



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월14일

(11) 등록번호 10-2578030

(24) 등록일자 2023년09월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/26 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/26 (2013.01)

A61K 31/155 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7019145

(22) 출원일자(국제) 2015년12월10일

심사청구일자 2020년11월06일

(85) 번역문제출일자 2017년07월11일

(65) 공개번호 10-2017-0094361

(43) 공개일자 2017년08월17일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/079285

(87) 국제공개번호 WO 2016/092026

국제공개일자 2016년06월16일

(30) 우선권주장

14197685.2 2014년12월12일

유럽특허청(EPO)(EP)

15193940.2 2015년11월10일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

Diabetes Care 36, 2489-2496, 2013

WO2011147980 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하

독일 프랑크푸르트 암 마인 (우편번호 65926) 브뤼닝슈트라쎄 50

(72) 발명자

수하미, 엘리자베스

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 디파르트망 브르베 사노피

실베스트르, 루이즈

프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 디파르트망 브르베 사노피

(74) 대리인

양영준

전체 청구항 수 : 총 24 항

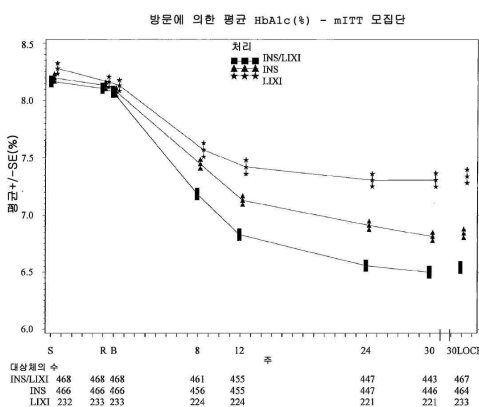
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 인슐린 글라진 / 릭시세나티드 고정비 제형

(57) 요약

본 발명은 (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)가 고정비로 존재하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/28 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

Y10S 514/866 (2013.01)

Y10S 514/909 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 릭시세나티드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및

(b) 인슐린 글라진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염

을 포함하는, 제2형 진성당뇨병의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물이며,

상기 화합물 (b)는 100 U/ml의 농도로 존재하고,

상기 화합물 (a)는 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 존재하고,

상기 약제학적 조성물은 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염으로의 치료에 대한 애드온(add-on)으로서 사용되기 위한 것인

약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 현장 혼합(on-site mixed) 약제학적 조성물이 아닌 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 용기 내에 제공되는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 0.25 내지 1.5 U/kg(체중)의 용량의 인슐린 글라진의 투여를 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 0.05 내지 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중)의 용량의 릭시세나티드의 투여를 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 비경구 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 적어도 50세인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 비만인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 치료될 환자가 적어도 30 kg/m^2 , 적어도 31 kg/m^2 , 적어도 32 kg/m^2 또는 적어도 33 kg/m^2 의 체질량 지수를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2형 진성당뇨병이 메트포르민 단독으로는 적당하게 조절되지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 적어도 1.5 g/일 용량의 메트포르민으로의 치료가 제2형 진성당뇨병을 적당하게 조절하지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 상기 약제학적 조성물로의 치료의 시작시에 적어도 7%, 적어도 8% 또는 적어도 9%의 범위의 HbA1c 값을 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 상기 약제학적 조성물로의 치료의 시작시에 적어도 7 mmol/l, 적어도 8 mmol/l, 적어도 9 mmol/l, 적어도 10 mmol/l 또는 적어도 11 mmol/l의 공복 혈장 포도당(glucose) 농도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 상기 약제학적 조성물로의 치료의 시작시에 적어도 8 mmol/l, 적어도 9 mmol/l, 적어도 10 mmol/l 또는 적어도 11 mmol/l의 자가-모니터링 혈장 포도당 농도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 상기 약제학적 조성물로의 치료의 시작시에 적어도 12 mmol/l, 적어도 13 mmol/l, 적어도 14 mmol/l, 적어도 15 mmol/l, 적어도 16 mmol/l 또는 적어도 17 mmol/l의 식후 2시간 혈장 포도당을 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 상기 약제학적 조성물로의 치료의 시작시에 적어도 5 mmol/l, 적어도 5.5 mmol/l, 적어도 6 mmol/l, 적어도 6.5 mmol/l 또는 적어도 7 mmol/l의 식후 2시간 혈장 포도당 변동폭(glucose excursion)을 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 GLP-1 수용체 효능제 또는/및 인슐린을 받지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

- (I) (a) 락시세나티드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
 - (b) 인슐린 글라진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염
 을 포함하는 약제학적 조성물이며,
 - 상기 화합물 (b)는 100 U/ml의 농도로 존재하고,
 - 상기 화합물 (a)는 50 µg/ml의 농도로 존재하는 것인
 약제학적 조성물, 및
- (II) (a) 락시세나티드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
 - (b) 인슐린 글라진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염
 을 포함하는 약제학적 조성물이며,
 - 상기 화합물 (b)는 100 U/ml의 농도로 존재하고,
 - 상기 화합물 (a)는 33 µg/ml의 농도로 존재하는 것인

약제학적 조성물

을 포함하는, 제2형 진성당뇨병의 치료에 사용하기 위한 조합물이며, 상기 약제학적 조성물 (I) 또는 (II)는 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염으로의 치료에 대한 애드온으로서 사용되기 위한 것인, 조합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 이하의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여되며,

제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여되는 것인

조합물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서,

제2형 진성당뇨병 환자가 10 내지 40 U의 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여되며,

제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 초과에서 60 U까지의 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여되는 것인

조합물.

청구항 21

제18항에 있어서,

제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 이하의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여되며,

제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여되는 것인

조합물.

청구항 22

제18항 또는 제21항에 있어서,

제2형 진성당뇨병 환자가 10 내지 30 U 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여되며,

제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 초과에서 60 U까지의 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여되는 것인

조합물.

청구항 23

제19항 또는 제21항에 있어서,

상기 인슐린 글라진 용량이 인슐린 글라진의 1일 용량이거나/이고,

상기 렉시세나티드 용량이 렉시세나티드의 1일 용량인

조합물.

청구항 24

제18항, 제19항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료될 환자가 적어도 50세인 조합물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 대상은 (a) 렉시세나티드(lixisenatide) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.6 내지 약 3.4 U의 비로 존재한다.

배경 기술

[0002] 건강한 사람에서, 췌장에 의한 인슐린의 방출은 혈중 포도당 농도와 엄격하게 연결된다. 식후 나타나는 혈중 포도당 수준의 증가는 각각의 인슐린 분비의 증가에 의해 신속하게 상쇄된다. 공복 상태에서, 혈장 인슐린 수준은 기저 값으로 강하되는데, 상기 기저 값은 인슐린 감수성 기관 및 조직으로의 포도당의 지속적인 공급을 보장하기에 충분하고 야간에 간에서 포도당 생성을 낮은 수준으로 유지하기에 충분하다.

[0003] 제1형 당뇨병과는 대조적으로, 제2형 당뇨병에서는 일반적으로 인슐린의 결여가 없지만, 많은 증례에서, 특히 진행성 증례에서, 인슐린을 이용한 치료는 경구 투여되는 항-당뇨병 약물과의 조합에서 요구되는 경우, 가장 적합한 치료법으로 간주된다.

[0004] 초기 증상 없이 수년에 걸쳐 혈중 포도당 수준이 증가하는 것은 유의미한 건강 위험을 나타낸다. 혈중 포도당 수준의 만성적인 증가가 당뇨병 합병증 발병의 주요 원인이라는 것이 미국에서의 대규모 DCCT 연구에 의해 명백하게 밝혀질 수 있었다(문헌[The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986]). 당뇨병 합병증의 예로는 미세혈관 및 대혈관 손상(damage)이 있으며, 이는 아마도 망막병증, 신장병증 또는 신경병증으로 나타날 것이고, 실명, 신부전 및 사지 손실을 초래하며, 심혈관 질환 위험 증가를 수반한다. 따라서, 당뇨병의 개선된 치료법은 주로 혈중 포도당을 생리학적 범위 내에 가능한 한 가깝게 유지하는 것을 목표로 해야 한다는 결론을 내릴 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 과체중 환자, 예를 들어, 체질량 지수(BMI)가 30 kg/m² 이상인 환자에 있어서 특히 위험이 존재한다. 이들 환자에서 당뇨병 위험은 과체중 위험과 중첩되어, 예를 들어 정상 체중인 제2형 당뇨병 환자와 비교하여 심혈관 질환의 증가를 초래한다. 따라서, 이들 환자에서 과체중을 감량하면서 당뇨병을 치료하는 것이 특히 필요하다.

[0006] 메트포르민(metformin)은 식이 조절에 반응하지 않는 인슐린-비의존성 진성당뇨병(제2형 진성당뇨병)의 치료에서 사용되는 비구아니드 혈당강화제이다. 메트포르민은 인슐린 감수성을 개선시키고 포도당의 장내 흡수를 감소 시킴으로써 혈당 조절(glycemic control)을 개선시킨다. 메트포르민은 통상 경구 투여된다. 그러나 메트포르민에 의한 비만 환자에서의 제2형 진성당뇨병의 조절은 불충분할 수 있다. 따라서, 이들 환자에서 제2형 진성당뇨병을 조절하기 위한 추가의 조치가 요구될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 화합물 desPro³⁶엑센딘(Exendin)-4(1-39)-Lys₆-NH₂(AVE0010, 릭시세나티드)는 엑센딘-4의 유도체이다. 릭시세나티드는 WO 01/04156호에서 SEQ ID NO: 93으로 개시되어 있다:

[0008] SEQ ID NO: 1: 릭시세나티드(44개 아미노산)

[0009] H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

[0010] SEQ ID NO: 2: 엑센딘-4(39개 아미노산)

[0011] H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-NH₂

[0012] 엑센딘은 혈중 포도당 농도를 낮출 수 있는 펩티드 군이다. 엑센딘 유사체인 릭시세나티드는 고유 엑센딘-4 서열의 C-말단 절단을 특징으로 한다. 릭시세나티드는 엑센딘-4에 존재하지 않는 6개의 C-말단 라이신 잔기를 포함한다.

[0013] 본 발명의 맥락에서, 릭시세나티드는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 릭시세나티드의 약제학적으로 허용되는 염을 알고 있다. 본 발명에서 이용되는 릭시세나티드의 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 아세트산염이다.

[0014] 인슐린 글라진은 A21 위치의 아스파라긴이 글리신으로 추가로 치환된, 인간 인슐린의 유사체인 31^B-32^B-디(Di)-Arg 인간 인슐린이다. 인슐린 글라진은 또한 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-인간 인슐린으로 칭해진다. 본 발명에

