의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.02.17.</td><td>접수번호</td><td>20200030231</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">노보노디스크제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">피아스프플렉스터치주100단위/밀리리터(인슐린아스파트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인슐린아스파트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">1ml 중 인슐린아스파트 100유니트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사
함량 : 1mL 중 인슐린아스파트 100유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2018-07-13</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">붙임 1. 참조</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">FDA : 2017.9.29. / EMA : 2017.1.9.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>유혜선, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>해당사항 없음</td><td>심사담당자</td><td>해당사항 없음</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

성인, 청소년 및 만 2세 이상의 소아에서의 인슐린 요법이 요구되는 당뇨병

○ 용법·용량

이 약은 식사 시작 전 2분 이내에 피하 투여하는 식사 인슐린으로, 식사 시작 후 20분 이내에 투여할 수도 있다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 1), 3) 항 참고).
이 약의 용량은 환자의 요구에 따라 개별적으로 결정한다. 이 약은 1일 1회 이상 투여되는 중간형 또는 지속형 인슐린과 병용하여 피하 주사로 투여해야 한다. 기저-볼루스(basal-bolus) 치료 요법에서, 총 요구량의 약 50%는 이 약으로 투여하고, 나머지는 중간형 또는 지속성 인슐린으로 투여할 수 있다.
성인, 청소년 및 소아에서 개별적인 총 일일 인슐린 요구량은 다를 수 있으며, 보통 체중 1kg 당 0.5~1.0 단위(0.5~1.0 단위/kg/일)이다.
최적의 혈당 조절을 위해 혈당 모니터링 및 인슐린 용량 조절이 권고된다.
환자의 신체활동이 증가되거나 일상 식사의 변경 또는 동반 질환이 있는 경우, 용량 조절이 필요할 수 있다. 이러한 상황에서는 혈당 수치를 적절히 모니터링해야 한다.
작용 지속시간은 용량, 주사부위, 혈류, 체온 및 신체활동량에 따라 다르다.
기저-볼루스 치료를 받는 환자가 식사 시 인슐린 투여를 잊은 경우에는 인슐린 투여가 필요한지를 결정하기 위해 혈당 수치를 모니터링하는 것이 권장된다. 이러한 환자는 다음 식사 때 평상 시의 투여 일정을 다시 시작해야 한다.
이 약을 포함하는 인슐린 유사체의 효능은 단위로 표현된다. 이 약 1단위는 사람 인슐린 1국제단위 또는 다른 초속효성 인슐린 유사체 1단위에 해당한다.
이 약을 처방할 때 빠른 작용 발현 시간이 고려되어야 한다. (사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 1) 항 참고)

치료 시작
제1형 당뇨병 환자
인슐린을 투여 받은 적이 없는 제1형 당뇨병 환자에서 권고되는 시작 용량은 총 일일 인슐린 용량의 약 50%이며, 식사량 및 식단 구성에 근거하여 식사 간에 나누어 투여해야 한다. 총 일일 인슐린 용량 중 나머지 용량은 중간형 또는 지속형 인슐린으로 투여한다. 일반적으로, 인슐린을 투여 받은 적이 없는 제1형 당뇨병 환자의 경우 체중 1kg 당 인슐린 0.2~0.4 단위로 초기 총 일일 인슐린 용량을 계산할 수 있다.

제2형 당뇨병 환자
제안되는 초기 용량은 1회 또는 그 이상의 식사 시에 4단위를 투여하는 것이다. 주사 횟수 및

이후의 용량 조절은 개별적인 혈당 목표와 식사량 및 식단 구성에 따른다.
표 1에 따라 전날의 자가 측정 혈당(self-measured plasma glucose, SMPG)에 근거하여 용량 조절이 매일 고려될 수 있다.

- 아침 식사 전 용량은 전날의 점심 식사 전 SMPG에 따라 조절해야 한다.
- 점심 식사 전 용량은 전날의 저녁 식사 전 SMPG에 따라 조절해야 한다.
- 저녁 식사 전 용량은 전날 취침시간의 SMPG에 따라 조절해야 한다.

표 1 용량 조절

SMPG (위 내용 참고)		용량 조절
mmol/L	mg/dL	단위
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	조절하지 않는다
>6.0	>108	+1

특수 환자군
고령 환자(만 65세 이상)
만 65세부터 만 75세까지의 고령 환자에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 면밀한 혈당 모니터링이 권고되며 개별적으로 인슐린 용량이 조절되어야 한다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 1), 2), 3) 항 참고). 만 75세 이상 환자에서의 치료 경험은 제한적이다.

신장애 및 간장애
신장애 또는 간장애는 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다. 신장애 또는 간장애가 있는 환자에서는 혈당 모니터링을 강화해야 하고 개별적으로 용량을 조절해야 한다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 2) 항 참고).

소아 환자군
이 약은 청소년 및 만 2세 이상 소아에서 사용될 수 있다.(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 3) 항 참고) 만 2세 미만 소아에서 이 약을 사용한 임상적 경험은 없다.
이 약은 식전에 투여하는 것이 권장되며 (0-2분), 식사가 불확실한 상황에서 식사 시작 후 20분 이내까지 투여할 수 있다.

다른 인슐린 의약품으로부터의 전환
다른 식사 인슐린으로부터 전환하는 동안, 그리고 이후 첫 수 주 동안 면밀한 혈당 모니터링이 권고된다. 다른 식사 인슐린으로부터 단위-대-단위로 전환할 수 있다. 환자를 종류, 브랜드, 또는 제조회사가 다른 인슐린으로부터 이 약으로 전환시키는 것은 반드시 엄격한 의료 감시 하에 이루어져야 하여, 이에 따라 용량 변경이 필요할 수도 있다.
병용하는 중간형 또는 지속형 인슐린 의약품이나 다른 병용 당뇨병 치료제의 용량 및 투여 시간의 조정이 필요할 수 있다.

투여 방법
피하 주사

이 약은 복벽이나 상완에 피하 투여하는 것이 권고된다(사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 2) 항 참고). 지방이영양증의 위험을 감소시키기 위해서 동일 부위 내에서 주사 위치를 바꿔 가며 주사한다.

이 약이 들어있는 프리필드펜(플렉스터치)은 노보파인 주사침과 함께 사용하도록 고안되었다. 이 프리필드펜으로 1~80단위를 주사할 수 있고, 1단위씩 조절할 수 있다.

자세한 사용방법이 기재된 제품 설명서가 동봉되어 있고, 이 설명서에 따라 사용해야 한다. 이 약은 피하주사용으로만 사용한다. 주사기로 약물을 투여해야 하는 경우에는 정맥투여 또는 주입 펌프가 필요하며 이 때는 바이알 제형의 약물을 투여해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
 2) 저혈당 에피소드가 발생 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 인슐린 요구량의 변동이 심한 환자
 2) 음식의 흡수를 늦출 것으로 예상되는 동반 질환이 있거나 치료를 받고 있는 환자 (4. 일반적 주의 항 참고)
 3) 이 약과 상호작용이 있는 의약품을 투여 중인 환자
 4) 티아졸리딘디온계 약물과 병용 환자 (4. 일반적 주의 항 참고)

3. 약물이상반응
 1) 안전성 프로파일 요약
  치료 중에 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 저혈당이다(아래 '3) 특정 이상사례에 대한 기술' 참고).
 2) 이상사례 목록 표
  아래(표 2)에 나열되어 있는 이상사례는 성인 대상의 4개의 완료된 치료적 확증 임상시험으로 구성된 3상 임상시험들로부터 얻어진 임상시험 자료에 근거한다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다.: 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).

