의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.10.06.</td><td>접수번호</td><td>20200217401</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">(주)사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">투제오주솔로스타(인슐린글라진, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인슐린글라진</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색 또는 거의 무색 투명한 용액을 담고 있는 용량조절이 가능한 펜 모양의 주사제(최소 용량 조절 단위는 1단위)
함량 : 이 약 1mL 중 인슐린글라진(유전자재조합) 10.91 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.08.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관, 얼리지 말 것
사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2015.02.25. 허가 / 신청 적응증 허가 : 2019.11.28.
FDA : 2015.04.24. 허가 / 신청 적응증 허가 : 2019.11.26.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김지영, 김은경, 정지원</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

6세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료

○ 용법·용량

1. 용법

이 약은 피하로만 투여되어야 하며, 정맥으로 투여되어서는 안 된다. 이 약의 지속적 작용은 이 약물이 피하 조직으로 주입되는데 기인하므로 통상의 피하주사 용량을 정맥 주사할 경우에는 심각한 저혈당증을 초래할 수 있다.

이 약은 복부, 대퇴부 또는 삼각근에 피하주사로 투여하며, 주사 부위는 정해진 범위 내에서 한 부위에서 다음 부위로 순환되어야 한다.

이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용되어서는 안 된다.

이 약은 1일 1회 하루 중 어느 때나 환자 마다 매일 정해진 시간에 투여하는 것이 권장되며, 용량 및 투여 시기는 개인별 반응에 따라 조절되어야 한다.

투여시간의 탄력성

필요시 환자는 보통의 투여 시간 전 또는 후 3 시간 이내에 투여할 수 있다.

환자가 투여하는 것을 잊어버린 경우 자주 혈당을 확인하도록 하며, 다음 번 원래 일정대로 1일 1회 투여를 재개한다. 환자들은 잊은 용량을 보충하기 위해 2 배의 용량을 투약하지 않도록 하여야 한다.

이 약을 제 1형 당뇨병 환자에게 투여하는 경우, 식사 시 인슐린 요구량을 충족시키기 위해 속효성 또는 초속효성 인슐린과 같이 사용되어야 한다.

이 약은 제 2형 당뇨병 환자에게 다른 혈당강하제와 함께 투여할 수 있다.

이 약물의 역가는 단위(unit, U)로 나타낸다. 이 단위는 이 약에만 해당되는 단위이며 다른 인슐린 유사체 제제의 역가를 나타내기 위해 사용되는 단위 또는 IU와 동일하지 않다.

이 약은 프리필드 펜으로, 1 단위씩 조절할 수 있으며 한 번의 주사로 최대 80 단위까지 투여할 수 있다.

- 용량 표시창에는 이 약이 주사되는 단위가 표시된다. 용량의 재계산은 필요하지 않다.
- 약액을 프리필드 펜 카트리지에서 주사기로 꺼내지 않아야 한다.
- 환자에게 바늘을 재사용하지 않도록 지시해야 한다. 매 주사시마다 새로운 멸균 바늘을 사용하여야 한다. 바늘의 재사용은 바늘이 막힐 위험을 증가시켜 용량 부족 또는 과량 투여를 유발할 수 있다. 또한 매 주사 마다 새로운 멸균 바늘을 사용하여 오염 및 감염 위험을 최소화한다.

● 질병 전파의 위험이 있으므로, 바늘을 매번 교체하는 경우에도 환자 개인마다 각자의 펜을 사용해야 한다.

2. 용량
개시
제 1형 당뇨병 환자 : 이 약은 식사 인슐린과 함께 하루 한번 투여되어야 하고 개별 용량 조절이 필요하다.
제 2형 당뇨병 환자 : 권장 시작 용량은 0.2 단위/kg 이며, 이후 개별로 용량을 조절한다.

인슐린 글라진과 이 약의 전환
인슐린 글라진 100단위/mL와 이 약은 생물학적으로 동등하지 않으므로 직접적인 상호 전환은 가능하지 않다.
● 인슐린 글라진 100단위/mL에서 이 약으로의 전환은 단위 대 단위로 이루어질 수 있으나 목표 혈당 범위에 도달하기 위해 더 높은 용량이 필요할 수 도 있다.
● 이 약으로부터 인슐린 글라진 100단위/mL로 전환할 때 저혈당 위험을 감소시키기 위해 용량이 감소되어야 한다.

다른 기저 인슐린 제제로부터 이 약으로의 전환
중간형 또는 지속형 인슐린에서 이 약으로 전환 시, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있으며 병용 투여하는 다른 혈당강하제들(추가 속효성 인슐린 또는 초속효성 인슐린 유사체의 용량과 투여 시기, 또는 비인슐린 혈당강하제의 용량)의 조절도 필요할 수 있다.

● 1 일 1 회 투여하는 기저 인슐린 제제에서 이 약으로 변경 시 이전 기저 인슐린 용량에 기초하여 단위-대-단위로 변경할 수 있다.
● 1 일 2 회 투여하는 기저 인슐린 제제에서 이 약으로 변경 시 이 약 최초 권장 용량은 중단되는 기존의 기저 인슐린 전체 1 일 용량의 80% 이다.

약물의 전환 시기 및 초기 투여 몇 주 동안은 주의 깊은 혈당 모니터링이 권장된다.
대사 조절이 향상되고 그 결과로 인슐린에 대한 감수성이 증가되면 용량을 적절히 조절할 필요가 있다. 예를 들어 환자의 체중 또는 생활 패턴의 변화, 하루 중 투여 시기의 변경 또는 저혈당이나 고혈당에 대한 민감도를 증가시키는 기타 환경 하에서는 용량 조절이 필요할 수 있다.

이 약에서 다른 기저 인슐린 제제로의 전환
약물의 전환 시기 및 초기 투여 몇 주 동안은 주의 깊은 혈당 모니터링과 함께 의학적 감독이 권장된다.
변경하고자 하는 제제의 처방 정보를 참조하도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 구성 성분에 대해 과민증이 있는 환자

2. 약물이상반응

가. 안전성 프로파일 요약

이 약으로 실시한 임상 연구 및 인슐린 글라진 100 단위/mL의 임상 시험에서 다음의 약물이상반응이 관찰되었다. 일반적으로 인슐린 치료에 있어서 가장 자주 나타나는 약물이상반응인 저혈당증은 인슐린 용량이 인슐린 요구량에 비해 지나치게 많을 경우에 나타난다.

나. 이상사례 목록 표

아래의 이상사례는 임상 시험 자료에 근거하였고, MedDRA 신체 기관계에 따라 분류되었으며 발현빈도는 다음과 같다.

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)

각 빈도 집단 내에서 약물이상반응은 중증도가 감소되는 순서로 제시되어 있다.

신체 기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
면역계				알레르기 반응	
대사 및 영양	저혈당증				
신경계					미각 이상
눈				시각 손상, 망막 병증	
피부 및 피하조직		지방 비후증	지방 위축증		
근골격계 및 결합조직					근육통
기타 및 주사 부위		주사 부위 반응		부종	

다. 특정 이상사례에 대한 설명

1) 저혈당증 : 특히 재발성의 중증 저혈당 발작은 신경계에 손상을 입힐 수 있다. 지속적이거나 중증의 저혈당은 생명을 위협할 수 있다. 많은 환자들의 경우에 신경저혈당증의 징후와 증상은 아드레날린성 역조절 징후로부터 시작된다. 일반적으로 혈당이 더 크게 더 빨리 감소할수록 아드레날린성 역조절 현상과 증상이 더욱 현저하다. 제 2형 당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 인슐린 글라진 100단위/mL 투여군에 비하여 이 약 투여군에서 확인된 저혈당 발생률은 낮았다. 제 1형 당뇨병에서 저혈당 발생률은 투여군간 유사하였다.
2) 면역계 이상 : 인슐린에 대한 즉각적인 알레르기 반응은 드물다. 인슐린(이 약을 포함하여)과 부형제에 대한 이러한 반응은 일반적인 피부 반응이나 혈관부종, 기관지경련, 저혈압, 쇼크 등과 관련되어 나타날 수 있으며 치명적일 수 있다. 성인에 대한 이 약의 임상시험에서 이 약 치료군에서의 알레르기 반응 발생률은 인슐린 글라진 100단위/mL 투여군과 유사하였다.
3) 눈의 이상 : 혈당의 현저한 변화에 의해 일시적으로 수정체의 팽창과 굴절성 지수의 변화가 생겨 일시적인 시각장애가 나타날 수 있다. 장기간동안 혈당조절이 향상된

경우 당뇨병성 망막증이 발전할 위험성이 감소한다. 하지만 집중적인 인슐린 치료로 인한 갑작스러운 혈당 조절의 향상은 일시적으로 당뇨병성 망막증을 악화시킬 수 있다. 특히 증식성 망막증 환자가 광선응고법으로 치료받지 않는 경우 심각한 저혈당증에 의해 일시적인 흑내장(amaurosis)이 유발될 수도 있다.