서, 인슐린 글라진은 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

- [0015] 인슐린 글라진은 US 5 656 722호에 개시되어 있다.
- [0016] 란투스(Lantus)®는 단일 용량 피하 주사 후 24시간 기저 인슐린 공급을 제공하는 인슐린 글라진 함유 인슐린 제품이다.
- [0017] 100 U의 인슐린 글라진의 용량은 1 ml의 란투스® U100의 주사를 필요로 하며, 란투스® U100의 각 ml은 100 U의 인슐린 글라진을 함유한다. 100 U의 인슐린 글라진은 3.6378 mg의 인슐린 글라진에 상응한다.
- [0018] WO 2011/147980호에는 고정 농도의 인슐린 글라진 및 가변 농도의 릭시세나티드를 포함하는 현장 혼합물(on-site mixture)이 개시되어 있다. 또한 이 문서에는 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 66.67 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/300*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 60.6 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/330*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 55.56 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/360*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 51.28 $\mu\text{g/ml}$ 의 릭시세나티드(또는 800/390*25 $\mu\text{g/ml}$ 의 릭시세나티드), 47.62 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/420*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 44.44 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/450*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 41.67 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/480*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 39.22 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/510*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 37.04 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/540*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드, 35.09 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/570*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드 또는 33.33 $\mu\text{g/ml}$ (또는 800/600*25 $\mu\text{g/ml}$)의 릭시세나티드를 함유하는 예시적인 현장 혼합 제제가 개시되어 있다.
- [0019] 실시예 1에는, T2DM 환자에서 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 인슐린 글라진에 대하여, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는 무작위, 30주, 활성약물-대조(active-controlled), 공개-라벨, 2개 처리군, 병행 군, 다기관 연구가 기술되어 있다. 이러한 연구에서, (I) 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 50 $\mu\text{g/ml}$ 의 릭시세나티드를 포함하는 약제학적 조성물, 및 (II) 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 33 $\mu\text{g/ml}$ 의 릭시세나티드를 포함하는 약제학적 조성물이 사용된다. 추가로, (I) 및 (II)의 조합이 사용된다.
- [0020] 실시예 2에는, 제2형 진성당뇨병 환자에서 메트포르민 외에 단독의 인슐린 글라진 및 단독의 릭시세나티드에 대하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는, 무작위, 3개 처리군 임상 연구가 기술되어 있다.
- [0021] 실시예 2에서는 HbA1c 변화에 대하여 인슐린 글라진에 비한 고정비 조합물의 통계적 우월성, 및 릭시세나티드에 비한 고정비 조합물의 통계적 우월성이 입증된다(실시예 2의 표 9).
- [0022] 실시예 2에서는 인슐린 글라진 또는 릭시세나티드를 제공한 환자에 비하여, 고정비 조합물로 처리된 유의미하게 더 많은 환자가 7% 미만의 HbA1c 및 6.5% 이하의 HbA1c에 도달하였음이 입증된다(실시예 2의 표 10).
- [0023] 실시예 2에서는 고정비 제형으로의 처리가 식후 혈당 조절을 유의미하게 개선시키는 것이 입증된다. 2시간 포도당 변동폭(glucose excursion)은 인슐린 글라진으로의 처리와 비교하여 유의미하게 개선되었다(실시예 2의 표 11). 릭시세나티드 및 인슐린 글라진과 비교하여 고정 용량 비 제형에 의한 개선은 식후 2시간 혈장 포도당(PPG)에 대해서도 관찰되었다(표 12).
- [0024] 체중은 고정비 조합물 및 릭시세나티드 군에서 감소하였으며, 인슐린 글라진 군에서는 증가하였다. 체중 변화의 통계적으로 유의미한 차이가 고정비 조합물 군과 인슐린 글라진 군 사이에서 관찰되었다(표 13).
- [0025] 공복 혈장 포도당(FPG)의 감소는 고정비 조합물 및 인슐린 글라진 군에서 유사하였으며, 그것은 릭시세나티드 군에서 유의미하게 더 낮았다(표 14).
- [0026] 고정비 조합물로 처리된 환자는 각각 인슐린 글라진으로 처리된 환자 및 릭시세나티드로 처리된 환자에 비하여 평균 7-점 SMPG 프로파일의 통계적으로 유의미한 더 큰 감소를 가졌다(표 15).
- [0027] 실시예 2에 기재된 임상 시험에서, 인슐린 글라진 군 및 릭시세나티드 군에 비하여 고정비 조합물 군에서 더 많은 비의 환자가 체중 증가 없이 7.0% 미만의 HbA1c의 복합 중점에 도달하였다(표 16). 각각 인슐린 글라진 군 및 릭시세나티드 군에 비하여 고정 용량 비 조성물 군에서 더 많은 환자가 연구 동안 체중 증가 없이, 그리고 문서화된(70 mg/dl[3.9 mmol/l] 이하의 혈장 포도당 농도) 증후성 저혈당증 없이, 7.0% 미만의 HbA1c의 3중 복합 중점에 도달하였다(표 17).
- [0028] 약술하면, 제2 경구 항당뇨병 약물(OAD)과 함께 또는 이것 없이, 메트포르민으로 잘 조절되지 않는 환자에 대하여 메트포르민에 부가되는 고정비 조합물은 인슐린 글라진에 비하여 HbA1c를 유의미하게 개선시키고, 2시간 포도당 변동폭 및 2시간 PPG, 평균 7점 SMPG 및 체중을 감소시켰다. 조합물은 또한, 릭시세나티드와 비교하여, HbA1c, FPG 및 평균 7점 SMPG를 유의미하게 개선시켰다.

- [0029] 따라서, 경구 항당뇨병 약물에서 잘 조절되지 않는 환자에서 단독의 각 성분으로 시작하는 것에 비하여 고정비 조합물로 시작하는 이점은 인슐린 글라진에 비하여 HbA1c 및 체중에 대하여 입증된 이점, 및 렉시세나티드에 비하여 HbA1c, FPG 및 위장 내약성에 대하여 입증된 이점에 기초하여 입증된다.
- [0030] 실시예 3에는, 제2형 진성당뇨병 환자에서 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 인슐린 글라진에 대하여, 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는 무작위, 2개 처리군 임상 연구가 기재되어 있다.
- [0031] 경구 항당뇨병 약물과 함께 또는 이것 없이, 기저 인슐린으로 적당하게 조절되지 않는 환자에 대하여, 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 고정비 조합물은 인슐린 글라진에 비하여 HbA1c를 유의미하게 개선시키고(실시예 3의 표 8), 더 많은 환자가 HbA1c 치료 목표에 도달하게 하고(표 9), 2시간 포도당 변동폭(표 10) 및 2시간 PPG(표 11), 평균 7점 SMPG(표 13) 및 체중(표 12)을 감소시켰다.
- [0032] 본 발명의 제1 양태는
- [0033] (a) 렉시세나티드(desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0034] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물이며,
- [0035] 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.6 내지 약 3.4 U의 화합물 (b)의 비로 존재한다.
- [0036] 또한, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.8 내지 약 3.2 U의 비로 존재할 수 있다. 또한, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.9 내지 약 3.1 U의 비로 존재할 수 있다. 또한, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 3 U의 비로 존재할 수 있다.
- [0037] 본원에 기재된 약제학적 조성물에서 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도비는 고정비이다.
- [0038] 본 발명에서, 화합물 (a) 및 화합물 (b)는 단일 조성물에 소정의 고정비로 제공된다. 또한, 본원에 정의된 바와 같은 고정비로, 본원에 정의된 바와 같은 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 2가지 개별 조성물, 즉, 화합물 (a)를 포함하는 제1 조성물 및 화합물 (b)를 포함하는 제2 조성물이 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0039] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 66.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 60.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 55.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 51.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 47.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 44.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 41.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 39.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 37.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 35.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다.
- [0040] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 800/300*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/330*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/360*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/390*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/420*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/450*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/480*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/510*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 800/540*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 800/570*25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다.
- [0041] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 25 내지 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 2.6 내지 3.4 U/ μg , 2.8 내지 3.2 U/ μg , 2.9 내지 3.1 U/ μg 의 범위 또는 약 3 U/ μg 일 수 있다.
- [0042] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (b)의 농도는 65 내지 136 U/ml, 70 내지 128 U/ml, 72.5 내지 124 U/ml 또는 75 내지 120 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0043] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 25 내지 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위일 수 있으며, 화합물 (b)의 농도는 65 내지 136 U/ml, 70 내지 128 U/ml, 72.5 내지 124 U/ml 또는 75 내지 120 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 25 내지 38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 2.6 내지 3.4 U/ μg , 2.8 내지 3.2 U/ μg , 2.9 내지 3.1 U/ μg 의 범위 또는 약 3 U/ μg 일 수 있다.
- [0045] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (b)의 농도는 65 내지 129.2 U/ml, 70 내지 121.6 U/ml, 72.5 내지 117.8 U/ml 또는 75 내지 114 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0046] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 25 내지 38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위일 수 있으며, 화합물 (b)의 농도는 65 내지 129.2 U/ml, 70 내지 121.6 U/ml, 72.5 내지 117.8 U/ml 또는 75 내지 114 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0047] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 30 내지 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 2.6 내지 3.4 U/ μg , 2.8 내지 3.2 U/ μg , 2.9 내지 3.1 U/ μg 의 범위 또는 약 3 U/ μg 일 수 있다.
- [0048] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (b)의 농도는 78 내지 119 U/ml, 84 내지 112 U/ml, 87 내지 108.5 U/ml 또는

90 내지 105 U/ml의 범위일 수 있다.

- [0049] 본 발명의 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 30 내지 35 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위일 수 있으며, 화합물 (b)의 농도는 78 내지 119 U/ml, 84 내지 112 U/ml, 87 내지 108.5 U/ml 또는 90 내지 105 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0050] 약제학적 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 또한 약 33 $\mu\text{g/ml}$ 또는 약 33.3 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 2.6 내지 3.4 U/ μg , 2.8 내지 3.2 U/ μg , 2.9 내지 3.1 U/ μg 의 범위 또는 약 3 U/ μg 일 수 있다. 화합물 (b)의 농도는 85.8 내지 112.2 U/ml, 92.4 내지 105.6 U/ml, 95.7 내지 102.3 U/ml의 범위이거나 또는 약 100 U/ml일 수 있다.
- [0051] 특히, 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 약 3 U/ μg 이다. 더욱 특히, 약 3 U/ μg 의 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비를 갖는 조성물에서, 화합물 (a)의 농도는 약 33 $\mu\text{g/ml}$ 또는 약 33.3 $\mu\text{g/ml}$ 이며, 화합물 (b)의 농도는 약 100 U/ml이다.
- [0052] 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물이 25 내지 40 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위의 화합물 (a)를 포함한다면, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 39.22 $\mu\text{g/ml}$, 37.04 $\mu\text{g/ml}$ 및 35.09 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다. 25 내지 40 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위에서, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 800/510*25 $\mu\text{g/ml}$, 800/540*25 $\mu\text{g/ml}$, 800/570*25 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다.
- [0053] 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물이 25 내지 38 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위의 화합물 (a)를 포함한다면, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 37.04 $\mu\text{g/ml}$ 및 35.09 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다. 25 내지 38 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위에서, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 800/540*25 $\mu\text{g/ml}$, 800/570*25 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 양태는
- [0055] (I) (a) 릭시세나티드(desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0056] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)가 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 1.6 내지 약 2.4 U의 비로 존재하는 약제학적 조성물, 및
- [0057] (II) (a) 릭시세나티드(desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0058] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)가 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.6 내지 약 3.4 U의 비로 존재하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물이다.
- [0059] 조합물에서, 조성물 (II)는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.6 내지 약 3.4 U의 비에 의해 포괄되는 조성물일 수 있다.
- [0060] 본 발명의 조합물은 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0061] 조성물 (I)에서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 또한, 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 1.8 내지 약 2.2 U의 비로 존재할 수 있다. 또한, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 1.9 내지 약 2.1 U의 비로 존재할 수 있다. 또한, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2 U의 비로 존재할 수 있다.
- [0062] 조성물 (I)에서, 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 고정비이다.
- [0063] 조성물 (I)에서, 화합물 (a)의 농도는 40 내지 60 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 1.6 내지 2.4 U/ μg , 1.8 내지 2.2 U/ μg , 1.9 내지 2.1 U/ μg 의 범위 또는 약 2 U/ μg 일 수 있다.
- [0064] 조성물 (I)에서, 화합물 (b)의 농도는 64 내지 144 U/ml, 72 내지 132 U/ml, 76 내지 126 U/ml 또는 80 내지 120 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0065] 조성물 (I)에서, 화합물 (a)의 농도는 40 내지 60 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위일 수 있으며, 화합물 (b)의 농도는 64 내지 144 U/ml, 72 내지 132 U/ml, 76 내지 126 U/ml 또는 80 내지 120 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0066] 조성물 (I)에서, 화합물 (a)의 농도는 45 내지 55 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 1.6 내지 2.4 U/ μg , 1.8 내지 2.2 U/ μg , 1.9 내지 2.1 U/ μg 의 범위 또는 약 2 U/ μg 일 수 있다.