표 2 임상시험에서 보고된 이상사례

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	알려지지 않음
면역계 이상			과민증	아나필락시스 반응*
대사 및 영양 이상	저혈당			
피부 및 피하조직 이상		알레르기성 피부 소견	지방이영양증	
전신 이상 및 투여부위 반응		주사/주입 부위 반응		

* 아나필락시스 반응 : 국외 시판 후 사용경험

3) 특정 이상사례에 대한 기술

① 알레르기 반응: 이 약 투여 시 보고된 알레르기성 피부 소견(이 약 1.5% vs. 대조약 1.4%)에는 습진, 발진, 소양성 발진, 두드러기 및 피부염이 포함된다.

이 약 투여 시 전신성 과민반응(전신성 피부 발진 및 안면 부종으로 나타남)이 흔하지 않게 보고되었다(이 약 0.2% vs. 대조약 0.1%).

② 저혈당: 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 발생할 수 있다. 중증 저혈당은 무의식 및/또는 경련으로 이어질 수 있고 일시적 또는 영구적인 뇌 기능 손상 또는 사망도 초래할 수 있다. 저혈당의 증상은 보통 갑자기 발생한다. 저혈당의 증상에는 식은땀, 차고 창백한 피부, 피로, 신경과민 또는 진전, 불안, 비정상적 피로 또는 허약, 혼동, 집중력 저하, 졸음, 과도한 허기, 시력 변화, 두통, 구역 및 심계항진이 포함될 수 있다(4. 일반적 주의 항 및 11. 전문가를 위한 정보 1), 3) 항 참고). 이 약은 작용 발현 시간이 더 빠르기 때문에 다른 식사 인슐린들과 비교하여 주사/주입 후 저혈당이 더 일찍 발생할 수 있다.

③ 지방이영양증: 이 약으로 치료 받은 환자들의 주사/주입 부위에서 지방이영양증(지방비대증, 지방위축증 포함)이 보고되었다(이 약 0.2% vs. 대조약 0%). 특정 주사부위 내에서 주사 위치를 지속적으로 바꾸는 것이 이러한 반응의 발생 위험을 줄이는 데 도움이 될 수 있다.

④ 주사/주입 부위 반응: 이 약으로 치료 받은 환자들에서 주사/주입 부위 반응(발진, 발적, 염증, 멍, 가려움 포함)이 보고되었다(이 약 1.0% vs. 대조약 0.7%). 이러한 반응들은 보통 경증이고 일과성이며, 보통은 치료를 계속하는 동안 사라진다.

4) 소아

만 2세 이상 18세 미만의 제1형 당뇨병 소아 환자를 대상으로 한 치료적 확증 시험에서 안전성 및 유효성이 연구되었다. 이 임상시험에서 519명의 환자가 이 약으로 치료받았다. 소아 집단에서 나타난 이상사례의 전반적인 빈도, 유형 및 중증도는 성인 집단에서의 경험과 차이가 없었다. 주사 부위에서의 지방이영양증(지방비대증, 지방위축증 포함)은 성인 환자 대상 시험(위 참조)에 비교하여 이 시험의 소아 환자에서 더 자주 보고되었다. 소아 집단에서 지방이영양증은 이 약에서 2.1%, 노보래피드에서 1.6%의 빈도로 보고되었다.

5) 다른 특수 집단

일반적인 인슐린아스파트를 이용한 임상시험들에서 얻은 결과에 근거할 때, 고령 환자와 신장애 및 간장애 환자에서 관찰된 이상사례의 발생빈도, 종류, 중증도는 일반 환자군에서의 보다 광범위한 경험에 비교하여 어떠한 차이점도 나타내지 않았다. 초고령 환자(만 75세 이상)나 중등증 내지 중증의 신장애 또는 간장애 환자에서의 안전성 프로파일은 제한적이다. 약동학적 특성 연구를 위해 이 약이 고령 환자에게 투여되었다(11. 전문가를 위한 정보 2) 항 참고).

4. 일반적 주의

1) 저혈당

식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 운동은 저혈당을 유발할 수 있다.

인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 저혈당이 발생할 수 있다(3. 약물이상반응 항 및 8. 과량투여 시의 처치 항 참고).

혈당 조절이 현저하게 개선되는 환자(예를 들어 인슐린 강화요법에 의해)는 본인의 일반적인

저혈당 전구증상의 변화를 경험할 수 있으므로 적절히 주의시켜야 한다. 장기간 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 일반적인 전구증상이 소실될 수 있다.

저혈당 발생 시기는 보통 투여된 인슐린 제제의 시간-작용 프로파일을 반영한다. 이 약은 작용 발현 시간이 더 빠르기 때문에 다른 식사 인슐린들과 비교하여 주사/주입 후 저혈당이 더 일찍 발생할 수 있다(11. 전문가를 위한 정보 1), 3) 항 참고).

이 약은 식사 시작 전 2분 이내에 투여해야 하고, 그렇지 않으면 식사 시작 후 20분 이내에 투여해야 하기 때문에, 음식의 흡수를 늦출 것으로 예상되는 동반 질환이 있거나 치료를 받고 있는 환자에 처방 시 작용 발현 시간이 반드시 고려되어야 한다.

2) 소아 집단

이 약을 하루의 마지막 식사 시작 후에 투여할 경우, 야간 저혈당증을 방지하기 위해 혈당 수치의 면밀한 모니터링이 권장된다.

3) 고혈당

특히 인슐린을 필요로 하는 환자에서 불충분한 용량 사용 또는 치료 중단은 치명적일 잠재성이 있는 고혈당과 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있다.

지속적 피하 인슐린 주입(Continuous subcutaneous insulin infusion; CSII): 펌프나 주입 세트가 고장나면 고혈당 및 케톤증이 빠르게 발생할 수 있다. 고혈당 또는 케톤증의 원인을 신속히 파악하고 이를 교정하는 것이 필요하다. 피하 주사를 이용한 임시 치료가 필요할 수도 있다.

4) 동반 질환

동반 질환, 특히 감염 및 발열성 질환은 보통 환자의 인슐린 요구량을 증가시킨다. 신장, 간의 동반 질환이나 부신, 뇌하수체 또는 갑상선에 영향을 미치는 동반 질환은 인슐린 용량 변경을 요할 수 있다.