4) 피부 및 피하 조직 이상 : 다른 인슐린 치료법과 마찬가지로 주사부위에서 지방이영양증이 나타날 수 있고 이로 인해 국소에서 인슐린의 흡수가 지연될 수 있다. 일정한 범위 내에서 지속적으로 주사부위를 순환시킴으로써 이러한 반응을 감소시키거나 예방할 수 있다.

5) 기타 및 주사 부위 반응 : 주사 부위 반응은 발적, 통증, 가려움, 두드러기, 부종, 염증을 포함한다. 인슐린에 대한 주사 부위의 경미한 반응들은 대부분 보통 며칠이나 몇 주 이내에 사라진다. 성인 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 주사 부위 반응 발생률은 이 약 치료군과 인슐린 글라진 100 단위/mL 투여군에서 유사하였다.

이전에 집중적인 인슐린 치료로 대사 조절이 향상된 경우 드물게 나트륨저류, 부종이 나타날 수 있다.

라. 소아 환자군 : 6세 이상 18세 미만의 소아에 대한 연구에서 이 약의 안전성 및 유효성이 입증되었다. 소아 환자군에서의 안전성 정보는 성인 환자군에서의 안전성 정보와 유사하였다. 6세 미만 어린이에 대한 임상시험의 안전성 정보는 없다.

마. 기타 특수 환자군 : 임상시험결과에 근거할 때 고령 환자와 신장애 환자에서 관찰된 이 약의 안전성 프로파일은 전체 인구군과 유사하였다.

3. 일반적 주의

가. 이 약은 당뇨병성 케토산증 치료에 사용되는 인슐린이 아니다. 이러한 경우에는 속효성 인슐린의 정맥투여가 권장된다.

나. 혈당 조절이 불충분하거나 고혈당 또는 저혈당 증상이 나타날 경우 용량 조절을 고려하기에 앞서서 환자의 처방에 대한 순응도, 주사부위, 적절한 투여 방법, 펜 사용법 또는 다른 관련 요인들에 대해 다시 한 번 검토해 보아야 한다.

다. 저혈당증

인슐린 제제의 작용패턴에 따라 저혈당증이 나타나는 시간이 다르므로 인슐린 요법 변경시 저혈당증이 나타나는 시간이 달라질 수 있다.

다른 인슐린 제제와 마찬가지로 저혈당증의 발생이 특히 임상적 문제를 야기할 우려가 있는 다음의 환자에게는 특별한 주의를 기울여야 하며 혈당 모니터링을 강화하는 것이 권고된다. : 관상동맥이나 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 중대한 협착이 있는 환자(저혈당으로 인한 심장 및 대뇌 합병증의 위험), 특히 광선응고법으로 치료받지 않은 증식성 망막증 환자(저혈당 이후 일시적인 흑내장의 위험)

다음의 경우에는 저혈당증에 대한 경고 증상이 감소되는 상황을 알고 있어야 한다. 일부 위험군에서 저혈당증에 대한 경고 증상이 변화 또는 감소되거나 나타나지 않을 수도 있다. 그러한 상황은 환자가 저혈당증을 인식하기 전에 중증의 저혈당 증상(그리고 의식 손실)이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.

- 혈당 조절이 현저하게 향상된 환자
- 저혈당이 점진적으로 진행된 환자
- 고령자

- 동물 인슐린에서 사람 인슐린 제품으로 변경한 후
- 자율신경 장애 환자
- 당뇨병의 유병 기간이 긴 환자
- 정신 질환을 동반한 환자
- 다른 약물을 함께 복용하는 환자

인슐린 글라진의 지속적 효과로 인해 저혈당으로부터의 회복이 지연될 수 있다.

당화혈색소가 정상이거나 감소할 경우 재발성의 인지하지 못한(특히 야간성) 저혈당이 나타날 가능성을 고려해야 한다.

이 제제의 용법용량 및 식이요법에 대한 환자의 순응도, 정확한 인슐린 투여 방법, 저혈당 증상에 대한 인식 등이 저혈당의 위험을 줄이는데 있어서 매우 중요하다.

다음의 경우에는 저혈당증에 대한 감수성이 증가되므로 철저한 관찰이 필요하며, 필요에 따라서 용량을 조절할 수도 있다.

- 주사부위 변화
- 인슐린에 대한 감수성 향상(예. 스트레스 인자의 제거)
- 평소와 다른 증가된 운동량
- 병발 질환(예. 구토, 설사)
- 부적절한 식사
- 식사거름
- 알코올 섭취
- 내분비계 장애 (갑상선 기능저하증, 뇌하수체 전엽 또는 아드레날 코르티코이드 부전증)
- 다른 약물의 병용

라. 인슐린 글라진 100 단위/mL과 이 약의 전환

인슐린 글라진 100 단위/mL과 이 약은 생물학적으로 동등하지 않으므로 직접적으로 상호 교환하여 사용할 수 없고 전환하는 경우 용량 조절이 요구되며 엄격한 의료 감독하에서 이루어져야 한다.

마. 다른 인슐린제제와 이 약의 전환

다른 종류 또는 제조업소의 인슐린으로(부터) 전환할 경우 엄격한 의료 감독하에서 이루어져야 한다. 함량, 품목(제조자), 종류(속효성, NPH, lente, 지속형 등), 기원(동물, 사람, 사람 인슐린 유사체) 그리고/또는 제조방법을 변경하는 경우 용량 변경이 필요할 수도 있다.

바. 병발성 질환

병발 질환이 있는 환자의 경우 철저한 혈당 조절이 필요하며 많은 경우 케톤에 대한 소변검사가 실시된다. 인슐린 용량의 조절이 필요하며 요구량이 증가되는 경우가 많다. 제 1형 당뇨병 환자의 경우 음식을 소량만 섭취하거나 전혀 섭취하지 못하는 경우 또는 구토를 하는 경우에도 일정량의 탄수화물을 정기적으로 섭취해야 하며 인슐린 투여를 걸러서는 안된다.

사. 인슐린 항체

인슐린 투여는 인슐린에 대한 항체 형성을 유도할 수 있다. 임상시험에서 항 인슐린 항체가 란투스 투여군이나 이 약 투여군에서 유사한 빈도로 관찰되었다. 드물게 그러한 인슐린 항체의 존재로 인한 저혈당증이나 고혈당증의 유발경향을 교정하기 위해 인슐린 용량의 조절이 필요할 수 있다.

아. 피오글리타존과의 병용
특히 심부전의 발병에 대한 위험인자를 가진 환자에서 인슐린과 병용하여 피오글리타존을 사용한 경우 심부전의 사례가 보고되었다. 피오글리타존과 이 약의 병용을 고려한다면 이 사실을 주지하여야 한다. 만약 이 약과 피오글리타존을 병용한다면 환자의 심부전 증상과 징후, 체중 증가 및 부종을 관찰하여야 한다. 심증상이 악화되면 피오글리타존의 투여를 중지해야 한다.
자. 운전 및 기계 조작에 대한 영향
저혈당증 또는 고혈당증으로 인하여, 또는(예를 들어) 시각 장애등으로 집중력과 반응성이 감소될 수 있다. 이러한 능력이 특별히 중요한 운전이나 기계 조작 등의 상황에서 위험할 수 있다.
운전 도중 저혈당증 발생을 피하기 위하여 환자들을 주의시켜야 하며 특별히 저혈당의 경고 증상에 대한 자각능력이 떨어지거나 빈번한 저혈당증을 경험한 사람들에게 있어 이것은 더욱 중요하다. 이러한 상황에서 기계 조작이나 운전을 하는 것이 바람직한지 여부는 신중하게 검토되어야 한다.

