의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.11.3.	접수번호	20160257088
신청구분		동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)녹십자		
제 품 명		글라지아프리필드펜(인슐린글라진,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		인슐린글라진		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 프리필드펜(1밀리리터) 중 인슐린글라진(유전자재조합) 100 IU		
최종 허가 사항	허가일자	2018.3.7.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 일본(2016.3.28.)		
허가부서		바이오심사조정과	심사담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과 (시험법)첨단바이오제품과	심사담당자	(안유) (백대현), 송현, 오일웅, 오호정 (기시) 김광제, 오일웅, 오호정 (시험법) 백정희, 엄준호, 안치영
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	정수경, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

2세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 인슐린 요법을 필요로 하는 당뇨병

○ 용법·용량

1. 용법

이 약은 피하로만 투여하여야 하며, 정맥으로 투여하여서는 안된다. 이 약의 지속적 작용은 이 약물이 피하조직으로 주입되는데 기인하므로 통상의 피하주사 용량을 정맥 주사할 경우에는 심각한 저혈당증을 초래할 수 있다.

복부, 대퇴부, 삼각근에 이 약을 피하주사한 후 주사부위에서 혈중 인슐린이나 혈당치에 임상적으로 유의한 차이는 없다. 다른 인슐린 제제와 마찬가지로 주사부위를 정해진 범위 내에서 순환하여야 한다.

이 약을 다른 인슐린 제제와 혼합하거나 희석하여서는 안된다. 혼합 또는 희석은 시간/작용 패턴을 변화시킬 수 있으며 혼합에 의해 침전이 형성될 수 있다.

이 약은 제2형 당뇨병 환자에게 경구용 혈당강하제와 함께 투여할 수 있다.

이 약은 피크 없이 24시간까지 지속적인 혈당강하 작용을 나타내는 인슐린 유사체이다.

따라서, 1일 1회 하루 중 어느 때라도 투여할 수 있으며, 환자에 따라 매일 정해진 시간에 투여하면 된다.

2. 용량

이 약은 프리필드펜으로 1 단위씩 조절할 수 있으며 한 번의 주사로 최대 80 단위까지 투여할 수 있다. 1일 용량은 환자에 따라 결정된다.

약물의 전환

중간형이나 지속형 인슐린으로부터 이 약으로 전환시 용량조절이 필요할 수 있으며, 병용투여하는 다른 혈당강하제들 (레귤러 인슐린 또는 초속효성 인슐린 유사체의 용량과 투여시기, 경구용 혈당강하제의 용량)의 조절도 필요할 수 있다.

저혈당의 위험을 줄이기 위하여, 1일 1회 투여하는 인슐린글라진 300 단위/mL 약물에서 1일 1회 투여하는 이 약으로 전환시, 초기 권고 용량은 중단하는 인슐린글라진 300 단위/mL 약물 용량의 80%이다.

기저 인슐린요법으로서 기존에 NPH 인슐린을 하루 두 번 투여하던 환자들이 이 약을 하루 한 번 투여하는 것으로 용법을 바꾸는 경우 야간 또는 이른 아침 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 치료 첫 주 동안 1일 투여 용량을 약 20-30% 정도 감량 투여한다. 치료 첫 주 동안 이와 같이 감소시킨 인슐린글라진의 용량은 식후혈당을 조절하기 위해 투여하는 인슐린의 용량을 증가시킴으로써 보충하고, 이 기간 후 투여량은 환자의 혈당 상태에 따라 조절한다.

다른 인슐린 유사체와 마찬가지로 휴먼 인슐린에 대한 인슐린 항체 때문에 고용량의 인슐린을 투여 받던 환자들의 경우 이 약을 투여함으로써 현저히 향상된 인슐린 반응을 나타낼 수 있다.

약물의 전환 시기 및 초기 투여 몇 주 동안은 주의 깊은 관찰이 필요하다. 대사조절이 향상되고 그 결과로 인슐린에 대한 감수성이 증가되면 용량을 적절히 조절할 필요가 있다. 예를 들어, 환자의 체중 및 생활패턴의 변화, 하루 중 투여시기의 변경 또는 저혈당이나 고혈당을 유발하기 쉬운 환경 하에서는 용량 조절이 필요할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 란투스주(인슐린글라진)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

인슐린글라진이나 이 약의 다른 구성 성분에 대해 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 인슐린의 작용패턴에 따라 저혈당증이 나타나는 시간이 다르므로 인슐린요법 변경 시 저혈당증이 나타나는 시간이 다를 수 있다. 인슐린글라진은 지속적인 작용을 나타내므로 야간보다는 이른 아침에 저혈당이 나타나기 쉬우므로 주의한다.

2) 다른 인슐린 제제와 마찬가지로, 저혈당증의 후유증이 특별히 임상적으로 관련이 있는 환자에게는 특별한 주의를 기울여야 하며, 혈당 모니터링을 강화하는 것이 권고된다. 아래의 환자들이 여기에 해당된다.

- 관상동맥이나 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 중대한 협착이 있는 환자 (저혈당으로 인한 심장 및 대뇌 합병증의 위험이 있으므로 철저한 혈당 관찰이 필요하다.)
- 광선응고법으로 치료받지 않은 증식성 망막증 환자 (저혈당후 일시적인 흑내장의 위험이 있으므로 철저한 혈당 관찰이 필요하다.)