- [0067] 조성물 (I)에서, 화합물 (b)의 농도는 72 내지 132 U/ml, 81 내지 121 U/ml, 85.5 내지 115.5 U/ml 또는 90 내지 110 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0068] 조성물 (I)에서, 화합물 (a)의 농도는 45 내지 55 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위일 수 있으며, 화합물 (b)의 농도는 72 내지 132 U/ml, 81 내지 121 U/ml, 85.5 내지 115.5 U/ml 또는 90 내지 110 U/ml의 범위일 수 있다.
- [0069] 조성물 (I)에서, 화합물 (a)의 농도는 또한, 약 50 $\mu\text{g/ml}$ 일 수 있다. 화합물 (b) 대 화합물 (a)의 농도 비는 1.6 내지 2.4 U/ μg , 1.8 내지 2.2 U/ μg , 1.9 내지 2.1 U/ μg 의 범위 또는 약 2 U/ μg 일 수 있다. 화합물 (b)의 농도는 80 내지 120 U/ml, 90 내지 110 U/ml, 95 내지 105 U/ml의 범위가거나, 또는 약 100 U/ml일 수 있다.
- [0070] 특히, 조성물 (I)에서, 화합물 (a)의 농도는 약 50 $\mu\text{g/ml}$ 이고, 화합물 (b)의 농도는 약 100 U/ml이다.
- [0071] 약제학적 조성물 (I)이 40 내지 60 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위의 화합물 (a)를 포함한다면, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 55.56 $\mu\text{g/ml}$, 51.28 $\mu\text{g/ml}$, 47.62 $\mu\text{g/ml}$, 44.44 $\mu\text{g/ml}$ 및 41.67 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다. 40 내지 60 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위에서, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 800/360*25 $\mu\text{g/ml}$, 800/390*25 $\mu\text{g/ml}$, 800/420*25 $\mu\text{g/ml}$, 800/450*25 $\mu\text{g/ml}$ 및 800/480*25 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다.
- [0072] 약제학적 조성물 (I)이 45 내지 55 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위의 화합물 (a)를 포함한다면, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 51.28 $\mu\text{g/ml}$ 및 47.62 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다. 45 내지 55 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위에서, 화합물 (a)의 농도는 바람직하게는 800/390*25 $\mu\text{g/ml}$ 및 800/420*25 $\mu\text{g/ml}$ 로부터 선택되는 농도가 아니다.
- [0073] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 바람직하게는 현장 혼합 조성물 또는 제형이 아니다. 현장 혼합 조성물 또는 제형은 "현장에서", 예를 들어 투여 직전에(예를 들어, 10분 미만, 20분 미만 또는 30분 미만) 또는/및 치료될 환자의 존재하에 제조된다. 이와 관련하여, 현장 혼합 조성물 또는 제형은 각각이 릭시세나티드 및 인슐린 글라진 중 적어도 하나를 포함하는 적어도 2가지의 개별 조성물로부터 제조되는 조성물 또는 제형일 수 있다. 특히, 현장 혼합 제형 또는 조성물은 2가지의 개별 조성물, 즉, 릭시세나티드 및 인슐린 글라진을 포함하는 제1 조성물 및 인슐린 글라진을 포함하는 제2 조성물로부터 제조되는 조성물이다. 더욱 구체적으로는, 이와 관련하여, 현장 혼합 제형 또는 조성물은 800 $\mu\text{g/ml}$ 의 릭시세나티드 및 100 U/ml의 인슐린 글라진을 함유하는 제1 조성물 및 100 U/ml의 인슐린 글라진을 함유하는 제2 조성물로부터 제조된다. 이와 관련하여, 현장 혼합 조성물 또는 제형은 고정 부피의 제1 조성물 및 가변 부피의 제2 조성물을 포함할 수 있다.
- [0074] 특히, (I) 본원에 기재된 바와 같이 릭시세나티드 μg 당 인슐린 글라진 2 U를 포함하거나, (II) 릭시세나티드 μg 당 인슐린 글라진 3 U를 포함하는 약제학적 조성물은 현장 혼합 조성물이 아니다.
- [0075] 본 발명의 조성물 또는 조합물은 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자의 치료를 위하여, 또는/및 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병의 당뇨병 유형과 관련된 병증의 치료를 위하여 사용될 수 있다.
- [0076] 특히, 본 발명의 조성물 또는 조합물은 제2형 진성당뇨병 환자의 치료를 위해 또는/및 제2형 진성당뇨병의 당뇨병 유형과 관련된 병증의 치료를 위해 사용될 수 있다. 이러한 병증은 예를 들어, 제2형 당뇨병을 앓고 있지 않은 사람 또는 정상혈당 상태와 비교하여, 내당능의 감소, 식후 혈장 포도당 농도의 증가, 공복 혈장 포도당 농도의 증가 또는/및 HbA_{1c} 값의 증가를 포함한다.
- [0077] 본 발명의 조성물 또는 조합물은 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에서 사용될 수 있다. 본 발명에서, "혈당 조절의 개선" 또는 "혈당 조절"은 특히 내당능의 개선, 식후 혈장 포도당 농도의 개선, 공복 혈장 포도당 농도의 개선, 또는/및 HbA_{1c} 값의 개선을 말한다.
- [0078] 특히, 내당능의 개선은 식후 혈장 포도당 농도의 개선, 식후 혈장 포도당 변동폭의 개선 또는/및 공복 혈장 포도당 농도의 개선을 포함한다. 더욱 구체적으로는, 내당능의 개선은 식후 혈장 포도당 농도의 개선을 포함한다.
- [0079] 특히, 식후 혈장 포도당 농도의 개선은 식후 혈장 포도당 농도의 감소이다. 감소는 특히 혈장 포도당 농도가 정상 혈당치에 도달하거나 적어도 이들 값에 근접함을 의미한다.
- [0080] 특히, 식후 혈장 포도당 변동폭의 개선은 식후 혈장 포도당 변동폭의 감소이다. 감소는 특히 혈장 포도당 변동폭이 정상 혈당치에 도달하거나 적어도 이들 값에 근접함을 의미한다.
- [0081] 특히, 공복 혈장 포도당 농도의 개선은 공복 혈장 포도당 농도의 감소이다. 감소는 특히 혈장 포도당 농도가 정상 혈당치에 도달하거나 적어도 이들 값에 근접함을 의미한다.
- [0082] 특히, HbA_{1c} 값의 개선은 HbA_{1c} 값의 감소이다. HbA_{1c} 값의 감소는 특히 HbA_{1c} 값이 예를 들어 적어도 1개월, 적어

도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안의 치료 후에 6.5% 또는 7% 미만으로 감소함을 의미한다.

- [0083] 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 조합물은 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염과 조합하여, 특히 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염으로의 치료에 대한 애드온(add-on)으로서 투여될 수 있다. 메트포르민은 1,1-디메틸비구아니드(CAS 번호 657-24-9)의 국제 일반명이다. 본 발명에서, 용어 "메트포르민"은 그의 임의의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0084] 본 발명에서, 메트포르민은 경구 투여될 수 있다. 당업자라면, 경구 투여에 의한 제2형 당뇨병의 치료에 적합한 메트포르민의 제형을 알고 있다. 메트포르민은 그를 필요로 하는 환자에게 치료 효과를 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 적어도 1.0 g/일 또는 적어도 1.5 g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위하여, 메트포르민은 고체 투여형, 예컨대 정제 또는 알약으로 제형화될 수 있다. 메트포르민은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 애드juvant(adjuvant) 또는/및 보조 물질을 이용하여 제형화될 수 있다.
- [0085] 본 발명에서, 용어 "애드온", "애드온 치료", "애드온 요법" 및 "외에"는 본원에 기술된 바와 같이 본 발명의 조성물 및 메트포르민을 이용하여 제2형 진성당뇨병을 치료하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 조성물 및 메트포르민은 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 메트포르민은 경구 투여될 수 있으며, 본 발명의 조성물은 비경구 투여될 수 있다.
- [0086] 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자일 수 있다.
- [0087] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자일 수 있으며, 여기서, 제2형 당뇨병은 단독의 메트포르민을 사용한 치료, 예를 들어 적어도 2개월 또는 적어도 3개월 동안 메트포르민을 사용한 치료, 예를 들어 적어도 1.0 g/일 또는 적어도 1.5 g/일의 용량의 메트포르민을 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다. 특히, 제2형 당뇨병은 본 발명의 조성물 또는 조합물로의 치료의 시작시에 단독의 메트포르민을 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다.
- [0088] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자일 수 있으며, 여기서, 제2형 당뇨병은 단독의 인슐린 글라진을 사용한 치료, 예를 들어 적어도 2개월 또는 적어도 3개월 동안의 인슐린 글라진을 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다. 특히, 제2형 당뇨병은 본 발명의 조성물 또는 조합물로의 치료의 시작시에 단독의 인슐린 글라진을 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다.
- [0089] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자일 수 있으며, 여기서, 제2형 당뇨병은 단독의 릭시세나티드를 사용한 치료, 예를 들어 적어도 2개월 또는 적어도 3개월 동안 릭시세나티드를 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다. 특히, 제2형 당뇨병은 본 발명의 조성물 또는 조합물을 사용한 치료의 시작시에 단독의 릭시세나티드를 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다.
- [0090] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자일 수 있으며, 여기서, 제2형 당뇨병은 적어도 하나의 경구 항당뇨병 약물 및 단독의 인슐린 글라진, 예를 들어, 메트포르민 및 단독의 인슐린 글라진 또는 적어도 하나의 경구 항당뇨병 약물 및 단독의 릭시세나티드, 예를 들어, 메트포르민 및 단독의 릭시세나티드를 사용한 치료에 의해서, 예를 들어, 적어도 2개월 또는 적어도 3개월 동안의 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다. 특히, 제2형 당뇨병은 본 발명의 조성물 또는 조합물을 이용한 치료의 시작시에 적어도 하나의 경구 항당뇨병 약물 및 단독의 인슐린 글라진, 예를 들어, 메트포르민 및 단독의 인슐린 글라진을 사용한 치료, 또는 적어도 하나의 경구 항당뇨병 약물 및 단독의 릭시세나티드, 예를 들어, 메트포르민 및 단독의 릭시세나티드를 사용한 치료에 의해서 적당하게 조절되지 않는다. 경구 항당뇨병 약물은 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제(나트륨 포도당 공동-수송체 2 억제제) 및 글리니드 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 조합물은 이들 경구 항당뇨병제 중 2가지, 예를 들어, 메트포르민 + 설폰닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설폰닐우레아 + DPP-4 억제제를 포함한다.
- [0091] 경구 항당뇨병 약물은 단일의 경구 항당뇨병 약물, 예를 들어, 유일한 메트포르민, 유일한 설폰닐우레아, 유일한 DPP-4 억제제(디펩티딜-펩티다제 4 억제제), 유일한 SGLT-2 억제제 또는 유일한 글리니드일 수 있다.
- [0092] 본 발명에서, 본원에 기술된 바와 같이, 혈중 포도당 농도를 설명하는 적어도 하나의 생리학적 파라미터(즉, HbA1c 값, 식후 혈장 포도당 농도, 식후 혈장 포도당 변동폭, 또는/및 공복 혈장 포도당 농도)가 정상 혈당치를

초과하는 경우, 환자의 제2형 당뇨병은 적당하게 조절되지 않는다. 특히, 제2형 당뇨병이 적당하게 조절되지 않는 환자는 다음을 가질 수 있다:

- [0093] (i) 7% 내지 10%의 범위 또는 이보다 훨씬 더 큰 HbA_{1c} 값,
- [0094] (ii) 적어도 2 mmol/ℓ, 또는 이보다 훨씬 더 큰 식후 포도당 변동폭, 특히 식후 2시간 포도당 변동폭,
- [0095] (iii) 적어도 10 mmol/ℓ 또는 이보다 훨씬 더 큰 식후 혈장 포도당 농도, 특히 식후 2시간 포도당 농도, 또는/및
- [0096] (iv) 적어도 7.0 mmol/ℓ 또는 적어도 8.0 mmol/ℓ 또는 이보다 훨씬 더 큰 공복 혈장 포도당.
- [0097] 본 발명의 치료의 시작 이전에, 치료될 환자는 임의로 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합하여 적어도 하나의 경구 항당뇨병 약물(OAD), 예를 들어, 메트포르민, 설프닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제(나트륨 포도당 공동-수송체 2 억제제) 또는/및 글리니드를 받은 적이 있을 수 있다. 본 발명의 치료의 시작 이전에, 치료될 환자는 임의로 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합하여 이들 경구 항당뇨병제 중 적어도 2가지, 예를 들어, 메트포르민 + 설프닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설프닐우레아 + DPP-4 억제제의 조합을 받은 적이 있을 수 있다. 본 발명의 치료의 시작 이전에, 치료될 환자는 또한, 임의로 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합하여 단일의 경구 항당뇨병 약물(OAD), 예를 들어, 유일한 메트포르민, 유일한 설프닐우레아, 유일한 DPP-4 억제제(디펩티딜-펩티다제 4 억제제), 유일한 SGLT-2 억제제 또는 유일한 글리니드를 받은 적이 있을 수 있다. 본 발명에 따른 치료의 시작시에, 경구 항당뇨병 약물, 특히 메트포르민이 아닌 경구 항당뇨병 약물을 이용한 치료가 중단될 수 있다.
- [0098] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 비만 환자일 수 있다. 본 발명에서, 비만 환자는 적어도 30 kg/m², 적어도 31 kg/m², 적어도 32 kg/m² 또는 적어도 33 kg/m²의 체질량 지수를 가질 수 있다. 적어도 30 kg/m² 또는 적어도 31 kg/m²의 체질량 지수가 바람직하다.
- [0099] 제2형 당뇨병을 앓고 있는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 정상 체중을 가질 수 있다. 본 발명에서, 정상 체중을 갖는 환자는 17 kg/m² 내지 25 kg/m², 17 kg/m² 내지 30 kg/m² 미만 또는 30 kg/m² 미만의 범위의 체질량 지수를 가질 수 있다.
- [0100] 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 성인 환자일 수 있다. 환자는 적어도 18세의 연령일 수 있거나, 18세 내지 80세, 18세 내지 50세, 또는 40세 내지 80세 또는 50세 내지 60세 또는 50 내지 64세 또는 65 내지 74세 또는 적어도 75세의 범위의 연령일 수 있다. 환자는 적어도 50세일 수 있다. 환자는 50세 미만일 수 있다.
- [0101] 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 특히 본 발명의 치료의 시작시에 예를 들어 인슐린 또는/및 관련 화합물, 메트포르민 또는 GLP-1 효능제, 예컨대 릭시세나티드에 의한 항당뇨병 치료를 받지 않는 환자일 수 있다. 특히, 치료될 환자는 GLP-1 수용체 효능제(예를 들어, 릭시세나티드) 또는/및 인슐린을 받지 않는다.
- [0102] 본 발명의 조성물에 의해 치료될 환자는 적어도 1년 또는 적어도 2년 동안 제2형 진성당뇨병을 앓고 있을 수 있다. 특히, 제2형 진성당뇨병 환자에 있어서, 제2형 당뇨병은 본 발명의 조성물 또는 조합물에 의한 치료법을 시작하기 적어도 1년 전에 또는 적어도 2년 전에 진단되었다.
- [0103] 제2형 당뇨병 환자는 특히, (I) 환자가 (a) 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 함께 메트포르민, 설프닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 또는/및 글리니드, 또는 그들의 조합, (b) 메트포르민, (c) 메트포르민 및 릭시세나티드, (d) 인슐린 글라진 또는 (e) 메트포르민 및 인슐린 글라진 단독으로 치료되는 경우 또는 (II) 항당뇨병 치료 없이, 적어도 약 9%, 적어도 8.5%, 적어도 8%, 적어도 약 7.5%, 또는 적어도 7.0%의 HbA_{1c} 값을 갖거나, 환자는 약 7% 내지 약 10%의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 특히, 이들 HbA_{1c} 값은 본 발명의 조성물 또는 조합물을 이용한 치료의 시작시에 또는 이러한 치료 이전에, 예를 들어, 이러한 치료 전 1개월 이내에 도달한다. 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합되는 경구 항당뇨병제의 조합은 적어도 2가지의 경구 항당뇨병제의 조합, 예를 들어, 메트포르민 + 설프닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설프닐우레아 + DPP-4 억제제일 수 있다. 적어도 약 8% 또는 적어도 약 8.5%의 HbA_{1c} 값이 바람직하다.
- [0104] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 본원에 기재된 바와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 HbA_{1c} 값을 개선하기 위하여 사용될 수 있다.