4. 상호 작용
많은 약물이 포도당 대사에 영향을 미치며 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.
가. 혈당 강하 효과와 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 혈당강하제, ACE억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, MAO 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실산, 설폰아미드계 항생제
나. 혈당 강하 효과를 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 코르티코스테로이드제, 다나졸, 디아족사이드, 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로겐, 프로게스토겐, 페노티아진유도체, 소마트로핀, 교감신경흥분성 약물[예. 에피네프린(아드레날린), 살부타몰, 터뷰탈린], 갑상선 호르몬, 프로테아제 억제제, 비정형 항정신병 약물(올란자핀, 클로자핀)
다. 인슐린의 혈당 강하 작용을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올
라. 펜타미딘은 저혈당증을 유발할 수 있으며 때때로 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.
마. 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레서핀 등의 교감신경차단제는 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여
가. 임부
임부에서 이 약의 임상 경험은 없다. 인슐린 글라진에 대해 실시된 대조 임상시험에서 약물이 투여된 임산부에 대한 자료는 없었다. 임부를 대상으로 실시한 무작위배정 대조 임상시험은 없으므로 임부에게 처방 시에는 주의해야 한다. 임산부에 대한 대규모 자료(인슐린 글라진 100단위/mL 제제 투여 도중 발생한 1000건 이상의 임신 사례)분석 결과 임신이나 기형유발 또는 배태자 독성과 관련된 특정한 유해사례는 보고되지 않았다. 동물 실험에서는 생식 독성을 나타내지 않았다.
기존에 당뇨병을 가지고 있거나 임신성 당뇨병 환자의 경우 고혈당과 관련된 부작용을 예방하기 위하여 임신기간 동안 적절한 혈당조절 상태를 유지하는 것이 필수적이다.

임신기간을 3기로 나누어 볼 때, 일반적으로 첫 1기 동안에는 인슐린 요구량이 감소하며 그 이후 2, 3기에는 증가한다. 분만 직후에 인슐린 요구량은 급격히 감소하여 저혈당증의 발생위험성이 높아지므로 이 시기동안 혈당 조절에 대한 주의 깊은 관찰이 요구된다.

나. 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 인슐린 글라진은 펩타이드로 사람의 소화기계에서 아미노산으로 분해되기 때문에 수유 중인 신생아/유아가 섭취한 인슐린 글라진의 대사효과는 예상되지 않는다.

수유부는 인슐린 용량과 식사 조절이 필요할 수 있다.

다. 수태능

동물 실험 결과 수태능에 대해 직접적인 유해한 영향을 나타내지 않았다.

라. 어린이 및 청소년에 대한 투여

이 약은 6세 이상의 어린이와 청소년에서 사용될 수 있다. 기저 인슐린 제제로부터 이 약으로의 전환 시, 저혈당 위험을 최소화하기 위해 기저 인슐린과 식사 인슐린의 용량 감소를 개별적으로 고려해야 한다. 6세 미만의 어린이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

마. 특정 환자에 대한 투여

이 약은 고령자(65세 이상), 신장애 및 간장애 환자에 투여할 수 있다. 이러한 환자에 투여 시 주의 깊은 혈당 모니터링이 권장되며 인슐린 용량은 개별적으로 조절되어야 한다.

1) 고령자(65세 이상) : 고령자에서 신장 기능의 진행성 악화는 인슐린 요구량의 일정한 감소를 유도할 수도 있다.
2) 신장애 환자 : 신장애 환자에서 인슐린 요구량은 인슐린 대사 감소에 의해 감소될 수도 있다.
3) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 인슐린 요구량은 포도당 신생 합성 능력 감소 및 인슐린 대사 감소에 의해 감소될 수도 있다.

6. 과량투여시 처치

가. 증상 : 인슐린이 과량 투여된 경우 심각하고 때로는 장기간동안 지속되는 치명적인 저혈당을 유발할 수 있다.

나. 처치 : 가벼운 저혈당 증상은 보통 경구용 탄수화물을 복용함으로써 조절될 수 있다. 용량 조절, 식사 습관, 신체 활동 등의 조절이 필요할 수 있다. 혼수, 발작, 신경계 장애를 수반하는 심각한 저혈당증이 나타날 경우 글루카곤을 근육/피하 주사하거나 고농도 포도당을 정맥 주사 할 수 있다. 저혈당증은 명백한 임상적 호전 이후에도 재발할 수 있으므로 지속적인 탄수화물의 섭취와 관찰이 필요할 수 있다.

7. 적용상의 주의

가. 펜은 사용 전 상온에서 1 시간이상 보관한다. 사용 전에 카트리지를 관찰하여 용액이 맑고 무색이며 육안으로 확인되는 고체 입자가 없고, 물과 같은 점도 상태일 경우만 사용해야 한다. 이 약은 용액이므로 사용하기 전에 다시 용해시킬 필요는 없다.

나. 다 쓴 펜은 재사용해서는 안 되며 적절한 방법으로 폐기한다.

다. 질병전파의 위험이 있으므로 환자 개인마다 각자의 펜을 사용해야 한다.
라. 다른 인슐린 제제와 혼동하지 않도록 매번 투여 전에 반드시 제품명 및 인슐린 단위를 확인하도록 한다. 라벨위에 함량 “300”이 금색으로 강조되어 있다.
마. 주사기로 카트리지에서 약액을 취하여 사용해서는 안 된다. 이러한 경우 심각한 과다 용량 투여를 유발할 수 있다.
바. 매 주사시마다 새로운 멸균 바늘을 사용해야 한다.
사. 환자는 펜의 용량 표시창 상에서 선택된 단위의 숫자를 육안으로 확인해야 한다. 맹인이거나 시력이 약한 환자는 시력이 좋고 인슐린 펜 사용법 사용 훈련을 받은 다른 사람의 도움을 받아야 한다.
아. 이 약은 다른 인슐린 제제와 혼합하거나 희석해서는 안 되며 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
가. 사용 하지 않은 펜 : 2~8℃에서 냉장 보관해야하며 얼려서는 안된다. 냉동부나 냉매 옆에 놓지 않아야 한다. 직사광선을 피하기 위해 외부 종이박스에 안에 보관한다.
나. 사용 중인 펜 : 30℃ 이하에서 최대 6주간 저장할 수 있으며 열 및 직사광선을 피한다. 사용 중인 펜은 냉장 보관하지 않아야 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.
다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

9. 기타
가. 대사 : 당뇨병 환자에 인슐린 글라진을 피하 주사하면, 체내에서 인슐린 글라진의 베타 체인의 카르복실 말단에서 신속히 대사가 일어나며 그 결과 두 가지의 활성 대사체 M1(21A-Gly-insulin), M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin)가 생성된다. 혈중에 순환되는 주 대사체는 M1이다. 혈중 M1의 노출은 이 약의 용량에 비례하여 증가한다. 약동학 및 약력학적으로 볼 때 이 약을 피하 주사 하였을 때에 나타내는 약효는 일차적으로 대사체 M1 때문이다. 인슐린 글라진과 대사체 M2는 다수의 피험자에서 검출되지 않았으며, 검출된다 해도 인슐린 글라진의 투여 용량 및 제형과는 비례하지 않았다.
in vitro 연구 결과 사람 인슐린 수용체에 대한 인슐린 글라진 및 두 대사체 M1 및 M2의 결합력은 사람 인슐린과 유사하였다. 사람 IGF-1 수용체에 대한 인슐린 글라진의 결합력은 사람 인슐린에 비해 5~8배 정도 높았지만(그러나 여전히 IGF-1의 결합력에 비하면 70~80배 낮은 수준임) 두 대사체 M1 및 M2의 IGF-1 수용체에 대한 결합력은 사람 인슐린에 비해 약간 낮았다.
제 1형 당뇨병 환자에서의 총 치료적 인슐린 농도(인슐린 글라진 및 대사체 포함)는 IGF-1 수용체의 최대 절반에 결합하여 유사분열성 증식 경로를 활성화하기에는 현저히 낮은 농도이다. 내인성 IGF-1의 생리학적 농도는 이 경로를 활성화 할 수 있지만, 이 약을 포함한 인슐린 치료에서의 치료 농도는 IGF-1 경로를 활성화하는데 요구되는 약리학적 농도보다 상당히 낮은 수준이다.
나. 심혈관계 안전성 등 장기적 안전성에 관한 자료 : 심혈관계 고위험 요인을 가지면서, 공복혈당 장애(IFG) 또는 내당능 장애(IGT) 또는 제2형 당뇨병을 가진 12,537명

을 대상으로 실시한 임상시험(ORIGIN) 결과, 인슐린 글라진(100단위/mL) 치료는 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관, 얼리지 말 것 사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조 제3항 제4호

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량생물의약품 지정(2015.08.13.)

