상완, 대퇴 또는 둔부에 피하 주사해야 한다(사용상의 주의사항 15. 전문가를 위한 정 보 항 참고). 다른 인슐린과 같은 시간에 주사하는 경우 다른 주사부위를 사용해야 한다. 피하 주사 시 혈관으로 주사해서는 안 된다.		

		○ 바이알 제형 피하주사 바이알 제형은 일회용 주사기로 피하 투여한다. 이 때 주사기는 해당하는 단위 눈금(100 units/mL)이 표시된 인슐린 주사기를 사용한다. 이 약은 일반적으로 중간형 또는 지속형 인슐린과 병용하여 피하 주사로 투여한다. 이 약은 복부, 상완, 대퇴 또는 둔부에 피하 주사해야 한다(사용상의 주의사항 15. 전문가를 위한 정보 항 참고). 다른 인슐린과 같은 시간에 주사하는 경우 다른 주사부위를 사용해야 한다. 피하 주사 시 혈관으로 주사해서는 안 된다. 지속적 피하 인슐린 주입(Continuous subcutaneous insulin infusion , CSII) 바이알 제형은 인슐린 주입에 적합한 펌프를 사용하여 지속적 피하 인슐린 주입(CSII)으로 투여할 수 있으며, 식사 및 기저 인슐린 요구 모두에 사용될 수 있다. 정맥 주사 정맥 주사가 필요한 경우, 바이알 제형을 사용할 수 있다. 정맥 주사는 긴밀한 혈당 모니터링을 위 해 전문 의료인의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약은 생리식염 주사액 또는 5% 포도당 주사액을 이용하여 희석한다(사용상의 주의사항 13. 적용상의 주의 항 참고).		
변경 허가 사항	변경허가일자	23.06.08.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	기 허가사항과 동일		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	기 허가사항과 동일		
국외 허가현황		FDA(20.06.15.), EMA(20.03.24.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	김영은, 진미령, 장정윤
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

성인, 청소년 및 만 1세 이상의 소아에서의 인슐린 요법이 요구되는 당뇨병

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 저혈당증 환자
 2) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민 반응이 있는 환자
2. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 인슐린 요구량의 변동이 심한 환자(수술, 외상, 임부, 감염증 등의 환자)
 2) 저혈당을 일으키기 쉬운 다음 환자 또는 상태
 (1) 중증의 간 또는 신기능 장애 환자
 (2) 뇌하수체 또는 부신 기능 이상 환자
 (3) 기아 상태, 불규칙한 식사섭취(탄수화물 섭취부족)를 하는 환자
 (4) 심한 근육운동 및 심한 노동에 종사하는 환자
 (5) 과도한 알코올 섭취 환자
 (6) 고령자
 (7) 체중 감소자
 (8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성 있는 부인
 (9) 설사, 구토 등의 위장관 장애 환자
 (10) 당뇨병이 오래된 환자
 (11) 강화 인슐린 요법을 받는 환자
 (12) 당뇨병신경병증, 자율신경 장애환자
 (13) 상호작용 항목에서 1)에 해당하는 약물과의 병용투여 환자
3. 약물이상반응
 1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응
 투여 중 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 저혈당이다(3. 약물이상반응 2) 특정 이상사례에 대한 기술 및 4. 일반적 주의 항 참고).
 임상시험에서 발생한 약물이상반응을 MedDRA 대표용어 및 신체기관계(system organ class) 분류에 따라 표 1에 기술하였다. 빈도는 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), 빈도불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)
 표 1. 임상시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도불명

SOC				
대사 및 영양 장애	저혈당			
피부 및 피하 조직 장애			지방이상증	피부 아밀로이드증
			발진	
			가려움증	
전신 장애 및 투여 부위 상태	주입부위반응[a]	주사부위반응[b]	부종	
		알레르기반응[C]		

[a] PRONTO-펌프-2에서 보고됨
[b] PRONTO-T1D, PRONTO-T2D 및 PRONTO-Peds에서 보고됨
[c] 3. 약물이상반응 2) 특정 이상사례에 대한 기술 항 참고

2) 특정 이상사례에 대한 기술

① 저혈당

저혈당은 인슐린을 사용하는 환자들에서 가장 흔하게 관찰되는 이상사례이다. 26주 제 3상 성인 임상 시험에서 중증 저혈당 발생률은 제 1형 당뇨병 환자에서 5.5%, 제 2형 당뇨병 환자에서 0.9%였다(15. 전문가를 위한 정보 표 2와 3 참고). PRONTO-Peds 연구에서, 이 약으로 치료받은 소아 환자의 0.7%에서 중증 저혈당이 보고되었다. 대체로 저혈당의 증상은 갑자기 발생한다. 저혈당 증상은 무기력, 혼동, 심계항진, 발한, 구토 및 두통을 포함할 수 있다.

이 약 또는 대조약(인슐린 라이스프로를 함유한 다른 의약품)을 투여한 모든 임상시험들에서 저혈당의 빈도는 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

② 알레르기 반응

이 약을 포함한 모든 인슐린에서 아나필락시스, 전신 피부 반응, 혈관 부종, 기관지 연축, 저혈압, 쇼크를 포함한 중증의, 생명을 위협하는 전신 알레르기가 발생할 수 있다.

③ 주사부위반응/주입부위반응

다른 인슐린 요법에서와 마찬가지로, 환자들은 이 약 투여 시 주사부위 또는 주입부위에서 발진, 발적, 염증, 통증, 멍 또는 가려움증을 나타낼 수 있다. 이러한 반응들은 대체로 경증이며, 이 약 투여를 계속하는 동안 일반적으로 소실되었다.

PRONTO-Peds 연구에서, 이 약으로 치료받은 소아 환자의 6.2 %에서 주사부위반응이 발생하였다. 이러한 반응들은 경증이나 중등증이었다. 이 약으로 치료받은 418명의 환자 중 2명은 주사부위반응으로 치료를 중단하였다(<0.5%).

④ 피부 및 피하 조직 장애

이 약 투여는 주사부위에 지방이상증 및 피부 아밀로이드증을 일으킬 수 있으며, 국소적 인슐린 흡수 지연이 있을 수 있다. 특정 주사부위 내에서 주사 위치를 지속적으로 바꾸면 이러한 반응을 줄이거나 예방할 수 있다.(4. 일반적 주의 항 참고)

⑤ 부종

인슐린 요법에서 부종 사례가 보고되었다. 특히 이전에 불량한 대사 조절이 강화 인슐린 요법으로 개선된 경우에서 나타났다.

3) 면역원성

인슐린 투여는 인슐린 항체를 형성시킬 수 있다. 항-약물 항체의 존재는 이 약의 약동학, 유효성 또는 안전성에 임상적으로 의미 있는 영향을 나타내지 않았다.

4) 소아 집단

제 1형 당뇨병이 있는 만 3세에서 18세 미만의 소아를 대상으로 한 치료적 확증 시험에서 안전성 및 유효성이 조사되었다. 해당 시험에서, 418명의 환자가 이 약으로 치료받았다. 소아 집

단에서 관찰된 약물이상반응의 빈도, 유형 및 중증도는 성인 환자에서의 안전성 프로파일과 일치한다.

4. 일반적 주의

1) 인슐린 제제의 사용상 가장 중요한 것은 투여의 결정 및 환자의 교육에 있으며, 당뇨병의 치료를 위하여 인슐린을 사용할 경우 그 주사법 및 저혈당에 대하여 환자 스스로도 대처할 수 있도록 충분히 주지시킨다.

2) 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대해서만 투여를 고려하고 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성당뇨, 노인성 당대사이상, 갑상선 기능이상 등)이 있는 환자에는 주의하 여 투여한다.

3) 위급을 요하는 경우를 제외하고는 미리 식사요법, 운동요법 등을 충분히 실시한 다음 투여를 고려한다.

4) 저혈당 : 저혈당은 인슐린 요법의 가장 흔한 이상사례이다. 일반적으로 저혈당 발생 시점은 투여된 인슐린 제형의 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(15. 전문가를 위한 정보 항 참고).

저혈당은 갑자기 발생할 수 있으며, 증상은 개인마다 다를 수 있고, 동일한 사람에서도 시간의 경과에 따라 변할 수 있다. 중증 저혈당은 발작을 일으킬 수 있으며, 의식 소실을 야기할 수 있고 생명을 위협하거나 사망에 이를 수도 있다. 장기간 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 저혈당에 대한 증상 인지는 덜 나타날 수 있다. 강화인슐린요법 등에 의해 혈당이 급격히 개선된 환자의 경우 저혈당의 전구증상을 일부 또는 전부 간과할 수 있으므로 주의시켜야 한다.

5) 고혈당 : 부적절한 용량 사용 또는 치료의 중단은 고혈당과 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있다; 이는 치명적일 잠재성이 있다. 환자들은 케톤산증의 징후 및 증상에 대해 인지하고, 케톤산증이 의심되는 경우 즉시 도움을 구하도록 교육을 받아야 한다.

6) 주사 방법 : 환자는 지방이상증 및 피부 아밀로이드증의 발생 위험을 줄이기 위해 지속적으로 주사 위치를 변경하도록 반드시 교육 받아야 한다. 이러한 반응이 있는 위치에 인슐린 주사 후 인슐린 흡수 지연의 잠재적 위험이 있으며, 혈당 조절이 악화될 수 있다. 주사 위치를 이러한 반응의 영향을 받지 않은 부위로 갑자기 변경하는 경우 저혈당증이 발생하는 것으로 보고되었다. 주사 위치 변경 후, 혈당 모니터링을 권장하며 항-당뇨약물의 용량 조절을 고려할 수 있다.

7) 인슐린 요구 및 용량 조절 : 인슐린, 인슐린 농도, 제조자, 유형, 또는 투여 방법의 변경 은 혈당 조절에 영향을 미칠 수 있고, 저혈당 또는 고혈당의 원인이 될 수도 있다. 이러한 변경은 철저한 의학적 감독 하에 신중하게 이루어져야 하며, 혈당 모니터링 빈도를 높여야 한다. 제 2형 당뇨병 환자들에서, 병용하는 항-당뇨 약물의 용량 조절이 필요할 수 있다.

동반 질환 또는 감정적 장애가 있는 동안 인슐린 요구가 증가할 수 있다. 환자의 신체 활동이 증가하거나 평소 식단을 변경한 경우에도, 용량 조절이 필요할 수 있다. 식사 직후의 운동은 저혈당 위험을 증가시킬 수 있다.

8) 인슐린 펌프 기구 고장으로 인한 고혈당 및 케톤산증 : 인슐린 펌프 또는 인슐린 주입 세트가 고장나면 고혈당 및 케톤산증이 빠르게 발생할 수 있다. 고혈당 또는 케톤산증의 원 인을 신속하게 확인하고 이를 교정하는 것이 필요하다. 피하 주사를 이용한 임시 치료가 필요할 수도 있다.

