안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 3월 27일

담당자	연구관	과 장
백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	노보노디스크제약(주)	② 문서번호	접수번호: 20150003738 접수일자: 2015.01.09
③ 제 품 명	트레시바플렉스터치주200단위/밀리리터 (인슐린데글루덱)	④ 구분	전문의약품, 수입, 당뇨병용제 (분류번호 : 396)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1ml 중 인슐린데글루덱(별규) 200 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. 이 약을 비롯한 인슐린 유도체의 효력은 단위(U)로 표현된다. 이 약 1단위는 휴먼인슐린 1국제단위, 인슐린 글라진 1단위 및 인슐린 디터머 1단위에 해당한다. 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. 제 1형 당뇨병 환자에서 이 약은 식사 시의 인슐린 요구량을 충족시키기 위해 단시간형/속효성 인슐린과 병용되어야 한다. 이 약은 개별 환자의 필요에 따라 투여되어야 한다. 공복 혈당에 근거하여 용량을 조절하여 혈당 조절을 최적화하는 것이 권장된다. 모든 인슐린 제품과 마찬가지로 환자의 신체 활동량 증가, 평소의 식습관 변화 또는 동반 질환이 있는 경우에는 용량 조절이 필요할 수 있다. 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. • 트레시바플렉스터치주 100단위/밀리리터는 한 번에 1~80단위를 주사할		

	수 있고 1단위씩 단계를 조절하여 투여할 수 있다. • 트레시바플렉스터치주 200단위/밀리리터는 한 번에 2~160단위를 주사할 수 있고 2단위씩 단계를 조절하여 투여할 수 있다. 용량 카운터는 농도에 관계없이 단위(U)를 표시하기 때문에 환자가 새로운 농도의 제제로 전환할 때 용량 변환을 할 필요가 없다. 투여 시간의 탄력성 이 약을 같은 시간에 투여할 수 없는 경우에는 투여 시간을 탄력적으로 조절할 수 있다. 최소 8시간의 투여 간격은 항상 보장되어야 한다. 환자가 투여하는 것을 잊어버린 경우 발견 즉시 투여하고 그 이후에 평소대로 하루 한번 투여 일정을 재개할 수 있다. 치료 시작 • 제 2형 당뇨병 환자 : 권장 시작 용량은 10단위이고 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. • 제 1형 당뇨병 환자 : 이 약은 식사 인슐린과 함께 하루 한 번 투여되어야 하고, 이후 개별 용량 조절이 이루어져야 한다. 다른 인슐린 의약품으로부터의 전환 전환하는 동안 그리고 전환 후 수 주간 면밀한 혈당 모니터링이 권장된다. 병용하는 속효성 또는 단시간형 인슐린 제품 혹은 다른 병용 항 당뇨 치료제의 용량과 투여 시간의 조정이 필요할 수 있다. • 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. • 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. 제 2형 당뇨병 환자에서 이 약과 GLP-1 수용체 효능제와의 병용 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. 특수 환자군 • 고령 환자(65세 이상) : 이 약은 고령 환자에게 사용될 수 있다. 혈당 모니터링이 강화되어야 하고 인슐린 용량은 개별적으로 조정되어야 한다. • 신장애 및 간장애 환자 : 이 약은 신장애 및 간장애 환자에게 사용될 수 있다. 혈당모니터링이 강화되어야 하고 인슐린 용량은 개별적으로 조정되어야 한다. • 소아 환자군 : 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 투여 방법 이 약은 피하 주사로만 사용되어야 한다. 심각한 저혈당을 야기할 수도 있기 때문에 이 약은 정맥 내로 투여되어서는 안 된다. 흡수에 변화를 일으킬 수도 있기 때문에 이 약은 근육 내로 투여되어서는 안 된다. 이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용되어서는 안 된다. 이 약은 허벅지, 상완 또는 복벽에 피하 주사하여 투여한다. 지방이영양증의 위험을 줄이기 위해 주사 부위는 동일 부위 내에서 위치를 바꾸어야 한다. 이 약은 노보파인 또는 노보트위스트 주사침과 함께 사용되도록 고안된 프리필드펜(플렉스터치)에 들어있다. 200단위/밀리리터 프리필드펜은 2~160단위를 제공하며 2단위씩 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 · 이상반응 발생률은 시험군에서 대조군에 비해 높았으나 대부분 경증이거나 중등증 이었음 · 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 · 이상반응 발생률은 리라글루티드, 인슐린 데글루덱/리라글루티드, 인슐린 데글루덱 투여군 순이었음 · 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 · 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 · 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