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 사전검토 결과 반영(사전상담과-3058(2020.09.14.)) 건

1.7 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	2020.10.06.	-	-	-	-	-
보완요청일자	-	-	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-	-	-
최종처리일자	2020.10.30.	-	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 제5호 약리작용에 관한 자료 중 '가. 효력시험 자료'는 기허가 시 제출한 자료로 갈음

○ 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]

- 기 허가된 효능효과 확대를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 신청 적응증 유럽 허가되었음
- 유효성: 소아 T1DM에 국내 허가된 란투스군을 대조군으로 하여 투제오주를 비교하는 3상 임상시험에서,
  - 1차 평가변수인 베이스라인 대비 26주째 HbA1c 변화에서 란투스에 대한 이 약의 비열등성이 입증되었음(평균 차이 0.004%(95% CI: -0.172, 0.179)로 95% CI의 상한< 비열등성 한계 0.3%).
- 안전성
  - 전체적으로, 이 약의 안전성 프로파일은 란투스와 유사하였음
- 다음의 이유로 제2형 당뇨 소아 적응증 인정
  - 인슐린글라진은 현재 란투스주바이알/솔로스타/카트리지로서 2세 이상 소아에게 투여가 국내 허가되어 있음(2013년). 따라서 소아에서 인슐린글라진 자체의 안전성은 확보된 상태라고 생각됨
  - 제1형 당뇨와 제2형 당뇨는 병태생리가 상이하나, 인슐린이 고혈당을 낮추는 작용은 동일함
  - 제1형 당뇨 성인과 소아는 치료 반응의 크기가 유사하게 나타났으며, 성인에서 제2형 당뇨는 제1형 당뇨에 비해 치료 효과(HbA1c 및 PFG 감소)는 더 크고, 저혈당증 발생은 더 크지 않았음. 이러한 경향은 소아에서도 유사하게 나타날 것으로 생각됨
  - 인슐린글라진은 환자의 개별 반응에 따라 titration 하는 약물임

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명** : 투제오주솔로스타
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)** : 항당뇨병용약
- **작용기전** : 재조합 인간 인슐린 유사체. 인슐린 글라진은 인간 인슐린처럼 인간 인슐린 수용체 계통을 통해 작용한다. 인슐린 글라진을 포함한 인슐린의 일차 활성은 포도당 대사의 조절이다. 인슐린과 그 유사체는 특히 골격근과 지방에 의한 말초 포도당 섭취를 자극하고 간의 포도당 생성을 억제함으로써 혈당 수치를 낮춘다. 인슐린은 지방세포의 지방분해를 억제하고 단백질분해를 억제하며 단백질 합성을 향상한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 투제오주솔로스타(인슐린글라진, 유전자재조합)은 2015년 8월 13일 품목허가를 득한 품목으로, 현재 성인에서의 당뇨병 치료를 적응증으로 사용되고 있다. 6세~17세의 어린이 및 청소년에서의 본 제품의 사용에 대한 안전성 및 유효성이 추가 확립됨에 따라, 효능효과 및 용법용량, 사용상주의사항 변경을 위해 근거자료로써 T1DM 소아 대상으로 수행된 임상시험[EFC13957(EDITION JUNIOR)]자료를 제출하였다. T2DM 소아에 대한 본 제품의 유효성과 안전성을 뒷받침하기 위하여 최초 품목허가신청 시 제출되었던 성인환자 대상 4건의 핵심 제3상 임상시험 중 3건(T1DM 환자 대상: EFC12456, 인슐린 미경험 T2DM 환자 대상: EFC12347, 인슐린 경험 T2DM 환자대상: EFC11628)에 대하여 정성적으로 비교 평가된 추가 자료를 제출하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요 및 치료방법**

  - 당뇨병은 인슐린 분비, 인슐린 작용 또는 두 가지 모두의 결함으로 인한 고혈당증을 특징으로 하는 만성 질환이다. 제1형 당뇨병(T1DM)은 모든 연령대에서 발생하지만, 진단받는 환자의 대다수는 소아청소년이며, 만 5~9세와 사춘기 즈음에 질병 발현이 최고조에 이른다. 세계적으로 T1DM의 발생률은 매년 2%~5%씩 증가하고 있다. T1DM의 유병률은 국가마다 상당히 다르다. 미국에서 T1DM의 추정 유병률은 만 18세까지 300명 중 1명이다.
  - T1DM 환자는 인슐린 대체 요법 즉, 생리적 기저 및 식후 인슐린 분비와 유사하게 설계된 기저-볼루스 인슐린 요법을 사용하여 고혈당증과 저혈당증을 방지해야 한다. 일반적으로 기저 인슐린 유사체는 야간 공복 기간을 포함하여 하루 24시간 동안 안정적인 혈당 강하를 제공하기 위해 투여되고, 속효성 인슐린 유사체는 식후 조절을 제공하기 위해 각 식사와 함께 제공된다. 기저-볼루스 요법의 사용에도 불구하고, 많은 T1DM 환자들은 24시간 혈당 조절을 달성하지 못하며, 생리적 혈당 범위를 벗어난 상태로 상당한 시간을 보낸다. 인슐린 요법이 부족하면 소아가 케톤증을 동반한 고혈당증의 위험에 처할 수 있으며, 이는 치료하지 않을 경우 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)으로 진행될 수 있다.

    또한, 중증 저혈당증은 T1DM 환자들에서 인슐린 치료의 일반적인 합병증이다. 따라서, 저혈당증의 위험이 더 낮고 고혈당증의 위험이 과도하지 않으며 더 안정적인 24시간 혈당 조절을 제공하는 기저 인슐린은 T1DM 환자들에게 뚜렷한 임상적 이점이 될 것이다.

- **인슐린 글라진 제제 개요**

  - 인슐린 글라진 100 U/mL(HOE901-100 또는 란투스[Lantus]®)는 단회 용량 피하(subcutaneous, SC) 주사로 투여되는 지속성 재조합 인간 인슐린 유사체이다. 미국(US)에서 란투스는 T1DM이 있는 성인 및 소아 환자와 T2DM이 있는 성인 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위해 사용하는 1일 1회 주사로 승인되었다. EU에서는 성인, 청소년, 그리고 만 2세 이상의 소아에서 당뇨병 치료에 사용된다. 란투스는 18년 이상 표준 치료 기저 인슐린이었으며, 현재 전 세계에서(100개국 이상에서) 시판되고 있다.

- 인슐린 글라진 300 U/mL(HOE901-U300 또는 투제오®)는 인슐린 글라진 100 U/mL 제형과 조성이 동일하고 활성성분의 양과 아연 함량이 3배로 조정되었다. HOE901-U300은 제제의 농도와 관계없이 동일한 대사를 거치며, 특히 21A-Gly-인간 인슐린(M1 대사물)이 주요 순환 대사물로 형성된다. HOE901-U300과 란투스 간의 차이는 PK/PD 프로파일에 있으며, HOE901-U300의 흡수가 더 느리고 더 오래 지속되어 시간-농도 프로파일이 더 평탄하게 나타난다.

  HOE901-U300의 최초 제출 서류는 HOE901-U300의 유효성과 안전성을 란투스와 비교하기 위해 성인을 대상으로 실시된 4건의 핵심 제3상 임상시험을 통해 뒷받침되었다: T1DM을 대상으로 한 EFC12456, T2DM을 대상으로 한 EFC11628, EFC11629, EFC12347. HES901-U300은 기저 인슐린과 식사시간 인슐린의 병용 또는 기저 인슐린과 경구용 항당뇨병약(oral anti-diabetic drug, OAD)의 병용을 포함하여 다양한 확립된 항고혈당 치료 접근법을 사용하는 다양한 성인 T2DM 환자들을 선정한 시험들에서 란투스와 비교하여 당뇨병 환자의 혈당 조절을 개선하고 중증 및/또는 확인된 저혈당증의 위험이 낮은 것으로 나타났다.

