안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 4월 25일

담당자	연구관	과 장
백대현	오일웅	박윤주

① 회 사 명	노보노디스크제약(주)	② 문서번호	20150217014
③ 제 품 명	레버미어플렉스펜주100단위/밀리리터	④ 구분	의약품, 전문, 039(당뇨병용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	전과 동일		
⑥ 성 상	전과 동일		
⑦ 신청효능·효과	만 1세 이상의 소아와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료		
⑧ 신청용법·용량	생략		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과동일		
⑩ 기원 및 개발경위	만 1세 이상 소아 및 청소년 환자 대상 적응증 추가		
⑪ 약리작용기전	전과 동일		
⑫ 국내외 사용현황	국내 품목허가(2006.3.16)		
⑬ 관련조항	생물학적제제등의 품목허가심사규정(식약처 고시 제2015-14호, 2015.7.1)		
⑭ 검토결과	적합		

<참고사항>

붙임 1. 시정사항

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

(붙임 1.) 시정사항

효능효과

만 1세 이상의 소아와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료

용법용량

사람 인슐린의 효능(potency)은 국제단위로 표현되지만, 이 약을 포함한 인슐린 유도체의 효능은 단위로 표현된다. 이 약 1 단위는 사람 인슐린 1 국제단위에 해당한다.

이 약은 기저인슐린으로서 단독으로 사용되거나 볼루스 인슐린과 병용하여 사용될 수 있다. 또한, 경구 항당뇨병 약제 및/또는 GLP-1 수용체 효능제와 병용하여 사용될 수 있다.

이 약을 경구용 혈당강하제와 병용하는 경우 또는 GLP-1 수용체 효능제에 추가하는 경우, 0.1-0.2 단위/kg 또는 성인에서 10단위를 시작용량으로, 1일 1회 투여하는 것이 권장된다. 이 약의 투여용량은 환자 개개인에 따라 조절해야 한다.
GLP-1 수용체 효능제를 이 약에 추가하는 경우, 저혈당 위험을 최소화하기 위해 이 약의 용량을 20 퍼센트 감량하는 것이 권장되고 이어서 개별 용량 조절이 이루어져야 한다.

개별 용량 조절을 위해, 성인에 대해 다음의 2 가지 용량조절 가이드라인이 사용될 수 있다.
■성인 제1형 및 제2형 당뇨 환자 용량조절 가이드라인

조식 전 평균 SMPG*	레버미어 용량 조절
> 10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 단위
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 단위
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 단위
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 단위
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 단위
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	용량변경 없음(목표치)
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 단위
< 3.1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4 단위

*자가 혈당 모니터링 (Self Monitored Plasma Glucose)

■성인 제2형 당뇨 환자 간단 자가 용량조절 가이드라인

조식 전 평균 SMPG*	레버미어 용량 조절
> 6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 단위
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	용량변경 없음(목표치)
< 4.4 mmol/l (< 80 mg/dl)	-3 단위

*자가 혈당 모니터링 (Self Monitored Plasma Glucose)

이 약이 기저-볼루스 인슐린 요법에 사용될 경우, 환자의 인슐린 요구도에 따라 1일 1회 또는 2회 투여한다. 이 약의 투여 용량은 환자 개개인에 따라 조절해야 한다.
환자의 신체 활동 증가, 일상식(日常食)의 변경 또는 동반 질환이 있는 경우, 용량 조절이 필요할 수 있다.
혈당 조절을 개선하기 위해 용량을 조절할 때, 환자가 저혈당의 징후를 인지하도록 해야 한다.

다른 인슐린 제품으로부터의 전환
중간형(intermediate) 또는 장시간형(long acting) 인슐린 제품으로 부터 이 약으로 전환하는 경우 투여 용량의 조정 및 투여 시간의 변경이 필요할 수 있다.
전환 중 그리고 전환 후 초기 수 주 동안 면밀한 혈당 모니터링이 권장된다.
병용 항 당뇨병 치료는 조정이 요구될 수 있다(경구용 혈당 강하제 또는 병용 속효성 인슐린 제제의 용량 및/또는 투여시간).