5) 티아졸리딘디온계 약물 및 인슐린 의약품의 병용

티아졸리딘디온계 약물을 인슐린과 병용한 경우, 특히 울혈성 심부전 발생에 대한 위험 인자가 있는 환자들에서 울혈성 심부전 사례들이 보고된 바 있다. 티아졸리딘디온계 약물과 인슐린 의약품 병용 치료를 고려하는 경우 이를 유념해야 한다. 이러한 병용요법을 사용하는 경우, 울혈성심부전의 증상 및 징후, 체중 증가 및 부종에 대하여 환자를 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되면 티아졸리딘디온계 약물을 중단해야 한다.

6) 인슐린 치료 시작 및 혈당 조절 강화

혈당 조절을 강화하거나 빠르게 개선시키는 것은 일시적이고 가역적인 눈의 굴절이상, 당뇨병성 망막병증의 악화, 급성 통증성 말초 신경병증 및 말초 부종과 관련이 있었다. 하지만, 장기적인 혈당 조절은 당뇨병성 망막병증 및 신경병증의 위험을 감소시킨다.

7) 인슐린 항체

인슐린 투여로 인해 인슐린 항체가 생성될 수도 있다. 드문 경우에, 이러한 인슐린 항체의 존재가 고혈당 또는 저혈당 경향을 바로잡기 위한 인슐린 용량 조절을 필요하게 할 수 있다.

8) 제품 혼동/투약 오류 방지

이 약과 다른 인슐린 제품을 실수로 혼동하는 것을 피하기 위하여 환자들은 매 주사 전 항상 인슐린 라벨을 확인하도록 반드시 교육을 받아야 한다.

환자는 투여하기 전에 반드시 용량 단위를 눈으로 확인해야 한다. 따라서, 환자가 스스로 투여하기 위해서는 용량 눈금을 읽을 수 있어야 한다. 맹인이거나 시력이 좋지 않은 환자는 항상 시력이 좋고 인슐린 투여에 대한 교육을 받은 다른 사람의 도움을 받도록 반드시 주지시켜야 한다.

9) 시간대가 다른 곳으로 여행하는 경우

환자는 시간대가 다른 곳으로 여행하기 전에 의사의 조언을 구해야 한다.

10) 첨가제

이 약에는 1회 투여량 당 1mmol(23 mg) 미만의 나트륨이 함유되어 있어, 본질적으로 나트륨-미함유 제품이다.

5. 상호작용

많은 의약품들이 포도당 대사와 상호작용하는 것으로 알려져 있다.

1) 다음 약물들은 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다.

경구용 항당뇨병 약물, 모노아민 산화효소 저해제(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs), 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 저해제, 살리실레이트, 동화 스테로이드, 설폰아미드계 약물 및 GLP-1 수용체 효능제

2) 다음 약물들은 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있다.

경구용 피임약, 티아지드계 약물, 글루코코르티코이드, 갑상선 호르몬제, 교감신경흥분제, 성장 호르몬 및 다나졸

3) 베타-차단제는 저혈당 증상을 은폐할 수 있다.

4) 옥트레오티드/란레오티드는 인슐린 요구량을 증가 또는 감소시킬 수 있다.

5) 알코올은 인슐린의 혈당 강하 작용을 강화 또는 감소시킬 수 있다.

6. 임부, 수유부 및 수태능에 대한 투여

1) 임신

이 약은 임신 중에 사용할 수 있다.

인슐린아스파트를 이용하여 수행된 두 개의 무작위 배정, 대조 임상 시험(노출된 임부 322명 + 27명)에서 얻은 자료는 임신이나 태아/신생아의 건강에 대하여 가용성 사람 인슐린과 비교하여 인슐린아스파트의 유해한 작용을 나타내지 않는다.

당뇨병(제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 또는 임신성 당뇨병)이 있는 임신부에서는 임신 기간 전반에 걸쳐, 그리고 임신을 계획할 때 혈당 조절 및 모니터링을 강화하는 것이 권고된다. 인슐린 요구량은 보통 임신 1기 동안 감소하고 이후 임신 2기 및 3기 동안에는 증가한다. 분만 후, 인슐린 요구량은 보통 임신 전 수치로 빠르게 회복된다.

2) 수유

수유 중 이 약 사용에 대한 제한은 없다. 수유 중인 여성의 인슐린 치료는 아기에게 위험이 없다. 하지만, 용량 조절이 필요할 수 있다.

3) 수태능

동물 생식 시험에서 수태능에 대하여 인슐린아스파트와 사람 인슐린 간에 어떠한 차이도 밝혀지지 않았다.

7. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

저혈당으로 인해 환자의 집중력과 반응력이 떨어질 수 있다. 이는 이러한 능력이 특히 중요한 상황(예, 자동차 운전 또는 기계 조작)에서 위험이 될 수 있다.

환자에게 운전 중 저혈당증을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 이는 저혈당의 전구 증상을 인지하기 어렵거나 인지하지 못하는 경우 또는 저혈당증이 자주 나타나는 경우에 특히

중요하다. 이러한 상황에서는 운전을 하는 것이 바람직한지 고려해야 한다.

8. 과량투여 시의 처치
과량의 인슐린에 대한 특별한 정의는 없지만 환자의 요구량보다 많은 양이 투여되는 경우 저혈당이 순차적 단계를 거쳐 발생할 수 있다:

1) 경증의 저혈당 증상은 포도당 경구 투여 또는 다른 당 함유 제품으로 치료할 수 있다. 따라서, 당뇨병 환자들은 항상 포도당 함유 제품을 소지하는 것이 권고된다.
2) 환자가 스스로 처치할 수 없는 중증의 저혈당 증상은 숙련된 사람이 글루카곤(0.5～1mg)을 근육 또는 피하주사하거나 전문 의료인이 포도당을 정맥주사함으로써 치료할 수 있다. 환자가 10～15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우 포도당을 정맥투여한다. 환자가 의식을 회복하면 재발 방지를 위해 경구용 탄수화물을 투여하는 것이 권고된다.

9. 적용상의 주의

1) 용액이 무색 투명하지 않은 경우에는 이 약을 사용해서는 안 된다.
2) 이 약이 얼었던 경우에는 사용해서는 안 된다.
3) 환자는 매 주사 후 주사침을 폐기해야 한다.
4) 주사침과 프리필드펜을 다른 사람과 공유해서는 안 된다. 카트리지를 재충전해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 시야 및 손에 닿지 않는 곳에 보관하다.
2) 냉장고(2° C-8° C)에 보관한다. 얼지 않도록 한다. 냉각장치로부터 멀리 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.
3) 첫 개봉 후 또는 여분으로 휴대하는 경우, 이 약은 최대 4주 동안 보관할 수 있다. 30° C 이하에 보관한다. 냉장고(2° C-8° C)에 보관할 수 있다. 얼지 않도록 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.
4) 사용하지 않은 약이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 동결을 피하여 2～8℃ 냉장보관

사용 중: 동결을 피하여 30℃ 이하 보관, 2～8℃ 냉장보관 가능, 차광을 위해 뚜껑을 닫아 보관, 4주 이내 사용

사용기간: 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토 결과 반영(바이오심사조정과-3086(2020.02.12.))