• 소아에서의 인슐린 글라진 사용

- 란투스는 시험 EFC11202(PRESCHOOL)에서 만 1세 이상 ~ 6세 미만의 환자로 구성된 소아 모집단을 대상으로 시험되었고, 시험 3003에서 만 5~16세의 환자를 대상으로 시험되었다. 란투스의 1일 1회 투여는 T1DM이 있는 소아청소년에서 1일 1회 또는 2회 NPH 인슐린에서 관찰된 것과 비슷한 혈당 조절을 제공하며, NPH 인슐린과 비교하여 공복 혈당 수치가 유의하게 낮고 중증 저혈당증 및 야간 저혈당증 에피소드가 더 적게 발생하는 경향이 있는 것으로 확인되었다. 중국의 소아 T1DM 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 시험(EFC11681)에서, 속효성 인슐린 다회 주사와 병용하여 1일 1회 투여되는 기저 인슐린으로서 란투스는 NPH 인슐린과 비교하여 T1DM이 있는 만 1~6세의 소아에서 안전하고 내약성이 양호한 것으로 입증되었다. 란투스가 미국에서 T1DM 소아 모집단(만 6~15세)에서 사용하도록 승인되었고 EU에서 청소년과 소아(만 2세 이상)에서 사용하도록 승인되었음을 고려할 때, HOE901-U300 또한 이 모집단에서 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 제3상 시험인 EFC13957(EDITION JUNIOR)은 인슐린 치료를 요하는 T1DM이 있는 소아청소년 환자(만 6세~17세)를 대상으로 기저-볼루스 요법의 일부로, 식사시간 인슐린과 병용하여 SC 주사로 1일 1회 투여되는 HOE901-U300과 란투스의 유효성과 안전성을 확인하기 위해 수행되었다.

  EFC13957 시험에서 소아 T1DM 환자들로부터 확보된 HOE901-U300의 유효성 및 안전성 자료는 주 6개월 투여 기간의 결과에 기반한다. 본 서류의 자료 마감일은 2018년 5월 31일 즉, 마지막 무작위배정 환자의 마지막 제6개월 방문일이다. 이 마감일 기준으로, 시험의 주 6개월 비교 유효성 및 안전성 투여 기간은 완료되었고, 6개월 비교 안전성 연장 기간이 진행 중이었다.

- 본 문서는 또한 제2형 당뇨병(T2DM)이 있는 소아 환자들에서 HOE901-U300의 사용을 뒷받침하는 유효성 및 안전성 자료의 임상 개요를 제시한다.

  소아기 발병 T2DM을 위한 현재의 치료 방법은 2개의 승인된 약물, 인슐린과 메트포르민으로 제한된다. 국제소아청소년당뇨병학회(International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD), 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA) 및 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics)에서는 소아 환자의 T2DM 관리를 위한 최근 임상진료 지침을 통해 혈당 악화가 발생할 경우 인슐린을 추가하도록 권장한다. 따라서, T2DM과 연관된 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성에도 불구하고, 보충 인슐린은 성인 T2DM에서와 마찬가지로 소아 T2DM에서 고혈당증을 감소시키고 혈당 목표를 달성하는 데 일반적으로 효과적인 것으로 간주되며, HbA1c 목표를 유지하도록 요법을 강화하면(지향적 치료[treat-to-target]) 장기 혈당 조절이 달성될 가능성이 더 높다. 소아 집단에서 T2DM의 발생률이 증가하고 있지만, T2DM이 있는 소아청소년의 절대 수는 여전히 상대적으로 낮다. 유지요법 기반 인슐린을 필요로 하는 소아 T2DM 환자의 수는 이 집단의 일부에 불과할 것임을 고려할 때, 임상시험을 위한 환자 모집은 매우 어려울 것이다. 이러한 제한으로 인해, FDA는 T2DM이 있는 만 10세 미만의 소아를 대상으로 하는 임상시험에 대해 면제를 승인했다.

따라서, 제안된 허가사항에 T2DM이 있는 소아청소년의 포함을 뒷받침하기 위해, 의뢰자는 소아 T1DM 환자에서의 HOE901-U300의 유효성과 안전성 자료를 HOE901-U300의 최초 제출 서류에 포함된 성인 환자를 대상으로 한 4건의 제3상 시험들 중 3건의 보조 자료와 정성적으로 비교했다. 선택된 시험은 T1DM 환자를 대상으로 한 EFC12456, 이미 인슐린을 사용하고 있는 T2DM 환자를 대상으로 한 EFC11628, 인슐린 미경험 T2DM 환자를 대상으로 한 EFC12347이었다

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 결과 반영(사전상담과-3058(2020.09.14.))

	기허가사항	변경신청사항
효능효과	성인에서의 당뇨병 치료	6세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료

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

5.1. 약리작용시험 개요

- 기허가시 제출된 자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건 / 3상 1건

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

- 인슐린글라진, M1, M2, 항-인슐린 항체의 분석법 밸리데이션 자료 제출

6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- population PK report 제출
  - 시험 EFC13957에서 HOE901-U300의 PK 결정을 위한 혈액 검체 채취는 간헐적이었으며, 해당 농도는 모집단 약동학 분석을 통해 분석되었다. 인슐린 글라진 대사물 M1의 산술 평균 농도는 모든 시점에 란투스 투여군보다 HOE901-U300 투여군에서 약간 더 낮았다. 이는 성인을 대상으로 한 생물학적 동등성 시험 PKD10086의 결과와 일치한다. 해당 시험에서 0.4 U/kg 체중의 동일한 용량으로 투여된 HOE901-U100 제형과 비교하여 HOE901-U300의 AUC0-24가 더 낮고 Cmax가 약 1/3로 더 낮은 것으로 나타났다.

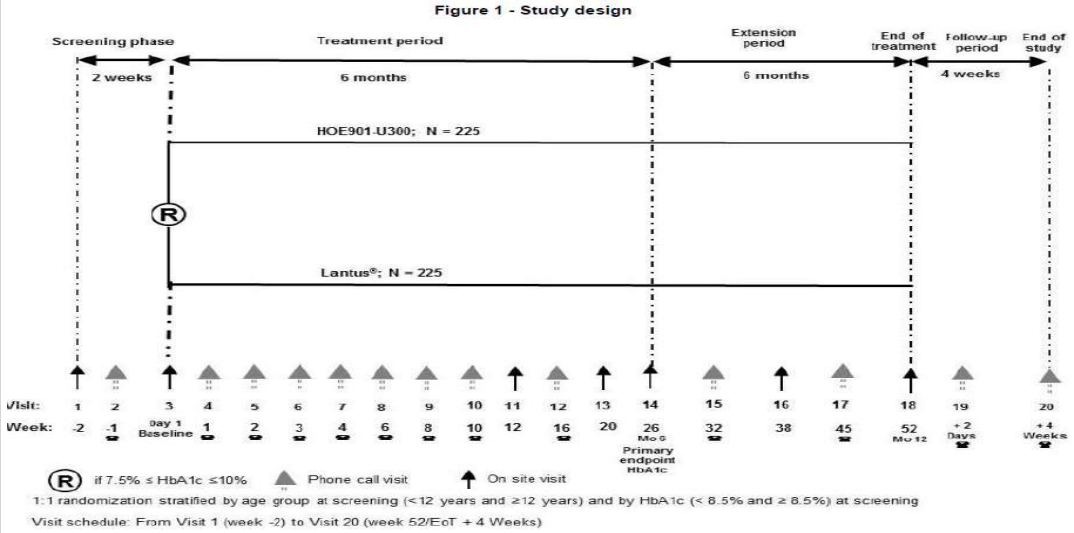
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[EFC13957] 제1형 당뇨병이 있는 만 6~17세의 소아청소년을 대상으로 1일 1회 주사되는 인슐린 글라진의 새로운 제형과 란투스의 유효성과 안전성을 비교하고 6개월 안전성 연장 기간을 포함하는 6개월, 다기관, 무작위배정, 공개, 2군, 평행군 임상시험(EDITION JUNIOR)				
3상	6-17세 제1형 당뇨 463명(시험군 233	-저혈당증을 피하며 공복 SMPG이 목표치에 도달하도록	일차 평가변수: 베이스	<유효성> -베이스라인 대비 제26주째 HbA1c의 변화:

	명, 대조군 230명)	적정하여, 매일 피하투여 투여기간: -26주 (이후 시험군 26주 연장 가능)	라인 대비 제 2 6 주 째 HbA1c의 변화	란투스 대비 HOE901-U300의 비열등성 입증. 평균 차이 0.004%(95% CI: -0.172, 0.179)로 95% CI의 상한< 비열등성 한계 0.3% **<안전성>** -HOE901-U300의 안전성 프로파일은 란투스와 유사함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시 험 명	[EFC13957] 제1형 당뇨병이 있는 만 6~17세의 소아청소년을 대상으로 1일 1회 주사되는 인슐린 글라진의 새로운 제형과 란투스의 유효성과 안전성을 비교하고 6개월 안전성 연장 기간을 포함하는 6개월, 다기관, 무작위배정, 공개, 2군, 평행군 임상시험 (EDITION JUNIOR)			
임상단계	제 3b상			
자료의 적합성	☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관 (유럽 TOC 제출)			
	학회지명			
시험기관	기관명	아르헨티나, 브라질, 불가리아, 캐나다, 칠레, 체코, 덴마크, 프랑스, 독일, 헝가리, 이스라엘, 이탈리아, 일본, 라트비아, 마케도니아, 멕시코, 폴란드, 로마니아, 러시아, 세르비아, 스페인, 스웨덴, 영국, 미국 24개 국가 105개 기관	연구책임자	Dr Thomas Danne Report date: 2019.01.04.
			시험기간	2016.04.14.~ primary completion date: 2018.05.31. (6개월 투여 기간의 결과)
시험목적	**<u>시험 설계</u>** • T1DM이 있는 만 6~17세의 소아청소년 환자를 대상으로 한 6개월, 다기관, 무작위배정(1:1), 공개, 2개군, 평행군, 제3b상 임상시험  - 스크리닝(2주) - 6개월 비교 유효성 및 안전성 투여기간 - 6개월 비교 안전성 연장 기간 - 투여 후 추적관찰 기간(4주)		

	• 층화인자: 스크리닝시 ① 연령(<12세, ≥12세), ② HbA1c(<8.5%, ≥8.5%) **1차 목적** • T1DM이 있는 소아청소년에서 베이스라인부터 제6개월(제26주)까지 HbA1c의 변화 측면에서 새로운 인슐린 글라진 제형(HOE901-U300)의 유효성을 란투스와 비교 **2차 목적** • 다음 측면에서 HOE901-U300과 란투스를 비교한다. - 전체적으로, 그리고 주 6개월 무작위배정 기간의 마지막 3개월 동안 중증 및/또는 문서화된 저혈당증 에피소드 없이 제6개월에 목표 HbA1c(<7.5%)에 도달한 환자의 비율, - 중앙 실험실 검사에서 베이스라인부터 제6개월까지 공복 혈장 혈당(fasting plasma glucose, FPG)의 변화, - 전체적으로, 그리고 주 6개월 무작위배정 기간의 마지막 3개월 동안 중증 및/또는 문서화된 저혈당증 에피소드 없이 제6개월에 목표 FPG 값(≤130 mg/dL[7.2 mmol/L])에 도달한 환자의 비율, - 베이스라인부터 제6개월까지 평균 자가 모니터링 혈장 혈당(self-monitored plasma glucose, SMPG, 8점 프로파일, 24시간 평균 혈장 혈당, 24시간 평균 혈장 혈당의 변동성)의 변화. • 저혈당증 사례, 케톤증을 동반한 고혈당증 사례, 항-인슐린 항체(anti-insulin antibody, AIA)의 발생에 대한 분석을 포함하여 HOE901-U300의 안전성을 평가한다. • 이 연령군에서 란투스와 비교하여 HOE901-U300의 축적 및 대사 정도를 평가한다.
대상질환 및 피험자수	시험에 선정되기 위해, 환자는 진단 시 전형적인 증상에 의해 확인되었고/확인되었거나 항체 검사 및/또는 임상적 특성(예: 케톤산증 병력)에 의해 확인된 T1DM이 최소 1년 동안 지속되었어야 했다. 기저 + 속효성 인슐린 요법을 받으면서 HbA1c 수치가 ≥ 7.5% ~ ≤11%인 환자는 이 시험에 참여할 자격이 있었다. 이전 3개월 중 DKA로 입원했거나 중증 저혈당증(글루카곤 또는 정맥내[IV] 포도당이 필요한 것으로 정의됨)의 병력이 있는 환자는 시험에서 제외되었다. **<주요 선정기준>** -진단 시 전형적인 증상에 의해 확인되었고/확인되었거나 항체 검사 및/또는 임상적 특성(예: 케톤산증 병력)에 의해 확인된 T1DM이 최소 1년 동안 지속된 소아 및 청소년 **<주요 제외기준>** - Age <6 and ≥18 years at randomization - Less than 1 year on insulin treatment prior to screening visit - Less than 6 months on basal plus mealtime insulin and self-monitoring of blood glucose prior to screening visit - Patients using pre-mix insulins in the last 3 months before screening visit or patients using human regular insulin as mealtime insulin in the last 3 months before screening visit - Use of an insulin pump in the last 6 months before screening visit or plans to switch to pump within the next 6 months after screening visit - HbA1c <7.5% or >11% at screening **시험 대상자 수**: 계획 450명(군당 225명), 무작위배정 463명(투제오: 233, 란투스: 230)

시험 약물	대상 약물	HOE901-U300 (인슐린글라진 300 U/mL) 1일 1회 피하투여
	대조 약물	Lantus (인슐린글라진 100 U/mL) 1일 1회 피하투여
	위약	-
시험 내용	투여군 투여방법 (투여 경로) 투여기간 기타	**<용법용량>** HOE901-U300 또는 란투스의 일일 기저 인슐린 시작 용량은 베이스라인 방문 전 마지막 3일 동안의 기저 인슐린 용량 중앙값(또는 1일 1회를 초과하는 기저 인슐린을 투여받은 환자들의 경우 기저 인슐린 용량 중앙값보다 약 20% 낮은 용량)이었다. 연구자가 필요하다고 판단한 경우 시작용량이 감량될 수 있었다. 이 후, HOE901-U300 또는 Lantus의 용량은 저혈당증을 피하는 동시에 공복(식전) 자가 모니터링 혈장 혈당(self-monitored plasma glucose, SMPG)이 목표치인 90~130 mg/dL(5.0~7.2 mmol/L)이 되도록 최적으로 적정되었다. 공복 SMPG는 아침 식사 및 다른 인슐린 투여 전에 환자/보호자에 의해 매일 측정하도록 권장되며, IMP 용량은 목표 SMPG를 달성하도록 매주 조정되었다. **<배경 요법>** 속효성 식사 인슐린 유사체(즉, 글루리신, 아스파트 또는 리스프로)와 병용하여 투여하도록 하였다. 식사 인슐린의 종류는 시험 기간 동안 변화 없이 유지되었다. 보통의 인간 인슐린은 금지되었다. **<투여기간>** 이 임상시험 결과보고서의 경우 최대 26주
평가 변수	유효성	• **일차 평가변수**: - 베이스라인부터 제26주까지 HbA1c의 변화 • **이차 평가변수**: - 베이스라인부터 제26주까지 FPG의 변화 - 베이스라인부터 제26주까지 8점 SMPG 프로파일에 기반한 24시간 평균 혈장 혈당의 변화 - 베이스라인부터 제26주까지 8점 SMPG 프로파일에 근거한 24시간 평균 혈장 혈당 변동성의 변화, - 베이스라인으로부터 제26주까지 시점별 8점 SMPG 프로파일의 변화(아침식사, 점심식사, 저녁식사의 식전 및 식후 2시간 혈장 혈당, 취침시간 혈장 혈당, 야간 혈장 혈당). - 전체적으로, 그리고 주 6개월 무작위배정 기간(시험 투여 중단에 상관없이 무작위배정일부터 제6개월[방문 14]까지)의 마지막 3개월 동안 중증 및/또는 문서화된(SMPG <54 mg/dL; 3.0 mmol/L) 저혈당증 에피소드 없이 제26주에 HbA1c 값이 <7.5%인 환자의 비율 - 전체적으로, 그리고 주 6개월 무작위배정 기간의 마지막 3개월 동안 중증 및/또는 문서화된(SMPG <54 mg/dL; 3.0 mmol/L) 저혈당증 에피소드 없이 제26주에 FPG 값이 ≤130 mg/dL(7.2 mmol/L)인 환자의 비율
	안전성	- Adverse events, SAEs and AESIs - 실험실 검사수치, Physical examination and Tanner puberty stage, 활력 징후, 체중, 키 - 면역원성 변수(AIA)
	약동학	- concentration of insulin glargine and its metabolites (M1 and M2) in plasma