9) 티아졸리딘디온계 약물과 인슐린의 병용 : 티아졸리딘디온계 약물은 특히 인슐린과 병용 치료 시 용량과 관련된 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전으로 이어지거나 심부전을 악화시킬 수 있다. 인슐린과 티아졸리딘디온계 약물의 병용 치료를 받은 환자들에 대하여 심부전의 징후와 증상을 관찰해야 한다. 심부전이 발생하면, 티아졸리딘디온계 약물의 중단을 고려한다.

10) 과민반응 및 알레르기 반응 : 이 약을 포함한 인슐린 제품에서 아나필락시스를 포함하 여, 중증의 생명을 위협하는 전신 알레르기가 발생할 수 있다. 과민 반응이 발생하면, 이 약을 중단한다.

11) 투약 오류 : 이 약과 다른 인슐린 간 투약 오류를 피하기 위해, 환자는 매 주사 전 항 상 인슐린 라벨을 확인해야 한다. 시각 장애가 있는 환자는 훈련을 받은 사람의 도움 없이 이 약을 사용해서는 안 된다. 환자는 감염 및 막힌 주사바늘을 피하기 위해 매 주사 시 항상 새로운 주사바늘을 사용해야 한다. 막힌 주사바늘의 경우 새로운 주사바늘로 교체해야 한다.

5. 상호작용

1) 다음 약물들은 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다 : 항당뇨병 약물(경구 또는 주사), 살리실레이트, 설폰아미드계 약물, 특정 항우울제(모노아민 산화효소 저해제(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 또는 소마토스타틴 유사제.

2) 다음 약물들은 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다 : 경구 피임약, 코르티코스테로이드, 갑상선 호르몬제, 다나졸, 교감신경흥분제, 이뇨제 또는 성장 호르몬.

3) 알코올 : 이 약의 혈당 강하 작용을 강화시키거나 감소시킬 수 있다. 많은 양의 에탄올을 인슐린과 병용 섭취할 경우 중증 저혈당으로 이어질 수 있다.

4) 베타 차단제 : 저혈당의 징후 및 증상이 은폐될 수 있다.

5) 티아졸리딘디온계(TZD) : 특히 인슐린과 병용 치료 시 용량과 관련된 체액 저류를 일으킬 수 있으며, 심부전을 악화시킬 수 있다(4. 일반적 주의 항 참조). 다른 인슐린에서와 같이, 이 약에서 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 발생할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약에 노출된 많은 수의 임부에 대한 자료는 인슐린 라이스프로의 기형 또는 태아/신생아 독성이 없음을 시사한다. 이 약은 임상적으로 필요한 경우 임신 중 사용될 수 있다.

임신 중 인슐린 치료를 받는(인슐린 의존성 또는 임신성) 당뇨병 환자에서 혈당량 조절을 잘 유지하는 것이 필수적이다. 인슐린 요구량은 보통 임신 1기 동안에는 감소하고 임신 2기 및 3기 동안에는 증가한다. 분만 후, 인슐린 요구량은 대체로 임신 전 수치로 신속하게 회복된다. 당뇨 환자는 임신을 하였거나 임신을 계획하고 있는 경우 담당의사에게 알리도록 지도를 받아야 한다. 임신한 당뇨 환자에서 혈당 조절에 대한 면밀한 모니터링이 필수적이다.

2) 수유

이 약은 수유 중 사용될 수 있다. 수유 중인 당뇨 환자들은 인슐린 용량, 식사 혹은 양자에 있어 조절을 필요로 할 수도 있다.

3) 수태능

인슐린 라이스프로는 동물 시험에서 수태력 손상을 유도하지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 만 1세 이상의 소아 및 청소년을 대상으로 사용될 수 있다(15. 전문가를 위한 정보 항 참고). 만 3세 미만의 소아에 대한 이 약의 임상적 사용 경험은 없다. 성인과 마찬가지로, 용량은 개별적으로 조절해야 한다. 이 약은 식전 0~2분에 투여할 것을 권장하며, 필요에 따라 식사 시작 후 20분 이내에 투여할 수 있다.

이 약을 투여받은 성인 환자에 비해 소아 환자에서 피하주사 부위 관련 반응 발생률이 더 높았다. 이 약을 지속적 피하 인슐린 주입(CSII)으로 투여받은 소아 환자는 피하 주사를 받은 환자보다 주입 부위 관련 이상사례가 발생할 가능성이 더 높을 것으로 예상된다.

8. 고령자(만 65세 이상)에 대한 투여

제 1형 당뇨병 또는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 2개의 26주 임상 시험(PRONTO-T1D 및 PRONTO-T2D)에서, 이 약을 투여한 환자의 17%(187명/1,116명)가 만 65세 이상이었다. 만 75세 이상의 초고령 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다(2%, 18명/1,116명). 고령의 환자와 젊은 환자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

고령자는 면밀한 혈당 모니터링이 권장되며, 인슐린 용량은 개별적으로 조절되어야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장애는 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다. 신장애 환자들에서, 혈당 모니터링이 강화되어야 하며, 용량은 개별적으로 조절해야 한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

당 신생 능력 감소 및 인슐린 분해 감소로 인해 간장애 환자들에서 인슐린 요구량이 감소할 수 있다. 간장애 환자들에서, 혈당 모니터링이 강화되어야 하며, 용량은 개별적으로 조절해야 한다.

11. 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

저혈당으로 인해 환자의 집중력 및 반응력이 손상될 수 있다. 이는 이러한 능력이 특히 중요한 상황(예. 운전 또는 기계 작동)에서 위험이 될 수 있다.

환자는 운전 중 저혈당을 피하기 위해 주의하도록 지도를 받아야 한다. 이는 저혈당의 전구증상을 인지하기 어렵거나 인지하지 못하는 경우 또는 저혈당증이 자주 나타나는 경우에 특히 중요하다. 이러한 상황에서는 운전을 하는 것이 적절한지 여부를 고려해야 한다.

12. 과량투여 시의 처치

과량의 인슐린 투여는 무기력, 혼동, 심계항진, 발한, 구토 및 두통을 포함한 동반 증상이 있는 저혈당을 일으킨다. 저혈당은 음식 섭취, 열량 소비, 또는 이 두 가지 모두에 비해 인슐린 라이스프로가 상대적으로 과량일 때 발생할 수 있다. 경증의 저혈당 에피소드는 포도당 경구 투여로 치료될 수 있다. 혼수, 발작 또는 신경학적 손상이 동반된 더 중증의 에피소드는 글루카곤 또는 농축 포도당 정맥 주사로 치료를 받을 수 있다. 겉으로 보기에 임상적으로 회복한 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 지속적인 탄수화물 섭취 및 관찰이 필요할 수 있다. 약물 용량, 식사 패턴 또는 운동의 조정이 필요할 수 있다.

13. 적용상의 주의

1) 환자들은 이 약 치료를 시작하기 전 적절한 사용 및 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 환자들은 다음에 대한 지시를 받아야 한다 :

- 투여 전 인슐린 라벨을 항상 확인할 것
- 사용 전 이 약을 육안으로 살펴보고, 미립자 또는 변색이 있는 경우 폐기할 것
- 지방이상증 및 피부 아밀로이드증의 위험을 줄이기 위해 주사 또는 주입 위치를 동일 부위

내에서 바꿔가며 투여할 것

- 전달 시스템이 고장 난 경우, 예비 또는 대체 투여 방법을 실시할 것
- 이 약 프리필드펜에 보이는 용량 카운터는 주입할 이 약의 단위 수를 보여준다.

2) 퀵펜 제형 : 부품이 파손되거나 손상된 것으로 보이면 주사기구를 폐기해야 한다. 질병의 전염 가능성을 막기 위해, 각 펜은 주사바늘이 교체되었더라도 한 환자에게만 사용되어야 한다.

3) 바이알 제형 : 바이알 제형을 사용하는 환자는 주사바늘 또는 주사기를 공유해서는 안 된다.

4) 매 주사 후 주사바늘을 폐기해야 한다.

5) 이 약은 허용된 주입용액 외의 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

6) 정맥 주사용 희석 용액의 조제 및 보관

① 희석 용액의 조제 : 이 약 100 units/mL 바이알 제형은 정맥 주사용 5% 포도당 주사액 또는 생리식염 주사액에서 0.1-1.0 unit/mL의 농도로 희석될 수 있다. 이 약은 에틸렌-프로필렌 공중합체(Ethylene-propylene copolymer) 및 폴리올레핀(polyolefin)과 폴리염화비닐(polyvinyl chloride) 백(bag)에서 사용 적합성이 입증되었다. 이 시스템은 환자에게 주입을 시작하기 전 준비 과정(priming)이 권장된다.

② 희석 용액의 보관 : 희석된 용액은 차광 보관 시 2 - 8 ℃에서 14일간, 그리고 20-25 ℃(실온)에서 20시간 동안 화학적, 물리적 사용 중 안정성이 입증되었다. 미생물학적 관점에서, 희석된 용액은 즉시 사용해야 한다. 통제되고 검증된 무균 조건에서 희석이 실시되지 않는 한 일반적으로 2-8 ℃에서 24시간을 넘어서는 안 된다.

7) 지속적 피하 인슐린 주입(CSII) :

이 약 100 units/mL 바이알 제형은 지속적 인슐린 주입 펌프에서 최대 9일간 사용할 수 있다. 지속적 피하 인슐린 주입 시, 인슐린 주입에 적절한 펌프를 사용해야 한다. 내부 표면 재질이 폴리에틸렌(polyethylene) 또는 폴리올레핀(polyolefin)으로 만들어진 튜브는 펌프 사용에 적합한 것으로 확인되었다.

펌프를 사용하는 환자들은 펌프 및 주입 세트와 함께 제공된 지침을 따라야 한다.

8) 이 약이 냉동된 경우 사용해서는 안 된다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 사용 전 : 냉장 보관(2 ℃ - 8 ℃)해야 한다. 냉동 보관하지 않는다. 차광을 위해 원래의 포장에 보관한다.

2) 첫 사용 후 : 28일간 사용 가능하다. 30 ℃를 초과하여 보관하지 않는다. 냉동 보관하지 않는다.

- 퀵펜 제형 : 냉장 보관하지 않는다. 차광을 위해 펜은 뚜껑을 닫아 둔다.
- 바이알 제형 : 차광을 위해 원래의 포장에 보관한다.

3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용 기전

이 약의 주요 활성은 포도당 대사의 조절이다. 이 약의 주성분인 인슐린 라이스프로를 포함하는 인슐린은 인슐린 수용체에 결합함으로써 특이적 활성을 나타낸다. 수용체에 결합된 인슐린

은 골격근 및 지방에 의한 말초 포도당 흡수를 자극하고 간의 포도당 생산을 억제함으로써 혈당을 감소시킨다. 인슐린은 지방 분해 및 단백질 분해를 억제하고, 단백질 합성을 증가시킨다.

이 약은 시트레이트(citrate) 및 트레프로스티닐(treprostinil)을 함유하는 인슐린 라이스프로 제제이다. 시트레이트는 국소 혈관 투과성을 증가시키고, 트레프로스티닐은 국소 혈관 확장을 유도하여 인슐린 라이스프로의 신속한 흡수를 돕는다.