3) 건강한 지원자 및 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험연구에서 인슐린글라진 또는 휴먼 인슐린의 정맥투여 후의 저혈당증의 증상이나, 인슐린 길항 호르몬 반응(counter-regulatory hormone response)이 유사하게 나타났다.

4) 다른 인슐린 제제와 마찬가지로 다음의 경우에는 저혈당증에 대한 경고증상이 변화되거나, 감소 또는 나타나지 않아 환자가 저혈당임을 깨닫기 전에 중증의 저혈당증상이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.
- 혈당조절이 두드러지게 향상된 환자
- 저혈당이 단계적으로 전개된 환자
- 고령자(지속적인 신기능의 저하에 의해 인슐린 요구량이 감소할 수 있다.)
- 자율 신경장애 환자
- 당뇨병의 유병기간이 긴 환자
- 정신질환을 동반한 환자
- 다른 약물을 함께 복용하는 환자

5) 인슐린글라진을 피하주사하는 경우에 나타나는 지속효과로 인하여 저혈당으로부터의

회복이 지연될 수 있다.

6) 당화혈색소가 정상이거나 감소할 경우 재발성 또는 인지 못한(특히 야간성) 저혈당이 나타날 가능성을 고려해야 한다.

7) 인슐린글라진의 용량 및 식이요법에 대한 환자의 순응도 및 정확한 인슐린 투여방법, 저혈당증상에 대한 인식 등이 저혈당의 위험을 줄이는데 있어서 매우 중요하다.

8) 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 다르거나 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

9) 신기능 장애 환자에서는 인슐린 대사의 감소로 인슐린 요구량이 감소할 수 있다. 중등도-중증의 신기능 환자에서 인슐린글라진의 사용경험은 제한적이다. 특히, 고령자의 경우, 신기능의 점진적인 악화로 인해 인슐린 요구량이 지속적으로 줄어들 수 있다.

10) 중증의 간기능 장애 환자에서는 포도당신생(gluconeogenesis) 기능의 저하와 인슐린대사의 저하로 인슐린 요구량이 감소될 수 있다. 간기능 장애 환자에서의 인슐린글라진의 사용경험은 제한적이다.

11) 일반적으로 저혈당증은 즉각적인 탄수화물의 섭취에 의해 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20g 정도의 당을 항상 휴대해야 한다.

12) 병발질환이 있는 환자의 경우 철저한 혈당 조절이 필요하며 많은 경우 케톤에 대

한 소변검사가 실시된다. 인슐린 용량의 조절이 필요하며 요구량이 증가되는 경우가 많다. 제1형 당뇨병 환자의 경우 거의 음식을 섭취하지 못하거나 구토를 하더라도 일정량의 탄수화물을 정기적으로 섭취해야 하며 인슐린 투여를 걸러서는 안된다.

3. 이상사례

1) 저혈당증 : 인슐린치료에 있어서 가장 자주 나타나는 이상사례인 저혈당증은 인슐린 용량이 인슐린 요구량에 비해 지나치게 많을 경우에 나타난다. 심한 저혈당증세가 반복적으로 나타나면 신경계에 손상을 입힐 수 있으며, 지속적이고 심각한 저혈당은 생명을 위협할 수 있다.

많은 환자들의 경우에 신경저당증의 징후와 증상은 아드레날린성 역조절 징후로부터 시작된다. 일반적으로 혈당이 더 크게, 더 빨리 감소할수록 아드레날린성 역조절 현상과 증상이 더욱 현저하다.

2) 눈 : 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 혈당조절의 향상은 일시적으로 당뇨병성 망막증을 악화시킬 수 있다. 특히 증식성 망막증 환자가 광선응고법으로 치료받지 않는 경우 심각한 저혈당증에 의해 일시적인 시각결여(흑내장:amaurosis)가 유발될 수 있다.

3) 지방이영양증 : 다른 인슐린 치료법과 마찬가지로 주사부위에서 지방이영양증이 나타날 수 있고 이로 인해 국소에서 인슐린의 흡수가 지연될 수 있다. 임상시험에서 인슐린글라진이 포함된 처방을 받은 환자의 1-2%에서 지방비대가 나타난 반면, 지방조직위축증은 드물게 나타났다. 일정한 범위 내에서 지속적으로 주사부위를 순환시키는 것이 이러한 반응을 감소시키거나 예방할 수 있다.

4) 주사부위와 알러지성 반응 : 임상시험에서 인슐린글라진이 포함된 처방을 받은 환자의 3-4%에서 주사부위 반응-발적, 통증, 가려움, 두드러기, 종창, 염증이 나타났으며, 인슐린에 대한 대부분의 경미한 반응들은 며칠이나 몇 주 이내에 사라진다.

인슐린에 대한 즉각적인 알러지 반응은 드물다. 인슐린(인슐린글라진을 포함하여)과 부형제에 대한 이러한 반응은 일반적인 피부 반응이나 혈관부종, 기관지경련, 저혈압, 쇼크 등과 관련되어 나타날 수 있으며 치명적일 수 있다.

5) 기타 : 인슐린에 대한 항체가 생길 수 있으며, 임상시험에서 휴먼 인슐린과 인슐린글라진에 교차 반응하는 항체가 NPH 인슐린이나 인슐린글라진 투여군에서 동일한 빈도로 관찰되었다. 드물게 저혈당증이나 고혈당증의 유발경향을 교정하기 위해 인슐린 용량의 조절이 필요할 수 있다. 집중적인 인슐린 치료로 대사 조절이 향상될 경우 드물게 나트륨저류, 부종이 나타날 수 있다. 투여 시 실수로 혼동하여 인슐린글라진 대신 다른 인슐린 제제(특히 속효성 인슐린 제제)를 투여한 사례들이 보고된 바 있다.