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.02.17	-	-	-	-	-
보완요청일자	-	-	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-	-	-
최종처리일자	2020.03.13	-	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] II. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

구분 \ 제출자료	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)															
제출자료	○	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	○	○
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	○	x
면제사유	약기작용에 관한 자료, 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료는 기제출 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

[심사자 종합의견]

- 동일성분의 인슐린아스파트 제제인 노보래피드와 비교시험을 실시한 임상시험(NN1218-4101)에 근거하여 소아 및 청소년 1형 당뇨환자를 효능효과 및 용량용법에 허가사항에 반영하기 위해 제출되었으며 1세 이상 소아에서 사용이 허가된 노보래피드에 비해 소아에서 피아스프 식사시 투여가 혈당조절에 우수하므로 소아반영이 타당하나, 2세 미만은 투여경험이 없으므로, 2세 이상 소아로 수정 필요
- 임상시험 결과, 0~<6세, 6~<12세, 12~18세 모두 식사전 노보래피드 대비 HbA1c 개선 경향. 식사 후 비열등 경향을 보였음. 다만, 2세 미만은 투여 경험이 없음.
- 안전성관련 피아스프와 노보래피드®/노보로그®에 대한 전체 안전성 프로필은 비슷했으며, 기존 임상시험에서 발견된 예측가능한 것이었음.

- 미국 허가사항 반영자료 제출 : pediatrics 추가

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전

: Faster-acting insulin aspart (또는 Fast-acting insulin aspart, 이하 faster aspart)는 동일 주성분을 가진 노보래피드와 비교하여 인슐린아스파트의 조기 흡수가 증가되도록 하여 현재 시판되는 속효성 인슐린 유사체 제품들과 비교하여 더 빠른 작용을 얻기 위한 목적으로 개발

- Faster aspart(피아스프)는 식사와 관련한 생리학적 인슐린 분비 패턴을 현재 이용 가능한 치료제들보다 더 잘 모방하여 현재 시판되는 속효성 인슐린 제품들과 비교하여 더 엄격한 식후 혈당 조절, 낮은 저혈당 위험성, 투여의 유연성 증가, 그리고 혈당 범위 내에서의 더 긴 시간(펌프에 넣어 사용)을 달성하는 것을 목적으로 함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 시판 중인 노보래피드 같은 속효성 인슐린 유도체는 재조합 사람 인슐린보다 더 빨리 흡수되는 특성이 있으나, 아직까지 정상적인 생리학적 상황에서 식사와 관련하여 인슐린이 분비되는 속도를 재현할 수 없었고 따라서 식후 혈당이 급격하게 상승하는 것을 막지 못하고 식후 혈당 변동폭을 조절하지 못함.
- 초기 인슐린 작용 발현 시간을 더 빠르게 하여 생리학적 식사 인슐린 반응을 좀 더 가깝게 재현하는 식사 인슐린을 개발하기 위하여 피아스프 개발하였음. 이러한 초속효성 인슐린은 식후 혈당 조절을 개선할 수 있고, 이에 따라 전체적인 혈당 조절을 개선할 것이며, 식전에 투여하는 것이 적합하지 않거나 가능하지 않은 상황들에서 식후 투여가 가능하도록 할 것임.

  인슐린 주입 후 혈당 강하 효과가 나타나기까지의 지연 시간이 감소되면 인슐린 요구량에 따른 볼루스 및 기저 인슐린 주입 속도를 더 잘 조절할 수 있게 되므로, 초기 인슐린 작용 발현이 더 빠른 인슐린은 체외용 펌프를 이용한 CSII 사용에도 적합할 것임.
- 초속효성 아스파트는 기저 인슐린 (± 경구 항당뇨병 약물 (OAD))과 병용하는 기저-식전 (basal-bolus) 요법, 그리고 외부 펌프에 의한 지속적인 피하 인슐린 주입 (CSII) 둘 모두에 대해 사용되는 것을 목적으로 함.
- 피아스프는 기허가된 당뇨병 치료제 노보래피드(인슐린 아스파트)와 비교시 2가지 첨가제 [니코틴아미드 (일명 니아신아미드 또는 비타민 B3) 및 L-아르기닌 염산염 (아미노산)]가 추가로 함유한 제품으로 기허가된 성분인 인슐린 아스파트에 흡수를 돕기 위한 부형제로서 니코틴산아미드 (B3), 초속효성 아스파트 제형의 안정화를 위해 L-아르기닌 염산염 추가
- 피아스프의 부형제

- 니코틴 아미드

: 초속효성 아스파트 제형에는 20.76 mg/mL (약 2.1% w/v) 의 니코틴아미드가 존재함.

이는 200 U/day를 투여 받는 고도의 인슐린-저항성 환자에서 약 41.6 mg/person/day (약 0.5 mg/kg/day)의 최대 총 니코틴아미드 용량과 동등함.

- L- 아르기닌

: 이 제형에는 3.48 mg/mL의 L-아르기닌이 L-아르기닌, HCl (약 0.35% w/v)로 존재하며, 이는 200 U/day를 투여 받는 고도의 인슐린-저항성 환자에서 약 6.96 mg/day (약 0.1 mg/kg/day)의 최대 총 L-아르기닌 용량과 동등함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병

- 만성적인 고혈당은 당뇨병으로 정의되며, 혈당 조절은 당뇨병 관리에 필수적임. 장기적인혈당 조절 개선은 제 1 형(T1DM) 또는 제 2 형 당뇨병(T2DM) 환자들에서 합병증의 발생률과 진행을 감소시키는 것으로 입증됨.

공복 혈당과 식후에 발생하는 혈당 변동폭(glycaemic excursions) 모두가 전체적인 혈당 부담(glycaemic burden)에 기여하며, 당뇨병의 미세혈관 및 대혈관 합병증에 대한 주요 원인임. 2011년 국제 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation; IDF)의 당뇨병에서의 식후 혈당 관리에 대한 지침 2 에 따르면, 식후 고혈당은 미세혈관 및 대혈관 합병증 위험 증가와 관련이 있으며, 따라서 당뇨병 치료 용법의 일부로서 다루어져야 함.

- 식후 혈당 변동폭 조절은 당화 혈색소(glycosylated haemoglobin; HbA1c) 수치를 낮추는 데에 크게 기여. HbA1c 가 감소함에 따라, HbA1c 수치 조절에 대한 식후 혈당 조절의 상대적인 기여도도 증가함. 따라서, 권장되는 HbA1c 목표(<7%)를 달성하기 위해서는 공복 고혈당 외에 식후 고혈당을 해결하는 것이 중요하며, 식후 혈당 변동폭 관리가 당뇨병 환자들에서 혈당 조절을 최적화하기 위한 본질적인 치료 목표로 인식되었음.
- 식후 혈당 조절을 표적으로 하는 다양한 약물 요법이 고려될 수 있으며, 여기에는 인크레틴(incretin)-기반 요법 및 SGLT-2 와 같은 다수의 신약이 포함됨. 아직까지 T1DM 환자 및 다수의 T2DM 환자들의 경우, 식전에 투여하는 초속효성(rapid-acting) 인슐린이 식후혈당 및 전체적인 혈당을 조절하는 유일한(또는 가장 적절한) 수단임.