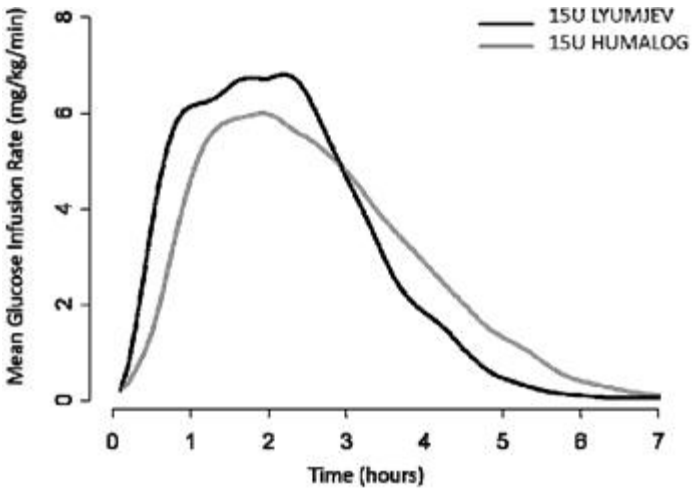
② 약력학적 정보

초기 및 후기 인슐린 작용

이 약 및 휴마로그를 15 단위 용량으로 단회 피하 투여받은 40명의 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 포도당 클램프 시험이 실시되었다. 결과는 그림 1과 같다. 이 약은 단위 기준으로 휴마로그와 동등한 효력을 나타내는 것으로 확인되었으나, 휴마로그에 비해 더 신속한 작용 발현 및 더 짧은 활성 지속 시간을 나타냈다.

- 이 약의 작용 발현은 주사 후 20분으로, 휴마로그보다 11분 더 신속하였다.
- 투여 후 처음 30분간, 이 약은 휴마로그에 비해 3배 더 큰 혈당 감소 효과를 나타냈다.
- 이 약의 최대 혈당 감소 효과는 주사 후 1시간에서 3시간 사이에 나타났다.
- 4시간부터 포도당 클램프 종료시까지의 후기 인슐린 작용은 이 약에서 휴마로그에 비해 54% 더 낮았다.
- 이 약의 작용 지속 시간은 5시간으로, 휴마로그보다 44분 더 짧았다.
- 클램프 중 주입된 총 포도당은 이 약과 휴마로그 간에 동등하였다.

그림 1. 이 약 또는 휴마로그(15 단위 용량)의 피하 주사 후 제 1형 당뇨병 환자에서 평균 포도당 주입 속도(GIR)



이와 유사하게 제 2형 당뇨병 환자들에서도 이 약 투여 시 더 신속한 초기 인슐린 작용 및 감소된 후기 인슐린 작용이 관찰되었다.

이 약의 총 및 최대 혈당 감소 작용은 치료 용량 범위 내에서 용량 증가에 따라 증가하였다. 초기 발현 및 총 인슐린 작용은 이 약을 복부, 상완 또는 대퇴에 투여하였을 때 유사하였다.

식후 혈당 감소 - 성인

이 약은 완전 5시간 표준 시험식 기간 동안 식후 혈당[식전 AUC(0-5h)로부터의 변화]을 휴마로그에 비해 감소시켰다.

- 제 1형 당뇨병 환자들에서, 휴마로그에 비해 이 약은 식사 시작 시 투여하였을 때 식후 혈당이 32% 감소하였고, 식사 시작 후 20분에 투여 시 18% 감소하였다.

- 제 2형 당뇨병 환자들에서, 휴마로그에 비해 이 약은 식사 시작 시 투여하였을 때 식후 혈당이 26% 감소하였고, 식사 시작 후 20분에 투여 시 24% 감소하였다.

식후 혈당 감소 - 소아

- 단회 피하 볼루스 주사 후, 휴마로그에 비해 이 약은 식사 시작 시 투여하였을 때 5시간 시험 식사 기간 동안의 식후 혈당이 소아에서 16% 및 청소년에서 9% 감소하였다.
- 인슐린 펌프를 이용한 단회 피하 볼루스 주입 후, 식사 시작 시 투여하였을 때 5시간 시험 식사 기간 동안의 식후 혈당 반응이 청소년 또는 소아에서 이 약과 휴마로그는 유사했다.

2) 약동학적 정보

① 흡수 : 건강한 시험대상자 및 당뇨 환자들에서 이 약 주사 후 인슐린 라이스프로의 흡수는 휴마로그에 비해 신속하였고, 노출 기간은 더 짧았다. 제 1형 당뇨병 환자들에서 결과는 다음과 같다 :

- 인슐린 라이스프로는 이 약 주사 후 약 1분 뒤에 순환에서 나타났으며, 이는 휴마로그에 비해 5분 더 신속하였다.
- 최대 농도의 50%까지 걸리는 시간은 이 약이 휴마로그에 비해 14분 더 짧았다.
- 이 약 주사 후, 휴마로그에 비해 처음 15분간 순환 내 인슐린 라이스프로 노출은 7배 더 높았으며, 처음 30분간 인슐린 라이스프로 노출은 3배 더 높았다.
- 이 약 투여 후, 인슐린 라이스프로의 최대 농도까지 걸리는 시간은 57분이었다.
- 이 약 주사 후, 휴마로그에 비해 주사 후 3시간 이후 순환 내 인슐린 라이스프로 노출은 41% 더 낮았다.
- 이 약에 대한 인슐린 라이스프로 노출 기간은 휴마로그에 비해 60분 더 짧았다.
- 총 인슐린 라이스프로 노출(비 및 95 % CI는 1.03 (0.973, 1.09)) 및 최대 농도 (비 및 95 % CI는 1.06 (0.97, 1.16))는 이 약과 휴마로그 간에 동등하였다.

복부, 상완, 대퇴에 이 약을 피하 투여 후 인슐린 라이스프로의 절대 생체 이용률은 약 65%였다. 인슐린 라이스프로의 신속한 흡수는 주사부위에 관계없이(복부, 상완 및 대퇴) 유지된다. 둔부 주사 후 노출 자료는 이용 가능하지 않다.

최대 농도 및 최대 농도까지 걸린 시간은 복부 및 상완 부위에서 동등하였다; 대퇴에서 최대 농도까지 걸린 시간은 더 길었고, 최대 농도는 더 낮았다.

총 인슐린 라이스프로 노출 및 최대 인슐린 라이스프로 농도는 7U - 30U의 용량 범위 내에서 이 약 피하 용량 증가에 비례하여 증가하였다.

지속적 피하 인슐린 주입(CSII) : 제 1형 당뇨병 환자에게 CSII으로 이 약을 투여하였을 때 인슐린 라이스프로의 흡수는 신속하였다.

- 50 % 최대 농도에 도달하는데 걸리는 시간은 14분이었으며, 휴마로그에 비해 9분 더 짧았다.
- 이 약 투여 후, 휴마로그에 비해 처음 30분간 1.5 배 더 많은 인슐린 라이스프로가 이용 가능하였다.

② 분포 : 건강한 시험대상자에게 이 약 15 단위 용량을 볼루스 정맥 투여 후 인슐린 라이스프로의 기하 평균(% 분산 상관계수[CV %]) 분포 용적(Vd)은 34 L (30 %)였다.

③ 제거 : 건강한 시험대상자에게 이 약 15 단위 용량을 볼루스 정맥 투여 후 인슐린 라이스프로의 기하 평균(CV %) 청소율은 32 L/hour (22 %)였고, 인슐린 라이스프로의 반감기 중앙값은 44분이었다.

④ 특수 집단 : 연령, 성별, 인종은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

⑤ 소아 집단 : 이 약 및 휴마로그 0.2 U/kg 용량을 투여한 후 인슐린 라이스프로의 약동학 및 약력학을 평가하기 위해 일일다회주사(MDI) 및 CSII 요법을 받는 제 1형 당뇨병이 있는 소아(만 8-11세) 및 청소년(만 12-17세)을 교차 설계로 연구했다.
이 약 및 휴마로그의 약동학적 차이는 전반적으로 성인에서 관찰된 바와 같이 소아 및 청소년에서 유사했다. 피하주사 후, 이 약은 소아(만 8-11세) 및 청소년(만 12-17세)에서 더 높은 초기 인슐린 라이스프로 노출로 가속 흡수를 보인 반면 휴마로그와 비교하여 유사한 총 노출, 최대 농도 및 최대 농도 도달 시간을 유지했다. CSII 요법으로 피하 볼루스 주입 후, 소아 및 청소년에서 가속 흡수의 경향이 있는 반면 휴마로그와 비교하여 총 노출, 최대 농도 및 최대 농도 도달 시간은 유사했다.

⑥ 신장애 및 간장애 환자 : 신장애 및 간장애는 인슐린 라이스프로의 약동학에 영향을 주는 것으로 알려지지 않았다.

3) 임상 시험 정보

제1형 당뇨병 - 성인

PRONTO-T1D는 매일 반복 주사 요법을 받는 1,222명의 성인 제 1형 당뇨병 환자에 대하여 이 약의 유효성을 평가한 26주, 무작위배정(4:4:3), 활성 대조 시험이었다. 환자들은 눈가림된 식사 이 약 투여군, 눈가림된 식사 휴마로그 투여군, 또는 공개된 식후 이 약 투여군에 무작위 배정되었으며, 모두 인슐린 글라진 또는 인슐린 데글루덱과 병용 투여하였다. 식사 이 약 또는 식사 휴마로그는 식전 0-2분에 주사되었으며, 식후 이 약은 식사 시작 후 20분에 주사되었다.

임상시험의 주요 결과를 표 2와 그림 2에 나타냈다. 식사 이 약은 1차 평가변수인 HbA1c 변화에 대하여 식사 휴마로그보다 열등하지 않았다(비열등성 마진 0.4%). 또한, 식후 이 약도 HbA1c 변화에 대하여 식사 휴마로그보다 열등하지 않았다(비열등성 마진 0.4%).

식사 이 약을 투여한 환자의 37.4 %, 식사 휴마로그를 투여한 환자의 33.6 %, 식후 이 약을 투여한 환자의 25.6 %가 목표 HbA1c (< 7 %)를 달성하였다.

26주에 기저, 식사 및 총 인슐린 용량은 투여군 간에 유사하였다.