6) 국내 시판 후 조사결과(란투스주(인슐린글라진))

- 국내에서 672명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상사례의 발현증례율은 2.83%(19명/672명, 19건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상사례의 발현율은 2.08%(14명/672명, 14건)로 “저혈당증”이었고 중대한 약물이상사례는 없었다. 중대한 이상사례는 고혈당증, 농양, 췌장암으로 각 1명에 1건씩 발현한 것으로 조사되었으며 예상하지 못한 이상사례는 농양, 구역, 췌장암으로 각 1건씩 보고되었다.

- 국내 시판 후 조사기간 동안 수행된 4상 임상시험과 자발적으로 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물이상사례는 구토 1건, 뇌질환 1건, 무력 2건, 복통 1건, 설사 1건, 식욕부진 2건, 얼굴부종 1건, 체중증가 1건, 호흡곤란 1건이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 추정하기가 어렵다.

4. 일반적 주의

1) 인슐린글라진을 당뇨병성 케토산혈증 환자에게 투여해서는 안 된다. 이러한 경우에는 속효성 인슐린의 정맥투여가 권장된다.

2) 일반적으로 환자들은 혈당측정, 적절한 주입 기술, 저혈당증과 고혈당증에 대한 관리 등을 포함한 자가관리 절차에 대해 교육받아야 한다. 또한 부적절한 인슐린 투여

나 부주의한 인슐린 용량의 증가, 불규칙한 식사, 식사를 거르는 등의 특별한 상황에 대처할 수 있도록 교육을 받아야 한다.

3) 인슐린 치료 중에는 저혈당증과 고혈당증에 대한 지속적인 주의가 필요하며 환자들과 가족들은 이러한 증상이 나타나거나 의심될 경우 이를 교정하기 위한 조치와 언제 의사에게 알려야 하는지에 대해 교육받아야 한다.

4) 불충분한 혈당조절의 경우나 고혈당증세, 저혈당증세가 나타날 경우, 용량조절을 고려하기에 앞서서 환자의 처방에 대한 순응도, 주사부위, 적절한 주입 기술, 펜 사용법 또는 다른 관련 인자들에 대해 다시 한 번 검토해 보아야 한다.

5) 저혈당 또는 고혈당으로 인한 시력저하 등으로 집중력과 반응성이 손상될 수 있으므로 운전이나 기계조작 등의 상황에서 위험할 수 있다. 운전 도중 저혈당에 빠지지 않도록 환자들을 주의시켜야 하며, 특별히 저혈당의 경고증상에 대한 자각능력이 떨어지거나 빈번한 저혈당을 경험한 사람들에게 있어 이것은 더욱 중요하다. 이러한 상황에서 기계조작이나 운전을 하는 것이 바람직한지에 대해서는 신중하게 검토하여야 한다.

5. 상호 작용

1) 인슐린글라진과 피오글리타존의 병용
피오글리타존을 인슐린과 병용 사용하였을 때, 특히 심부전의 발생 위험 인자가 있는 환자들에게서 심부전의 증례들이 보고되어 왔다. 피오글리타존과 인슐린글라진의 병용 사용을 고려하는 경우 이를 염두에 두어야 한다. 병용 사용하는 경우, 환자에게 심부전의 징후 및 증상, 체중 증가 및 부종이 나타나지 않는지 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되는 경우, 피오글리타존을 중단해야 한다.

2) 당대사 관련 상호작용 및 기타 상호작용
많은 약물이 포도당 대사에 영향을 미치며, 인슐린글라진의 용량 조절을 요할 수 있다.

- 혈당강하효과와 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 경구용 혈당강하제, ACE억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, MAO 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실산, 설폰아미드계 항생제, 소마토스타틴유사체(옥트레오타이

드)

- 혈당강하효과를 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 코르티코스테로이드제, 다나졸, 디아족사이드, 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로젠, 프로게스토젠(예 : 경구용 피임제), 페노티아진유도체, 소마트로핀, 교감신경흥분성 약물[예: 에피네프린(아드레날린), 살부타몰, 테르부탈린], 갑상선 호르몬, 프로테아제 억제제, 비정형 항정신병 약물(올란자핀, 클로자핀)

- 인슐린의 혈당강하작용을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올

- 펜타미딘은 저혈당증을 유발하고 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.

- 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레저르핀 등의 교감신경차단제는 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 실시한 무작위배정 대조 임상시험(randomized controlled clinical studies)은 없으므로 임부에게 처방 시에는 주의해야 한다. 시판 후 사용조사에서 인슐린글라진을 투여 받는 동안 임신을 하게 된 1,000건 이상의 대규모 사례를 전향적 및 후향적으로 조사한 결과, 임신이나 태자 및 신생아의 건강과 관련된 특정한 이상 사례는 보고되지 않았다.

2) 동물 실험에서 임신이나 배, 태자의 발달, 분만, 출생 후의 발달에 대해 직접적으로 유해한 영향을 미친다는 증거는 없다.

3) 기존에 당뇨병을 가지고 있거나 임신성 당뇨병 환자의 경우 고혈당과 관련된 부작용을 예방하기 위하여 임신기간 동안 적절한 혈당조절상태를 유지하는 것이 중요하다.