- [0105] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 본원에 기재된 바와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 내당능을 개선하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0106] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 본원에 기재된 바와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 식후 혈장 포도당 농도를 개선하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0107] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 본원에 기재된 바와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 식후 혈장 포도당 변동폭, 특히, 식후 2시간 포도당 변동폭을 개선하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 본원에 기재된 바와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 공복 혈장 포도당 농도를 개선하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0109] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 평균 7점 SMPG 프로파일을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 자가 모니터링 혈장 포도당("SMPG")은 특히 "7점 자가 모니터링 혈장 포도당"이다. 특히 "7점 자가 모니터링 혈장 포도당"은 일일 7회의 혈장 포도당의 측정 및 이로부터의 평균 혈장 포도당 농도의 계산을 나타낸다. "7점 자가 모니터링 혈장 포도당" 값은 특히 공복 및 식후 상태를 포함하는 평균 혈장 포도당 농도이다. 특히, 혈장 포도당 농도의 측정은 조식 이전, 조식 이후(예를 들어, 조식 2시간 후), 중식 이전, 중식 이후(예를 들어, 중식 2시간 후), 석식 이전, 석식 이후(예를 들어, 석식 2시간 후) 및 취침시에 수행된다. 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 조합물에 의한 치료는 자가 모니터링 혈장 포도당을 개선시킬 수 있다.
- [0110] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 본원에 기재된 바와 같이 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 체중을 개선시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0111] 본 발명에서, 정상 혈당치는 특히 60 내지 140 mg/dl(3,3 비스 7,8 mM에 상응함)의 혈중 포도당 농도이다. 이 범위는 특히 공복 상태 또는/및 식후 상태 하에서의 혈중 포도당 농도를 나타낸다.
- [0112] 제2형 당뇨병 환자는 특히, (I) 환자가 (a) 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 함께 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 또는/및 글리니드, 또는 그들의 조합, (b) 메트포르민, (c) 메트포르민 및 릭시세나티드, (d) 인슐린 글라진 또는 (e) 메트포르민 및 인슐린 글라진 단독으로 치료되는 경우 또는 (II) 항당뇨병 치료 없이, 적어도 10 mmol/l, 적어도 12 mmol/l, 적어도 13 mmol/l, 적어도 14 mmol/l, 적어도 14.5 mmol/l, 적어도 15 mmol/l, 적어도 16 mmol/l 또는 적어도 17 mmol/l의 식후 혈장 포도당, 특히, 식후 2시간 혈장 포도당 농도를 가질 수 있다. 특히, 이들 혈장 포도당 농도는 본 발명의 조성물 또는 조합물을 이용한 치료의 시작시에 또는 이러한 치료 이전에, 예를 들어, 이러한 치료 전 1개월 이내에 도달된다. 이들 혈장 포도당 농도는 정상혈당 농도를 초과한다. 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합되는 경구 항당뇨병제의 조합은 적어도 2가지의 경구 항당뇨병제의 조합, 예를 들어, 메트포르민 + 설폰닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설폰닐우레아 + DPP-4 억제제일 수 있다. 적어도 14 mmol/l, 적어도 14.5 mmol/l 또는 적어도 15 mmol/l의 식후 혈장 포도당, 특히 식후 2시간 혈장 포도당 농도가 바람직하다.
- [0113] 제2형 당뇨병 환자는 (I) 환자가 (a) 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 함께 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 또는/및 글리니드, 또는 그들의 조합, (b) 메트포르민, (c) 메트포르민 및 릭시세나티드, (d) 인슐린 글라진 또는 (e) 메트포르민 및 인슐린 글라진 단독으로 치료되는 경우 또는 (II) 항당뇨병 치료 없이, 적어도 2 mmol/l, 적어도 3 mmol/l, 적어도 4 mmol/l, 적어도 5 mmol/l, 적어도 5.5 mmol/l, 적어도 6 mmol/l, 적어도 6.5 mmol/l 또는 적어도 7 mmol/l의 포도당 변동폭(특히 식후 2시간 포도당 변동폭)을 가질 수 있다. 특히, 이들 혈장 포도당 변동폭은 본 발명의 조성물 또는 조합물을 이용한 치료의 시작시에 또는 이러한 치료 이전에, 예를 들어, 이러한 치료 전 1개월 이내에 도달된다. 이들 혈장 포도당 변동폭은 정상혈당 상태를 초과한다. 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합되는 경구 항당뇨병제의 조합은 적어도 2가지의 경구 항당뇨병제의 조합, 예를 들어, 메트포르민 + 설폰닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설폰닐우레아 + DPP-4 억제제일 수 있다. 적어도 5 mmol/l 또는 적어도 7 mmol/l의 포도당 변동폭이 바람직하다.
- [0114] 본 발명에서, 포도당 변동폭은 특히 식후 2시간 혈장 포도당 농도와 식사 시험 30분 전의 혈장 포도당 농도의 차이이다(식후 2시간 포도당 변동폭). 본 발명에서, 포도당 변동폭은 또한, 식후 30분 또는 1시간 혈장 포도당 농도와, 식사 시험 30분 전의 혈장 포도당 농도의 차이로 계산될 수 있다(식후 30분 또는 1시간 포도당 변동

폭). 포도당 변동폭이 식후 2시간 포도당 변동폭인 것이 바람직하다.

- [0115] "식후"는 당뇨병학 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있는 용어이다. 용어 "식후"는 특히 식사 후의 시기 또는/및 실험 조건 하에서의 포도당에의 노출 후의 시기를 설명한다. 건강한 사람에서, 이 시기는 혈중 포도당 농도의 증가 및 후속적인 감소를 특징으로 한다. 용어 "식후" 또는 "식후 시기"는 전형적으로 식사의 섭취 또는/및 포도당에의 노출 후 최대 2시간에 종료된다. 본 발명에서, 용어 "식후 혈장 포도당"은 특히 식후 30분, 1시간 또는 2시간 혈장 포도당이며, 즉, 식후 혈장 포도당은 식사의 섭취 또는/및 포도당에의 노출 후 30분, 1시간 또는 2시간에 결정된다. 특히, 식후 혈장 포도당 농도는 식후 2시간 혈장 포도당 농도이다.
- [0116] 본원에 개시된 바와 같은 제2형 당뇨병 환자는 특히, (I) 환자가 (a) 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 함께 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 또는/및 글리니드, 또는 그들의 조합, (b) 메트포르민, (c) 메트포르민 및 릭시세나티드, (d) 인슐린 글라진 또는 (e) 메트포르민 및 인슐린 글라진 단독으로 치료되는 경우 또는 (II) 항당뇨병 치료 없이, 적어도 7 mmol/l, 적어도 8 mmol/l, 적어도 9 mmol/l, 적어도 9.5 mmol/l, 적어도 10 mmol/l 또는 적어도 11 mmol/l의 공복 혈장 포도당 농도를 가질 수 있다. 특히, 이들 혈장 포도당 농도는 본 발명의 조성물 또는 조합물을 사용한 치료의 시작시에 또는 이러한 치료 이전에, 예를 들어, 이러한 치료 전 1개월 이내에 도달된다. 이들 공복 혈장 포도당 농도는 정상혈당 농도를 초과한다. 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합되는 경구 항당뇨병제의 조합은 적어도 2가지의 경구 항당뇨병제의 조합, 예를 들어, 메트포르민 + 설폰닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설폰닐우레아 + DPP-4 억제제일 수 있다. 적어도 7 mmol/l, 적어도 9 mmol/l 또는 적어도 9.5 mmol/l의 공복 혈장 포도당 농도가 바람직하다.
- [0117] 본원에 개시된 제2형 당뇨병 환자는 특히, 환자가 (a) 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 함께 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 억제제, SGLT-2 억제제 또는/및 글리니드, 또는 그들의 조합, (b) 메트포르민, (c) 메트포르민 및 릭시세나티드, (d) 인슐린 글라진 또는 (e) 메트포르민 및 인슐린 글라진 단독으로 치료되는 경우 또는 (II) 항당뇨병 치료 없이, 적어도 8 mmol/l, 적어도 9 mmol/l, 적어도 10 mmol/l 또는 적어도 11 mmol/l의 자가-모니터링 혈장 포도당 농도를 가질 수 있다. 특히, 이들 혈장 포도당 농도는 본 발명의 조성물 또는 조합물을 사용한 치료의 시작시에 또는 이러한 치료 이전에, 예를 들어, 이러한 치료 전 1개월 이내에 도달된다. 이들 공복 혈장 포도당 농도는 정상혈당 농도를 초과한다. 임의로, 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진과 조합되는 경구 항당뇨병제의 조합은 적어도 2가지의 경구 항당뇨병제의 조합, 예를 들어, 메트포르민 + 설폰닐우레아, 메트포르민 + DPP-4 억제제, 메트포르민 + 글리니드, 메트포르민 + SGLT-2 억제제, 설폰닐우레아 + DPP-4 억제제일 수 있다. 적어도 9 mmol/l 또는 적어도 10 mmol/l의 자가-모니터링 혈장 포도당 농도가 바람직하다.
- [0118] 본 발명에서, 본원에 기재된 조성물은 그를 필요로 하는 환자에게 치료 효과를 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0119] 본 발명에서, 본원에 기재된 조성물은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는/및 보조 물질 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0120] 본원에 기재된 조성물은 예를 들어 주사에 의해(예컨대 근육내 주사에 의해 또는 피하 주사에 의해) 비경구 투여될 수 있다. 적합한 주사 장치, 예를 들어 활성 성분을 포함하는 카트리지(cartridge) 및 주사 바늘을 포함하는 소위 "펜"이 공지되어 있다.
- [0121] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 환자에 의해 사용될 용기, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 앰플, 바이알, 또는 "펜" 내에 제공될 수 있다. 예를 들어, 액상 제형인 약제학적 조성물은 바이알 내에 제공될 수 있다. 환자는, 요구되는 용량을 이러한 바이알로부터 주사기(특히, 일회용 주사기) 내로 뽑아낼 수 있다. 특히, 본 발명의 조합물은 펜에 제공될 수 있다.
- [0122] 본원에 기재된 조성물의 투여량은 투여될 조성물의 활성 물질 중 하나에 의해, 즉, 인슐린 글라진의 양에 의해 또는 릭시세나티드의 양에 의해 결정될 수 있다. 이 경우에, 조성물의 제2 활성 물질이 조성물의 고정 용량 비에 의해 규정되는 양으로 투여되는 것이 고려된다.
- [0123] 본원에 기재된 조성물의 용량은 투여될 릭시세나티드의 양에 의해 결정될 수 있다.
- [0124] 본 발명에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 용량당 10 내지 15 μg 의 범위의 릭시세나티드 또는 용량당 15 내지 20 μg 의 범위의 릭시세나티드의 양으로 투여될 수 있다.