표 2. 제 1형 당뇨병 환자들에서 26주 기저(basal)-식사(bolus) 임상 시험으로부터의 결과

	식사(mealtime) 이 약 + 기저 인슐린	식사(mealtime) 휴마로그 + 기저 인슐린	식후(postmeal) 이 약 + 기저 인슐린
무작위 배정된 시험대상자 수 (N)	451	442	329
HbA1c (%)			
베이스라인 → 26주	7.34 → 7.21	7.33 → 7.29	7.36 → 7.42
베이스라인으로부터 변화	-0.13	-0.05	0.08
투여군간 차이	-0.08 [-0.16, -0.00][C]		0.13 [0.04, 0.22][D]
1 시간 식후 혈당 변화 (mg/dL)[A]			
베이스라인 평균→ 26주	77.3 → 46.4	71.5 → 74.3	76.3 → 87.5
베이스라인으로부터의 변화	-28.6	-0.7	12.5
투여군간 차이	-27.9 [-35.3, -20.6][C,E]		13.2 [5.0, 21.4][D]
2시간 식후 혈당 변화 (mg/dL)[A]			
베이스라인 평균→ 26주	112.7→72.7	101.6 →103.9	108.0→97.2
베이스라인으로부터의 변화	-34.7	-3.5	-10.2
투여군간 차이	-31.2 [-41.1, -21.2][C,E]		-6.7[-17.6, 4.3][D]
체중 (Kg)			

베이스라인 평균→ 26주	77.3→77.9	77.3→78.2	77.6→78.1
베이스라인으로부터의 변화	0.6	0.8	0.7
투여군간 차이	-0.2 [-0.6, 0.1][A]		-0.1[-0.5, 0.3][D]
중증 저혈당[B] (환자의 %)	5.5 %	5.7 %	4.6 %

제 26주 및 베이스라인으로부터의 변화 수치는 최소 자승 평균(보정된 평균)에 근거한다. 95 % 신뢰 구간은 '[ ]' 에 제시하였다.

[A] 식사 검사

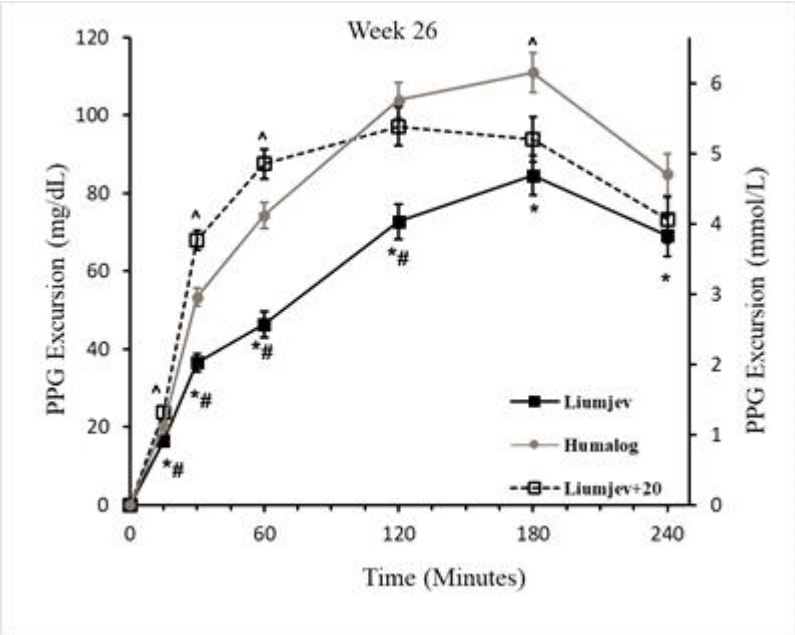
[B] 중증 저혈당은 환자의 신경학적 장애로 인해 다른 사람의 도움을 요하는 에피소드로 정의된다.

[C] 식사 이 약 - 식사 휴마로그

[D] 식후 이 약 - 식사 휴마로그

[E] 식사 이 약에 유리한 통계적 유의성

그림 2. 제 1형 당뇨병 환자들에서 26주에 혼합 식사 부하 시험 중 시간에 따른 혈당 변화



PPG = 식후 혈당

식사 시 이 약 및 휴마로그 투여

이 약 + 20 = 식사 시작 20분 후에 이 약 주사

* 이 약과 휴마로그의 짝 비교에 대한 $p < 0.05$

^ 이 약 +20과 휴마로그의 짝 비교에 대한 $p < 0.05$

이 약 +20과 이 약의 짝 비교에 대한 $p < 0.05$

26주 기간 후, 2개의 눈가림된 투여군은 52주까지 투여가 계속되었다. 52주에 HbA1c는 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

제 2형 당뇨병 - 성인

PRONTO-T2D는 기저 인슐린(인슐린 글라진 또는 인슐린 데글루덱)과 병용하여 이 약 또는 휴마로그를 식사 시 투여한 673명의 성인 제 2형 당뇨병 환자에서 이 약의 유효성을 평가한 26주, 무작위배정(1:1), 활성대조, 이중 눈가림 시험이었다. 식사 이 약 또는 식사 휴마로그는 식전 0-2분에 주사되었다.

임상시험의 주요 결과를 표 3과 그림 3에 나타냈다. 식사 이 약은 1차 평가변수인 HbA1c 변화에 대하여 식사 휴마로그보다 열등하지 않았다(비열등성 마진 0.4%).

식사 이 약을 투여한 환자의 58.2%와 식사 휴마로그를 투여한 환자의 52.5%가 목표 HbA1c

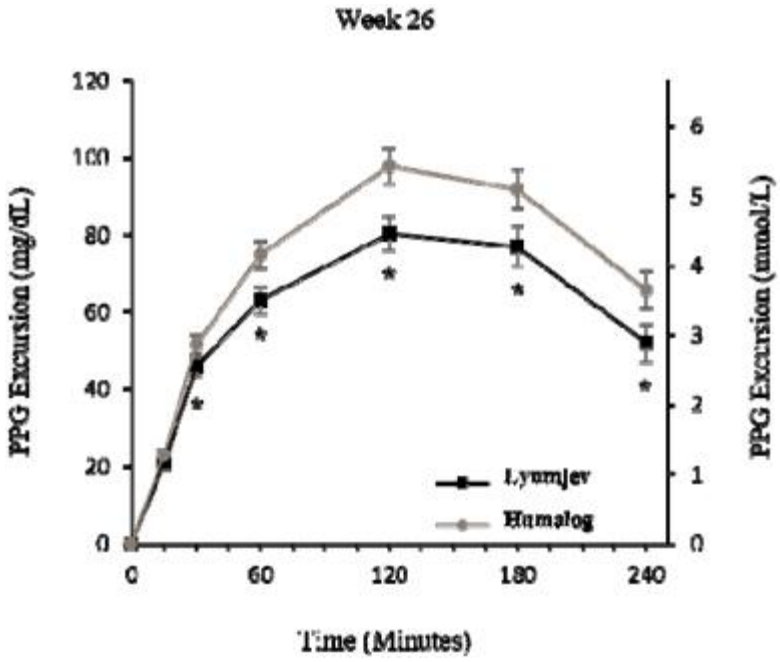
(< 7 %)를 달성하였다. 기저, 볼루스 및 총 인슐린 용량은 시험 종료 시 시험군 간에 유사하였다.

표 3. 제 2형 당뇨병 환자들에서 26주 기저(basal)-식사(bolus) 임상 시험으로부터의 결과

	식사 이 약 + 기저 인슐린	식사 휴마로그 + 기저 인슐린
무작위 배정 시험대상자 수 (N)	336	337
HbA1c (%)		
베이스라인 → 제 26주	7.28 → 6.92	7.31 → 6.86
베이스라인으로부터의 변화	-0.38	-0.43
투여군간 차이	0.06 [-0.05, 0.16]	
식후 1시간 혈당 변화 (mg/dL)[A]		
베이스라인 → 제 26주	76.6 → 63.1	77.1 → 74.9
베이스라인으로부터의 변화	-13.8	-2.0
투여군간 차이	-11.8 [-18.1, -5.5][C]	
식후 2시간 혈당 변화 (mg/dL)[A]		
베이스라인 → 제 26주	99.3 → 80.4	99.6 → 97.8
베이스라인으로부터의 변화	-19.0	-1.6
투여군간 차이	-17.4 [-25.3, -9.5][C]	
체중(Kg)		
베이스라인 → 제 26주	89.8 → 91.3	90.0 → 91.6
베이스라인으로부터의 변화	1.4	1.7
투여군간 차이	-0.2 [-0.7, 0.3]	
중증 저혈당[B] (환자의 %)	0.9 %	1.8 %

제 26주 및 베이스라인으로부터의 변화 수치는 최소 자승 평균(보정된 평균)에 근거한다. 95 % 신뢰 구간은 '[ ]'에 제시하였다. 식사 이 약-식사 휴마로그
[A] 식사 검사
[B] 중증 저혈당은 환자의 신경학적 장애로 인해 다른 사람의 도움을 요하는 에피소드로 정의된다.
[C] 식사 이 약에 유리한 통계적 유의성.

그림 3. 제 2형 당뇨병 환자들에서 26주에 혼합 식사 부하 시험 중 시간에 따른 혈당 변화



PPG = 식후 혈당

식사 시 이 약 및 휴마로그 투여

자료는 LSM (SE), *p < 0.05

제 1형 당뇨병 - 성인 CSII

PRONTO-펌프는 제 1형 당뇨병 환자 49명을 대상으로 CSII 시스템으로 투여한 이 약과 휴마로그의 적합성(compatibility) 및 안전성을 평가한 12주, 교차 디자인(6주로 구성된 2개 기간), 이중 눈가림 시험이다. 주입 세트 실패의 발생률 또는 기간 발생률에서 통계적으로 유의한 투여군간 차이는 없었다.

교차 시험의 기간 1에, 이 약은 휴마로그에 비해 HbA1c의 베이스라인으로부터의 평균 감소가 수치상 더 컸다(이 약 -0.39%, 휴마로그 -0.25%).

PRONTO-펌프-2는 지속적 피하 인슐린 주입을 사용하고 있는 제 1형 당뇨병 환자 432명을 대상으로 이 약의 유효성을 평가하였으며, 16주, 무작위배정(1:1), 이중눈가림 시험이었다. 환자는 눈가림 된 이 약(N=215) 또는 휴마로그(N=217)로 무작위 배정되었다. 식사 이 약 또는 식사 휴마로그 주입은 식전 0~2분에 시작되었다.

16주차에, 이 약은 HbA1c 감소에 있어 휴마로그 보다 열등하지 않았다. 이 약의 감소는 베이스라인에서 -0.06%였고, 휴마로그는 베이스라인에서 -0.09%였다. 투여군간 차이는 휴마로그와 비교하여 0.02%였다.

표준시험식 후, 이 약을 사용한 치료는 통계적으로 유의하게 1시간 및 2시간에서의 낮은 식후 혈당을 나타냈다.

소아 집단

PRONTO-Peds는 만 3세에서 만 18세 미만의 제 1형 당뇨병 환자 716명을 대상으로 이 약의 유효성을 평가한 26주, 무작위배정 (2:2:1), 활성대조 임상시험이다. 환자들은 눈가림 된 식사 이 약(N=280), 눈가림 된 식사 휴마로그(N=298), 또는 공개된 식후 이 약(N=138)에 무작위 배정되었고, 모두 기저 인슐린과 병용 투여하였다(인슐린 글라진, 인슐린 데글루덱 또는 인슐린 디터머). 식사 이 약 또는 휴마로그는 식전 0~2분에 주사되었고 식후 이 약은 식사 시작 후 20분 내에 주사되었다.