결과 (도표화 자료 등)	인구학적정보	**시험 대상자 수**: 계획 450명(군당 225명), 무작위배정 463명(투제오: 233, 란투스: 230), ITT군 463명(투제오: 233, 란투스: 230), 안전성분석군 461명(투제오: 233, 란투스: 228) **인구통계학 및 질병 특성** 환자들의 평균 연령은 12.9세였고, 30.9%가 <만 12세이고 69.1%가 ≥만 12세였다. 전체적으로, 51.2%의 환자가 남성이었고, 30.2%의 환자가 히스패닉 또는 라틴계였고, 92.1%가 백인이었다. 태너 단계에 따르면, 대부분의 환자는 청소년(48.6%)이었고, 26.5%는 사춘기 전, 24.9%는 성인이었다. 베이스라인 시, 62.4%의 환자가 건강한 체질량 지수(body mass index, BMI) 범위(5번째~<85번째 백분위수) 내에 있었고, 17.1%의 환자는 비만(BMI ≥95번째 백분위수)이었다. 베이스라인 시 당뇨병의 특성과 이전의 기저 및 식사시간 인슐린 일일 용량은 투여군 간에 유사했다.
	유효성	**(1) 1차 유효성 평가변수** • 베이스라인부터 제26주까지 HbA1c의 LS 평균 차이는 0.004%(95% CI: -0.172, 0.179)였고, 95% CI의 상한은 사전 정의된 비열등성 한계인 0.3%보다 낮아, 란투스에 대한 HOE901-U300의 비열등성이 입증되었다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 통계적 우월성은 입증되지 않았다(p=0.965). 시간 경과에 따른 평균 HbA1c 수치의 궤적은 두 투여군에서 유사했다. 평균 HbA1c는 용량 적정 기간에 해당하는 투여 기간의 첫 12주 동안 점진적으로 감소하였고 그 이후 안정화되었다. **• 하위군 분석** - 치료 효과는 "스크리닝 HbA1c" 하위군(<8.5 및 ≥8.5%)을 제외하고 베이스라인 및 인구통계학적 특성에 따라 정의된 대부분의 하위군들에서 일관적이었다. 이 두 하위군에 대해서는 유의한 투여-하위군 상호작용(p=0.0353)이 보고되었다. **(2) 2차 유효성 평가변수** • **베이스라인부터 제26주까지 FPG(fasting plasma glucose)의 변화** : 베이스라인 평균 FPG 수치는 투여군 전반에서 유사했다. 베이스라인부터 제26주까지 LS 평균 감소는 두 투여군에서 유사했다. • **반응자 분석(HbA1c 목표 도달)**: 제26주에 사전 지정된 목표 HbA1c 수치인 <7.5%에 도달한 모든 환자의 비율과 주 6개월 무작위배정 기간의 마지막 3개월 동안 중증 및/또는 문서화된 저혈당증(SMPG ≤54 mg/dL[3.0 mmol/L]) 사례를 경험하지 않고 이 목표에 도달한 환자의 비율은 두 투여군에서 유사했다. • **반응자 분석(FPG 목표 도달)**: 제26주에 사전 지정된 목표 FPG(≤130 mg/dL[7.2 mmol/L])에 도달한 환자의 비율과 주 6개월 무작위배정 기간의 마지막 3개월 동안 중증 및/또는 문서화된 저혈당증(SMPG ≤54 mg/dL[3.0 mmol/L]) 에피소드를 경험하지 않고 이 목표에 도달한 환자의 비율은 두 투여군에서 유사했다. • **평균 혈장 혈당(8점 SMPG; Self-monitored plasma glucose 기반)**: 8점 SMPG 프로파일에 기반하여, 베이스라인 시 평균 혈장 혈당 수치는 두 투여군에서 유사했다. 평균 24시간 혈장 혈당은 두 투여군에서 제26주에 안정적으로 유지되었다. 8점 SMPG 프로파일에 기반하여 베이스라인부터 제26주까지 평균 혈장 혈당의 감소는 투여군 전반에서 유사했다. • **24시간 평균 혈장 혈당(8점 SMPG 프로파일) 변동성의 변화**: 주 6개월 투여 기간 동안, 베이스라인부터 제6개월까지 8점 SMPG 프로파일에 기반한 24시간 평균 혈장 혈

		당 변동성의 변화는 두 투여군에서 유사했다. • **시점별 8점 SMPG 프로파일의 변화**: 베이스라인과 제26주에, 각 시점의 평균 8점 SMPG 프로파일은 하루 종일 변동했으며, 변동폭은 란투스군에 비해 HOE901-U300군에서 더 작았다. HOE901-U300 투여군에서, SMPG 수치는 8점 SMPG 프로파일 전반에서 베이스라인과 제26주 간에 유사했다. 란투스 투여군에서, 베이스라인 시 SMPG 수치는 오전 3:00부터 아침식사 후까지 제 26주보다 높았고, 점심식사 전에는 제26주보다 낮았다. 다른 모든 시점의 SMPG 수치는 베이스라인과 제26주 간에 유사했다. • **아침식사 전 평균 SMPG** : 베이스라인부터 제6개월까지 아침식사 전 평균 SMPG의 평균 감소는 란투스군(-14.25 mg/dL[-0.79 mmol/L])에 비해 HOE901-U300군(-23.94 mg/dL[-1.33 mmol/L])에서 약간 더 컸으며, LS 평균 차이는 -4.115 mg/dL(-0.228 mmol/L)이었다.
	안전성	**<노출>** • 누적 투여 노출 기간은 두 투여군 간에 유사(시험군에서 113.02 환자-년, 란투스군에서 111.38 환자-년). • 투여 기간 중앙값은 두 투여군 간에 유사(시험군에서 180일, 란투스군에서 179일). **<안전성 프로파일>** **(1) 일반 이상반응** 주 6개월 기간 동안, TEAE, 투여 후 발생 SAE, 영구 투여 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 환자의 비율은 HOE901-U300군과 란투스군에서 유사했다. • **모든 등급의 AE**: HOE901-U300군 152(65.2%), 란투스군 150(65.8%). HOE901-U300군과 란투스군 각각에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 코인두염(12.9% 및 13.6%), 두통(7.3% 및 5.7%), 상기도 감염(6.9% 및 5.7%), 케톤증(6.4% 및 10.1%)이었다. • **사망**: HOE901-U300군에서 1명의 환자가 시험 제147일에 사망으로 이어진 2건의 투여 후 발생 SAE(PT: 낙상 및 자살사망)를 보고했다(IMP와 관련 없음). • **SAE**: SAE를 경험한 환자의 비율은 두 투여군에서 유사하여, HOE901-U300과 란투스에서 각각 7.3% 및 9.2%였다. HOE901-U300군에서 SAE의 비율이 가장 높았던 SOC는 신경계 장애(3.0% 대 란투스군에서 4.4%)였다. 해당 사례들은 대부분 저혈당증 관련 사례였다. 의식상실, 혼수 또는 발작으로 이어진 모든 저혈당증 사례(또는 SAE 기준을 충족시킨 사례)는 임상시험 계획서에 따라 SAE로 보고되었다. 최소 1건의 중대한 저혈당증 TEAE를 경험한 환자 수는 란투스군(4.4%)에 비해 HOE901-U300군(2.6%)에서 수치적으로 더 낮았다. • **투여 중단으로 이어지는 AE**: 각 투여군에서 2명(0.9%). 해당 사례는 HOE901-U300군에서 졸림, 권태감, ALT 증가였고, 란투스군에서는 주사 부위 통증과 ALT 증가였다. **(2) 선택 이상반응** • **저혈당증**: 주 6개월 TEAE 기간 동안, 거의 모든 환자가 최소 1건의 저혈당증 사례를 경험했다(HOE901-U300군: 97.9% 및 란투스군: 98.2%) • **중증 저혈당증**: 중증 저혈당증은 HOE901-U300군에서 14명(6.0%), 란투스군에서 20명(8.8%)의 환자에서 보고되었다. 야간 기간(00:00~05:59)의 중증 저혈당증은 각 투여군에서 7명의 환자에서 보고되었다. 중증 저혈당증 사례로 인해 투여를 영구 중단한 환자는 없었다. • **케톤증을 동반한 고혈당증**: 최소 1건의 고혈당증과 케톤증을 경험한 환자의 비율은 란투스군(11.8%[27명])에 비해 HOE901-U300군(6.4%[15명])에서 수치적으로 더 낮았다. HOE901-U300군에서 1명(0.4%), 란투스군에서 4명(1.8%)의 환자가 당뇨병성 케톤