고령자(만 65세 이상) : 이 약은 고령자에게 투여할 수 있다. 고령자에게 있어서 혈당 모니터링이 강화되어야 하고 치료 시 개인별 용량 조절이 이루어져야 한다.

신기능 및 간기능 장애환자 : 신기능 또는 간기능 장애는 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있다. 신기능 또는 간기능 장애환자에게 있어서 혈당모니터링이 강화되어야 하고 치료 시 개인별 용량조절이 이루어 져야 한다.

소아 : 이 약은 만 1세 이상의 소아 및 청소년에서 사용될 수 있다. 기저 인슐린을 이 약으로 변경할 경우, 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 기저 인슐린과 볼루스 인슐린의 감량이 개별적으로 고려될 필요가 있다.
소아와 청소년에게 있어서 혈당 모니터링이 강화되어야 하고 치료시 개인별 용량조절이 이루어져야 한다.
만 1세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이용 가능한 자료가 없다.

이 약은 기저 인슐린으로 사용되는 장시간형 인슐린 유사체이다. 이 약은 피하 주사로만 투여한다.
이 약은 심각한 저혈당을 초래할 수 있으므로 정맥으로 투여할 수 없다. 근육내 주사 또한 피해야 한다.
이 약은 인슐린 주입 펌프에 사용될 수 없다.

이 약은 복벽, 허벅지, 상완, 삼각근 부위 또는 둔부에 피하 주사한다. 지방이영양증의 위험을 줄이기 위해 주사 부위는 동일 부위 내에서 위치를 바꿔가면서 주사한다.
작용 지속 시간은 용량, 주사 부위, 혈류, 온도 및 신체 활동량에 따라 달라질 수 있다. 주사는 하루 중 어느 때라도 할 수 있지만 매일 같은 시간에 해야 한다. 혈당 조절을 최적화하기 위해서 1일 2회 투여가 필요한 환자의 경우, 저녁 용량은 저녁 또는 취침 시 투여할 수 있다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

시간대가 다른 곳으로 여행하는 경우 다른 시간에 인슐린 투여 및 식사를 해야 할 수 있으므로 환자는 의사의 조언을 구해야 한다.

1) 고혈당 : 특히 제1형 당뇨병 환자에서 불충분한 용량의 투여 또는 치료의 중지는, 고혈당 및 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis)을 초래할 수 있다. 보통 고혈당의 최초 증상은 수 시간 또는 수 일에 걸쳐 점차적으로 나타나며 증상은 갈증, 빈뇨, 구역, 구토, 졸음, 상기된 건조한 피부, 구갈, 식욕저하 및 호흡 시 아세톤 냄새를 포함한다. 제1형 당뇨병환자에서 고혈당 증상을 치료하지 않을 경우 당뇨병성 케톤산증으로 발전되며, 잠재적으로 사망을 초래할 수도 있다.
2) 저혈당 : 식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 신체 활동은 저혈당을 유발할 수 있다. 소아의 경우, 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린 용량(특히 기저-볼루스 요법의 경우)과 음식물 섭취 및 신체 활동이 부합하도록 주의해야 한다.
   저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 나타날 수 있다. 저혈당이 나타나거나 저혈당이 의심될 경우에는 이 약을 주사해서는 안 된다. 환자의 혈당이 안정화된 이후에 용량 조절이 고려되어야 한다.
   혈당 조절이 현저하게 개선된 환자(예를 들어, 강화 인슐린 요법(intensified insulin therapy)에 의하여)에서 저혈당 전구증상의 변화를 경험할 수 있으므로 주의를 시켜야 한다. 장기간의 당뇨병을 가진 환자에서 일반적인 저혈당의 전구증상은 소실될 수 있다.
   동반 질환, 특히 감염과 발열성 질환들은 보통 환자의 인슐린 요구량을 증가시킨다. 신장, 간에 동반 질환이 있거나 부신, 뇌하수체 또는 갑상선에 영향을 주는 동반 질환이 있는 경우 인슐린 용량의 변화가 요구될 수 있다.
   환자가 다른 종류의 인슐린으로 전환할 때 저혈당의 초기 전구 증상이 변하거나 이전 인슐린으로 경험하였던 것 보다 증상을 덜 느낄 수 있다.
3) 다른 인슐린 제제로부터의 전환 : 환자가 다른 종류나 제품의 인슐린으로 부터 전환할 경우 철저한 의료 감독 하에서 이루어져야 한다. 인슐린 농도(strength), 상품명(제조업소), 종류, 기원(동물 인슐린, 사람 인슐린 또는 인슐린 유사체), 및/또는 제조방법(유전자재조합 대 동물유래 인슐린)에 따라 투여 용량의 변화가 필요할 수도 있다. 이 약으로 교체 투여 받으려는 환자도 이전 사용 인슐린에 비해 용량 변경이 필요할 수 있다. 용량 변경이 필요한 경우, 첫 회 투여나 초기 수 주 또는 수 개월 동안에 걸쳐 조절하도록 한다.
4) 주사 부위 반응 : 다른 인슐린 요법과 같이, 통증, 발적, 두드러기, 염증, 멍듦, 부종 및 가려움증과 같은 주사 부위 반응이 나타날 수 있다. 동일 부위 내에서 위치를 바꿔가면서 주사하는 것이 이러한 현상을 감소하거나 예방하는 데 도움이 될 수 있다. 이러한 반응은 보통 수 일 또는 수 주 후면 사라진다. 매우 드물게, 주사 부위의 이상반응으로 인해 이 약의 투약을 중지할 필요가 있을 수도 있다.
5) 피오글리타존과의 병용
   특히 울혈성심부전증 발병에 대한 위험인자를 가진 환자에서 인슐린과 병용하여 피오글리타존을 사용한

