안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 8월 13일

연구관	연구관	과 장
백대현	정지원	박윤주

① 회 사 명	㈜사노피-아벤티스코리아	② 문서번호	접수번호 : 20140150993 접수일자 : 2014.08.29.
③ 제 품 명	투제오주솔로스타 (인슐린글라진, 유전자재조합)	④ 구분	전문의약품, 수입, 당뇨병용제 (분류번호 : 396)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 ㎖ 중 인슐린글라진(별규) 10.91 밀리그램(휴먼인슐린으로서 300U)		
⑥ 성 상	무색 또는 거의 무색 투명한 용액을 담고 있는 용량조절이 가능한 펜 모양의 주사제(최소 용량 조절 단위는 1단위)		
⑦ 신청효능·효과	성인에서의 당뇨병 치료		
⑧ 신청용법·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. <u>투여시간의 탄력성</u> 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 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

<u>개시</u>
제 1형 당뇨병 환자 : 이 약은 식사 시 속효성 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.

<u>인슐린 글라진과 이 약의 전환</u>
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.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 얼리지 말것 제조일로부터 30개월
⑩ 기원 및 개발경위	란투스주솔로스타(인슐린글라진)에 비해 더 낮고 지속되는 약동학적 양상을 보임에 따라 저혈당증 발생 감소 및 투여시간 조정 가능
⑪ 약리작용기전	란투스주솔로스타(인슐린글라진)에 비해 인슐린 방출 속도 감소
⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 유럽 품목허가 : 2015.04.24.
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 7. 개량생물의약품

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	2. 가 및 3. 가. 원료의약품 자료는 기허가 제품(란투스주)와 동일한 원료의약품 사용으로 면제 4. 가. 단회투여독성시험, 나. 반복투여독성시험, 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험 및 마. 생식발생독성시험은 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제 5. 가. 효력시험자료, 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료, 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 및 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제 6. 나. 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)

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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

바. 기타 독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 국소독성시험에서 특별한 독성학적 이상 소견이 관찰되지 않음
- HOE901-U300는 란투스에 비해 최고농도가 낮고 노출이 오래 지속되는 약동학적 양상을 나타냄. 이에 따라 치료적 확증시험에서 야간 저혈당증 환자가 감소하였으며, 투여시간 변동(24±3시간)시에도 안전성 유효성 양상은 유사하였음
- 종합적으로 허가를 위해 제출한 안전성 유효성 관련 심사자료는 적합함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 란투스주솔로스타(인슐린글라진)에 비해 더 낮고 지속되는 약동학적 양상을 보임에 따라 저혈당증 발생 감소 및 투여시간 조정 가능

1.2. 약리작용기전

- 란투스주솔로스타(인슐린글라진)와 동일

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 30개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 30개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 국소독성시험 결과 내약성 확인

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
국소독성 시험	토끼 (NZW)	피하투여 등	-	SC 0.1 mL IV 0.5 mL PV 0.1 mL IM 0.5 mL	O	• 국소 내약성 우수 • 주요독성반응 : 저혈당증

4.2. 검토의견

- 국소독성 시험 결과 내약성이 우수하였음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 정상인 및 당뇨병 환자를 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료

  : 총 9건, 1상 임상자료 6건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 2건

- 제출된 임상시험에 대한 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	1상	PKD10086	단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 2-기간, 2-sequence, 교차 연구	건강인	24명	2번의 0.4 U/kg 단회 SC 투여	• AUC 비교시 Lantus에 비해 38.5% 낮음 • GIR-AUC0-24h 비교시 란투스에 비해 39.4% 낮음
2	1상	PKD13560	단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 2-기간, 2-sequence, 교차 연구	제1형 당뇨병	50명	0.4U/kg/day, 6회 투여	• 0.02mg/mL 폴리소르베이트 20 유무에 따른 생동성 평가시 두 제제간 생동성 입증
3	1상	PKD11627	단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 4-기간 4-sequences, 교차 연구	제1형 당뇨병	24 명	0.4, 0.6, 0.9 U/kg 단회 SC 투여	• 활성(GIR) - 용량의존적으로 GIR 증가 - Lantus는 초기에 급속히 증가 후 감소, 50% GIR-AUC0-36h에 이르는 시간은 HOE901-U300 모든 용량 수준에서 Lantus 보다 오래 걸림 • 약동학 - 란투스에 비해 평평한 양상 보임
4	1상	PKD12270	무작위배정, 이중눈가림, 3-기간, 3-sequence	건강인(일본인)	54명	HOE901-U300 0.4 U/kg (T1), 0.6 U/kg(T2), 0.4 U/kg Lantus 단회 투여	• 약력학 - T1 및 T2의 GIR은 12시간까지 서서히 증가한 이후 약간 감소하여 24시간~36시간까지 일정수준 유지 - 란투스는 처음 1시간 동안 급속히 증가하여 12시간 째 최고수준에 이른 후 감소 • 약동학 - Lantus에 비해 편평한 형태의 노출 양상
5	1상	PDY12335	무작위배정, 공개, 활성대조, 2-기간, 교차 연구	제1형 당뇨병	60명	개인별로 조정된 용량을 1일 1회 취침전 투여	항정상태에서 HOE901-U300와 Lantus의 24시간 혈당 프로파일 비교시 시간 변화에 따른 글루코스 변동성은 두 제제간 유사