- [0125] 본 발명에서, 본원에 기재된 조성물 또는 조합물은 10 내지 20 μg 의 범위의 릭시세나티드, 10 내지 15 μg 의 범위의 릭시세나티드, 또는 15 내지 20 μg 의 범위의 릭시세나티드의 1일 용량으로 투여될 수 있다.
- [0126] 본원에 기재된 조성물은 1일 1회 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0127] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 0.05 내지 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중)의 릭시세나티드의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0128] 또한, 본 발명의 조성물의 용량은 요구되는 인슐린 글라진의 양에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 주사될 인슐린 글라진 용량은 40 U 이하, 또는 10 내지 40 U의 범위의 인슐린 글라진 또는 20 U 내지 40 U의 범위의 인슐린 글라진일 수 있다. 또한 주사될 인슐린 글라진 용량은 60 U 이하 또는 10 U 내지 60 U의 범위의 인슐린 글라진 또는 30 U 내지 60 U의 범위의 인슐린 글라진일 수 있다. 주사될 1일 인슐린 글라진 용량은 40 U 이하, 또는 10 내지 40 U의 범위의 인슐린 글라진 또는 20 U 내지 40 U의 범위의 인슐린 글라진일 수 있다. 또한 주사될 1일 인슐린 글라진 용량은 60 U 이하, 또는 10 내지 60 U의 범위의 인슐린 글라진 또는 30 U 내지 60 U의 범위의 인슐린 글라진일 수 있다.
- [0129] 본 발명의 조성물은 0.25 내지 1.5 U/kg(체중)의 인슐린 글라진의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0130] 본 발명에서, 본원에 기재된 조성물은 액상 조성물일 수 있다. 당업자라면 비경구 투여에 적합한 릭시세나티드의 액상 조성물을 알고 있다. 또한, 당업자라면 비경구 투여에 적합한 인슐린 글라진의 액상 조성물을 알고 있다. 본 발명의 액상 조성물은 산성 pH 또는 생리학적 pH를 가질 수 있다. 바람직하게는 산성 pH는 pH 1 내지 6.8, pH 3.5 내지 6.8, 또는 pH 3.5 내지 5의 범위이다. 바람직하게는 생리학적 pH는 pH 2.5 내지 8.5, pH 4.0 내지 8.5, 또는 pH 6.0 내지 8.5의 범위이다. pH는 약제학적으로 허용되는 묽은 산(전형적으로 HCl) 또는 약제학적으로 허용되는 묽은 염기(전형적으로 NaOH)에 의해 조정될 수 있다.
- [0131] 본 발명의 액상 조성물은 적합한 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 페놀, m-크레솔, 벤질 알코올 및 p-하이드록시벤조산 에스테르로부터 선택될 수 있다. 바람직한 보존제는 m-크레솔이다.
- [0132] 본 발명의 액상 조성물은 등장화제(tonicity agent)를 포함할 수 있다. 적합한 등장화제는 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 포도당, NaCl, 칼슘 또는 마그네슘 함유 화합물, 예컨대 CaCl_2 로부터 선택될 수 있다. 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨 및 포도당의 농도는 100 내지 250 mM의 범위일 수 있다. NaCl의 농도는 150 mM 이하일 수 있다. 바람직한 등장화제는 글리세롤이다.
- [0133] 본 발명의 액상 조성물은 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 메티오닌을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 액상 조성물은 L-메티오닌을 포함한다.
- [0134] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 바와 같은 의학적 적응증, 질환 또는 병상의 치료 방법을 나타낸다. 예를 들어, 당해 방법은 본원에 기술된 바와 같이 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 당해 방법은 본원에 기술된 바와 같은, 제2형 당뇨병 환자의 치료 방법 또는/및 제2형 당뇨병과 연관된 병상의 치료 방법일 수 있다. 환자는 본원에 정의된 환자일 수 있다.
- [0135] 본 발명의 추가의 양태는 제2형 당뇨병 환자에서의 혈당 조절의 개선 방법이며, 상기 방법은 본 발명의 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법에서, 환자는 본원에 정의된 환자일 수 있다.
- [0136] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 바와 같은 의학적 적응증, 질환 또는 병상의 치료용 조성물의 제조를 위한 본원에 기재된 조성물의 용도를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 제2형 당뇨병 환자의 치료를 위한 또는/및 제2형 당뇨병과 연관된 병상의 치료를 위한 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 혈당 조절의 개선, 내당능의 개선, 식후 혈장 포도당 농도의 개선, 식후 혈장 포도당 변동폭의 개선, 공복 혈장 포도당 농도의 개선, 또는/및 HbA_{1c} 값의 개선을 위한 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 환자는 본원에 정의된 환자일 수 있다.
- [0137] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 바와 같은 의학적 적응증, 질환 또는 병상, 특히 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병의 치료용 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0138] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 바와 같은 의학적 적응증, 질환 또는 병상의 치료에 사용하기 위한, 특히 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 조합물에 관한 것이다.
- [0139] 본 발명의 또 다른 양태는

- [0140] (I) (a) 릭시세나티드(desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0141] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)가 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 1.6 내지 약 2.4 U의 비로 존재하는 약제학적 조성물, 또는/및
- [0142] (II) (a) 릭시세나티드(desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0143] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)가 화합물 (a) μg 당 화합물 (b) 약 2.6 내지 약 3.4 U의 비로 존재하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병의 치료 방법이다.
- [0144] 이러한 방법에서, 조성물 (I) 또는/및 (II)에 의해 포괄되는 본원에 기재된 특정 조성물이 사용될 수 있다.
- [0145] 이러한 방법에 의해 치료될 환자는 본원에 기재된 임의의 환자일 수 있다.
- [0146] 특히, 본 발명의 방법에서, 조성물 (I) 또는 조성물 (II)가 투여된다.
- [0147] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 이하의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0148] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 10 내지 40 U의 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 초과 60 U 이하의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0149] 이러한 방법에 의하여, 릭시세나티드 또는/및 인슐린 글라진의 과잉-투여가 회피될 수 있다. 특히, 릭시세나티드의 과잉-투여가 회피될 수 있다. 조성물 (I)이 투여된다면, 40 U의 용량의 인슐린 글라진이 투여되는 경우, 릭시세나티드 용량은 약 15.4 내지 약 25 μg 또는 약 16.7 내지 약 25 μg 의 범위, 또는 본원에 기재된 바와 같은 범위일 수 있다. 조성물 (II)가 투여된다면, 60 U의 용량의 인슐린 글라진이 투여되는 경우, 릭시세나티드 용량은 약 17.6 내지 약 23.1 μg 또는 본원에 기재된 바와 같은 범위일 수 있다.
- [0150] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 이하의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0151] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 10 내지 30 U의 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 초과 60 U 이하의 범위의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0152] 이러한 방법에서, 인슐린 글라진 용량은 특히 인슐린 글라진의 1일 용량이다.
- [0153] 이러한 방법에서, 릭시세나티드 용량은 특히 릭시세나티드의 1일 용량이다.
- [0154] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 이하의 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0155] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 10 내지 40 U의 범위의 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 40 U 초과 60 U 이하의 범위의 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0156] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 이하의 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0157] 이러한 방법에서, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 10 내지 30 U의 범위의 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (I)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있으며, 제1형 또는/및 제2형 진성당뇨병 환자가 30 U 초과 60 U 이하의 범위의 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 한다면, (II)의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.
- [0158] 이러한 방법에서, 치료될 환자는 본원에 정의된 환자일 수 있다.

[0159] 본 발명은 하기 도면 및 실시예에 의해 추가로 예시된다.

도면의 간단한 설명

[0160] 범례(실시예 2)

도 1 - 방문에 의한 평균 HbA1c(%) - mITT 모집단. S = 스크리닝(제-6주), R = 도입(제-1주), B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 주의: 플롯은 IMP 중단 또는 구제 약제(rescue medication)의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 2 - 방문에 의한 기준선으로부터의 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 모집단. B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 주의: 플롯은 IMP 중단 또는 구제 약제의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 3 - 평균 체중(kg). B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 4 - 방문에 의한 평균 공복 혈장 포도당(mmol/l / $[\text{mg/dl}]$) - mITT 모집단. S = 스크리닝(제-6주), R = 도입(제-1주), B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 5 - 방문에 의한 기준선으로부터의 평균 공복 혈장 포도당(mmol/l / $[\text{mg/dl}]$) - mITT 모집단. B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 6 - 기준선 및 제30주의 평균 7점 SMPG(mmol/l / $[\text{mg/dl}]$). SMPG = 자가-모니터링 혈장 포도당. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 7 - 방문에 의한 평균 1일 인슐린 글라진 용량(U). LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진, LIXI = 릭시세나티드. 분석은 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 IMP의 마지막 주사일까지 수득되는 예정된 측정치를 포함하였다.

도 8 - 실시예 2의 그래픽 연구 설계

* 설포닐우레아, 글리니드, SGLT-2i 또는 DPP4 억제제가 V2에서 중단될 것이며; 1일 메트포르민 용량은 도입기 동안 적어도 2000 mg의 최종 1일 용량 또는 허용되는 용량까지 증가될 것이다.

** 인슐린 글라진은 제1주 동안 10U에서 시작된 다음, 연구 내내 최적화되고, 개별적으로 적정되어, 저혈당증 없이 공복 SMPG: 80 내지 100 mg/dl (4.4 내지 5.6 mmol/l)에 도달하고 이를 유지될 것이다.

*** 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 치료는 펜 A를 사용하여 시작될 것이다. 제1주의 치료 동안 투여될 인슐린 글라진의 초기 1일 용량은 10U일 것이다: 이것은 펜 A에서 사용되는 2 U/1 μg 고정비에 따라 릭시세나티드 5 μg 의 초기 관련 용량에 상응한다. 이후에, 용량은 연구 내내 개별적으로 적정되어, 저혈당증 없이 공복 SMPG:80 내지 100 mg/dl (4.4 내지 5.6 mmol/l)에 도달하고 이를 유지할 것이다.

도 9 - 방문에 의한 평균 HbA1c(%)의 플롯 - mITT 모집단. S = 스크리닝(제-8주), R = 도입(제-1주), B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진. 주의: 플롯은 IMP 중단 또는 구제 약제의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 10 - 방문에 의한 기준선으로부터의 HbA1c(%)의 평균 변화의 플롯 - mITT 모집단. B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진. 주의: 플롯은 IMP 중단 또는 구제

약제의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 11 - 방문에 의한 기준선으로부터의 체중(kg)의 평균 변화의 플롯 - mITT 모집단. B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 12 - 기준선 및 제30주의 평균 7점 SMPG의 플롯 - mITT 모집단. SMPG = 자가-모니터링 혈장 포도당. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 13 - 방문에 의한 평균 1일 인슐린 글라진 용량(U)의 플롯 - mITT 모집단. 제-6주 = 도입 제1주, B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진. 분석은 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 IMP의 마지막 주사일까지 수득되는 예정된 측정치를 포함하였다.

도 14 - 방문에 의한 평균 공복 혈장 포도당의 플롯 - mITT 모집단. S = 스크리닝(제-8주), R = 도입(제-1주), B = 기준선, LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법. INS/LIXI = 고정비 조합물, INS = 인슐린 글라진. 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

도 15 - 실시예 1의 그래픽 연구 설계

¹인슐린 글라진을 1일 1회 피하 주사하여야 한다. 주사 시간(하루의 임의의 시간에, 매일 동일한 시간에)은 제2 방문시에 결정될 것이며, 연구 내내(도입기 동안 모든 환자에 대하여, 또한, 무작위화 처리기 동안 인슐린 글라진 치료군에 무작위화된 환자에 대하여) 대략적으로 동일하게 유지해야 한다.

²인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물을 조식 전 1시간 이내에 1일 1회 주사해야 한다.

³메트포르민 이외의 임의의 경구 항-당뇨병 치료를 이전에 받는다면, 제2 방문시에 중단할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1

제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 인슐린 글라진에 대하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는, 무작위, 30주, 활성약물-대조, 공개 라벨, 2개 처리군, 병행군, 다기관 연구

[0161]

[0162]

[0163] 임상 시험 요약

화합물:HOE901(인슐린 글라진)/AVE0010(릭시세나티드) 조합물	
제목	T2DM 환자에서 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 인슐린 글라진에 대하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는 무작위, 30주, 활성약물-대조, 공개 표지, 2개 처리군, 병행 군, 다기관 연구
연구자/시험 위치	다국적
개발 단계	제3상
연구 목적(들)	일차 목적 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 제2형 당뇨병 환자에서 30주에 걸쳐 인슐린 글라진에 비한 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 HbA_{1c} 감소에 대한 우월성을 입증하기 위함 이차 목적(들) 30주에 걸쳐 인슐린 글라진에 비하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 다음에 대한 효과를 평가하기 위함: • HbA_{1c} 목표에 도달하는 환자의 백분율; • 표준식 시험 동안 포도당 변동폭 및 식후 2시간 혈장 포도당 (PPG)에 의해 평가시 식사와 관련된 혈당 조절; • 체중; • 7점 자가-모니터링 혈장 포도당 (SMPG) 프로파일; • 체중 증가 및/또는 문서화된 증후성 저혈당증 없이, HbA_{1c} 목표에 도달하는 환자의 백분율; • 인슐린 글라진 용량; • 공복 혈장 포도당(FPG). 각 처리군에서 안전성 및 내약성을 평가하기 위함. 항-인슐린 항체 및 항-릭시세나티드 항체의 발생을 평가하기 위함(후자에 있어서 고정비 조합물 처리군). 주사 이전 및 이후에 릭시세나티드의 총 혈장 농도 및 활성 혈장 농도를 평가하기 위함(고정비 조합물 처리군). 하기의 설문에 의해 측정되는 환자 보고 결과(PRO)에 대한 각 처리군의 처리 효과를 평가하기 위함. • 처리 관련 영향 척도 - 당뇨병(TRIM-D) • EuroQol-5D(EQ-5D), • 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite(IWQoL-Lite) 환자- 및 내과의-평가 전체 치료 효율 평가 척도를 사용하여 각 처리군에 대하여 처리에 대한 환자의 전반적인 반응을 평가하기 위함

[0164]