4) 임신기간을 3기로 나누어 볼 때, 일반적으로 첫 1기 동안에는 인슐린 요구량이 감소하며, 그 이후 2, 3기에는 증가한다. 분만직후에 인슐린 요구량은 급격히 감소하므로(저혈당증의 발생위험성이 높아진다) 이 시기동안 혈당조절에 대한 주의 깊은 관찰

이 요구된다.

5) 당뇨병 환자가 임신하였거나 임신을 계획하고 있다면 반드시 의사에게 알려야 한다.

6) 수유부는 인슐린 용량과 식사 조절이 필요할 수 있다.

7. 어린이 및 청소년에 대한 투여

1) 18세 이하의 청소년에 대한 안전성 정보는 19세 이상의 성인의 안전성 정보와 유사하였다. 시판 후 조사를 통하여 18세 이하의 어린이와 청소년에서 주사부위 반응(주사부위 통증 및 주사부위 반응) 및 피부 반응(발진 및 두드러기)이 상대적으로 더 자주 보고되었다.

2) 2세 미만의 영아에 대한 임상시험의 안전성 정보가 없으며, 2세 미만의 영아에 대한 인슐린글라진의 사용경험은 제한적이다.

3) 제1형 당뇨를 앓고 있는 2세에서 6세까지의 어린이에서 인슐린글라진의 약동학을 평가하였다. 인슐린 글라진 및 그 주요 대사체 M1과 M2의 혈중 최저 농도를 측정하였을 때 성인에서의 혈중 농도와 유사한 양상을 보였으며, 장기간 투여 시에도 체내 축적되지 않는 것으로 나타났다.

8. 고령자에 대한 투여

제 1형 및 제 2형 당뇨병환자에 대한 인슐린 글라진과 NPH인슐린 비교임상시험에서 총 3,890명 중 65세 이상 고령자 593명을 하위분석한 결과 투여군(Insulin glargine, NPH insulin) 모두에서 고령자군이 전체군에 비해 심혈관계사건이 예견된 것처럼 높은 빈도로 나타났다.

고령자에서는 저혈당의 증상을 인지하기 어려우므로 용량증가 및 유지시 주의해야 한다.

9. 과량투여시 처치

1) 증상 : 인슐린을 과량 투여하거나, 음식물 섭취 및/또는 에너지 소모에 비해 인슐린이 과량 투여된 경우, 심각하고 때로는 장기간동안 지속되는 치명적인 저혈당을 유발할 수 있다.

2) 처치

가벼운 저혈당 증상은 경구용 탄수화물을 복용함으로써 조절될 수 있다. 용량조절, 식사습관, 신체활동 등의 조절이 필요할 수 있다.

혼수, 발작, 신경계 장애를 수반하는 심각한 저혈당증이 나타날 경우 글루카곤을 근육/피하주사하거나 고농도 포도당을 정맥주사 할 수 있다. 저혈당증은 명백한 임상적 호전이후에도 재발할 수 있으므로 지속적인 탄수화물의 섭취와 관찰이 필요할 수 있다.

10. 적용상의 주의사항

1) 사용하기 전 카트리지를 검사한다. 용액이 투명하고, 무색이며, 고형 입자가 보이지 않으며, 물과 같은 점도 상태일 경우에만 사용해야 한다.
2) 이 약을 다른 인슐린과 혼합하거나 희석해서는 안 된다. 혼합 또는 희석은 이 약의 시간/작용 프로파일을 변화시킬 수 있고, 혼합은 침전을 일으킬 수 있다.
3) 빈 펜은 재사용해서는 안 되며, 적절히 폐기해야 한다.
4) 질병의 전염 가능성을 막기 위해, 각 펜은 한 환자에게만 사용해야 한다.
5) 인슐린글라진과 다른 인슐린간 투약 실수를 피하기 위해, 매 주사 전 인슐린 라벨을 항상 확인한다.(아래 6) 투약 실수 항 참조)
6) 투약 실수: 투약 실수는 인슐린글라진 보다는 다른 인슐린들, 특히 속효성 인슐린을 실수로 투여한 경우에 보고되어 왔다. 이 약과 다른 인슐린 간에 투약 실수를 피하기 위해, 매 주사 전 인슐린 라벨을 항상 확인해야 한다.
7) 이 펜을 사용하기 전 환자들은 포장 설명서에 포함된 사용 지침을 신중히 읽어보아야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 사용 전 : 이 약은 포장지함에 담겨진 상태로(차광을 위함) 2 ~ 8 ℃에서 냉

장 보관해야 한다. 냉동하지 않으며, 냉동칸 또는 냉동제 포장 옆에 보관하지 않는다.
3) 사용 중 : 이 약은 30 ℃까지의 온도에서 직접적인 열 또는 직사광선을 피하여 최대 28일간 보관할 수 있다. 사용 중인 펜을 냉장고에 보관해서는 안 된다.
4) 사용 기간 동안 펜 뚜껑은 차광을 위해, 또한 오염을 방지하기 위해 매번 주사 후 펜 뒤에 장착시켜두어야 한다.

12. 기타

(1) 대사

당뇨환자에 인슐린글라진을 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 주대사체는 M1이다. 혈중 M1의 노출은 인슐린글라진의 용량에 비례하여 증가한다. 약동학 및 약력학적으로 볼 때 인슐린글라진을 피하 주사 하였을 때에 나타내는 약효는 일차적으로 대사체 M1 때문이다. 인슐린 글라진과 대사체 M2는 다수의 피험자에서 검출되지 않았으며, 검출된다 해도 인슐린글라진의 용량과는 비례하지 않았다.