6	1상	TDR11626	단일 기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 2-평행군, 2-기간, 2-순서 교차, 8일 투여시험	제1형 당뇨병	30명	HOE901-U300 0.4, 0.6 U/kg, Lantus 0.4 U/kg 1일 1회 저녁에 피하투여	• 대조약(0.4U/kg Lantus U100)에 비해 0.4U/kg HOE901-U300는 24시간 동안 활성의 증가 없이 평평한 GIR 양상 보임
7	2상	PDY12777	다기관, 공개, 무작위배정, 4-군 평행, 비교	최소 1년 동안 기저+식사 인슐린 요법을 받은 제1형 당뇨병	59 명	매일 아침 또는 저녁 1회 피하 투여, 처음 8주간(Period A)은 아침 또는 저녁에 투여, 이후 8주간(Period B)은 저녁 또는 아침에 투여	• 각 8주간의 마지막 2주 동안 목표 혈당 범위(4.4-7.8 mmol/L [80–140 mg/dL])로 유지한 시간은 시험군과 대조군 사이에 유사함
8	3상	12456	다기관, 무작위배정, 공개, 평행군	제1형 당뇨병	549 명	매일 아침 또는 저녁 1회 피하 투여 (1:1:1:1 배정) 6+6 개월 투여	• 두 군의 6개월째 HbA1c의 변화는 유사하였으며 비열등성 입증 - HOE901-U300 군 : -0.40% (-0.501 ~ -0.299) - Lantus 군 : -0.44%(-0.543 ~ -0.344)
9	3상	11628	다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험	제2형 당뇨병	807명	1:1 무작위 배정, 1일 1회 저녁에 피하투여, 스크리닝 2주 + 유효성, 안전성 평가 6개월 + 안전성 연장 6개월 + 4주 추적관찰	**유효성** • 두 군의 베이스라인에서의 HbA1c 변화는 유사(비열등성 입증) - HOE901-U300 = -0.83% (-0.946 ~ -0.709) - Lantus = -0.83%(-0.944 ~ -0.706)] • 9주~6개월 간의 중대한 및/또는 승인된 저혈당증 발생 비율은 란투스 군보다 HOE901-U300군에서 더 낮았음 - RR = 0.79(0.67 ~ 0.93)
10	3상	11628-하위시험	다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험	제2형 당뇨병	89명	6개월 투여를 완료한 2형 당뇨 환자 중 3개월 하위 시험에 동의한 환자를 대상으로 무작위 배정	• HOE901-U300 매 24시간 1회 투여(고정 투여 간격)와 24±3시간(변동 투여 간격) 1회 투여 시 3개월간 HbA1c 변동 비교 결과 HbA1c 평균 변화는 두 군간 유사 • 두 군간 전반적인 저혈당 발생 비율 유사
11	3상	11629	다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험	제2형 당뇨병	809명	스크리닝 2주 + 안전성 유효성 평가 6개월 + 안전성 연장 평가 6개월 + 4주 추적관찰	• HbA1c 변화는 두 군간 유사(비열등성 입증) (HOE901-U300: -0.57% (-0.756 ~ -0.387); Lantus: -0.56%(-0.744 ~ -0.379) • 9주~6개월 간의 최소 한 건 이상의 야간 중증 및/또는 확인된 저혈당증은 란투스군(27.9%)보다 HOE901-U300군(21.6%)에서 더 낮음(우월성 입증, RR = 0.77(0.61 ~ 0.99) • 전반적으로 저혈당증은 HOE901-U300에서 란투스 군 보다 낮음

12	3	11629 - 하위 시험	다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험	제2형 당뇨병	89명	6개월 투여를 완료한 2형 당뇨 환자 중 3개월 하위 시험에 동의한 환자를 대상으로 무작위 배정	• HOE901-U300 매 24시간 1회 투여(고정 투여간격)와 24±3시간(변동 투여 간격) 1회 투여시 3개월간 HbA1c 변동 비교 결과 두 군간 베이스라인으로부터 HbA1c 변화는 유사 - 변동 투여간격 -0.12%, 고정 투여간격 -0.25% • 저혈당증 발생 비율은 두 군간 유사
13	3	12347	다기관, 무작위배정, 공개, 평행군 시험	제2형 당뇨병	873명	1:1 무작위배정, HbA1c 수치, 지역(일본, 비-일본)에 따라 층화, 2주 스크리닝 + 6개월 유효성 및 안전성 평가 + 6개월 안전성 연장 평가 + 2~4일 추적관찰	• 인슐린 투여 경험이 없으며 비-인슐린 항당뇨약제로 혈당조절이 안되는 2형 당뇨 환자에서 베이스라인으토부터 HbA1c의 변화는 두 군이 유사(비열등성 입증): - HOE901-U300 : -1.42% - 란투스 : -1.46% • 6개월 동안의 야간의 중증 및/또는 확인된 저혈당증 발생 비율은 HOE901-U300 군에서 더 낮음(RR=0.76(0.59 ~ 0.99). • 란투스군에 비해 HOE901-U300군에서 중증의 그리고/또는 확증된 저혈당증 감소 관찰 (RR = 0.76)

6.1.2. 검토의견

• 치료적 확증 시험 결과 란투스와 유효성은 유사하나 안전성 측면에서 저혈당증 발생 환자 비율 감소
• 24시간 1회 투여군과 24시간±3시간 투여군의 비교 결과 두 군의 안전성·유효성 양상은 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가(2015.04.24.)사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 란투스주솔로스타(인슐린글라진)과 비교자료 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 8월 13일

담당자	연구관	과 장
김광제	정지원	박윤주

회 사	㈜사노피아벤티스코리아	제품명	투제오주솔로스타
성분명	투제오주솔로스타 (인슐린글라진, 유전자재조합)	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	396
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목 □ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호 1	2 가 1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	2 나 1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○
비고	기허가 제품(란투스주솔로스타)와 동일한 원료의약품 사용으로 2호 가목의 자료는 면제															

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	인슐린글라진 300U
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 □ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 □ 역가 ■ 함량 ■ 기타 (수분)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 □ 역가 ■ 함량 ■ 기타 (실용량)
종합 검토의견	적합