		산증(diabetic ketoacidosis, DKA) TEAE를 보고했다. • **과민반응 및 주사부위 반응**: 투여 후 발생 주사 부위 반응은 두 투여군 모두에서 낮고 비슷한 비율의 환자에서 보고되었다(HOE901-U300군 4.7%, 란투스군 5.7%).
	약동학	• 투여 후 AIA 발생 측면에서 투여군 간에 차이는 없었다. 유효성 결과(HbA1c), 인슐린 용량, 저혈당증에 대한 AIA의 영향을 시사하는 증거는 관찰되지 않았다.
결론		시험 EFC13957의 일차 목적은 베이스라인부터 종단점(제6개월)까지 HbA1c의 변화 측면에서 HOE901-U300과 란투스의 유효성을 비교하는 것이었다. 6개월 무작위배정 기간에 걸친 ITT 모집단의 결과는 HbA1c의 LS 평균 차이가 0.004%(95% CI: -0.172~0.179)이고 95% CI의 상한이 사전 정의된 한계인 0.3%보다 낮은 것으로 나타남으로써, 일차 유효성 평가변수 측면에서 란투스에 대한 HOE901-U300의 비열등성을 입증했다. 전반적으로, HOE901-U300의 안전성 및 내약성 프로파일은 2개의 연령 하위군(<만 12세 및 ≥만 12세)을 포함하여 T1DM이 있는 만 6~17세 소아청소년에서 관찰된 란투스의 해당 프로파일과 유사했으며, 인슐린 글라진의 잘 확립된 안전성 프로파일과 일치했다. 란투스 투여 환자에 비해 HOE901-U300 투여 환자에서 중증 및 중대한 저혈당증 사례와 케톤증을 동반한 고혈당증 사례의 비율이 낮은 추세가 관찰되었다. 새로운 또는 예상치 못한 안전성 실마리정보는 확인되지 않았다.
검토의견		**임상시험 디자인** • 소아 T1DM에 국내 허가된 란투스군을 대조군으로 하여 투제오주의 비열등성을 확인하는데 적합함 • 시험기간: 26주 (26주 연장시험 결과 제출 및 검토) • 시험 용량: 시험약 및 대조약의 용법용량은 기 허가사항 범위 내에서 설정됨 • 1차 평가변수: HbA1c 는 제 1형 및 제 2형 당뇨병에서 장기간에 걸친 전반적인 혈당 조절 상태를 측정하는데 가장 광범위하게 사용되는 적절한 일차 유효성평가 변수임 • 시험대상: 6-17세 소아 T1DM 환자 • 비열등성 한계: 0.3%는 일반적으로 인정 가능 **<Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus>** CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2 (2018, draft) 4.4.4. Confirmatory studies 4.4.4.1. General design elements When predefining a non-inferiority margin, it should be considered that even apparently small reductions in HbA1c have been shown to be clinically relevant in terms of risk reduction of diabetic complications. While a margin of 0.3% (3 mmol/mol) is generally considered as acceptable, the choice of the margin should always be discussed in the clinical context. **3. 유효성** • 베이스라인 대비 26주째 HbA1c 변화에서 란투스에 대한 시험약의 비열등성이 입증되었음(평균 차이 0.004%(95% CI: -0.172, 0.179)로 95% CI의 상한< 비열등성 한계 0.3%). • 2차 평가변수의 대부분(베이스라인부터 제26주까지 FPG 변화, HbA1c 목표 도달 비율, FPG 목표 도달 비율 등)은 시험군과 대조군에서 유사하였으며, 시험군에서 8점 SMPG 프로파일의 변동폭이 더 작았다. • 일일 기저 인슐린 투여량은 두 투여군 모두에서 첫 12주 동안 증가하였으며, 란투스군에 비해 HOE901-U300군에서 더 큰 증가를 보였다.

	3. 안전성 • HOE901-U300의 안전성 프로파일은 란투스와 유사했으며, 인슐린 글라진의 확립된 안전성 프로파일과 일치했다. 케톤증을 동반한 고혈당증 사례의 비율은 HOE901-U300군에서 수치상 더 낮았다. **4. 효능효과** • 신청 임상시험은 6-17세 T1DM 환자에서의 효능효과를 뒷받침하기에 적절하다고 판단된다. 소아 T2DM 환자에서의 효능효과에 대해서는 별도로 내용 기술

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

• ppk 보고서

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

• 해당사항 없음

6.5.7. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 당뇨병이 있는 소아청소년에서 HOE901-U300 투여는 란투스와 유사한 효과적인 혈당 조절을 제공한다. 연령 및 태너 사춘기 단계와 상관없이 소아 모집단에서 HOE901-U300의 안전성과 유효성은 현행 제품 정보에 반영된, 성인 T1DM 및 T2DM 환자들에서 관찰된 것과 일치한다. 당뇨병이 있는 소아청소년에서 HOE901-U300의 용량은 혈당 조절 목표를 충족하기 위해 혈당 모니터링에 기반하여 개별 대사 요구에 따라 적정해야 한다. 따라서 당뇨병이 있는 만 6세 이상의 소아 환자에서 HOE901-U300의 유익성-위해성 균형은 긍정적이다.

6.6. 가교자료

• 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 3상 임상시험은 1년 이상 지속된 충분히 조절되지 않는(HbA1c 7.5% 이상 - 11 % 이하) 제1형 당뇨 소아 환자(6세 이상, 18세 미만)를 대상으로 수행하였다.

- 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 26주째 HbA1c 변화에서 란투스에 대한 시험약의 비열등성이 입증되었다(평균 차이 0.004%(95% CI: -0.172, 0.179)로 95% CI의 상한< 비열등성 한계 0.3%).
- 전체적으로, HOE901-U300의 안전성 프로파일은 란투스와 유사하였다.

• 제2형 당뇨 소아: 제1형 당뇨 성인, 제2형 당뇨 성인, 제1형 당뇨 소아에서 기저 인슐린 투여량 변화, HbA1c 및

PFG 감소 경향은 동일하게 나타났다. 다만, 제1형 당뇨에 비해서 제2형 당뇨는 인슐린 투여량 증가(인슐린 저항성 때문으로 추정), HbA1c 및 PFG 감소가 수치상 더 크게 나타났고, 저혈당증 발생률은 더 크지 않았다.

다음의 이유로 제2형 당뇨 소아에의 외삽이 인정 가능하다고 판단된다.

- 인슐린글라진은 현재 란투스주바이알/솔로스타/카트리지로서 2세 이상 소아에게 투여가 국내 허가되어 있음(2013년). 따라서 소아에서 인슐린글라진 자체의 안전성은 확보된 상태라고 생각됨
- 제1형 당뇨와 제2형 당뇨는 병태생리가 상이하나, 인슐린이 고혈당을 낮추는 작용은 동일함
- 제1형 당뇨 성인과 소아는 치료 반응의 크기가 유사하게 나타났으며, 성인에서 제2형 당뇨는 제1형 당뇨에 비해 치료 효과(HbA1c 및 PFG 감소)는 더 크고, 저혈당증 발생은 더 크지 않았음. 이러한 경향은 소아에서도 유사하게 나타날 것으로 생각됨
- 인슐린글라진은 환자의 개별 반응에 따라 titration 하는 약물임

<EMA assessment report>

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

In support of treatment of paediatric patients with T2DM, a comparative analysis was performed to evaluate similarities in response to treatment with Toujeo in adult patients with T1DM (Study EFC12456) and T2DM (Studies EFC12347 and EFC11628), to support extrapolation from children and adolescents (aged 6-17 years) with T1DM (study EFC13957) to T2DM populations. Additionally, as further support of this extrapolation, a comparison of pathophysiology, disease progression, treatment recommendations in adults and paediatric patients has been provided, as well as an overview of external pharmacology and clinical response data for insulin treatment in paediatric T2DM.

Treatment with Toujeo in individually titrated adult patients with T1DM and T2DM in studies EFC12456, EFC11628 and EFC12347 as well as paediatric T1DM patients was effective in improving glycaemic control as demonstrated by lowering of mean HbA1c and mean FPG from baseline. Overall, the evaluated efficacy parameters were consistent across the patient populations and different subgroups with characteristics considered to be particularly relevant for the paediatric T2DM population. The magnitude of treatment response was similar between adult and paediatric T1DM patients, while it was more pronounced in T2DM patients, particularly as expected in insulin initiating T2DM patients. Overall, the available efficacy data with Toujeo is considered to be applicable to the paediatric T2DM population.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 2015.02.25. 허가 / 신청 적응증 허가 : 2019.11.28.
- FDA : 2015.04.24. 허가 / 신청 적응증 허가 : 2019.11.26.

국내	FDA	EMA
6세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료	TOUJEO is indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients 6 years of age and older with diabetes mellitus	Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 6 years.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 란투스주솔로스타와의 비교표 제출