- 인슐린

  식사 인슐린(즉, 단시간형 인슐린 및 초속효성 인슐린 유사체)을 비롯한 인슐린은 당뇨병에 대하여 이용 가능한 모든 치료요법 중 가장 강력하나, 인슐린은 상당히 개별화될 필요가 있기 때문에 임상 진료에서 적절히 사용하기 위한 치료 선택이 되기에는 좀 더 어려운 치료법 중 하나이기도 함; 인슐린 요구량은 식사량과 식단 구성에 따라 식사 때마다, 그리고 예를 들면 신체 활동 정도에 따라 날마다 자주 바뀐다. 속효성/가용성 사람 인슐린보다 좀 더 빠르게 흡수되는 초속효성 인슐린 유사체의 개발에서 많은 진전이 이루어졌음에도 불구하고, 현재 이용 가능한 식사 인슐린으로는 식후에 혈당이 급속하게 상승하는 것을 완전하게 조절할 수 없음. 따라서 식후 혈당 농도를 신속하게 낮춰 식후 혈당(postprandial glucose; PPG) 조절을 개선하는 작용 발현 시간이 더 빠른 인슐린 제품으로 식사 인슐린을 필요로 하는 다수의 사람들이 혜택을 받을 것임.
- 많은 당뇨병 환자들이 인슐린에 의해 유발되는 저혈당을 두려워하고 있으며 인슐린이 이미 식전에 주사되었기 때문에 실제로 식사를 하는 시점이 지연되거나 식사량이나 식단 구성이 예상치 못하게 변경되는 경우 저혈당이 유발될 수 있으므로, 환자들은 본인이 무엇을 얼마만큼 먹었는지를 정확히 알기 위해서는 주사하기 전에 식사를 끝낼 때까지 기다려야 할 수도 있음. 더 빠르게 흡수되는 인슐린은 식사 시작 시에, 그리고 필요한 경우 전체적인 혈당 조절을 훼손하지 않고 식후에 투여할 수 있기 때문에 더 편리하고 당뇨병 환자들의 저혈당에 관한 우려가 더 적음.
- 중요한 것은, s.c. 인슐린 주입 시점과 혈당-강하 효과가 나타나는 시점 사이의 지연 시간(lag-time)이 감소되어 개별적인 필요에 따라 볼루스와 기저 인슐린 투여 속도를 더 잘 조절할 수 있고, 이에 따라 혈당 조절이 개선될 수 있기 때문에, 더 빠른 혈당-강하 효과를 나타내는 식사 인슐린이 체외용 펌프를 이용하는 지속적 피하 인슐린 주입(continuous subcutaneous insulin infusion; CSII)법으로 치료 받고 있는 환자들에게 특히 더 유익할 수 있다는 것임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

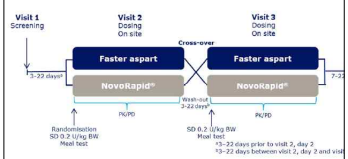
- 자료제출 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 1상 1편 및 3b상 1편 제출

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

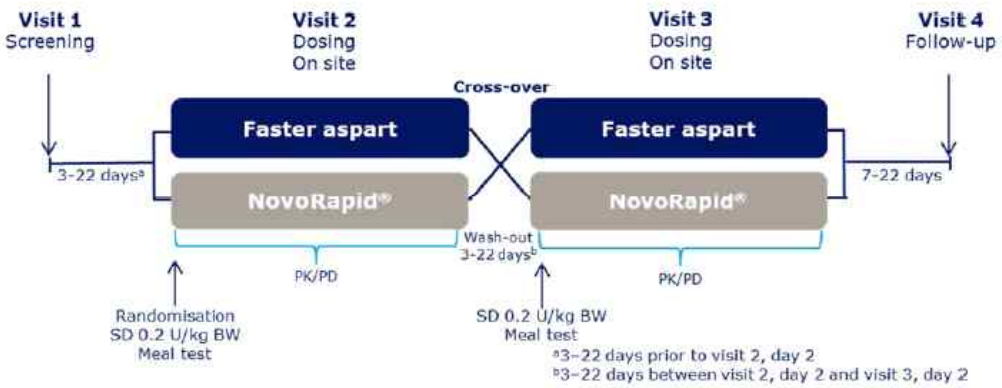
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년, 성인 간에 속효성 인슐린 아스파트의 약동학적 특성을 비교하는 시험				
1상	T1DM (12개월이상) N=12(소아) N=16(청소년) N=15(성인) 인슐린 아스파트(노보래피드) 초속효성 인슐린(피아스프)	 0.2U/kg 단회 피하투여 교차투여	표준 식이 후 12시간 동안의 혈정 인슐린 아스파트 농도, 혈당측정	소아 vs. 성인, 청소년 vs. 성인 • 총 인슐린 노출을 평가하는 1차 평가변수 AUCIAsp,0-12h에 대해 피아스프는 성인에 비해 소아는 29%, 청소년은 13% 적었으며 그 차이는 통계적으로 유의한 차이였음. Cmax는 연령군간 유사했음 노보래피드도 유사한 패턴 관찰 → 피아스프는 성인에 비해 소아 및 청소년의 총 노출은 적고, Cmax는 유사함 • 피아스프에서 혈당 저하 효과는 평균 혈당변화, meal test 1시간째, 2시간째 평균 혈당 수준 비교한 결과, 소아 vs. 성인, 청소년 vs. 성인간 유사하였음. 노보래피드도 유사 패턴 • 6시간째에서는 소아에서 meal test 동안 피아스프가 노보래피드보다 더 큰 혈당저하효과를 보였고 청소년에서는 피아스프의 더 큰 혈당저해효과 입증하지는 못했음. 성인에서는 혈당 저하 효과가 노보래피드보다