인슐린 용량은 베이스라인 및 26주에 모든 투여군 간에 유사하였다.

표 4. 제 1형 당뇨병 소아 환자들에서 26주 PRONTO-Peds 시험으로부터의 결과

	식사(mealtime) 이 약 + 기저 인슐린	식사(mealtime) 휴마로그 + 기저 인슐린	식후(postmeal) 이 약 + 기저 인슐린
무작위 배정된 시험대상자 수 (N)	280	298	138
HbA_{1c} (%) (평균)			
베이스라인 → 26주	7.78 → 7.85	7.81 → 7.88	7.77 → 7.86
베이스라인으로부터 변화	0.06	0.09	0.07
투여군간 차이	-0.02 [-0.17, 0.13][A]		-0.02 [-0.20, 0.17][B]
HbA_{1c} (mmol/mol)			
베이스라인 → 26주	61.6 → 62.4	61.8 → 62.6	61.4 → 62.4
베이스라인으로부터의 변화	0.71	0.94	0.77
투여군간 차이	-0.23 [-1.84, 1.39][A]		-0.17 [-2.15, 1.81][B]

제 26주 및 베이스라인으로부터의 변화 수치는 최소 자승 평균(보정된 평균)에 근거한다.
95 % 신뢰 구간은 '[ ]'에 제시하였다.
[A] 식사 이 약 - 식사 휴마로그
[B] 식후 이 약 - 식사 휴마로그

1.3 허가조건

○ 변경사항 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 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘22.12.27.	‘22.12.27.	-	-
보완요청일자	‘23.02.17.	‘23.02.17.	-	-
보완접수일자	‘23.05.16.	‘23.05.16.	-	-
최종처리일자	‘23.06.08.	‘23.06.01.	-	-

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경. 1. 새로운 효능효과

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)														
제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	5호 가, 다의 자료는 기허가와 동일한 적응증을 대상으로 하므로 면제																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청제품은 성인 당뇨병 환자에서 피하주사(일일다회주사, MDI) 또는 지속적 피하인슐린 주입(CSII)으로 사용하도록 허가되어있음. 본 신청에서는 소아 당뇨병 환자에 대한 적응증을 추가하고자 함.
- 성인을 대상으로 이미 허가된 적응증인 당뇨병을 대상으로 하므로 비임상시험에서 효력시험 및 흡수·분포·대사·배설 시험은 면제함.
- 임상약리시험에서 제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 룸제브주의 약동학을 비교하였으며, 동 품목은 휴마로그에 비해 더 신속한 인슐린 작용을 나타내고 작용 지속 기간은 더 짧았음. 제1형 당뇨병이 있는 소아 및 청소년에서 단회 피하주사 또는 피하인슐린주입(CSII) 후 약동학은 제1형 당뇨병이 있는 성인과 유사하였음.
- 3상 임상시험에서 동 품목은 기허가된 초속효성 인슐린 제제인 휴마로그 대비 1차 평가변수에서 비열등성을 입증하였음
  - HbA1c의 베이스라인에서 26주까지의 변화 평균 차이는 비열등성 마진 0.4% 및 0.3%을 만족하였음(upper limit가 비열등성 마진 0.4% 및 0.3% 미만).
  - 동 품목은 휴마로그보다 식후 1시간 및 2시간에서 PPG를 더 낮추는 것으로 나타났음.
  - 이 약의 식사 후 20분내 투여는 T1DM에서 휴마로그 대비 HbA1c 변화의 비열등성을 입증하였음.
- 안전성 프로파일에서 전반적으로 성인과 유사한 결과를 보이나, 더욱 빠른 작용은 식후 첫 2시간의 저혈당증 소폭 증가와 관련 있었음. 주입관련 반응이 휴마로그에 비하여 높게 나타났다. 대부분은 경증이나 중등증이었으며 주사부위반응으로 인해 치료를 그만둔 시험대상자는 이 약을 투여받은 418명 중 2명이었음(<0.5%).

[약어 및 정의]

- CGM: 연속 혈당 모니터링(continuous glucose monitoring)

- CSII: 연속 피하 인슐린 주입(continuous subcutaneous insulin infusion)
- GD: 당역학 (glucodynamic)
- MDI: 매일 반복 주사(multiple daily injections)
- MMTT: 혼합 식사 부하 시험(mixed-meal tolerance test)

  * MMTT 식사는 표준화된 액상 영양 쉐이크로 구성(예를 들어, Ensure Plus®, Abbott Nutrition)
- NIM: 비열등성 마진 (noninferiority margin)
- PPG: 식후 혈당(postprandial glucose)
- SMBG: 자가 모니터링 혈당(self-monitored blood glucose)
- T1D : 제1형 당뇨병
- T2D : 제2형 당뇨병

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 룸제브퀵펜주100단위/밀리리터, 룸제브주100단위/밀리리터
  ※ 기타 명칭: LY900014
- 약리작용에 따른 분류: 항당뇨병제
- 기타 약물의 간단한 설명 : 인슐린라이스프로 - Rapid-acting insulin(초속효성)
  휴마로그에 사용되는 것과 동일한 활성 성분을 가지는 새로운 제형으로, 주사 또는 주입 부위로부터 인슐린 라이스프로의 흡수 속도를 높이기 위해 독립적 기전의 2개의 기능성 부형제 즉 treprostinil 및 sodium citrate(citrate)를 사용하여, 휴마로그에 비해 더 신속한 인슐린 시간-작용 프로파일 및 더 빠른 혈당 강하 작용을 나타낸다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 인슐린 요법이 요구되는 성인 당뇨병에 대하여 기허가되어 있으며, 이번 신청에서는 청소년 및 만 1세 이상의 소아에서의 적응증을 추가하고자 함. 관련하여 다음의 사항을 변경신청 하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨 : 당뇨병은 사망 및 장애의 주요 원인 중 하나로 널리 인식되어 있다. 전 세계적으로 20 ~ 79 세 당뇨병 환자 수는 2045년까지 6억2천9백만 명이 될 것으로 예상된다.
- 당뇨병의 치료
  · 인슐린 : 인슐린은 T1D 환자, 및 생활 방식의 관리나 기타 항당뇨병 약물로 당이 적절하게 조절되지 않는 T2D 환자를 적응 대상으로 한다. 초속효성 인슐린 유사체를 이용할 수 있게 되면서 인슐린 요법에 발전이 있었으나 인슐린의 흡수 및 작용은 여전히 건강한 시험대상자의 내인성 인슐린보다 느리다. 이는 식사 대비 적절한 시간에 인슐린을 투여하지 못하는 환자에서 악화될 수 있으며 인슐린의 작용과 식후 혈당 레벨 간의 추가적 어긋남으로 이어진다.
  · 전체 당 조절 : 헤모글로빈 A1c(HbA1c)는 약 3 개월 간의 평균 포도당 노출을 반영하며 시간 경과에 따른 당뇨병 합병증 위험과 관계 있다. 헤모글로빈 A1c는 보건 의료 제공자 (health care provider, HCP) 및 규제 당국이 임상 시험에서 당 조절을 평가하는 황금 기준으로 인정하는 척도다.
  · 식후 당 조절 : 식사 인슐린 대체는 당뇨병 치료의 중요한 측면이다. 식후 고혈당증은 HbA1c 상승에 기여하는 인자로서 HbA1c 레벨이 7% (53 mmol/mol)에 가까울 때 상대 기여도가 더 크다. 초속효성 인슐린 유사체가 도입되면서 당뇨병 치료에 진전이 있었음에도 불구하고 이 유사체들의 시간 작용 프로파일이 당뇨병이 없는 사람에서 관찰된 생리적인 식후 인슐린 분비 패턴을 그대로 따르지 못한다는 것이 일반적인 견해다. 식후 포도당 이탈 및 후기 식후 고혈당증은 현재의 식사 인슐린 요법으로는 최적 상태가 아니며 합병증 위험이 증가하고, 부정적인 건강 결과 위험이 증가한다.
- LY900014는 새로운 초-초속효성 인슐린 제형으로 초속효성 인슐린 유사체 제형(예: 휴마로그, NovoLog® [NovoRapid®])에 비해 당뇨병 치료의 발전을 대표한다.
  · LY900014의 약동학 프로파일로 입증된 인슐린 라이스프로의 가속화된 흡수는 휴마로그와 비교해 정상적인 내인성 인슐린 분비와 더 근접하게 유사하다.
  · 이러한 시간 작용 프로파일로 인해 현재 이용할 수 있는 초속효성 인슐린 유사체의 최적 시간 대비 식사 시작을 기준으로 한 인슐린 투여 시점이 앞당겨졌다. 식사 시작에 더 가까운 시점에 투여할 수 있으므로 환자는 식사의 탄수화물 함량에 맞게 인슐린 용량을 조절할 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
[I8B-MC-ITSA] 제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 비교한 LY900014의 약동학 및 당역학을 평가하기 위한 시험							
1상	**I8B-MC-ITSA**	무작위배정, 공개, 대조약 대조	제1형 당뇨병 환자 파트 A 소아 13명 청소년 14명 성인 15명 파트 B 소아 12명 청소년 13명 성인 14명 *소아: 6세~12세	파트 A: LY900014 또는 휴마로그 0.2U/kg를 SC bolus 투여 파트 B: LY900014 또는 휴마로그 0.2U/kg를 CSII를 통해 SC bolus 주입	단회	약동학 약력학 안전성	**약동학** · LY900014는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그보다 짧은 노출 기간으로 가속화된 라이스프로 흡수 경향을 나타냈다. LY900014와 휴마로그 간 전체 인슐린 노출(AUC)은 유사했다. **약력학** · 두 인슐린 모두 펌프를 통한 SC 주입 후 식사 시작 시에 투여되었을 때, 5시간의 시험 식사 기간 동안 PPG 반응은 청소년과 소아에서 LY900014와 휴마로그 간에 유사했다.

			청소년: 12세~18세 성인:18세~65세				LY900014에서 휴마로그에 비해 혈당강하가 더 빨리 나타나는 경향을 보였다. **안전성** · LY900014는 T1DM 환자의 모든 연령군에서 주사 또는 CSII를 통해 제공된 단회 SC bolus 투여 후 내약성이 양호하였다.
[I8B-MC-ITSB] 제1형 당뇨병이 있는 소아 및 청소년에서 공개 식후 LY900014 투여군을 포함한 휴마로그 대비 LY900014의 전향적, 무작위, 이중 눈가림 비교 임상시험							
3상	**I8B-MC-ITSB**	이중눈가림(일부만 공개), 무작위배정, 대조약 대조	제1형 당뇨병이 있는 소아 및 청소년 환자 총 716명 (2:2:1 배정) ①LY900014군 280명 ②휴마로그군 298명 ③공개 식후 LY900014군 138명	기저 인슐린과 함계 식사시작 0-2분전 매일 피하투여 식후 LY900014군은 식사시작 후 20분내에 피하투여	26주	유효성 일차 평가변수 : HbA1c 안전성 면역원성	유효성 · 베이스라인에서 26주까지 HbA1c 변화에 있어서 LY900014군과 식후 LY900014군은 휴마로그군보다 비열등하지 않음을 입증하였다(비열등성 마진 0.4% 및 0.3%). **안전성** · 투여후 이상사례를 나타낸 환자의 비율은 휴마로그와 LY900014군 간에 유사하였고, 특히 LY900014+20군에서 휴마로그에 비해 더 낮았다. · 중대한 이상사례 발생률은 3개의 투여군간에 유사했으며 저혈당 또는 저혈당 혼수, 당뇨병성 케토산증 이었다.