연구 결과 휴먼 인슐린 수용체에 대한 인슐린글라진 및 두 대사체의 결합력은 휴먼 인슐린과 유사하였다.

휴먼 IGF-1 수용체에 대한 인슐린글라진의 결합력은 휴먼 인슐린에 비해 5~8배 정도 높았지만 (그러나 여전히 IGF-1의 결합력에 비하면 70~80배 낮은 수준임), 두 대사체 M1 및 M2의 결합력은 휴먼 인슐린에 비해 약간 낮았다.

제1형 당뇨환자에서의 총 치료적 인슐린 농도(인슐린글라진 및 대사체 포함)는 IGF-1 수용체에 결합하여 유사분열성 증식 경로를 활성화하기에는 현저히 낮은 농도이다. 내인성 IGF-1의 생리학적 농도는 이 경로를 활성화 할 수 있지만, 인슐린글라진을 포함한 인슐린 치료에서의 보이는 농도는 IGF-1 경로를 활성화하기에는 상당히 낮은 수준이다.

(2) 심혈관계 안전성 등 장기적 안전성에 관한 자료

심혈관계 고위험 요인을 가지면서, 공복혈당 장애(IFG) 또는 내당능 장애(IGT) 또는 제2형 당뇨병을 가진 12,537명을 대상으로 실시한 임상시험(ORIGIN) 결과, 인슐린글라진의 치료는 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 대조약과의 동등성
이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상1상시험(임상약리시험: 인슐린 클램프시험) 결과, 혈중농도 곡선하면적(AUC) 및 최대 혈청농도(Cmax) 등 약동학 평가변수와 당 주입속도의 곡선하면적(AUC_{GIR}) 및 최대 당주입 속도(GIRmax) 등 약력학 평가변수 모두 대조약과 동등하게 나타났다.

1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
   - 재심사기간 : 2018.3.7. ~ 2022.3.6. (4년)
   - 재심사신청기간 : 2022.3.7. ~ 2022.6.6.
2. 이 의약품은 등재의약품 '란투스주(인슐린글라진, 유전자재조합)'에 관한 특허 제1040029호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(안전성・유효성에 관한 자료)

- 접수번호 : 20150161782(2015.09.15. 접수)
- 2016.02.15. 결과 통지
- 제출자료 : ① 독성에 관한 자료(반복투여독성시험)
  ② 약리작용에 관한 자료(효력시험)
  ③ 임상시험자료집

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)	기타 (특허)
신청일자	16.11.03.	16.11.03.	16.11.03.	16.11.03.	-	-	16.11.03.
보완요청 일자	-	17.02.23.	17.06.08.	17.01.20.	-	-	-
보완접수 일자	17.08.31.	17.08.31.	17.08.22.	17.09.04.	-	-	-
최종처리 일자	18.03.07.	18.03.05.	17.09.19.	17.09.19.	-	-	16.12.23.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 8. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리+화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 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

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 란투스주의 동등생물의약품으로 개발된 의약품으로 비임상 및 임상 1상에서의 약동학적, 약력학적 동등성을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 글라지아프리필드펜(인슐린글라진,유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 당뇨병용제(396)
- 효능효과, 용법용량 : 란투스주와 동일
  - 2세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 인슐린 요법을 필요로 하는 당뇨병
- 약리작용 기전
  - 인슐린 글라진의 주요 기능은 당 대사를 조절하는 것이다. 인슐린 글라진은 말초, 특히 골격근 및 지방에 의한 당 흡수를 증가시키고, 또한 간의 포도당 생성을 억제함으로써 혈당 수치를 낮춘다. 또한, 지방 세포에서의 지방 분해를 억제하고, 단백질 분해를 억제하며 단백질 합성을 향상시킨다.
- 기타 약물의 간단한 설명
  - 인슐린 글라진의 동등생물의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 품목은 란투스주(사노피-아벤티스)의 동등생물의약품으로 인도 Biocon Limited社에서 개발
- 유럽 임상 1상 및 글로벌 임상 3상을 진행
- Prefilled pen의 경우, 주요 국가 중 일본 FUJIFILM 社에서 2016년 3월 28일에 품목허가 승인

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 란투스(인슐린 글라진) 동등생물의약품으로 개발
- 란투스 효능효과
  - 2세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 인슐린 요법을 필요로 하는 당뇨병

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 저혈당증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 안전성·유효성 사전검토(20150161782, '15.9.15 접수, ' 16.2.15. 회신)
  - 검토 내용
    - 독성에 관한 자료 : 반복투여 독성시험자료
    - 약리작용에 관한 자료 : 효력시험 자료
    - 임상시험성적에 관한 자료 : 임상시험자료집
  - 회신 내용(보완) : 제출한 자료는 전체적으로 안전성·유효성 자료로 타당하나 다만 아래 내용이 보완되어야 함. 또한 약리시험자료의 타당성에 대해 기준및시험방법 검토 중 추가 보완될 수 있음. (이하 생략)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인슐린 글라진
- 일반명 : 인슐린 글라진
- 분자식 C267H404N72O78S6

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인
■기타(용해도, 순도, 유연물질, 숙주 유래 단백질, 숙주 유래 DNA, 아연 함량, 디메틸포름아미드 함량, 건조감량, 강열잔분, 잔류용매, 미생물 한도, 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 메타크레솔, 글리세롤 85%, 아연, 염산, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 아연 함량, 메타크레솔 함량, 기밀도, 투여량 정확도, 함량) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