				큰 경향을 보였음. → meal test 동안에 혈당 저하 효과는 두 제제 차이가 연령군별로 통계적으로 유의하게 차이가 나지는 않았음 • 두 제제의 내약성은 양호, 새롭게 확인된 안전성 이슈는 없었음.
제 1형 당뇨병이 있는 소아와 청소년에서 인슐린 데글루덱과 병용했을 때, 노보래피드®와 비교하여 초속효성 인슐린 아스파트의 유효성 및 안전성(onset7)				
3b상 (4101)	T1DM(12개월 이상지속) 2~18세 - 피아스프 식사 시 투여(260명) - 피아스프 식후 투여(259명) - 노보래피드 식사시 투여(258)	*인슐린 데글루덱/인슐린 초속효성 인슐린 인슐린 데글루덱/노보래피드 -26주간 매일 3회 투여	1차 목적: 비열등성 방법을 이용하여, 제1형 당뇨병이 있는 소아와 청소년에서 인슐린 데글루덱과 병용한 경우에 대해 혈당 조절 측면에서 식사 시 초속효성 인슐린 아스파트 투여의 효과를 식사 시 노보래피드®와 비교함으로써 확인한다 1차 평가변수: 치료 26주 후 베이스라인으로부터 HbA1c변화(%),	어린이, 청소년 〈유효성〉 • 식사 시 또는 식후에 투여한 초속효성 아스파트는 모두 베이스라인으로부터 26주까지의 HbA1c 변화와 관련하여 식사 시 노보래피드®/노보로그®에 비열등한 것으로 확인되었으므로, 두 투여 모두 유효한 것으로 확인되었다. • 베이스라인으로부터 26주까지의 HbA1c 변화에 대해 식사 시 노보래피드®/노보로그® 대비 식사 시 초속효성 아스파트의 우월성 역시 확인됨 • 26주간의 투여 후에 식사 시 노보래피드®/노보로그®와 비교하여 식사 시 초속효성 아스파트에 유리하게 3회의 식사 모두(SMPG)에 대해 평균 1시간 PPG 증가량의 통계적으로 유의한 차이가 입증되었다. 식후 초속효성 아스파트의 경우, 이러한 비교는 식사 시 노보래피드®/노보로그®에 유리하게 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 〈안전성〉 • 중증이거나 BG로 확인된 저혈당 에피소드의 전체 발생률에 대해 식사 시 초속효성 아스파트와 노보래피드®/노보로그® 간에 또는 식후 초속효성 아스파트와 노보래피드®/노보로그® 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 중증이거나 BG로 확인된 야간 저혈당 에피소드의 발생률에 대해 식사 시 초속효성 아스파트와 노보래피드®/노보로그® 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다; 식후 초속효성 아스파트의 경우, 발생률이 식사 시 노보래피드®/노보로그®와 비교하여 통계적으로 유의하게 더 높았다. 중증 저혈당 에피소드의 수는 3가지 투여군 모두에서 적었다.

				- 초속효성 아스파트와 노보래피드®/노보로그®에 대한 전체 안전성 프로필은 비슷했으며, 인슐린 아스파트에 대해 예상됨

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="4">제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년, 성인 간에 속효성 인슐린 아스파트의 약동학적 특성을 비교하는 시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="2">약동학 시험(1상)</td><td>Study code.</td><td>NN1218-4371</td></tr>
<tr><td>자료의 적합성</td><td colspan="4">☐ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td>기관명</td><td>독일 1개 기관
Kinder- und Jugendkrankenhaus, AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und, Jugendliche, Janusz-Korczak- Allee 12, D-30173 Hannover, Germany.</td><td>연구책임자</td><td>Dr. Thomas Danne</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>시험기간</td><td>2018.1.8 ~ 2018.7.5</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">1) 1차 목적: 제1형 당뇨병이 있는 소아(6-11세), 청소년(12-17세), 성인(18-64세) 시험대상자 간에 초속효성 아스파트의 총 노출을 비교함
2) 2차 목적:
• 상이한 3가지 연령군 간에 초속효성 아스파트의 최대 농도를 비교함
• 상이한 3가지 연령군 간에 초속효성 아스파트와 노보래피드®의 약동학 및 약력학적 특성을 비교함
• 연령이 초속효성 아스파트의 약동학 및 약력학적 특성에 미치는 영향과 연령이 노보래피드®의 약동학 및 약력학적 특성에 미치는 영향을 비교함
• 제1형 당뇨병이 있는 소아와 청소년에서 초속효성 아스파트의 초기 약동학 및 약력학적 특성을 노보래피드®와 비교함.
• 제1형 당뇨병이 있는 소아, 청소년, 성인 시험대상자에서 초속효성 아스파트의 안전성 및 내약성을 평가함</td></tr>
<tr><td>대상질환 및 환자수</td><td colspan="4">
<table>
<tr><th></th><th>Children
N (%)</th><th>Adolescents
N (%)</th><th>Adults
N (%)</th><th>Total
N (%)</th></tr>
<tr><td>Screened</td><td>14</td><td>20</td><td>21</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Screening failures</td><td>1</td><td>4</td><td>4</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Randomised</td><td>13 (100.0)</td><td>16 (100.0)</td><td>17 (100.0)</td><td>46 (100.0)</td></tr>
<tr><td>Exposed</td><td>12 (92.3)</td><td>16 (100.0)</td><td>15 (88.2)</td><td>43 (93.5)</td></tr>
<tr><td>Faster aspart</td><td>12 (92.3)</td><td>16 (100.0)</td><td>15 (88.2)</td><td>43 (93.5)</td></tr>
<tr><td>NovoRapid</td><td>12 (92.3)</td><td>16 (100.0)</td><td>15 (88.2)</td><td>43 (93.5)</td></tr>
<tr><td>Randomised in error</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2.2)</td></tr>
<tr><td>Withdrawn after randomisation</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>2 (11.8)</td><td>3 (6.5)</td></tr>
<tr><td>Adverse event</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Protocol deviation</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2.2)</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Pregnancy</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Withdrawal by subject</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>1 (2.2)</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>1 (2.2)</td></tr>
<tr><td>Completed trial</td><td>12 (92.3)</td><td>16 (100.0)</td><td>15 (88.2)</td><td>43 (93.5)</td></tr>
<tr><td>Safety analysis set#</td><td>12 (92.3)</td><td>16 (100.0)</td><td>15 (88.2)</td><td>43 (93.5)</td></tr>
<tr><td>Full analysis set#</td><td>12 (92.3)</td><td>16 (100.0)</td><td>15 (88.2)</td><td>43 (93.5)</td></tr>
</table>
1) 대상질환: 제1형 당뇨로 진단된지 12개월 이상인 당뇨병 환자(6~64세)
2) 환자수: 치료에 노출된 시험대상자의 수가 아래 표에 제시되어 있음</td></tr>
<tr><td rowspan="7">시험약물</td><td rowspan="3">대상약물</td><td>제품명(제형)</td><td colspan="3">Fiasp</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">1ml중 인슐린아스파트 100단위</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">식사 시작 전 2분 이내 또는 식사 시작 후 20분 이내 피하투여</td></tr>
<tr><td rowspan="4">대조약물</td><td>제품명(제형)</td><td colspan="3">NovoRapid</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">1ml중 인슐린아스파트 100단위</td></tr>
<tr><td>효능효과</td><td colspan="3">인슐린 요법을 필요로 하는 당뇨병</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">식사직전 또는 식사직후 피하투여</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험내용</td><td>시험방법</td><td colspan="3">단일기관, 1:1 무작위, cross over</td></tr>
<tr><td>투여방법
(투여경로)
투여기간</td><td colspan="3">・2회의 별도 투여방문에서 초속효성 아스파트(피아스프) 또는 노보래피드의 단회용량을 순서대로 투여받았다. 총 시험기간은 환자당 17~68일</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