6.3. 생물약제학시험

- 별도의 생물약제학시험은 수행되지 않았다.

6.4. 임상약리시험

- 제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 LY900014를 SC 주사 또는 연속 피하 인슐린 주입(CSII)를 통해 볼루스 투여하였을 때 휴마로그와 비교하여 약동학과 당역학에 차이가 있는지 평가하기 위한 1상 임상시험을 수행하였다.

시 험 명	제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 비교한 LY900014의 약동학 및 당역학을 평가하기 위한 시험			
임상단계	Phase 1		Study code.	I8B-MC-ITSA
자료의 적합성	■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관			
	Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부			
시험기관	기관명	LMC Endocrinology Centres(캐나다) 및 외 1기관(독일)	연구책임자	Dr. Ronnie AronsonMD
			시험기간	2018.3.27.~2019.11.14.
시험목적	**일차 목적:** · 파트 A: 제1형 당뇨병(T1DM)이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 비교하여 LY900014 주사를 통해 투여된 단회 피하(SC) bolus 투여 후 인슐린 라이스프로의 약동학 평가. · 파트 B: 제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 비교하여 LY900014의 지속적인 피하 인슐린 주입(CSII)을 통해 투여된 단회 SC bolus 투여 후 인슐린 라이스프로의 약동학 평가. **이차 목적:** · 파트 A 및 B: T1DM이 있는 소아, 청소년 및 성인의 유동 혼합식 부하 검사 (MMTT)를 이			

		용하여 평가된, SC bolus 주사 또는 CSII를 통해 투여된 LY900014 및 휴마로그에 대한 당역학(GD) 반응의 차이를 평가. · 파트 A 및 B: T1DM이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 SC 주사 또는 CSII 후 LY900014의 내약성을 평가.
대상질환 및 피험자수		제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인 · 파트 A : 45명 계획 · 파트 B : 45명 계획
시험약물	대상약물	LY900014
	대조약물	휴마로그
	위약	-
시험내용	투여군 투여방법 (투여경로) 투여기간 기타	**<시험방법>** 이 시험은 현재 CSII 펌프 또는 MDI 요법을 사용하는 T1DM이 있는 소아(6세에서 12세 미만), 청소년(12세에서 18세 미만), 및 성인(18세에서 65세 미만)에 대한 다기관, 제1상, 무작위배정, 2-파트, 환자 및 임상시험자 눈가림, 2-기간 교차 시험이었다. **<투여용량 및 투여방법>** 투여 용량: 0.2U/kg 투여 방법 Part A : 단회 피하(SC) bolus 투여 Part B : 지속적인 피하 인슐린 주입(CSII)을 통해 단회 SC bolus 투여
평가변수	약동학/약력학	약동학: • Cmax, tmax 등 • AUC: AUC[0-t], AUC[0-tlast], AUC[0-15min], AUC[0-30min], AUC[0-1h], AUC[0-2h], AUC [0-7h], AUC [2-7h], AUC [3-7h], AUC [0-∞] • 혈청 내 인슐린 라이스프로의 발현 개시(시험약 투여로부터 혈청 인슐린 라이스프로 농도가 처음으로 정량 한계의 하한 [LLOQ]에 도달할 때까지의 시간), • 혈청 내 인슐린 라이스프로의 지속 시간(시험약 투여로부터 혈청 인슐린 라이스프로 농도가 말기 단계에서 LLOQ에 도달할 때까지의 시간) 당역학: • 식후 0에서 30분 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[0~30분]), 식후 0에서 1시간 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[0-1h]), 식후 0에서 2시간 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[0-2h]), 식후 0에서 3시간 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[0-3h])), 식후 0에서 4시간 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[0-4h]), 식후 0에서 5시간 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[0-5h]) 및 식후 2시간에서 5시간 까지 베이스라인 혈당 AUC 대비 변화 (BG△AUC[2-5h]). 또한, 1시간 (△BG1h), 2시간 (△BG2h)에서 베이스라인 혈당치 대비 변화 및 베이스라인 혈당치 대비 최대 변화 (△BGmax)도 분석되었다.
	안전성	이상사례, 주사/카테터 삽입 부위 반응, 임상 실험실 파라미터, 활력 징후 및 저혈당 사례.
결과(도표화 자료 등)	인구학적정보	제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인 · 파트 A - 계획: 45, 무작위 배정 : 42, 투여(최소 1회 이상): 42, 완료: 41 · 파트 B - 계획: 45, 무작위 배정: 39, 투여(최소 1회 이상): 37, 완료: 37
	약동학/약력학	**약동학** · 파트 A에서, SC bolus 주사 후 LY900014와 휴마로그 간 인슐린 라이스프로 약동학 프로파일의 차이는 소아, 청소년 및 성인에서 유사했다. LY900014는 휴마로그에 비해 후기 노출 감소 및 전체 약동학 지속 시간 단축과 함께 가속화된 인슐린 라이스프로 흡수를 입증했으며 이는 전체 연령군에서 일관되었다. LY900014의 추정 발현 시작 시점은 휴마로그에 비해 약 4~5분 더 빨랐다. 유사하게 LY900014는 초기 50% tmax를 휴마로그에 비해 30%에서 51% 만큼 감소시켰다. 이러한 더 빠른 흡수는 유의하게 더 높은 초기 인슐린 라이스프로 노출로 이어졌다. 휴마로그에 비해 LY900014 투여 후 첫 15분 동안 인슐린 라이스프로 노출에서 가장 큰 증가(3.5에서 6.5배 증가)가 관찰되었다. AUC(3-7h)는 모든 연령군에서 휴마로그 대비 LY900014에서 37%에서 58%만큼 감소했다. 혈청 내 인슐린 라이스프로의 지속 시간은 휴마로그 대비 LY900014 투여 후 소아에서 56분, 청소년에서 36분 감소했다. 그러나 모든 연령군에서 LY900014와 휴마로그 간 전체 노출 (AUC[0-∞]), AUC[0-tlast], 또는 AUC[0-7h]), Cmax, 및 tmax에서 유의한 차이는 없었다 · 파트 B에서, CSII 요법을 받는 소아, 청소년 및 성인에서 LY900014 투여시 휴마로그에 비해 인슐린 라이스프로의 흡수가 가속화되고 노출 지속기간이 짧아지는 경향이 나타났다. 모든 연령군에서 LY900014 투여 후 초기 50% tmax의 시점은 휴마로그에 비해 1~2

		분 감소되었고 발현 시작 시점은 0.5에서 1.52분 감소되었다. LY900014 투여 후 첫 15분 내 인슐린 라이스프로 노출은 휴마로그에 비해 소아에서 1.61배, 청소년에서 1.38배, 그리고 성인에서 1.66배 증가했다. 지속 시간은 소아에서 30분, 청소년에서 67분, 성인에서 45분으로 유의하게 감소하였다. · LY900014와 휴마로그 간 전체 인슐린 노출 (AUC[0-∞]), AUC[0-tlast], 또는 AUC[0-7h]), Cmax, 및 tmax은 유사했다. **당역학:** · 파트 A에서, LY900014는 SC 주사 후 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그에 비해 더 빠른 혈당 강하 효과 경향을 보여주었다. 1시간째에 LY900014는 휴마로그에 비해 식후 혈당 (PPG)을 소아에서 42mg/dL, 청소년에서 19mg/dL, 성인에서 34mg/dL 만큼 감소시켰다. 2시간째에 LY900014는 휴마로그에 비해 PPG를 소아에서 32mg/dL, 청소년에서 39mg/dL 감소시켰고 성인에서 통계적으로 차이가 없었다. 두 인슐린이 모두 식사 시작 시 투여되었을 때 LY90014는 5시간의 시험 식사 기간 중 혈당 변동 범위를 휴마로그에 비해 소아에서 16%, 청소년에서 9%만큼 감소시켰다. · 파트 B에서, 두 인슐린이 모두 인슐린 펌프를 통한 SC 주입 후 식사 시작시 투여되었을 때 5시간 시험 식사기간 동안 PPG 반응은 청소년과 소아에서 LY900014와 휴마로그 간에 유사했다. 성인에서 휴마로그에 비해 LY900014에서 5시간 시험 식사 동안 더 큰 혈당 저하 경향이 관찰되었다.
	안전성	**안전성:** · LY900014와 휴마로그 모두 파트 A와 B 모두에서 전체 연령군에 걸쳐 내약성이 우수했다. 연령군 간 내약성에서 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 이 시험 동안 사망은 발생하지 않았다. 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되는 1건의 중대한 복부 외상 이상사례가 파트 A의 청소년에게서 보고되었다. 투여 후 발생한 이상사례의 대부분은 파트 A와 B 모두 경증이었다. 실험실 파라미터, 활력 징후 또는 심전도 측정에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다. · 주사 및 주입 부위 반응 Part A에서 SC 주사를 통해 LY900014를 투여받은 후 15명의 환자가 주사 부위 반응을 보고했으며 이 중 11명은 소아 환자였다. 휴마로그를 투여받은 후 4명의 환자가 주사 부위 반응을 보고했으며 이 중 3명은 소아 환자였다. Part B에서 CSII 주입을 통해 LY900014를 투여받은 후 5명의 환자가 주입 부위 반응을 보고했으며 이 중 3명은 소아 환자였다. 휴마로그를 투여받은 후 3명의 환자가 주입 부위 반응을 보고했고 1명은 소아 환자였다.

- 집단 약동학 분석

- MDI 또는 CSII 요법 중 LY900014 및 휴마로그 투여 후 인슐린 라이스프로의 PK는 transit 컴파트먼트를 포함하는 선형 제거 및 통합 0차 및 1차 흡수가 있는 3 컴파트먼트 배치 모델에서 가장 잘 설명되었다. 이 흡수 모델은 성인에서 LY900014의 SC 주사 또는 주입 후 휴마로그에 비해 인슐린 라이스프로의 농도-시간 프로파일에서 관찰된 초기의 인슐린 라이스프로 흡수 및 더 높은 피크 농도를 설명한다.
- 성인 집단 약동학 분석은 MDI 또는 CSII 요법 후 LY900014와 휴마로그 사이의 약동학 프로파일 차이가 LY900014의 휴마로그와 비교한 인슐린 라이스프로 흡수 증가에 따른 것임을 확인하였다. 약동학 모델을 T1D 소아 환자에게 적용했을 때, LY900014와 휴마로그 간 인슐린 라이스프로 흡수 차이는 제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년 및 성인에서 일관되었다. 이는 T1D 환자에 대해 수행된 임상 약리 시험의 비구획 분석에 대한 비교와 일치하며, T1D 소아, 청소년 및 성인의 초기 및 후기 인슐린 라이스프로 노출 약동학 파라미터에서 LY900014와 휴마로그 간의 유사한 변화를 보여준다.

