# 안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 3월 27일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 백대현 | 정지원 | 최영주 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 노보노디스크제약(주) | ② 문서번호 | 접수번호: 20150003748<br>접수일자: 2015.01.09 |
| ③ 제 품 명 | 트레시바플렉스터치주100단위/밀리리터<br>(인슐린데글루덱) | ④ 구분 | 전문의약품, 수입,<br>당뇨병용제<br>(분류번호 : 396) |
| ⑤ 원료약품분량<br>(주성분) | 이 약 1ml 중<br>인슐린데글루덱(별규) 100 유니트 | | |
| ⑥ 성 상 | 무색 투명한 액이 든 용량조절이 가능한 펜 모양의 주사제 | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | 전과 동일 | | |
| ⑧ 신청용법·용량 | 이 약은 하루 중 어느 때나 하루 한 번 피하 투여하는 기저 인슐린으로 가급적이면 매일 같은 시간에 투여한다.<br>이 약을 비롯한 인슐린 유도체의 효력은 단위(U)로 표현된다. 이 약 1단위는 휴먼인슐린 1국제단위, 인슐린 글라진 1단위 및 인슐린 디터머 1단위에 해당한다.<br>제 2형 당뇨병 환자에서 이 약은 단독으로 사용되거나 볼루스 인슐린과 병용하거나 다른 경구 항 당뇨병 약제 및 GLP-1 수용체 효능제(GLP-1 receptor agonist)와 병용하여 사용될 수 있다.<br>제 1형 당뇨병 환자에서 이 약은 식사 시의 인슐린 요구량을 충족시키기 위해 단시간형/속효성 인슐린과 병용되어야 한다.<br>이 약은 개별 환자의 필요에 따라 투여되어야 한다.<br>공복 혈당에 근거하여 용량을 조절하여 혈당 조절을 최적화하는 것이 권장된다.<br>모든 인슐린 제품과 마찬가지로 환자의 신체 활동량 증가, 평소의 식습관 변화 또는 동반 질환이 있는 경우에는 용량 조절이 필요할 수 있다.<br>이 약은 두 가지 농도의 제제로 이용할 수 있다. 두 제제 모두 다이얼을 돌려 필요한 용량(단위)을 설정한다. 하지만 두 제제 간의 용량 단계는 다르다.<br>• 트레시바플렉스터치주 100단위/밀리리터는 한 번에 1~80단위를 주사할 | | |

| | |
|---|---|
| | 수 있고 1단위씩 단계를 조절하여 투여할 수 있다.<br>• 트레시바플렉스터치주 200단위/밀리리터는 한 번에 2~160단위를 주사할 수 있고 2단위씩 단계를 조절하여 투여할 수 있다.<br>용량 카운터는 농도에 관계없이 단위(U)를 표시하기 때문에 환자가 새로운 농도의 제제로 전환할 때 용량 변환을 할 필요가 없다.<br><br>투여 시간의 탄력성<br>이 약을 같은 시간에 투여할 수 없는 경우에는 투여 시간을 탄력적으로 조절할 수 있다. 최소 8시간의 투여 간격은 항상 보장되어야 한다.<br>환자가 투여하는 것을 잊어버린 경우 발견 즉시 투여하고 그 이후에 평소대로 하루 한번 투여 일정을 재개할 수 있다.<br><br>치료 시작<br>• 제 2형 당뇨병 환자 : 권장 시작 용량은 10단위이고 개별 용량 조절이 이루어져야 한다.<br>• 제 1형 당뇨병 환자 : 이 약은 식사 인슐린과 함께 하루 한 번 투여되어야 하고, 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다.<br><br>다른 인슐린 의약품으로부터의 전환<br>전환하는 동안 그리고 전환 후 수 주간 면밀한 혈당 모니터링이 권장된다.<br>병용하는 속효성 또는 단시간형 인슐린 제품 혹은 다른 병용 항 당뇨 치료제의 용량과 투여 시간의 조정이 필요할 수 있다.<br>• 제 2형 당뇨병 환자 : 기저, 기저-볼루스, 사전혼합 또는 자가혼합 인슐린 요법을 받는 제 2형 당뇨병 환자는 이전의 기저 인슐린의 용량에 근거하여 기저 인슐린을 이 약으로 단위-대-단위 전환할 수 있고 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다.<br>• 제 1형 당뇨병 환자 : 대부분의 제 1형 당뇨병 환자에서 이전의 기저 인슐린 용량에 근거하여 기저 인슐린을 이 약으로 단위-대-단위 전환이 가능하고 이후 개별용량 조절이 이루어져야 한다. 하루 두 번 기저 인슐린을 투여하거나 당화혈색소가 8% 미만인 제 1형 당뇨병 환자가 이 약으로 전환하는 경우 전환 시점에서 이 약의 용량을 개별적으로 결정하는 것이 필요하다. 용량 감소 필요성을 고려한 후 혈당 반응에 근거한 개별 용량 조절이 필요하다.<br><br>제 2형 당뇨병 환자에서 이 약과 GLP-1 수용체 효능제와의 병용<br>이 약을 GLP-1 수용체 효능제에 추가할 경우 권장 일일 시작 용량은 10단위이고 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. |