-(장기보존) 18℃ or below, protected from light, 시험결과 적합함

-(가속) (5±3℃) 시험결과 적합함

-(가혹) (5±3℃) 시험결과 적합함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밸리데이션은 3배치 / 안정성은 3배치 결과 제출

시험종류	시험조건	결과
장기보존시험	2-8℃	적합함
가속시험	(25±2℃/60±5%RH)	적합함
가혹시험	빛, 온도, 습도	적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료약품 및 그분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	Wistar Rats	SC	28일	0.08, 0.16, 0.38, mg/kg/일	O	G11066
			90일	0.03, 0.07, 0.15, mg/kg/일	O	G4668

- 랫드를 대상으로 유럽 또는 미국 란투스와 독성학적 프로파일, 독성동태를 28일 및 90일간 반복투여한 후 비교하였음.
- 안전성 프로파일은 대조약과 시험약간 유사하며, 독성동태 평가결과도 유사한 AUC 또는 Cmax 결과 입증하였음.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 대조약(란투스)과 비교한 독성시험 결과 안전성 및 독성동태 프로파일이 유사함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 인슐린 글라진과 대조 의약품인 란투스를 in vitro 시험법으로 비교
  - 포도당 수송에 대한 대사활성 평가, IGF-1 수용체 자극에 의해 매개되는 유사분열촉진 활성 평가, 인슐린 수용체 결합 평가 실시한 결과 시험약과 대조약간 유사한 수용체 결합력 및 후속 생물학적 활성 측면에서 유사함을 입증하였음

5.2. 효력시험

시험번호	디자인	시험결과
in vitro 대사능 비교 : 분화된 마우스 3T3L1 지방 세포에서의 포도당 흡수 측정		
RND/TR/1111/10/005	인슐린 글라진의 3개 배치를 **인도**에서 공급되는 Lantus®의 1 개 배치 (batch) (40U015)와 비교	인슐린 글라진의 모든 3개 배치들의 평균 대사능은 허용 구간인 0.8 내지 1.2에 적합
RND/TR/1111/11/018	Lantus® (**US** RLD) 1개 배치 및 인슐린 글라진의 1개 배치를 EU공급 Lantus®의 1 개 배치와 비교	USRLD 및 인슐린 글라진의 대사 효능은 EU공급 Lantus®에 비해 허용 구간인 0.8 내지 1.2에 적합
RND/TR/1111/	인슐린 글라진의 1개 배치를 대조	인슐린 글라진의 대사능은 EU공급

11/024	의약품인 **EU**공급 Lantus® 1 개 배치 및 Lantus® (**US**RLD) 1개 배치와 비교	Lantus®및 Lantus® (USRLD)에 비해 허용 구간인 0.8 내지 1.2에 적합
BDL/TR/1111/14/002	인슐린 글라진의 3개 배치를 **EU**공급 Lantus®의 1 개 배치와 비교	인슐린 글라진의 대사능은 EU공급 Lantus®에 비해 허용 구간인 0.8 내지 1.2에 들었다.
in vitro 세포증식능 비교 : 3T3A31 세포 증식 측정(유사분열촉진 활성 평가)		
RND/TR/1111/10/006	Biocon의 인슐린 글라진의 3개 배치(BRED/EXPT/1111/5138/08, BRED/EXPT/1111/5138/09 와 BRED/EXPT/1111/5138/10; 모두 인도의 시판 제제)를 **Lantus**®의 1 개 배치(40U015)와 비교	인슐린 글라진의 모든 3개 배치들의 평균 세포 분열능은 허용 구간인 0.8 내지 1.2에 있었음
RND/TR/1111/11/025	Biocon의 인슐린 글라진의 1개 배치(batch; V11DEVB0005)를 **EU 공급 Lantus®** 1개 배치(batch; EU#0F125A) 및 Lantus® **US**RLD의 1 개 배치 (batch; US#1F677A)와 비교	인슐린 글라진의 평균 세포 분열능은 허용 구간인 0.8 내지 1.2에 있었음
BDL/TR/1111/14/002	Biocon의 인슐린 글라진의 3개 배치를 **EU 공급 Lantus®**의 1 개 배치와 비교	인슐린 글라진의 세포 분열 효능은 EU 공급 Lantus®에 비해 허용 구간인 0.8 내지 1.2 에 있었음
인슐린 수용체 결합 분석 **: hepatocarcinoma cells인 HepG2의 인슐린 수용체에 대한 방사선 라벨된 인슐린 글라진의 결합도를 측정 (IGF-1 수용체 자극에 의해 매개되는 유사분열촉진 활성 평가)**		
RND/TR/1111/10/007	Biocon의 인슐린 글라진 (인도의 시판 제제)의 3 배치에서 투석된 인슐린 글라진 원료 의약품의 인슐린 수용체 결합 특성을 Lantus®의 1 배치에서 투석된 원료 의약품과 비교 (시험약 vs. EU 란투스)	**• HepG2 cell(human hepatocarcinoma cell)에 있는 인슐린 수용체와의 결합 친화력 비교** **(IGF-1 수용체 자극에 의해 매개되는 유사분열촉진 활성 평가)** ※ 인슐린과 인슐린 유사체는 유사한 인슐린 수용체에 매우 높은 친화력을 가지고 결합하여 활성화. 또한 인슐린은 구조적으로 관련된 IGF-1 수용체에도 결합하지만, 인슐린 수용체에 대한 결합력 보다는 약 1000배정도 친화도가 약함. 정상적인 인슐린 농도 상태에서는 IGF-1 수용체는 인슐린의 효과에 대한 매개 효과가 없지만, 인슐린을 투여받은 당뇨병환자처럼 높은 인슐린 상태에서는 인슐린 수용체보다 더 효과적으로 성장 촉진을 전달하여 IGF-1 수용체를 통한 인슐린의 유사분열촉진 활성이 존재함. **• 결과** - 인슐린 글라진의 3 배치에 대한 EC50