- T1D 소아 환자에서 노출-반응 관계

- MDI 요법(이전에 제출된 시험 ITRV) 및 CSII 요법(이전에 제출된 시험 ITRF 및 ITSC)에 대한 T1D 성인 환자의 MMTT 후 혈당 프로파일을 사용하여 PPG에 대한 집단 PK/PD 노출-반응 관계를 개발하였다.
- 시험 ITSA의 자료에 성인 PK/PD 모델을 적용할 때 이전에 T1D 성인에서 확인되었던 PPG 감소에 대한 인슐린 라이스프로 농도의 영향이 T1D 소아 환자에게도 반영되었다. PK/PD 모델은 LY900014 및

휴마로그에 대한 시간 경과에 따른 인슐린 라이스프로 농도의 차이가 MDI 또는 CSII 요법을 받는 T1D 소아 환자에서 관찰된 PPG 반응의 차이를 설명한다는 것을 확인하였다. 이 모델은 LY900014 및 휴마로그가 피하주사 또는 주입으로 제공되었는지 여부와 관계없이 T1D 소아 환자에서도 T1D 성인에서 관찰된 것과 동일한 PK/PD 관계가 유지됨을 확인하였다.

- MDI 요법을 받는 T2D 소아 환자들에 대한 PK 및 PPG의 외삽

- T2D 소아 환자의 PK 및 PPG 반응은 T2D 성인의 PK/PD 관계 및 T1D 소아와 성인 환자 간에 관찰된 차이에 근거한 모델링을 사용하여 외삽되었다.
- PK 모델은 T2D 소아 환자에서 0.2 U/kg 용량의 LY900014 또는 휴마로그를 SC 주사한 후 인슐린 라이스프로 농도를 시뮬레이션하는 데 사용되었다. 모델 시뮬레이션에서 LY900014는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 유사한 총 노출을 유지하면서 후기 인슐린 노출 감소와 함께 가속화된 인슐린 라이스프로 흡수를 보여주었다. 소아 및 청소년에게 LY900014를 1회 피하주사한 후 약 1분에 인슐린 라이스프로가 순환계에서 확인되었고, 그 결과 휴마로그에 비해 처음 15분간 순환계에 인슐린 라이스프로가 3배 더 많아졌다. 3시간 후 인슐린 라이스프로 노출은 T2D 소아 환자에서 LY900014에서 휴마로그에 비해 31% 내지 43% 감소하였다.
- 또한 LY900014 또는 휴마로그를 식사 시작 직전 또는 식사 시작 20분 후에 투여하였을 때 MMTT 후 혈당의 시간 경과를 시뮬레이션하기 위해 PK/PD 모델을 사용하였다. 이 모델은 휴마로그에 비해 LY900014에서 평균 PPG 변동성이 더 낮다고 예측하였다. 이러한 시뮬레이션을 근거로 LY900014는 매일 반복 피하주사(MDI 요법)을 받는 제2형 당뇨병 소아 환자에게 식사 시작 시 또는 식사 시작 20분 후에 투여했을 때 휴마로그에 비해 열등하지 않은 혈당 강하 효과를 제공한다는 결론을 내릴 수 있다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="4">제1형 당뇨병이 있는 소아 및 청소년에서 공개 식후 LY900014 투여군을 포함한 휴마로그 대비 LY900014의 전향적, 무작위, 이중 눈가림 비교 임상시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="2">Phase 3</td><td>Study code.</td><td>I8B-MC-ITSB (PRONTO-Peds)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">자료의 적합성</td><td colspan="4">■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관</td></tr>
<tr><td colspan="4">Publications : 학회지명 vol:페이지, 년도 (ISSN :), SCI 등재여부</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td rowspan="2">기관명</td><td rowspan="2">미국 러시아 등 96 center</td><td>연구책임자</td><td>Raj Wadwa, MD, Barbara Davis Center</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td>2019.4.7.~2021.7.2</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">일차 목적:
· 1세부터 18세 미만의 T1D 환자에 대하여 LY900014를 26주간 매일 반복 주사 요법의 일부로서 기저 인슐린과 함께 식사 인슐린으로 (식사 시작 0에서 2분 전) 투여하였을 때 혈당 조절 (HbA1c에 대해 NIM = 0.4%)에 있어서 휴마로그에 비해 열등하지 않다는 가설을 검정

이차 목적:
· 식사 시작 후 20분까지 식후 인슐린으로서 투여된 LY900014 (LY900014+20)이 혈당 조절 (NIM = 0.4% for HbA1c)에 있어서 식사 인슐린 (식전 0에서 2분 투여)으로 투여된 휴마로그보다 열등하지 않다는 가설을 검정
· LY900014이 식사 인슐린으로 투여되었을 때 (식전 0에서 2분) 혈당 조절 (HbA1c) 개선에 있어서 휴마로그보다 우수하다는 가설을 검정

기타 이차 목적:</td></tr>
</table>

		· 기록된 투여 후 저혈당 발생률 및 기간 발생률에 있어서 LY900014, LY900014+20, 및 휴마로그를 비교 · 기록된 저혈당 발생률 및 기간 발생률에 있어서 LY900014, LY900014+20, 및 휴마로그를 비교 · 중증 저혈당증 사례에 대하여 LY900014, LY900014+20, 및 휴마로그를 비교 · 총, 기저 및 식사 인슐린 용량과 관련하여 LY900014, LY900014+20, 및 휴마로그를 비교 · HbA1c 목표를 달성한 환자의 비율과 관련하여 LY900014, LY900014+20, 및 휴마로그를 비교 · 7점 SMBG와 관련하여 LY900014, LY900014+20, 및 휴마로그를 비교
대상질환 및 시험대상자수		<주요선정기준> · 1세~18세의 제1형 당뇨병 환자 <시험대상자 수> · 총 716명의 환자가 무작위 배정되었다. 환자들은 2:2:1 비로 이중눈가림 LY900014, 이중눈가림 휴마로그, 또는 공개 식후 LY900014(식사 시작 후 20분까지 투여군[LY900014 20])에 무작위 배정되었다. 계층화는 다음으로 이루어졌다. - 국가 - HbA1c 계층 (8.0%, 8.0%), 스크리닝 시 측정한 HbA1c 기준 - 무작위 배정 시 기저 인슐린 유형 (인슐린 글라진, 디터머 또는 데글루덱), 및 - 연령군 (1~12세, 12~18세).
시험약물	대상약	LY900014군 : 식전 0~2분에 투여 LY900014+20군 : 식사 시작 후 20분까지 투여
	대조약	휴마로그군 : 식전 0~2분에 투여
	위약	-
시험내용	투여군 투여방법 (투여경로) 투여기간 기타	**<설계>** T1D가 있는 소아 및 청소년의 휴마로그와 LY900014간 제3상, 26주, 전향적, 무작위, 이중-눈가림 비교 시험이며, 공개 식후 LY900014 투여군을 포함한다. 이 시험은 4주의 도입 기간과 1주의 스크리닝, 이후 26주의 투여 기간 및 2주의 안전성 추적조사 기간을 포함했다. <투여방법> LY900014 및 상업적으로 이용 가능한 휴마로그는 매일 반복 주사로 피하 투여된다. LY900014와 휴마로그 모두 인슐린 라이스프로 농도 100 U/mL이며, 용량은 환자별로 개별적으로 결정되었다. LY900014 및 휴마로그 투여군의 환자들은 식사 시작 0에서 2분 전에 투여를 받았다. LY900014+20 투여군의 환자들은 식사 시작 후 20분까지 투여를 받았다. <시험기간> ITSB 시험은 다음과 같이 구성되었다 - 제 -5주(방문 1)부터 제 -4주(방문 2)까지의 스크리닝 기간 - 제 -4주(방문 2)부터 제 0주(방문 4)까지의 도입 기간 - 제 0주(방문 4)부터 제 26주(방문 15)까지의 투여 기간, 및 - 제 26주(방문 15)부터 제 28주(방문 801)까지의 안전성 추적조사 기간.
평가변수	유효성	**일차 평가변수** · 베이스라인에서 26주까지 HbA1c 변화에 있어서 LY900014와 휴마로그의 차이 **이차 평가변수** · 0주에서 26주까지 식사 투여 후 1 및 2시간 이내에 기록된 저혈당증 사례의 기간 발생률(사례/환자/년) 및 발생률 (사례가 발생한 환자의 백분율) · 0주에서 26주까지 기록된 저혈당증 사례의 기간 발생률(사례/환자/년) 및 발생률 (사례가 발생한 환자의 백분율) · 0주에서 26주까지 중증 저혈당증 사례의 비율 (사례/환자/100년) · 제 26주에 총, 기저 및 식사 인슐린 용량 및 식사/총 인슐린 용량 비의 베이스라인 대비 변화 · 제 26주에 HbA1c <7% 및 <7.5%인 환자의 비율 · 7점 SMBG의 베이스라인으로부터 26주까지의 변화
	안전성	이상사례, 저혈당, 임상 실험실 파라미터, 활력 징후. 면역원성
결과	인구학적 정보	**<u>시험 대상자 수</u>** ·계획: 708명