연구 설계	인슐린 글라진에 대하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물을 비교하는 공개 라벨, 1:1 무작위, 활성약물-대조, 2개 군, 30주 처리 기간, 병행 군 다국적 및 다기관 연구. 무작위화는 제5방문(제-1주)시에 HbA_{1c}의 값에 의해(<8%, ≥8%), 스크리닝시에 메트포르민 사용에 의해(Y, N) 계층화될 것이다. 연구는 3개의 기간을 포함할 것이다: • 다음을 포함하는 최대 8주의 선택 기간 - 최대 2주의 스크리닝기: 검사 데이터가 이용가능하다면, 스크리닝 방문 후 2주 이내에 도입 방문이 수행될 수 있다. - 6주 도입기: 인슐린 글라진으로의 전환(적절한 경우) 및/또는 그의 용량 최적화, 메트포르민의 지속(적절한 경우) 및 V2에서 이전에 복용된다면, 설포닐우레아(SU), 글리나이드, 나트륨-포도당 공동-수송체 2 억제제(SGLT-2i) 또는 디페티달-펩티다제-4 억제제(DPP-4i)의 중단. • 30주 공개 라벨 무작위화 처리 기간 - 스크리닝 기간의 마지막에, HbA_{1c}가 7% 이상 10% 이하이며, 무작위화 방문 이전에 7일 동안 자가-측정으로부터 계산된 평균 공복 SMPG가 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 이하이며, 인슐린 글라진 1일 용량이 20u 이상 또는 50U 이하인 환자는 인슐린 글라진에 대하여 릭시세나티드/인슐린 글라진 고정비 조합물(둘 모두의 처리에 대하여 토메트포르민)을 비교하는 30주, 공개 라벨 무작위 처리 기간에 참가할 것이다. • 영구적인 IMP 중단 후의 모든 환자에 대한 처리 후 3일 안전성 추적 기간(조기에 연구 처리를 중단한 환자 제외; 그들 환자는 예정된 연구 완료 일까지 연구를 계속해야 함).
연구 모집단 주요 선택 기준	포함 기준: • 스크리닝 방문 적어도 1년 전에 제2형 전성당뇨병이 있는 것으로 진단 받은 환자. • 스크리닝 방문 전 적어도 6개월 동안 기저 인슐린으로 처리된 환자. • 안정한 기저 인슐린 섭생법(즉, 인슐린의 유형 및 주사 시간/빈도)을 사용하여, 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 처리된 환자. • 총 일일 기저 인슐린 용량은 안정하고(±20%), 스크리닝 방문 전 적어도 2개월 동안 15 내지 40U/일이어야 함. • 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 안정한 용량의 메트포르민(1500 mg/일 또는 최대 허용 용량), 설포닐우레아, 글리나이드, 디페티달-펩티다제-4 억제제 또는 SGLT-2 억제제일 수 있는 1 내지 2개의 OAD의 안정한 용량과 병용하여 또는 단독의 기저 인슐린으로 처리된 환자. • 스크리닝 방문시에 FPG가 180 mg/dL(10.0 mmol/L) 이하인 환자. • 사전 동의 작성 서명. 배제 기준: • 스크리닝 방문시에 법정 성인 나이 미만의 나이. • 스크리닝 방문시에 7.5% 미만 10% 초과 HbA_{1c}. • 임신 또는 수유, 효율적인 피임 방법을 사용하지 않는 가임 여성. • 스크리닝 전 3개월의 기간에 포함 기준에 언급된 것 이외의 경구 또는 주사가 가능한 포도당-저하제의 이용. • 3개월 초과 전에 기저 인슐린 이외의 인슐린 섭생법(예를 들어, 식사 또는 사전-혼합 인슐린)의 이전의 이용.

[0165]

	주의: 임신성 당뇨병을 포함하는 병발성 병으로 인한 단기간 치료가 연구자의 재량에 따라 허용된다 - 안전성/내약성 문제 또는 효능의 결여로 인하여 GLP-1 RA로의 이전의 치료의 중단. - 다음에 포함하는 스크리닝 방문시의 검사 결과: - 정상 검사 범위(ULN)의 상한의 3배 초과와 아밀라제 및/또는 리파제; 3ULN 초과와 ALT 또는 AST; 20 pg/ml(5.9 pmol/l) 이상의 칼시토닌; - 양성 임신 검사. - 환자가 메트포르민을 복용 중이면, 현지 라벨링에 따른 메트포르민 사용에 대한 임의의 금기(예를 들어, 여성에서 1.4 mg/dl 초과, 남성에서 1.5 mg/dl 초과와 크레아티닌 또는 60 ml/분 미만의 크레아티닌 제거 등으로 정의되는 신장 장애). - 메트포르민으로 치료되지 않은 환자에 대하여 말기 신장 질환 또는 30 ml/분 미만의 크레아티닌 제거(Cockcroft 및 Gault 식 사용)와 함께 신장 기능 장애를 갖는 환자. - 인슐린 글라진 또는 렉시세나티드의 이용에 대한 금기. 인슐린 글라진, 렉시세나티드에 대한 또는 임의의 부형제에 대한 과민증의 전력. - 임의의 GLP-1 RA 또는 인슐린 글라진에 대한 또는 메타크레솔에 대한 알려진 반응의 전력. - MTC(예를 들어, 다발성 내분비 종양 증후군)에 취약한 유전 조건 또는 갑상선 수술암(MTC)의 개인 또는 직계 가족력. - 췌장염(췌장염이 담석과 관련이 있고, 담낭절제술이 이미 수행되지 않은 한), 만성 췌장염, 이전의 인크레틴 요법으로의 치료 동안의 췌장염, 췌장절제술, 위 수술의 전력. 스크리닝 기간의 마지막에 무작위화를 위한 배제 기준: - 제5 방문(제-1주)시에 7% 미만 또는 10% 초과와 HbA_{1c}. - 무작위 방문(V6) 이전 주 7일 동안 자가-측정으로부터 계산되는 평균 공복 SMPG가 140 mg/dl(7.8 mmol/l) 초과임. - 제6 방문 이전 주의 마지막 3일 동안 계산된 20U 미만 50U 초과와 평균 인슐린 글라진 1일 용량. - 제5 방문(제-1주)시에 3 ULN 초과와 아밀라제 및/또는 리파제.
예상되는 총 환자 수	대략 700명의 무작위화 환자(군마다 350명).
연구 처리(들)	
연구 의약품(들): 제형	시험 약물: 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물은 사전-충전된 일회용 솔로스타(SoloStar)[®] 펜-주사기에서 멸균 수용액으로서 공급된다(펜에 따라 33 또는 50 µg/ml의 렉시세나티드와 함께 100 U/ml의 인슐린 글라진) 펜-주사 장치: 조합물 제품을 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기를 사용하여 자가-투여할 것이다. 조합물의 용량은 환자의 인슐린 글라진 요구에 따라 적정될 것이다. 오직 인슐린 글라진 용량만이 펜 투여 창에 나타난다. 렉시세나티드가 카트리지와 사전-혼합되지만, 렉시세나티드의 용량(µg)은 투여 창에 나타나지 않는다. 렉시세나티드 용량은 임의의 인슐린 글라진 용량 변화에 부수적으로 증가되거나 감소되며, 또한 조합물 제품의 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비에 좌우된다.

	상이한 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비를 사용하는 2가지 펜을 사용하여, 렉시세나티드 용량을 20 μg/일의 최대치로 제한하면서 인슐린 글라진이 10 내지 60 U에서 적정되게 할 것이다: • 펜 A(황색 표지, 황색 투여 버튼): 2:1의 비(1 μg의 렉시세나티드당 2 유닛의 인슐린 글라진)의 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 50 μg/ml의 렉시세나티드의 멸균 용액 3 ml를 함유하는 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기. 이러한 펜은 10 U/5 μg 내지 40 U/20 μg의 1일 조합물 용량의 투여를 가능하게 한다. • 펜 B(적색 표지, 적색 투여 버튼): 3:1의 비(1 μg의 렉시세나티드당 3 유닛의 인슐린 글라진)의 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 33 μg/ml의 렉시세나티드의 멸균 용액 3 ml를 함유하는 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기. 이러한 펜은 30 U/10 μg 내지 60 U/20 μg의 1일 조합물 용량의 투여를 가능하게 한다. 그것은 주로 40 내지 60 U의 인슐린 글라진 1일 용량을 필요로 하는 환자를 위하여 사용되는 것으로 의도된다. 그러나, 그것은 또한, 치료의 시작시에(하기 참조) 또는 처리가 동안 30 내지 40 U의 인슐린 글라진 1일 용량을 위해 사용되어, 예를 들어, 저혈당증의 경우에 펜 A로 복귀할 필요 없이, 용량이 감소되게 할 수도 있다. 펜 A를 사용하여 치료를 시작하고, 40 U 초과 1일 용량의 인슐린 글라진을 필요로 하는 환자는 펜 B로 전환될 것이다. 대조군 약물: 인슐린 글라진(란투스) 인슐린 글라진은 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기에서 멸균 수용액으로서 공급된다(100 U/ml 인슐린 글라진). 펜-주사 장치: 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기는 구체적으로 연구에 사용하기 위한 것으로 라벨링되고, 총 300 유닛/3 ml의 인슐린 글라진을 함유한다. 일회용 사전-충전된 펜-주사기 란투스[®] 솔로스타[®]는 V2에 모든 환자에게, 그리고 V6(제0주, 제1일)에 인슐린 글라진 군에 무작위화된 환자에게, 그리고 이후에 IMP 주사를 위하여 제공된다.
투여 경로(들)	둘 모두의 IMP에 대하여 피하 주사
투여 섭생법	도입기 동안: <u>인슐린 글라진의 시작 용량</u> 도입(제2 방문)의 시작으로부터, 허용되는 유일한 기저 인슐린은 인슐린 글라진이다. 스크리닝 이전에 인슐린 글라진 이외의 임의의 기저 인슐린을 받고 있는 환자는 제2 방문의 시작시에 1일 1회 인슐린 글라진으로 전환할 것이다. 인슐린 글라진의 초기 용량은 환자가 1일 1회의 주사를 받고 있었다면, 이전의 기저 인슐린의 용량이거나, 1일 1회 초과 1회의 주사를 받고 있었다면, 이전의 인슐린에서 20%를 제한 총 1일 용량일 것이다. 연구 이전에 인슐린 글라진을 받고 있는 환자는 그들의 사전-연구 용량 수준에서 도입을 시작할 것이다. 인슐린 글라진은 하루의 임의의 시간에, 그러나 매일 동일한 시간에 주사될 수 있다. 1일 1회 주사 시간은 환자 및 연구자의 재량이며, 제2 방문시에 고정될 것이며, 연구 내내(도입기 동안 모든 환자에 대하여, 그리고 또한, 무작위화 처리 기간 동안 인슐린 글라진 처리군에 무작위화된 환자에 대하여 대략적으로 동일하게 유지되어야 한다. <u>인슐린 글라진 용량의 조정</u> 도입기 동안, 용량은 공복 혈당 조절을 개선하고, 환자가 무작위화 기준(제5 방문시에 7% 이상 10% 이하의 HbA1c; 제6 방문 이전 주 7일 동안 측정되는 140 mg/dL[7.8 mmol/L] 이하의 평균 공복 SMPG)을 만족시키게 하는 목적으로 매일 측정되는 공복 SMPG에 기초하여 조정될 것이다. 저혈당증을 피하면서, 이들 기준에 도달하는 적정 절차는 연구자의 재량하에 둔다. 저혈당증의 경우에 용량의 적은 감소가 연구자의 재량하에 허용된다.

[0167]