경우 심부전의 사례가 보고되었다. 피오글리타존과 이 약의 병용을 고려한다면 이 사실을 주지하여야 한다. 만약 이 약과 피오글리타존을 병용하여 사용한다면 심부전의 증상과 징후, 체중 증가 및 부종을 관찰하여야 한다. 심증상이 악화되면 피오글리타존의 투여를 중지해야 한다.

6) 저알부민혈증 : 중증 저알부민혈증 환자에 대한 자료는 제한적이다. 이러한 환자에 대해 신중한 모니터링이 요구된다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약을 사용 중인 환자에서 관찰된 이상반응은 주로 인슐린의 약리학적 효과에 기인한 것이다. 약물 투여를 받는 환자 중 이상반응을 경험할 것으로 예상되는 전체 비율은 12%로 추정된다.

치료 중 가장 자주 보고되는 이상반응은 저혈당이다. 임상 연구로부터, 제 삼자의 중재가 필요한 것으로 정의되는 주요 저혈당(major hypoglycemia)이 이 약 투여 환자의 약 6%에서 발생한다고 알려져 있다.

주사 부위 반응은 사람 인슐린 제품보다 이 약 투여 중 더 빈번하게 관찰된다. 이러한 반응들은 주사 부위의 통증, 발적, 두드러기, 염증, 멍듦, 부종 및 가려움증을 포함한다. 대부분의 주사 부위 반응은 경미하고 일시적이며, 즉 치료를 지속하는 동안 보통 수 일 또는 수 주 후면 사라진다.

인슐린 치료 초기에 굴절 이상과 부종이 나타날 수 있으나 이러한 반응들은 보통 일시적이다. 혈당 조절의 빠른 개선은 보통 가역적인 급성 통증성 신경병증과 연관이 있을 수 있다. 장기간에 걸쳐 개선된 혈당 조절은 당뇨망막병증의 진행 위험을 감소시키는 반면, 혈당 조절의 갑작스런 개선을 동반하는 인슐린 치료의 강화는 당뇨망막병증의 일시적 악화와 연관이 있을 수 있다.

2) 이상반응 목록 표

아래에 나열된 이상반응들은 임상시험자료를 근거로 MedDRA 빈도 및 기관계 분류에 따라 분류된다.

빈도 범위는 다음과 같이 정의한다.