	선정기준	 • 시험대상자 동의에 서명하는 시점에, 6-64세(경계치 포함)인 남성 또는 여성 • 스크리닝일로부터 ≥ 12 개월 전에 제 1형 당뇨병을 진단 받은 경우 • 체질량 지수가 소아 및 청소년(남성 및 여성)에서BMI 백분위수로 3-97번째 (Kromeyer-Hauschild 도표에 의거)에 해당하고 성인에서 ≤ 28.0 kg/m2인 경우 iv. 나트륨/포도당 공동-수송체-2 억제제 v. 경구용 복합제 (허가된 개별 OADs 로 구성됨)
	기타	제외기준: • 혈액 또는 혈장을 지난 1개월 내에 헌혈했거나 스크리닝 전 3개월 이내에 > 500 mL 헌혈한 시험대상자 • 흡연자(하루에 1개피 이상의 담배, 시가 또는 파이프 담배를 흡연하는 시험대상자로 정의) • 입원 기간 동안 흡연 및 니코틴 대체 제품 이용을 삼갈 능력이나 의향이 없는 경우 투여일의 주요 제외 기준 • 공복 상태가 아닌 경우. 즉, 투여 전날 저녁 22:00 이후에 음식 또는 물 외의 음료를 섭취한 경우 • 투여 전 48시간 내에 음주를 한 경우 • 투여 전 48시간 내에 커피, 차, 초콜릿 또는 콜라 같은 음료와 메틸잔틴(카페인, 테오필린 또는 테오브로민)을 함유한 에너지 음료를 섭취한 경우 • 시험자가 판단하기에 시험 결과에 지장을 주는 투여 전 48시간 이내의 신체 활동 • 시험자가 판단하기에 시험 결과를 교란시킬 수 있거나 임상시험용 의약품을 투여함으로써 시험대상자에게 허용 불가능한 위해성이 가해질 수 있는 모든 의학적 상태의 존재 • 시험자가 판단하기에 임상적으로 유의한 급성 위장 증상(예, 오심, 구토, 속쓰림 또는 설사)의 존재 • 전신(경구, 정맥 내 또는 흡입) 코르티코스테로이드, 모노아민 산화효소(MAO) 억제제, 프로스타글란딘 차단제, 비선택적 전신 베타 차단제, 성장 호르몬 및 포도당 대사에 지장을 줄 수 있는 기타 약물을 이용하는 경우. 뿐만 아니라, 지난 3개월 동안 안정적으로 이용된 경우를 제외하고 갑상선 호르몬은 허용되지 않는다. • 투여 전 7일 이내와 투여 당일에 비스테로이드성 소염제(NSAID)를 이용한 경우, 투여 전 2주 내에 생약 제제 및 일상적으로 이용하지 않던 비타민을 이용한 경우, 투여 전 48시간 내에 일상적으로 이용하던 비타민을 이용한 경우. 투여 당일과 투여 후 4시간까지 파라세타몰을 이용한 경우. • 투여 전 72시간 내의 인슐린 데글루덱 주사. • 투여 전 48시간 내의 인슐린 데테미르 및/또는 인슐린 글라진 주사. • 투여 전 22시간 내의 Neutral Protamine Hagedorn(NPH) 인슐린 또는 기타 중간형 인슐린 제품 주사. • 투여 전 12시간 내의 인슐린 아스파트(노보래피드®) 주사. • 투여 전 24시간 내의 저혈당증(혈중 포도당 ≤ 3.5 mmol/L (≤ 63 mg/dL) 또는 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (≤ 70 mg/dL)) • 첫 투여 방문(방문 2)과 비교하여 이후 어느 투여 방문에서든 >5%의 체중 변화가 있는 경우.
평가 변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	1) 약동학 일차평가변수 • AUCIAsp,0-12h, 0-12시간의 혈청 인슐린 아스파트 농도-시간 곡선하면적 이차평가변수 • AUCIAsp,0-15min, 0-15분의 혈청 인슐린 아스파트 농도-시간 곡선하면적 • AUCIAsp,0-30min, 0-30분의 혈청 인슐린 아스파트 농도-시간 곡선하면적 • AUCIAsp,0-1h, 0-1시간의 혈청 인슐린 아스파트 농도-시간 곡선하면적 • AUCIAsp,0-1½h, 0-1½ 시간의 혈청 인슐린 아스파트 농도-시간 곡선하면적 • AUCIAsp,0-2h, 0-2시간의 혈청 인슐린 아스파트 농도-시간 곡선하면적

		• Cmax,IAsp, 혈청 인슐린 아스파트의 최대 관찰 농도 • tmax,IAsp, 혈청 인슐린 아스파트의 최대 관찰 농도까지 걸린 시간 • 출현 개시IAsp, 임상시험용 의약품의 투여 시점부터 혈청 인슐린 아스파트 농도 ≥ LLOQ의 첫 시점까지 걸린 시간 • 노출 기간IAsp, 임상시험용 의약품의 첫 투여 시점부터 혈청 인슐린 아스파트 농도가 곡선의 말단 부분에서 LLOQ와 동등한 첫 시점까지 걸린 시간 • 50% Cmax, IAsp까지 걸린 시간, 인슐린 아스파트 농도가 Cmax,IAsp의 50%와 동일한 첫 시점 • 마지막 50% Cmax, IAsp까지 걸린 시간, 인슐린 아스파트 농도가 Cmax,IAsp의 50%와 동등한 마지막 시점 약력학 평가변수 이차 약력학 목적을 다루기 위해 다음의 보조 이차 평가변수를 이용한다: • ⊿PGav,0-1h, 투여 후 0-1시간에 혈장 포도당 농도의 평균 변화 • ⊿PGav,0-2h, 투여 후 0-2시간에 혈장 포도당 농도의 평균 변화 • ⊿PGav,0-6h, 투여 후 0-6시간에 혈장 포도당 농도의 평균 변화 • ⊿PG1h, 투여 후 1시간에 혈장 포도당 농도의 베이스라인 대비 변화 • ⊿PG2h, 투여 후 2시간에 혈장 포도당 농도의 베이스라인 대비 변화 • PG1h, 투여 후 1시간의 혈장 포도당 농도 • PG2h, 투여 후 2시간의 혈장 포도당 농도 • ⊿PGmax, 투여 후 혈장 포도당의 최대 변동(0-6시간) • PGmax, 투여 후 최대 혈장 포도당 농도(0-6시간) • tPGmax, 투여 후 최대 혈장 포도당 농도까지 걸린 시간(0-6시간) • PGmin, 투여 후 최저 혈장 포도당 농도(0-6시간) 안전성 평가변수: 이상반응의 수, 저혈당 에피소드의 수
결과 (도표 화자료 등)	인구학적 정보 약동학 약력학 유효성 안전성 기타	1. 인구학적 정보 평균 연령은 소아군에서 10.0세(연령 범위 7-11세), 청소년군에서 14.9세(연령 범위 12-17세), 성인군에서 19.세(연령 범위 18-23세)였음 소아군의 시험대상자 12명 중에서, 11명은 사춘기 상태에 대해 평가를 받았고 1명은 검사 받기를 거부하였음 이 중 7명의 소아가 사춘기 이전 상태인 것으로 평가되었다(Tanner 1단계). 시험에서 4명의 소아와 모든 청소년이 사춘기에 해당하였음(Tanner 2단계 이상). 베이스라인 평균 체중은 성인(74.8 kg)과 비교하여 소아(41.5 kg) 및 청소년(62.8 kg)에서 더 낮았음. 베이스라인 평균 항체 수준은 성인(18.9 %B/T)과 비교하여 소아(30.3 %B/T) 및 청소년(36.0 %B/T)에서 더 높았다. 당뇨병의 평균 지속기간은 소아, 청소년, 성인 연령군에서 각각 4.9, 8.0, 11.4년으로, 성인군의 평균 연령이 낮음을 반영하였음. 2. 유효성 결과 1) 1차 유효성 분석: 총 및 최대 인슐린 노출: • 유리 인슐린 아스파트 측정에 근거한 총 노출(AUCIAsp,free,0-12h, 일차 평가변수)은 성인과 비교하여 소아에서 29% 더 낮았고 청소년에서 13% 더 낮았음 • 최대 농도(Cmax)는 성인과 비교하여 소아에서 12% 낮았고 청소년에서 13% 낮았다. 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았음 노보래피드®의 경우, 유리 인슐린 아스파트에 대한 연령군 비교는 초속효성 아스파트에 대해 나타난 것과 비슷한 결과 양상을 나타내었음 이는 연령군과 치료의 상호작용에 대한 검정을 통해 뒷받침되며, 이로써 연령군 효과는 평가된 PK 평가변수에서 치료 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타남 2) 2차 유효성 분석: 약동학 결론, 총 인슐린 아스파트 측정(IAsptotal)에 근거한 연령군 비교 총 및 최대 노출: • 총 인슐린 아스파트 측정에 근거한 총 노출(AUCIAsp,total,0-12h, 일차 평가변수)은 소아와 성인에서 비슷했고 청소년과 성인에서 비슷했음 • 초속효성 아스파트에 대해 관찰된 총 인슐린 아스파트의 최대 농도(Cmax)는 성인과 비교하여 소아에서 그리고 성인과 비교하여 청소년에서 통계적으로 유의한 차이가 없음. 이러한 차이는 통계적으로 유의하