	공개-표지 무작위 처리 기간 동안: <u>인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 군</u> 도입기 동안 아침에 인슐린 글라진(란투스)을 받는 환자: 제6 방문 전날(제-1일) 하기의 1일 용량의 인슐린 글라진을 갖는 환자 • 30 U 미만은 펜 A를 사용하여 20 U의 인슐린 글라진/10 μg의 렉시세나티드의 용량으로 병용 치료를 시작할 것이다. • 30 U 이상은 펜 B를 사용하여 30 U의 인슐린 글라진/10 μg의 렉시세나티드의 용량으로 병용 치료를 시작할 것이다. 제1 주사는 무작위화날 아침에 현장에서 행할 것이다. 도입기 동안 아침 외의 다른 시간에 인슐린 글라진을 받는 환자 환자는 조식 이전 1시간 내의 투여로 전환되어야 할 것이다. 시간 투여 변화 절차는 하기 제공되어 있으며, 필요에 따라, 대안적인 전환 선택법이 사용될 수 있다: • 무작위화 후 기준선 방문일(D1) 아침: 환자가 현장에 있는 동안 무작위화 전날(D-1) 주사된 용량의 1/2 내지 2/3(연구자에 의해 결정)과 동일한 인슐린 글라진 용량의 주사 • 다음날 아침(D2), 제6 방문 전날(D-1) 하기의 1일 인슐린 글라진 용량을 갖는 환자 - 30 U 미만은 펜 A를 사용하여 20 U의 인슐린 글라진/10 μg의 렉시세나티드의 용량으로 병용 치료를 시작할 것이다. - 30 U 이상은 펜 B를 사용하여 30 U의 인슐린 글라진/10 μg의 렉시세나티드의 용량으로 병용 치료를 시작할 것이다. 모든 환자에 있어서 이러한 제1 용량(20 U/10μg 또는 30 U/10 μg)은 2주 동안 안정하게 유지될 것이다. 추가 2주 동안, 필요에 따라, 용량 증가가 $\pm$2 U의 최대 증가 및 주 1회 이하로 제한될 것이다. 처음 4주 후에, 용량을 하기 표에 기재된 알고리즘에 따라 주 1회 조정하여, 지혈당증 없이 혈당 목표(80 내지 100 mg/dL[4.4 내지 5.6 mmol/L]의 범위의 공복 SMPG)를 달성할 것이다. 이후에, 연구의 마지막까지, 필요에 따라 용량을 조정하여, 이들 공복 SMPG 목표를 유지할 것이다. <u>용량 조정 알고리즘</u> <table border="1"> <tr> <th>이전 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값</th><th>인슐린 글라진 용량 조정 (U/일)</th></tr> <tr> <td>140 mg/dL 초과(7.8 mmol/L 초과)</td><td>+4</td></tr> <tr> <td>100 초과 140 mg/dL 이하(5.6 초과 7.8 mmol/L 이하)</td><td>+2</td></tr> <tr> <td>혈당 목표: 80 및 100 mg/dL(4.4 및 5.6 mmol/L)</td><td>변화 없음</td></tr> <tr> <td>60 이상 80 mg/dL 미만(3.3 이상 4.4 mmol/L 미만)</td><td>-2</td></tr> <tr> <td>60 mg/dL 미만(3.3 mmol/L 미만) 또는 이전 주에 문서로 기록된 2회(또는 그 이상)의 중후성 저혈당 사건의 발생 또는 1회의 중증 저혈당 사건(도움 필요)</td><td>-2 내지 -4 또는 연구자 또는 의학적으로 자격을 갖춘 피지명자의 제량</td></tr> </table> <u>인슐린 글라진(란투스®) 군</u>	이전 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값	인슐린 글라진 용량 조정 (U/일)	140 mg/dL 초과(7.8 mmol/L 초과)	+4	100 초과 140 mg/dL 이하(5.6 초과 7.8 mmol/L 이하)	+2	혈당 목표: 80 및 100 mg/dL(4.4 및 5.6 mmol/L)	변화 없음	60 이상 80 mg/dL 미만(3.3 이상 4.4 mmol/L 미만)	-2	60 mg/dL 미만(3.3 mmol/L 미만) 또는 이전 주에 문서로 기록된 2회(또는 그 이상)의 중후성 저혈당 사건의 발생 또는 1회의 중증 저혈당 사건(도움 필요)	-2 내지 -4 또는 연구자 또는 의학적으로 자격을 갖춘 피지명자의 제량
이전 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값	인슐린 글라진 용량 조정 (U/일)												
140 mg/dL 초과(7.8 mmol/L 초과)	+4												
100 초과 140 mg/dL 이하(5.6 초과 7.8 mmol/L 이하)	+2												
혈당 목표: 80 및 100 mg/dL(4.4 및 5.6 mmol/L)	변화 없음												
60 이상 80 mg/dL 미만(3.3 이상 4.4 mmol/L 미만)	-2												
60 mg/dL 미만(3.3 mmol/L 미만) 또는 이전 주에 문서로 기록된 2회(또는 그 이상)의 중후성 저혈당 사건의 발생 또는 1회의 중증 저혈당 사건(도움 필요)	-2 내지 -4 또는 연구자 또는 의학적으로 자격을 갖춘 피지명자의 제량												

[0168]

	인슐린 글라진 군에 무작위화된 환자는 무작위화 일에 무작위화 방문 전날과 동일한 1 일 용량의 인슐린 글라진을 투여한 다음, 필요에 따라, 공개 라벨 무작위화 처리 기간 동안 인슐린 용량 적정을 계속할 것이다. 주사 시간은 제2 방문 시에 결정되고, 도입기 동안 사용되는 것과 동일하게 유지되어야 한다. 용량은 고정비 조합물에 대하여 상기 기재된 동일한 알고리즘에 따라 주마다 조정될 것이다. <u>두 처리군 모두에서</u> 용량 변화는 이러한 연구를 위하여 후원업체에 의해 공급되는 글루코미터 및 부속장치들 사용하여 환자에 의해 측정되는 마지막 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값에 기초한다. 용량은 연구자의 최상의 임상적 판단에 따라, 그리고 저혈당증을 위하여, 임의의 시간에 감소되거나 변경될 수 있다. 1일 총 인슐린 글라진 용량은 60 U으로 한도가 정해질 것이다. HbA1c를 사전결정된 역치 값 미만으로 유지하기 위하여 60 U 초과 용량의 인슐린 글라진이 필요한 경우에, 용량은 60 U으로 유지되고, 구제 요법이 도입되어야 한다(하기의 구제 요법 섹션 참조). 처리 방문의 마지막에 계획된 모든 평가를 구제 요법의 시작 이전에 수행하여야 한다.
비연구 의약품(들)/(적용 가능한다면) 제형	백그라운드 치료 메트포르민(상용 메트포르민 정제) 및 구제 요법은 NIMP(들)로 고려될 것이다
투여 경로(들)	메트포르민에 대한 경구 투여
투여 섭생법	백그라운드 요법 메트포르민(적절한 경우)은 현지 제품 라벨링에 따라 투여되어야 한다. 환자가 메트포르민을 복용 중이라면, 그것은 선별 이전 적어도 3개월 동안 적어도 1500 mg/일의 안정 용량 또는 최대 허용 용량으로 이루어져야 한다. 이러한 치료와 관련된 특정 안전성 문제가 존재하지 않는 한, 이것은 연구 내내 계속되어야 하며, 용량은 안정하게 유지되어야 한다. 설폰닐우레아, 글리나이드, SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제가 이전에 취해진다면, 도입의 시작(제2 방문)시에 중단될 것이다.
구제 요법	혈당 파라미터 결과가 소정의 역치 값 아래로 유지되는 것을 보장하기 위하여 일상적인 공복 SMPG, 및 FPG 및 HbA1c에 대한 중앙 검사실 정보가 필요하다. FPG/HbA1c가 역치 값을 초과하는 사례(섹션 7.4 참조)에서, 불충분한 포도당 조절에 대한 이유를 찾을 수 없다면, 또는 적절한 조치가 실패한다면, 또는 FPG/HbA1c를 역치 값 아래로 감소시키는데 60 U 초과 용량이 필요하다면, 단기/신속-작용 인슐린이 고정비 조합물 군에서 조식 외의 식사에서, 그리고 인슐린 글라진 군에 대한 임의의 식사에서 제공되어야 하는 단일의 매일의 투여로 시작하는 구제 요법으로서 평가될 수 있다. 다른 OAD 또는 기지 인슐린이 임의의 처리군에서 구제 약제로서 사용되지 않아야 한다. 처리 방문의 마지막에 계획된 모든 평가는 구제 요법의 개시 이전에 수행되어야 한다. 이들 평가가 완료되고 구제 요법이 개시된 후에, 환자는 연구에 남아 있고, 계속 연구

[0169]

	처리(백그라운드 요법 포함)를 시행할 것이다. 계획된 방문 및 평가(표준식 시험 제외)는 마지막 예정된 방문까지 수행되어야 한다.
중점(들)	일차 중점 • 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화. 이차 중점(들) 효능: • 제30주에 7% 미만의 또는 6.5% 이하의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율; • 기준선으로부터 제30주까지 표준식 시험 동안 2시간 PPG 및 혈중 포도당 변동폭의 변화; • 기준선으로부터 제30주까지의 체중의 변화; • 기준선으로부터 제30주까지의 7점 SMPG 프로파일의 변화(각 시점 및 평균 1일 값); • 제30주에 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c를 도달하는 환자의 백분율; • 기준선으로부터 제30주까지의 1일 용량의 인슐린 글라진인 변화; • 기준선으로부터 제30주까지의 FPG의 변화; • 30주 무작위 처리 기간 동안 증후성 저혈당증이 문서되지 않고[70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 PG] 제30주에 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율; • 제30주에 체중 증가가 없고, 30주 무작위 처리 기간 동안 증후성 저혈당증이 문서화되지 않고[70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 PG] 제30주에 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율; • 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안 30분 및 1시간 PPG 및 혈중 포도당 변동폭의 변화; • 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율. 안전성: • 증후성 저혈당증(문서로 기록된, 가능성 있는, 중증 증후성 저혈당증); • 유해 사례, 심각한 유해 사례 및 AESI, 안전성 검사 값, 활력 징후 및 심전도 (ECG); • 번역원성(항체 변수): 항-텍시세나티드 항체 및/또는 항-인슐린 항체(처리군에 좌우됨)는 처리기의 제1일 및 제30주에 측정될 것이다. 다른 중점(들) 약동학적 파라미터 • 텍시세나티드의 총 및 활성 혈장 농도는 제1일의 치료기에 주사 후 1 내지 4시간의 기간에서, 그리고, 주사 전에, 그리고, 제30주에 주사 후 1 내지 4시간의 기간에서(인슐린 글라진/텍시세나티드 고정비 조합물에서 환자에 대하여) 평가될 것이다. 환자 보고 결과(PRO) • 환자 보고 결과(PRO) 점수의 변화는 기준선으로부터 제30주까지 치료 관련 영향 척도 - 당뇨병(TRIM-D), EuroQol-5D(EQ-5D) 및 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite(IWQoL-Lite) 설문에 대하여 평가될 것이다; • 환자 및 내과-평가 전체 치료 효율 평가 척도도 또한 연구의 마지막에 평가될 것이다.
평가 일정	방문 일정:

[0170]

	연구-관련 절차/평가의 일정은 연구 흐름도에서 상세히 설명되어 있다(섹션 1.2). 조기 종료: 임의의 이유로, 조기에 그리고 영구적으로 IMP 투여를 중단한 환자는 IMP로의 마지막 투여일을 위하여 통상적으로 계획된 평가, 즉, PK 및 항체 시료, 가능하다면 식사 시험 및 PRO 평가를 포함하는 "최종 치료 중 평가" 때문에 가능한 한 빨리 방문해야 한다. 주의: IMP를 조기에 중단한 환자는 예정된 연구 완료일까지 연구를 계속해야 한다. 그들은 프로토콜에 특정된 바와 같은 연구 절차에 따라 추적되어야 한다(처리 후 3일 안전성 추적, PK 및 항체 평가, 식사 시험 및 PRO 평가 제외).
통계적 고려사항	시료 크기 결정 군마다 350명의 환자의 시료 크기는 인슐린 글라진/리시세나티드 고정비 조합물과 인슐린 글라진 사이에 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c 변화의 0.4% 차이에 대한 95% 초과와 검출력을 제공할 것이다, 이러한 계산은 5% 유의성 수준에서(양측) 1.1%의 공통 표준 편차를 가정한다. 분석 모집단: 일차 효능 모집단은 적어도 1회의 용량의 연구 의약품 받은 모든 무작위 환자를 포함하는 변형된 치료 의도(mITT) 모집단일 것이며, 연구 프로토콜 및 절차와의 순응도와 관계 없이 임의의 일차 또는 이차 효능 종점의 기준선 평가 및 적어도 1회의 기준선 후 평가 둘 모두를 갖는다. 환자는 무작위화 방문시에 무작위화 일정에 따라 IVRS/IWRS에 의해 할당된 치료 섭생법에 의해 효능 분석에서 분석될 것이다. 안전성 분석은 투여되는 치료제의 양과 관계 없이, 적어도 1회의 용량의 연구 의약품에 노출된 모든 무작위화된 환자로 정의되는 안전성 모집단에서 행해질 것이다. 환자는 실제 받는 치료 섭생법에 따라 분석될 것이다. 일차 효능 종점 분석 일차 효능 종점(HbA1c의 기준선으로부터 제30주까지의 변화)의 분석은 처리 중 기간 동안 예정된 방문으로부터 수득되는 HbA1c 값을 사용하여, mITT 모집단을 사용하여 수행될 것이다. HbA1c에 대한 처리 중 기간은 제1 연구 의약품의 투여로부터 마지막 투여 후 14일 또는 구제 요법의 도입 중 어느 것이든 먼저 일어나는 시간까지의 시간으로 정의된다. 통계적 검정은 0.05의 알파 수준에서 양측일 것이다. 일차 효능 종점을 위한 일차 분석 방법은 무작위 결측 프레임워크 하의 반복 측정 혼합-효과 모델일 것이다. MMRM 모델은 처리군, 무작위 계층, 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과 인자로서 그리고 방문에 의한 기준선 HbA1c 상호작용을 공변량으로서 포함할 것이다. 기준선 값은 연구 의약품의 제1 용량 투여 이전에 마지막으로 입수가 가능한 값으로 정의된다. 각 처리군에 대한 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 조정된 평균 변화는 이러한 모델의 프레임워크에서, 그리고 군 간의 차이 및 조정된 평균에 대한 95% CI에서 추정될 것이다. MMRM 모델을 SAS®(버전 9.2 이상) MIXED 절차(PROC MIXED)를 사용하여 실행시킬 것이며, 비구조화 상관 매트릭스를 사용하여 환자내 오차를 모델링한다. 파라미터를 Newton-Raphson 알고리즘과 함께 제한 최대 우도 방법을 사용하여 추정할 것이다. 분모 자유도를 치료 중 기간에서 무작위화 이후 예정된 방문으로부터의 값을 컷팅시킴으로써 Kenward-Roger 대략치를 사용하여 추정할 것이다. 이러한 모델은 치료 중 기간 동안 수득되는 예정된 HbA1c 측정치만을 사용할 것이다.