		값은 Lantus®에 대해 얻어진 값과 유사
RND/TR/1111/11/027	Biocon의 인슐린 글라진의 1 배치에서 투석된 인슐린 글라진 원료 의약품의 인슐린 수용체 결합 특성을 EU 공급 Lantus®의 1 배치와 Lantus® USRLD의 1 배치에서 투석된 원료 의약품과 비교 (시험약 vs. US 란투스)	EC50 값은 EU 공급 Lantus®와 Lantus® USRLD에 대해 얻어진 값과 유사
BDL/TR/1111/14/002	Biocon의 인슐린 글라진의 3배치에서 투석된 인슐린 글라진 원료 의약품의 인슐린 수용체 결합 특성을 EU 공급 Lantus®의 1 배치에서 투석된 원료 의약품과 비교 (시험약 vs. EU 란투스 vs. US 란투스)	인슐린 글라진의 3 배치에 대한 EC50 값은 EU 공급 Lantus®에 대해 얻어진 값과 유사
SPR을 이용한 인슐린 글라진과 Lantus의 IGF-1 수용체 결합능 비교		
RND/TR/1111/10/009	Biocon의 인슐린 글라진 (인도의 시판 제제)의 3 배치에서 투석된 인슐린 글라진 원료의약품의 IGF 수용체 결합 특성을 Lantus®의 1 배치에서 투석된 원료의약품과 비교 (시험약 vs.인도 란투스)	IGF-1 수용체 결합의 유도된 결합 상수는 Lantus® 및 인슐린 글라진 3 배치에서 투석된 원료의약품과 유사
RND/TR/1111/11/021	Biocon의 인슐린 글라진 2 배치에서 투석된 인슐린 글라진 약물의 IGF 수용체 결합 특성을 비교	IGF-1 수용체 결합의 유도된 결합 상수는 인슐린 글라진 2 배치에서 투석된 약물과 유사
RND/TR/1111/11/026	Biocon의 인슐린 글라진 1 배치에서 투석된 인슐린 글라진 원료의약품의 IGF 수용체 결합 특성을 Lantus® USRLD의 1 배치에서 투석된 원료의약품과 비교	IGF-1 수용체 결합의 유도된 결합 상수는 인슐린 글라진 1 배치, EU 공급 Lantus® 1 배치와 Lantus® USRLD 1 배치에서 투석된 원료의약품과 유사
BDL/TR/1111/14/002	Biocon의 인슐린 글라진 3 배치에서 투석된 인슐린 글라진 원료의약품의 IGF 수용체 결합 특성을 EU 공급 Lantus®의 1 배치에서 투석된 원료의약품과 비교	IGF-1 수용체 결합의 유도된 결합 상수는 인슐린 글라진 3 배치와 EU 공급 Lantus®의 1 배치에서 투석된 원료의약품과 유사

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
  - in vitro 시험으로 대사능(glucose uptake, 지방질생합성, 촉진된 지방질분해의 억제 평가), 세포증식능, 인슐린 수용체 결합능, IGF-1 수용체 결합능 비교결과 US 및 EU 유래 란투스와 동등성 보임
  - 인슐린 수용체 A, B에 대한 결합능을 각각 비교한 자료 제출, 수용체 자동 인산화 자료를 제출하여 검토한 결과 대조약과 동등함을 확인함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건

- 1상 시험 :
  (GLARGCT100111)1형 당뇨병 환자를 대상으로 란투스(EU 및 US)와 PK/PD 동등성 비교
  (FFP-112-01) 일본의 건강한 사람을 대상으로 란투스(JP) PK/PD 동등성 평가
- 3상 시험(FFP-112-02) : 일본의 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 안전성 유효성 동등성 평가

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인, 대상 환자	투여용량 및 방법, 투여기간	평가항목	결과
1상	GLARGCT100111	일차 : 시험약과 란투스(USRLS) 및 란투스(EU)의 약동학 및 약력학 비교 이차 : 단회투여 안전성 및 국소 내약성 평가	이중 눈가림, 무작위, 단일 기관, 단회 투여, 3 방향 교차 정상 혈당 클램프 시험 제1형 당뇨병 환자 - 114명	0.4 U/kg 피하주사 chd 환자 내 투여 약물 3종류 각 1회, 총3회 투여 (다음 투여시까지 5~28일 간격)	1차 PK 평가 변수 AUCins.0-30h Cins.max 1차 PD 평가 변수 AUCGIR0-30h GIRmax	약동학, 약력학 평가변수에 대한 동등성 입증
1상	FFP-112-01	1차 : 단회 피하 투여 후 인슐린 글라진 및 대조약물인 Lantus(JP)의 약동학 및 약력학 비교 2차 : 단회 피하 투여 후 인슐린 글라진과 Lantus의 안전성을 비교	이중 눈가림, 무작위 배정, 단회 투여, 교차 포도당 클램프, 건강한 일본인 남성 81명 (A군 40명, B군 41명)	0.4 U/kg 1회 피하주사 시험약과 대조약 Group A: Period Ⅰ 또는 Ⅱ Group B: Period Ⅱ 또는Ⅰ 각 period 간 휴약기 7~28일	약동학 평가 변수 (1) 투여 후 30시간 (AUC 0-30)까지의 혈청 인슐린 글라진의 농도 - 시간 곡선 하의 면적 (2) 혈청 인슐린 글라진의 최대 농도 (Cmax). 약력학 평가 변수 (1) 투여 후 30시간 (AUCGIR 0-30)까지의 포도당 주입 속도 - 시간 곡선 하의 면적	약동학, 약력학 평가변수에 대한 동등성 입증