		지 않음. 노보래피드®의 경우, 총 인슐린 아스파트에 대한 연령군 비교는 초속효성 아스파트에 대해 나타난 것과 비슷한 결과 양상을 나타내었다. 이는 연령군과 치료의 상호작용에 대한 검정을 통해 뒷받침되며, 이로써 연령군 효과는 평가된 PK 평가변수에서 치료 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타남 3) 안전성 분석: 이상사례 • 12명의 시험대상자에서 총 13건의 TEAE가 보고되었다: 소아에서 5건(초속효성 아스파트 투여 후 3건 및 노보래피드® 투여 후 2건), 청소년에서 6건(초속효성 아스파트 투여 후 5건 및 노보래피드® 투여 후 1건), 성인에서 2건(초속효성 아스파트 투여 후 1건 및 노보래피드® 투여 후 1건). • 보고된 TEAE의 건수가 가장 많았던 SOC는 감염(infection 및 infestation)이었다(5건의 TEAE). 2가지 선호용어가 1회를 초과하여 보고됨; 주사 부위 반응 2건과 상기도 감염 2건. • 모든 TEAE는 경증 또는 중등증의 중증도였음 • 2건의 TEAE는 시험자에 의해 임상시험용 의약품과 관련 있을 가능성이 높거나 가능성이 있는 것으로 평가됨. 이 2건은 모두 주사 부위 반응이었음(소아에서 노보래피드® 투여 후에 발생한 1건은 관련 가능성이 높았고 청소년에서 초속효성 아스파트 투여 후에 발생한 1건은 관련 가능성이 있었음). • AE로 인한 사망, SAE 또는 중도탈락은 없었음 • 임상 실험실 평가, 활력징후 또는 신체검사에서 임상적으로 유의한 결과는 없었음 • 14명의 시험대상자에서 투여 후 발생한 25건의 저혈당 에피소드(문서화된 증상성 12건과 무증상성 11건)가 보고되었다: 소아에서 8건(초속효성 아스파트 투여 후 3건 및 노보래피드® 투여 후 5건), 청소년에서 1건(노보래피드® 투여 후), 성인에서 16건(초속효성 아스파트 투여 후 6건 및 노보래피드® 투여 후 10건). 대다수의 에피소드는 임상시험용 의약품을 투여한지 2시간 이후에 발생함 • 저혈당 에피소드 중에 중증인 것은 없었음
결론		연령군 비교 - PK 및 PD • 유리 인슐린 아스파트 농도로 측정한 초속효성 아스파트의 경우, 성인과 비교하여 소아 및 청소년에서 총 노출이 더 낮았고 관찰된 최대 농도가 더 낮은 경향이 있었음 • 총 인슐린 아스파트 농도로 측정한 초속효성 아스파트의 경우, 베이스라인 항체 수준을 보정했을 때에는 성인과 비교하여 소아 및 청소년에서 총 노출이 비슷하였고 관찰된 최대 농도는 성인과 비교하여 소아에서 더 높고 청소년에서 비슷한 경향이 있음 • 초속효성 아스파트의 경우, 1시간 혈당 강하 효과는 소아, 청소년, 성인에 대해 동일한 범위 내에 속하였음 • 연령군 차이는 초속효성 아스파트와 노보래피드®에서 비슷하였음 치료 비교 - PK 및 PD • 전반적으로, 초속효성 아스파트는 모든 연령군 전반에서 노보래피드®와 비교하여 비슷한 총 노출 및 최대 관찰 농도를 유지하면서도 노출의 발현이 더 빠르고 초기 인슐린 노출이 더 컸음 • 모든 연령군에서 1시간 혈당 강하 효과는 노보래피드®와 비교하여 초속효성 아스파트에 대해 더 컸으나 소아에서는 이것이 통계적으로 유의하지 않았음 • 안전성이 시험에서 초속효성 아스파트와 노보래피드®는 내약성이 우수하였고 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 총 인슐린 노출을 평가하는 1차 평가변수 AUCIAsp,0-12h에 대해 피아스프는 성인에 비해 소아는 29%, 청소년은 13% 적었으나 체중대비 약물을 투여했기 때문이며 기존 만 1세이상 소아에서 사용법이 허가된, 대조약인 노보래피드에서도 유사한 패턴을 보였으며, 주사 후 10~20분에 작용발현이 일어나는 노보래피드보다 더 생체 인슐린의 작용과 비슷하게 식전 혹은 식사 후 빠른 혈당조절을 청소년 및 소아에게 제공할 수 있을 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2017.9.29.
- 유럽 2017.1.9.(소아사항 반영, 2019.10.31.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가제출로 갈음