(도표화자료 등)		무작위 배정: 716명(LY900014: 280명, LY900014+20: 138명, 및 휴마로그: 298명 시험 완료: 689명(LY900014: 266명(95.0%), LY900014+20: 135명(97.8%), 및 휴마로그: 288명(96.6%)) 시험약 투여와 시험 완료: 690명(LY900014: 266명(95.0%), LY900014+20: 136명(98.6%), 및 휴마로그: 288명(96.6%)) **인구통계학 및 질병 특성** - 인구통계학적 및 베이스라인 특성에서 통계적으로 유의한 투여 차이는 없었다.
	유효성	**베이스라인에서 26주차까지 HbA1c 변화에서 LY900014와 휴마로그의 차이** · ITSB 시험은 LY900014 및 LY900014+20이 투여 26주 후 베이스라인 대비 HbA1c의 변화로 측정된 혈당 조절에 대해 휴마로그보다 열등하지 않음 (NIM = 0.3% 및 0.4%)을 입증했다. · 제 26주에 HbA1c <7% 및 <7.5%인 환자의 비율 26주차에 7% 및 7.5% 미만의 HbA1c 목표를 달성한 환자의 비율에서 통계적으로 유의한 투여 차이는 없었다. · 제 26주에 총, 기저 및 식사 인슐린 용량 및 식사/총 인슐린 용량 비의 베이스라인 대비 변화 총 인슐린, 기저 인슐린, 식사 인슐린 또는 식사/총 인슐린 용량 비에 대해 베이스라인 및 26주차에 통계적으로 유의한 투여 차이는 없었다 · 7점 SMBG의 베이스라인으로부터 26주까지의 변화(자가혈당측정) 26주차에, LY900014는 다음 시점들에서 휴마로그보다 통계적으로 유의하게 낮았다 : 아침 식후 1시간, 저녁 식후 1시간, 식후 1시간 1일 평균 26주차에 투여군 간에 다른 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
	안전성	<노출> · 총 608명의 환자(85%)가 180일 이상 시험약에 노출되었다(휴마로그: n=247, LY900014: n=243, LY900014+20: n=118). 투여군 간 평균 노출은 유사했다. <중대한 이상사례> SAE의 발생률은 3개의 투여군 간에 유사했다. 시험 기간 동안 총 20명의 환자가 최소 1회 이상의 SAE를 보고했다(휴마로그군 n=12, LY900014군 n=6, LY900014+20군 n=2). 무작위 배정부터 추적 관찰시까지 1명 이상의 환자가 보고한 중대한 이상반응은 다음과 같다. · 저혈당 또는 저혈당 혼수(n=6명의 환자) 저혈당(n=5): 휴마로그군 2명(0.7%), LY900014군 3명(1.1%) 저혈당 혼수상태(n=1): 휴마로그군 1명(0.3%) · 당뇨병성 케토산증(n=3명 환자): LY900014군 2명(0.7%), LY900014+20군 1명(0.7%) <이상사례> · 사망, SAE 또는 AE로 인한 중단 발생률에서 투여군간 차이는 없었다. · 투여 후 발생한 이상사례 적어도 1회 이상 TEAE를 나타낸 환자의 비율은 휴마로그와 LY900014 군 간에 유사하였고, 특히 LY900014+20군에서 휴마로그에 비해 더 낮았다(휴마로그군 48.3%, LY900014군 46.8%, LY900014+20군 37.7%). · LY900014군에서 휴마로그군에 비해 주사 부위 반응을 보고한 환자 수가 더 많았다(휴마로그군 n=0, LY900014군 n=11(3.9%), LY900014+20군 n=2(1.4%)). 모든 주사 부위 반응은 중증도가 경도 또는 중등도로 확인되었다. <저혈당> · 중증 저혈당의 기간 발생률과 발생률은 도입 기간 및 무작위 배정부터 26주까지 3개의 투여군 간에 유사하였다(휴마로그군 n=3(1.0%), LY900014군 n=3(1.1%), LY900014+20군 n=0). · 0주부터 26주까지 BG가 ≤70mg/dL(3.9mmol/L) 또는 <54mg/dL(3.0mmol/L)인 기록된 저혈당, 야간, 비야간 저혈당의 기간 발생률이나 발생률에서 LY900014군과 휴마로그군 간의 차이는 없었다. LY900014+20군은 BG≤70mg/dL(3.9mmol/L)의 기록된 저혈당 및 야간 저혈당과 비야간 저혈당에 있어서 휴마로그군에 비해 발생률이 더 낮았고, 야간 저혈당 발생률이 LY900014군에 비해 더 낮았다. · 일반적으로 투여 후 저혈당(BG <54mg/dL [<3.0mmol/L]) 및 ≤70mg/dL [≤3.9mmol/L])의 기간

		발생률과 발생률은 식사 투여 후 1시간 이내 및 2시간 이내에 LY900014군에서 휴마로그군에 비해 더 높았고, 식사 투여 후 >4시간 후에는 LY900014군에서 휴마로그군에 비해 더 낮았다. <과민반응> · LY900014를 투여한 환자의 총 2.6%와 휴마로그를 투여한 환자의 3.7%가 잠재적인 과민반응을 경험했다. 이러한 과민반응들 중 어느 것도 중대하지 않았다. 과민 반응으로 인한 시험 또는 시험약의 중단은 없었다. <주사부위반응> · 주사부위반응을 나타낸 환자 수는 LY900014 투여군에서 휴마로그 군에 비해 더 많았다(휴마로그군 n=8(2.7%), LY900014군 n=22(7.9%), LY900014+20군 n=4 (2.9%)). LY900014 투여군의 2명이 주사 부위 반응의 AE로 인해 시험약 투여를 중단했다. <면역원성> · 베이스라인에 ADA에 대해 평가된 686명의 시험대상자 중에서 493명(71.9%)이 ADA 양성이었으며 이 중 477명(96.8%)이 천연 인슐린과 교차 반응하는 항-인슐린라이스프로 항체 양성이었다. 투여군 간 면역원성에 유의한 차이는 없었으며 ADA의 존재는 LY900014의 안전성(과민반응, 주사부위반응, 저혈당)에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

<LY900014에 대한 유효성 외삽>

- MDI 요법을 받은 성인 및 소아 환자에서 HbA1c의 비교

- ITRM(성인 임상시험) 및 ITSB(소아 임상시험) 모두 휴마로그 대비 LY900014에서 26주차에 베이스라인 대비 HbA1c의 변화에서 비열등성을 입증했다. 26주 투여기간 동안 LY900014 및 휴마로그에 대해 HbA1c의 전반적인 감소를 보인 성인 자료와 비교하여, ITSB의 HbA1c 수치는 투여 기간 내내 비교적 안정적이었다. ITRM 및 ITSB에서 식후 LY900014 투여군은 모두 HbA1c 변화에 대해 휴마로그보다 열등하지 않았다.
- ITRM 시험에 비해 ITSB 시험에서 HbA1c 결과의 차이에 영향을 미쳤을 수 있는 요인은 목표 혈당 수치와 용량 적정 권장 사항의 차이이다. 두 시험 모두 임상시험자가 인슐린 용량을 결정할 때 임상적 판단을 이용할 수 있도록 허용했지만 ITRM 시험은 적정 권장 사항을 제공한 반면 ITSB 시험의 용량 결정은 일반적인 실무와 소아 집단의 저혈당증 추가 위험에 근거하여 임상시험자가 주도한 것이었다.

- MDI 요법을 사용하는 소아 T2D 환자에 대한 약동학 및 유효성의 외삽

- 소아 T2D 환자의 PK 및 PPG 반응은 T2D 성인의 PK/PD 관계 및 T1D 소아와 성인 환자 간에서 관찰된 차이에 기반한 모델링을 사용하여 외삽되었다. 모델 시뮬레이션에서 LY900014는 소아, 청소년 및 성인에서 휴마로그와 유사한 총 노출을 유지하면서 후기 인슐린 노출 감소와 함께 가속화된 인슐린 라이스프로 흡수를 나타내었다. 이 모델은 MDI 요법을 받은 소아 T2D 환자에서 두 인슐린 (LY900014 및 휴마로그)이 식사 시작 전 또는 식사 시작 후 20분에 피하 주사되었을 때 LY900014에서 휴마로그보다 비열등하지 않은 혈당 저하 효과가 있음을 예측했다.

- MDI 요법을 사용하는 소아 T1D 환자에서 식후 LY900014 투여에 대한 유효성의 외삽

- 휴마로그의 식후 투여와 LY900014의 식후 투여 간의 비교는 ITSA 또는 ITSB 시험에서 수행되지 않았다. LY900014 또는 휴마로그가 식사 시작 20분 후에 주사되었을 때 혼합식 부하 검사 후 혈당 시간 경과를 시뮬레이션하는 데 PK/PD 모델링이 사용되었다. 모델 기반 예측은 T1D 성인에서 관찰된 것과 같이 식후 LY900014가 소아 T1D 환자에서 식후 휴마로그보다 더 큰 혈당 저하 효과가 있음을 보여주었다.

- 소아 환자의 CSII 요법에서 LY900014에 대한 유효성의 외삽

- ITSA 시험에서 PK 및 PPG 반응은 성인 및 소아 환자에서 CSII를 통해 전달된 LY900014와 휴마로그 간에 유사했다. ITSA 시험의 자료에 성인 PK/PD 모델을 적용할 때, 이전에 T1D 성인에서 특성화되었던 PPG 저하에 대한 인슐린 라이스프로 농도의 영향이 T1D 소아 환자에게도 반영되었다. 이 모델은 LY900014 또는 휴마로그가 SC 주사 또는 주입으로 제공되었는지 여부와 관계없이 T1D 성인에서 관찰된 동일한 PK/PD 관계가 소아 T1D 환자에서 관찰되었음을 확인했다. ITSA 시험에서 관찰된 PK/PD 자료 및 모델링을 기반으로 성인 CSII 임상 시험(ITRO 시험)에서 입증된 유효성을 CSII를 사용하는 소아 환자에게 외삽할 수 있다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 핵심 3상 임상시험(ITSB)에서 제26주 HbA1c 변화에 있어서 LY900014의 휴마로그 대비 비열등성이 입증되었고, LY900014의 식후 투여 또한 제26주 HbA1c 변화에 있어서 휴마로그에 비해 열등하지 않음을 확인하였음.
- LY900014 또는 휴마로그는 T1D 소아 환자에서 T1D 성인에서 관찰된 것과 동일한 PK/PD 프로파일을 나타냄을 확인하였음. 또한 ISTA 임상시험 결과를 바탕으로 하여 PK/PD 데이터 및 모델링을 근거로 성인 CSII 임상시험에서 입증된 유효성 결과를 바탕으로 CSII를 사용하는 소아 환자에게 외삽하였음.
- 모델 기반 시뮬레이션은 T1D 및 T2D 소아 환자가 식사 시작 전 또는 식사 시작 20분 후에 주사했을 때 LY900014가 휴마로그에 비해 더 큰 식후 혈당 강하 효과를 나타낼 것으로 예측하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 ITSA 및 ITSB에서 소아 환자로부터 수집된 안전성 자료는 이전에 성인 당뇨병 환자에서 확립된 LY900014의 안전성 프로파일과 일치하였고 휴마로그와 유사하였음.
- 저혈당 분석 결과, 중증 저혈당의 발생률과 기간 발생률, BG <54mg/dL(<3.0mmol/L)의 기록된 모든 야간 저혈당은 LY900014, LY900014+20 및 휴마로그 투여군에서 유사하였음.
- 소아 대상 임상시험 ITSB에서 약물이상반응이 휴마로그에 비하여 통계적으로 높게 나타났으나 이는 휴마로그보다 이 약에서 주사 부위 반응이 높기 때문임. 주사 부위 반응은 중대한 이상사례는 아니었으며, 소아에서 주사 부위 반응으로 인한 시험의 중단은 총 2건(0.3%)이었다. 사용상의 주의사항 중 주사부위반응/주입부위반응 항에 해당 내용이 반영되어 있음.
- 이 약을 투여받은 성인 환자에 비해 소아 환자에서 피하주사 부위 관련 반응 발생률이 더 높았다. 이 약을 지속적 피하 인슐린 주입(CSII)으로 투여받은 소아 환자는 피하 주사를 받은 환자보다 주입 부위 관련 이상사례가 높았다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(20.03.24), FDA(20.06.15.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교