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 자료로 부터 추정할 수 없음)

면역계 이상	흔하지 않음 - 알레르기 반응, 잠재적 알레르기 반응, 두드러기, 발적, 발진*
	매우 드묾 - 과민반응*
대사 및 영양장애	매우 흔함 - 저혈당*
신경계 이상	드묾 - 말초 신경병증(통증성 신경병증)
눈 이상	흔하지 않음 - 굴절 이상
	흔하지 않음 - 당뇨망막병증
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않음 - 지방이영양증*
전신이상 및 투여 부위 반응	흔함 - 주사 부위 반응
	흔하지 않음 - 부종

3) 특정 이상반응에 대한 기술

① 알레르기 반응, 잠재적 알레르기 반응, 두드러기, 발적, 발진

이 약을 기저-식사 요법(basal-bolus regimen)으로 사용할 경우 알레르기 반응, 잠재적 알레르기 반응, 두드러기, 발적 및 발진은 흔하지 않다. 그러나 경구용 항당뇨병제와 병용한 경우 세 개의 임상시험에서 흔한 빈도(알레르기 반응 및 잠재적 알레르기반응 2.2%)로 발생하였다.

② 과민반응

전신적인 과민반응(전신적 피부발진, 가려움증, 발한, 위장장애, 혈관신경성 부종, 호흡곤란, 심계항진 및 혈압 강하를 포함)의 발생은 매우 드물지만 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다.

③ 저혈당

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈당이다. 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린 용량이 너무 높을 경우 나타날 수 있다. 중증 저혈당은 혼수 및/또는 발작을 초래할 수 있고 일시적 또는 영구적인 뇌 기능의 손상 또는 사망을 초래할 수 있다. 저혈당의 증상은 보통 갑자기 발생한다. 이는 식은땀, 차갑고 창백한 피부, 피로, 신경과민 또는 진전, 불안, 비정상적인 피로 또는 허약, 정신혼란, 집중력 저하, 졸음, 과도한 배고픔, 시력 변화, 두통, 오심 및 심계항진을 포함할 수 있다.

④ 지방이영양증

주사부위에 지방이영양증(지방비대증, 지방위축증 포함)이 나타날 수 있다. 특정 주사부위 내에서 주사 위치를 계속 바꾸어 가면서 주사하는 것이 이러한 반응의 발생 위험을 줄일 수 있다.

4) 소아환자군 : 시판 후 사용과 임상시험에 근거할 때, 소아 환자군에서 관찰된 이상반응의 발생빈도, 종류 및 중증도는 일반 환자군에서의 더 광범위한 경험과 비교하여 차이점을 나타내지 않았다.

5) 기타 특수 환자군 : 시판 후 사용과 임상시험에 근거할 때, 고령 환자 및 신장애 또는 간장애를 가진 환자에서 관찰된 이상반응의 발생빈도, 종류 및 중증도는 일반 환자군에서의 더 광범위한 경험과 비교하여 차이점을 나타내지 않았다.

4. 상호작용

많은 수의 약물이 당대사와 상호작용을 한다고 알려져 있다.

1) 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있는 약물

경구용 혈당 강하제, GLP-1 수용체 효능제, MAO 억제제, 베타-차단제, ACE 억제제, 살리실산, 동화스테로이드제, 설폰아미드

2) 환자의 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있는 약물

경구용 피임약, 치아짓계 이뇨제, 글루코코르티코이드, 갑상선호르몬, 교감신경흥분제, 성장호르몬, 다나졸

3) 베타-차단제는 저혈당 증상을 은폐할 수 있다.

4) 옥트레오타이드/란레오타이드는 인슐린 요구량을 증가시키거나 감소시킬 수 있다.

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

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임신 중 이 약의 투여를 고려할 수 있지만, 잠재적인 이익과 부정적인 임신 결과의 위험 증가 가능성에 대해 따져보아야 한다.

일반적으로 당뇨병이 있는 임산부에 대하여는 임신 기간 중 및 임신 계획 시 면밀한 혈당 조절과 관찰을 실시한다. 인슐린 요구량은 보통 임신 1기 동안 감소하고 임신 2기, 3기 동안에는 증가한다. 출산 후 인슐린 요구량은 빠르게 임신 전 수치로 돌아간다.