- GLARGCT100111(1상)
  - 제1형 당뇨병 환자에 대한 약동학/약력학 프로파일에 대한 동등성을 평가한 이중 눈가림 인슐린 클램프 시험 결과(GLARGCT100111) 이 약과 대조약인 란투스(유럽 및 미국)는 사전 정의된 약동학적 동등성 한계 및 약력학적 동등성 한계 내에 들어왔음.

1차 약동학 평가변수	동등성 한계	결과	
AUCins.0-30h	기하평균비 90% CI 0.8~1.25	란투스 EU/란투스 US	1.01 (90% CI 0.95,1.07)
		글라지아/란투스 EU	**1.02 (90% CI 0.96,1.08)**
		글라지아/란투스 US	**1.02 (90% CI 0.96,1.09)**
Cins.max	기하평균비 90% CI 0.8~1.25	란투스 EU/란투스 US	1.01 (90% CI 0.95,1.08)
		글라지아/란투스 EU	0.98 (90% CI 0.92,1.05)
		글라지아/란투스 US	1.00 (90% CI 0.93,1.06)
1차 약력학 평가변수	동등성 한계	결과	
AUCGIR0-30h	90% CI 0.8~1.25	란투스 EU/란투스 US	0.97 (90% CI 0.85,1.11) (95% CI 0.82,1.14)
		글라지아/란투스 EU	0.97 (90% CI 0.85,1.11) (95% CI 0.82,1.14)
		글라지아/란투스 US	0.94 (90% CI 0.82,1.07) (95% CI 0.80,1.10)
GIRmax	90% CI 0.8~1.25	란투스 EU/란투스 US	0.98 (90% CI 0.90,1.07) (95% CI 0.89,1.09)
		글라지아/란투스 EU	1.01 (90% CI 0.92,1.10) (95% CI 0.91,1.11)
		글라지아/란투스 US	0.99 (90% CI 0.91,1.08) (95% CI 0.89,1.10)

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간 (평가 기간)	평가항목	결과
3	FFP-112-02	1차 : 제 1형 당뇨병 환자에서 24주간 HbA1c 변화를 이용하여 FFP-112와 란투스(JP)의 동등성 확인	다기관, 공개라벨, 무작위배정, 평행군, 비교, 활성대조(란투스)	제1형 당뇨병 환자 265명	시험약 : 인슐린 글라진 프리필드 펜 100unit/ml 대조약 : 란투스주솔로스타 100IU/ml	1 차 평가기 : 24주 장기 평가기 : 28주	1차 평가변수 투여 24주 후 HbA1c 변화 2차 평가변수 HbA1c, 식사전 공복혈당 수치, 7-point SMBG 수준 인슐린 투여량 이상반응 등	· 유효성 1) 1차 평가변수인 첫투여~24주까지 HbA1c 변화가 사전 정의된 동등성 마진 95% CI(-0.45%, 0.45%) 내에 들어옴 2) 첫투여~52주까지의 HbA1c 변화도 동등성 마진 95% CI(-0.45%, 0.45%) 내에 들어옴 ·안전성 두 군간 AE 발생률 유사. 전반적으로 두 군간 발생률 유사하나, 야간 저혈당증의 경우 FFP-112의 연간 발생률이 란투스 대비 0.55(95% CI 0.31,0.97)으로 차이 남.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- FFP-112-02(3상) 시험은 1차 평가변수로 HbA1c를 이용하여 일본 란투스와 글라지아의 유효성 비교하였으나, 두 인슐린간 임상적으로 유의한 잠재적인 차이점을 확인할 수 있을 만큼 충분히 민감한 변수로 여겨지지 않기 때문에 비교동등성 확증을 위한 필수 임상시험은 아니라고 판단됨. 또한 대조약이 일본 란투스로서 국내 대조약과의 비교 동등성이 입증되지 않았으므로 참고 시험자료로 판단됨

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 약동학, 약력학 평가변수에 대한 동등성을 입증함

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두 군간 이상사례 발생률은 유사하였음
- 3상 임상시험에서 저혈당증의 발생률이 전반적으로 두 군간 유사하나, 야간 저혈당증의 경우 FFP-112의 연간 발생률이 란투스 대비 0.55(95% CI 0.31,0.97)으로 차이 남. 이는 시험대상자 개별 상태에 따른 변이로 인한 결과로 판단되며, 이로 인한 약동학, 약력학 차이에 대한 영향은 없었다고 판단됨

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 글라지아와 대조약 란투스 간의 약동학, 약력학적 동등성 및 안전성 프로파일의 유사성이 입증되었다고 판단되며, 대조약과 동일한 효능효과, 용법용량 적용이 가능하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본허가(2016.3.28.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대조약 란투스 및 베이사글라(한국릴리)와의 비교 자료 제출