| | |
|---|---|
| | GLP-1 수용체 효능제를 이 약에 추가할 경우 저혈당 위험을 최소화하기 위해 이 약의 용량을 20퍼센트 감량하는 것이 권장되고 이어서 용량 조절이 이루어져야 한다.<br><br>특수 환자군<br>• 고령 환자(65세 이상) : 이 약은 고령 환자에게 사용될 수 있다. 혈당 모니터링이 강화되어야 하고 인슐린 용량은 개별적으로 조정되어야 한다.<br>• 신장애 및 간장애 환자 : 이 약은 신장애 및 간장애 환자에게 사용될 수 있다. 혈당모니터링이 강화되어야 하고 인슐린 용량은 개별적으로 조정되어야 한다.<br>• 소아 환자군 : 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.<br><br>투여 방법<br>이 약은 피하 주사로만 사용되어야 한다.<br>심각한 저혈당을 야기할 수도 있기 때문에 이 약은 정맥 내로 투여되어서는 안 된다.<br>흡수에 변화를 일으킬 수도 있기 때문에 이 약은 근육 내로 투여되어서는 안 된다.<br>이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용되어서는 안 된다.<br>이 약은 허벅지, 상완 또는 복벽에 피하 주사하여 투여한다. 지방이영양증의 위험을 줄이기 위해 주사 부위는 동일 부위 내에서 위치를 바꾸어야 한다.<br>이 약은 노보파인 또는 노보트위스트 주사침과 함께 사용되도록 고안된 프리필드펜(플렉스터치)에 들어있다. 100단위/밀리리터 프리필드펜은 1~80단위를 제공하며 1단위씩 조절 가능하다. |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 전과 동일 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | 용법·용량 변경(GLP-1 수용체 효능제와의 병용 요법 추가) |
| ⑪ 약리작용기전 | 단독 또는 경구용 혈당강하제 및 속효성 인슐린과 병용하기 위해 개발된 지속성 인슐린 |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 품목허가 : 2014.03.20 |
| 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 2) 당해품목 허가변경 2. 새로운 용법·용량

| 구분 \ 자료번호 | 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) | | | | | | | | | | | | | | |
| 자료범위 2. 새로운 용법·용량 | ○ | 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 | 4. 바. 기타 독성시험자료 및 5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함 (다른 제제와의 병용 투여 요법 추가) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

## ○ 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(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]

• 임상시험 결과에 근거한 GLP-1 수용체 효능제와의 병용 요법 추가는 타당한 것으로 사료됨

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

• GLP-1 수용체 효능제와의 병용 요법 추가

## 6. 임상시험에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

• 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 4건)

- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

| 연번 | 단계 | 시험번호 | 디자인 | 대상 질환 | 시험대상자수 (N) | 용법 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | NN1250-3948 | 인슐린 데글루덱(IDeg) 1일 1회 투여(OD)+메트포르민 요법에 리라글루티드(Lira)와 최대 식사와 함께 투여하는 인슐린 아스파트(IAsp)를 추가한 것의 유효성과 안전성을 비교하는 무작위 배정, 대조, 공개, 다기관, 다국가, 평행군(시험기간 6개월) | 제2형 당뇨병 | 413 | - | · 두 군간 당화혈색소 감소 정도는 유사<br>· 이상반응 발생률은 시험군에서 대조군에 비해 높았으나 대부분 경증이거나 중등증 이었음<br>· 중대한 이상반응 발생률은 두 군간 차이 없음 |
| 2 | 3 | NN9068-3697 | 경구용 당뇨병 치료제로 치료받은 적이 있는 제2형 당뇨병 피험자들을 대상으로 인슐린 데글루덱/리라글루티드 고정 용량 복합제와 인슐린 데글루덱 또는 리라글루티드 단독 투여를 비교한 26주간의 연장 기간을 둔 26-주, 무작위 배정(2:1:1), 3개 평행군, 공개, 다기관, 다국가, 목표 치료(treat-to-target) 임상 시험 | 제2형 당뇨병 | 1660 | - | · 당화혈색소는 단독 투여군에 비해 데글루덱/리라글루티드 군에서 유의하게 감소<br>· 이상반응 발생률은 리라글루티드, 인슐린 데글루덱/리라글루티드, 인슐린 데글루덱 투여군 순이었음<br>· 이상반응의 대부분은 경증이었고 시험약과 관련 없었음 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 3 | NN9068-3912 | SU(설포닐우레아계 약물) 또는 글리나이드계 약물(glinides)를 병용하거나 병용하지 않고 기저 인슐린 및 메트포르민으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 피험자에서 IDeg와 리라글루티드 고정 용량 복합제를 IDeg와 비교하는 26주, 무작위 배정, 평행군, 2개 시험군, 이중 눈가림, 다기관, 다국가, 목표치료(treat-to-target) 임상 시험. | 제2형 당뇨병 | 382 | - | · 인슐린 데글루덱과 리라글루티드 복합제 투여군에서 대조군에 비해 당화혈색소 개선<br>· 이상반응 발생률은 두 군간 유사하였음. 가장 흔한 이상반응은 위장관계 이상 및 두통이었음 |
| 4 | 3 | NN2211-1842 | 리라글루티드와 메트포르민 병용투여와 비교하여 리라글루티드와 메트포르민과 인슐린 디터머 병용 투여(강화요법)의 효과를 평가하기 위한 제 26주, 무작위배정, 공개라벨, 평행군, 다기관, 다국가 시험 | 제2형 당뇨병 | 300 | - | · 시험군이 대조군에 비해 당화혈색소 감소<br>· 이상반응 보고 환자의 비율은 유사, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도, 가장 흔한 이상반응은 비인두염, 설사 및 구토 |

### 6.2.1. 검토의견

- 치료적 확증시험 결과 전반적으로 인슐린 데글루덱에 리라글루티드 병용 투여 시 대조군에 비해 당화혈색소가 감소되었고 이상반응은 대부분 경증 또는 중등도로 확인됨. 이상의 결과는 이 약과 GLP-1 수용체 효능제와의 병용 투여 타당성을 입증하는 것으로 판단됨.

## 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- EMA 허가사항 변경(2014.05.07.)

## 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음