공개 라벨 무작위배정 대조군 임상 시험에서, 제1형 당뇨병이 있는 임산부(310명)는 기저-식사 요법으로 기저 인슐린으로서 이 약(152명) 또는 NPH 인슐린(158명)을 투여 받았고, 둘 다 노보 래피드와 병용하였다. 본 연구의 일차 목적은 당뇨병이 있는 임산부에서 혈당 조절에 대한 이 약의 효과를 평가하는 것이었다.

모체 이상반응의 총 발생률은 이 약과 NPH 인슐린 투여 군에서 비슷했다. 그러나 이 약 투여군에서 NPH 인슐린에 비해 산모(61건(40%) vs. 49건(31%))와 신생아(36건(24%) vs. 32건(20%))에서 수적으로 높은 빈도의 중대한 이상반응이 나타났다. 무작위배정 후 임신한 여성의 생존 신생아 수는 이 약 투여군에서 50명(83%) 그리고 NPH 인슐린 투여군에서 55명(89%) 이었다. 선천성 기형의 빈도는 이 약 투여군에서 4건(5%) 그리고 NPH 인슐린 투여군에서 11건(7%)이었고, 중대한 기형은 이 약군에서 3건(4%) 그리고 NPH 인슐린 투여군에서 3건(2%)이었다.

이 약을 투여한 임산부로부터 수집한 추가적인 250건의 시판 후 자료는 인슐린 디터머가 임신에 대한 부작용이나 최기형성 또는 태아/신생아 독성이 없는 것으로 나타났다. 동물 실험 결과는 생식 독성이 없는 것으로 나타났다.

2) 수유부

인슐린 디터머가 사람의 유즙으로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 인슐린 디터머는 펩타이드로서 사람의 위장관에서 아미노산으로 소화되므로, 모유를 먹은 신생아나 유아에서 섭취된 인슐린 디터머의 대사 효과는 예상되지 않는다.

수유 중인 여성은 인슐린 용량과 식사의 조절이 요구될 수 있다.

3) 수태능

동물 연구에서는 수태능에 대한 유해한 영향이 나타나지 않았다.

6. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

1) 저혈당의 결과로 환자의 집중력 및 반응력이 감소될 수 있다. 이는 이러한 능력이 특별히 필요한 상황(예. 자동차 운전 또는 기계 조작)에서 위험이 될 수 있다.
2) 환자에게 운전 중 저혈당을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 이는 저혈당의 전구 증상을 인지하기 어렵거나 인지하지 못하는 환자 또는 저혈당증이 자주 나타나는 환자의 경우 특히 중요하다. 이러한 상황 하에서는 운전을 하는 것이 바람직한지 고려해야 한다.

7. 과량투여 시 처치

과량의 인슐린에 대한 특별한 정의는 없지만, 환자의 요구량에 비해 너무 높은 용량이 투여되었을 때 저혈당이 순차적 단계를 거쳐 발생할 수 있다.

1) 경증의 저혈당 증상은 포도당이나 설탕이 많이 든 제품을 경구 투여하여 치료할 수 있다. 따라서 당뇨병 환자들은 항상 설탕 함유 제품을 소지하는 것이 권장된다.
2) 환자가 의식이 없는, 중증의 저혈당 증상은 숙련된 사람에 의해 글루카곤(0.5~1mg)을 근육 또는 피하 주사하거나 의료 전문가에 의해 포도당을 정맥 주사함으로써 치료할 수 있다. 환자가 10분~15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우, 포도당을 정맥투여해야 한다. 환자가 의식을 회복하면, 재발 방지를 위해 경구용 탄수화물을 투여하는 것이 권장된다.

8. 적용상의 주의

1) 이 약에 첨가된 물질, 예를 들면 티올(thiol) 또는 아황산염을 포함한 의약품은 인슐린디터머의 분해를 초래할 수 있다.
2) 이 약은 주입액에 첨가할 수 없다.
3) 이 약은 다른 약과 혼합할 수 없다.
4) 주사침과 이 약을 다른 사람과 공유해서는 안 된다.
5) 용기는 재충전 할 수 없다.
6) 투명하고 무색인 용액이 아닌 경우 사용해서는 안 된다.
7) 이 약이 냉동되었었다면 사용할 수 없다.
8) 환자는 매 주사 후 주사침을 폐기해야 하고, 모든 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 개봉 전에는 냉장보관(2℃- 8℃)한다. 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다.
3) 열이나 빛을 피하여 보관하도록 한다. 빛으로부터 보호하기 위하여 뚜껑을 반드시 씌워 놓도록 한다.
4) 사용 중이거나 여분으로 휴대 중에는 냉장보관하지 않고 30℃ 이하에서 보관한다.

10. 국내 시판후 조사결과

국내에서 당뇨병 환자 780명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적 조사 결과, 유해사례 발현율은 18.72%(146명/780명, 291건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례 발현율은 6.28%(49명/780명, 81건)이며, 저혈당증 2.82%(22명/780명, 34건), 부종 0.64%(5명/780명), 식욕감소 0.51%(4명/780명), 주사부위 가려움, 어지럼증, 두통 각 0.38%(3명/780명, 3건), 고혈당증, 가려움증, 체중증가 각 0.26%(2명/780명, 2건), 기침, 상기도 감염, 저칼슘 혈증, 소화불량, 오심, 설사, 복부팽만, 상복부 불쾌감, 위장장애, 주사부위 통증, 주사부위 발진, 주입부위 반응, 주사부위 부기, 갈증, 기면, 얼굴종창, 다한, 충혈, 불면 각 0.13%(1명/780명, 1건)이 보고 되었다. 이중 중대한 약물유해사례는 1.41%(11명/780명, 11건)로 흡인 폐렴, 고혈당증, 뇌출혈, 당뇨병성 신경병증, 등통증, 척추관 협착증, 척골 골절, 특발성 경화증, 만성중이염, 잘록창자 샘종, 경요도적 방광 절제술 각 1건이었다.

예상하지 못한 유해사례는 총 181건이 발생하였으며, 예상하지 못한 약물유해반응은 총15건으로 식욕감소 4건, 체중증가 2건, 기침, 상기도 감염, 저칼슘혈증, 설사, 주사부위 통증, 기면, 얼굴종창, 충혈, 불면 각 1건이 발생하였다.

(붙임 2.) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록(생물의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 식약처 고시 제 2015-14호, 2015.7.1) 제6조 [별표 1] 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

자료번호 / 구분	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	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부																							×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
면제사유	소아 및 청소년으로 적용대상을 확대하는 경우로서 별도의 비임상시험 자료 불필요																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

[심사자 종합 검토의견]

• 신청 적응증 관련 근거자료로서 제출한 임상시험 결과는 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• 지속형 인슐린으로서 당뇨병 치료제

1.2 기원 및 개발경위

• 3상 임상시험 결과를 근거로 만 1세 이상의 소아와 청소년 당뇨병 환자로 적용 대상 범위 확대

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

해당없음

3. 안정성에 관한 자료

해당없음

4. 독성에 관한 자료

해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 임상자료 1건

- 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위한 3상 시험

6.2. 임상약리시험

해당없음

6.3. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	NN1250-3561	인슐린 아스파트와 병용하여 1일 1회 투여한 인슐린 데글루덱의 유효성을 확증	다국가, 다기관, 공개, 무작위 배정, 평행 임상 시험	제1형 당뇨병(1세 이상 18세 미만) 350명	· 인슐린 아스파트(식사 인슐린) + 일슐린 데글루덱(1일 1회 투여) · 인슐린 아스파트(식사 인슐린) + 인슐린 디터미어(1일 1회 또는 2회)	총 52주	치료 26주 후 베이스라인으로부터의 HbA1c 변화 안전성 평가	인슐린 데글루덱과 인슐린 디터머의 혈당강화 효과는 두 군이 유사하였음 - 26주 치료 후 HbA1c 변화 차이(인슐린 데글루덱군-인슐린 디터미어 군) = 0.15%[-0.03 ; 0.32] 저혈당증을 포함하여 두 군의 이상반응은 유사

6.4. 가교자료

해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 소아 및 청소년 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상 3상 시험에서 인슐린 데글루덱 투여군과 유사한 혈당강화 효과 및 안전성 양상 보임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가사항에 반영(SmPC 제출)