[0171]

	일차 효능 종점을 위하여, 필요에 따라 감수성 분석을 수행하여, 결측 데이터를 다루기 위한 상이한 방법을 탐색할 것이다. 이차 효능 종점 분석 연속 이차 효능 종점을 유사 MMRM 방법을 사용하여 분석할 것이다. 처리군 간의 차이 및 신뢰 구간을 MMRM의 프레임워크 내에서 추정할 것이다. 범주형 효능 종점을 무작위화 계층에 의해 계층화되는 Cochran-Mantel-Haenszel 방법에 의해 분석할 것이다. 안전성 분석 30주 처리 기간 동안의 안전성 분석은 안전성 모집단(무작위화 및 노출)에 기초하여 기술적일 것이다. 처리 후 발생 유해 사례(TEAE)는 제1 용량의 연구 치료제의 투여로부터 마지막 투여 후 3일까지의 기간 동안 발생하거나 악화되거나 중증이 되는 유해 사례(AE)로 정의된다. 약동학적 파라미터 인슐린 글라진/리시세나티드 고정비 조합물 군에서 환자의 리시세나티드 혈장 농도(총 및 활성)는 방문 및 시간 창에 의해, 그리고 PK 모집단에서 항-리시세나티드 항체 상태에 의해, 기술 통계를 사용하여 N, 기하 평균, 변동 계수, 중간값, 최소값 및 최대값에 의해 열거되고 요약될 것이다. 환자 보고 결과 절대값에 대한 및 기준선으로부터의 변화(TRIM-D, EQ-5D 및 IWQOL-Lite)에 대한 기술 통계(평균, 중간값, 표준 편차 및 범위)는 전체 점수, 하위-점수에 대하여, 그리고 3가지 PRO 설문지의 각 항목에 대하여 방문마다 처리군에 의해 제시될 것이다. 환자- 및 내과의-평가 전체 평가 척도의 기술 통계(평균, 중간값, 표준 편차 및 범위)도 또한 연구의 마지막에 처리군에 의해 제시될 것이다.
연구 기간의 지속(환자마다)	최대 대략 39주의 지속: 최대 8주 선별 기간(최대 2주 선별기 및 6주 도입기), 30주 무작위화 처리 기간 및 처리 후 3일 안전성 추적 기간.

[0172]

[0173]

[0174]

1. 흐름도

1.1 그래픽 연구 설계

[0175] 그래픽 연구 설계는 도 15에 나타나 있다.

1.2 연구 흐름도

[0176]

연구 기간	스크리닝 기간 ^a					공개 라벨 무작위화 처리 기간 ^a																			처리 후 추적 방문																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	스크리닝기		도입기			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		20	21 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
범문: 시간 창: V3-5: ±3일/V7-15: ±3 일/V16-21: ±5일/V22:-1/43일																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			</

[0177]

연구 기간	스크리닝 기간 ^a					공개 라벨 무작위화 처리 기간 ^a																	처리 후 추적 방 문
	스크리닝기					도입기																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 ^b		
방법: 시간 창: V3-5: ±3일/V7-15: ±3 일/V16-21: ±5일/V22:-1/43일																						22 V21+3일	
주	-8	-6	-4	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30		
일회용 고정비 조합물 벤(벤 A 및 벤 B)을 사용한 주사에 대한 혼란 ^c						x																	
분배된 고정비 조합물 벤						x				x			x				x						
배일의 공복 SMPG		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
7점 SMPG 프로파일(방문 이전 주 의 상이한 2일에)						x																	
인술된 클라진 용량 조정		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
고정비 조합물 용량 조정								x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
IMP 용량의 기록(12주까지 매주 마지막 3일에, 그 다음 각 방문 이전 주 마지막 3일에) ^d			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
계수 복귀 벤						x		x					x				x						
순응도 점검		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
PRO 설문(TRIM-D, EQ-5D, IWQoL- Lite)						x									x								
환자-평가되는 전체 치료 효율 척도																							
내파의-평가되는 전체 치료 효율 평가 척도																							
중앙 검사실 시험																							
HbA _{1c} (중앙 검사실)	x				x	x							x						x			x	
공복 혈장 포도당(중앙 검사실)	x				x	x				x			x						x			x	

[0178]

연구 기간	스크리닝 기간 ^a					공개 라벨 무작위화 처리 기간 ^a																			처리 후 추적 방문																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
	스크리닝기		도입기			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		20	21 ^b																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	1	2	3	4	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
방문: 시간 창: V3-5: ±3일/V7-15: ±3 일/V16-21: ±5일/V22:-1/43일																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

^a 적정 목적을 위한 추가의 전화 통화는 연구자가 필요한 것으로 여기는 만큼 자주 예정되어야 하며; 검사 데이터가 이용가능하다면, 스크리닝 방문(VI) 후 2주 미만에 도입 방문(V2)이 수행될 수 있다.

- b 구체 요법의 경우에, V21에 계획된 모든 평가(PK 및 항체 평가를 제외하고 2시간 표준식 시험 포함)를 구체 투약을 시작하기 전에 수행한 다음, 환자는 IMP 치료를 계속해야 하며, 모든 방문 및 평가(식사 시험 및 PKO 평가를 제외하고, PK 및 항체 평가 포함)를 예정된 바와 같이 수행하여야 한다.
- c 예정된 연구 종료일까지 연구를 계속해야 하며, 모든 평가(처리 후 3일 안전성 추적, 식사 시험, PK 및 항체 평가 및 PKO 평가 제외)를 예정된 바와 같이 수행하여야 한다.
- d 필요에 따라 자주 반복
- e 농친 IMP 주사를 e-CRF에 기록하여야 한다.
- f 스크리닝 요검사: (pH, 포도당, 케톤, 백혈구, 혈액, 단백질).
- g 안전성 검사: 혈액학 = WBC, RBC, 헤모글로빈, 적혈구용적율, 혈소판, 감별 혈구 계수(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구). 혈청 화학 = 총 빌리루빈, G-GT, AST, ALT, ALP, 크레아티닌, 요산, 나트륨, 칼륨, 인, 칼슘.
- h 하나의 추가의 치료를 잠재적인 추가의 면역원성의 측정을 위하여 제30주에 취해야 할 것이다.
- i 주사 전에 취해야 하는 항체 평가를 위한 시료.
- j 시료를 또한 임의의 이후의 방문서에 수집할 수도 있다.

2. 약어 목록

ADA	미국당뇨병학회
AE	유해 사례
AESI	특히 흥미있는 유해 사례
ALP	알칼리성 포스파타제
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ANCOVA	공분산 분석
ARAC	알러지 반응 평가 위원회
AST	아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제

[0189]	BID	하루 두번 = 1일 2회
[0190]	BMI	체질량 지수
[0191]	bpm	분당 박동수
[0192]	CAC	심혈관 사례 판정 위원회
[0193]	CRT	사례 보고서
[0194]	CSR	임상 연구 보고
[0195]	CI	신뢰 구간
[0196]	CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
[0197]	CMPC	전매 의약품 위원회
[0198]	CT	컴퓨터 단층촬영
[0199]	D	일
[0200]	DBP	이완기 혈압
[0201]	dℓ	데시리터
[0202]	DNA	데옥시리보핵산
[0203]	DMC	데이터 모니터링 위원회
[0204]	DRF	불일치 해명서
[0205]	eg	예컨대 = 예를 들어
[0206]	EASD	당뇨병의 연구를 위한 유럽 연합
[0207]	ECG	심전도
[0208]	e-CRF	전자 증례 보고서
[0209]	EQ-5D	EuroQol 5가지 측면
[0210]	EDTA	에틸렌 디아민 테트라-아세트산
[0211]	ELISA	효소 연결 면역-흡착 검정
[0212]	FPG	공복 혈장 포도당
[0213]	FSH	여포 자극 호르몬
[0214]	FU	추적
[0215]	GCP	임상 시험 실무기준(Good Clinical Practice)
[0216]	G-GT	감마-글루타밀 트랜스펩티다제
[0217]	GI	위장
[0218]	GLP-1	글루카곤-유사 펩티드-1
[0219]	GSO	전반적 안전성 관리자
[0220]	HbA1c	글리코헤모글로빈 A1c
[0221]	HBsAg	B형 간염 표면 항원
[0222]	HCAb	C형 간염 항체
[0223]	HDL	고밀도 지질단백질
[0224]	HLGT	상위 수준 군 용어

[0225]	HLT	상위 수준 용어
[0226]	HRQoL	건강 관련 삶의 질
[0227]	ICH	국제 의약품 규제 조화 위원회
[0228]	ie	즉 = 다시 말하면
[0229]	IEC	독립적 윤리 위원회
[0230]	IMP	연구 의약품
[0231]	IND	연구 신규 약물
[0232]	INR	국제 표준 비
[0233]	IRB	기관감사위원회
[0234]	ITT	치료 의향
[0235]	rVRS/IWRS	양방향 음성/웹 응답 시스템
[0236]	IWQOL-lite	삶의 질에 대한 체중의 영향
[0237]	kg	킬로그램
[0238]	LDL	저밀도 지질단백질
[0239]	LOCF	마지막 관측 값 선행 대체법
[0240]	LLOQ	정량화 하한
[0241]	LLT	하위 수준 용어
[0242]	MTC	갑상선 수질암
[0243]	MedDRA	약물 규제 전문가를 위한 의학 사전
[0244]	Met	메트포르민
[0245]	MMRM	반복 측정 혼합 효과 모델
[0246]	MRI	자기 공명 영상화
[0247]	μg	마이크로그램
[0248]	mITT	변형된 치료 의향
[0249]	mL	밀리리터
[0250]	mmHg	수은 밀리미터
[0251]	mmol	밀리몰
[0252]	ms	1000분의 1초
[0253]	N	수
[0254]	NGSP	글리코헤모글로빈 국가 표준화 프로그램
[0255]	OAD	경구 항-당뇨병제
[0256]	OC	관찰된 증례
[0257]	PCSA	잠재적으로 임상적으로 유의미한 비정상
[0258]	pg	피코그램
[0259]	PK	약동학
[0260]	pmol	피코몰

[0261]	PPG	식후 혈장 포도당
[0262]	PRO	환자 보고 결과
[0263]	PSAC	체장 안전성 평가 위원회
[0264]	PT	우선 용어
[0265]	PTC	제품 기술 불만
[0266]	QD	매일 = 1일 1회
[0267]	QoL	삶의 질
[0268]	RBC	적혈구 계수
[0269]	s	제2
[0270]	s.c.	피하
[0271]	SAE	심각한 유해 사례
[0272]	SAS	통계 분석 시스템
[0273]	SBP	수축기 혈압
[0274]	SD	표준 편차
[0275]	SMPG	자가 측정 혈장 포도당
[0276]	SOC	기관계별 분류
[0277]	su	설포닐우레아
[0278]	T2DM	제2형 진성당뇨병
[0279]	TEAE	치료 후 발생 유해 사례
[0280]	TRIM-D	당뇨병에 대한 치료-관련 영향 척도
[0281]	TSH	갑상선 자극 호르몬
[0282]	ULN	정상 범위의 상한
[0283]	V	방문
[0284]	VAS	시각 유사 척도
[0285]	WBC	백혈구 계수
[0286]	WHO	세계 보건 기구
[0287]	WHO-DD	세계 보건 기구 - 약물 사전
[0288]	3 도입 및 근거	
[0289]	본 실시예에서는 기저 인슐린으로 충분하게 조절되지 않는 T2DM 환자에서 기저 인슐린 글라진(란투스®)과 GLP-1 수용체 효능제 렉시세나티드의 조합물의 효능 및 안전성을 평가할 것이다.	
[0290]	렉시세나티드(AVE0010)는 유럽 연합, 일본, 멕시코 및 호주(상표명 렉수미아(Lyxumia)® 하에)에서 2013년도에 승인되고, 몇몇의 다른 나라에서 신청된 확인한 GLP-1 효능제 활성을 가진 폴리펩티드이다. 유럽에서 렉수미아의 현재 승인된 적응증은 경구 포도당-저하 의약품 및/또는 기저 인슐린이 식이 및 운동과 함께 적당한 혈당 조절을 제공하지 않는 경우, 이들과 조합하여 혈당 조절을 달성하기 위한 제2형 진성당뇨병을 가진 성인의 치료이다.	
[0291]	인슐린 글라진(HOE901 또는 란투스®) 인간 인슐린의 유사체는 단일 용량 피하 주사 후에 24시간 기저 인슐린 공급을 제공한다. 란투스®는 유럽에서 2000년도 6월부터, 미국 및 세계의 다른 국가에서 2001년도 5월부터 판매되어 왔다. 란투스®는 T1DM 성인 및 소아 환자 또는 고혈당증의 관리를 위하여 기저(장기간 작용) 인슐린을	

필요로 하는 T2DM 성인 환자의 치료를 위하여 권고된다.

- [0292] 릭시세나티드 및 인슐린 글라진 둘 모두는 1일 1회 제공되는 경우에 효율적이며, 유사한 생리화학적 특징, 예를 들어, 낮은 pH에서 우수한 용해도를 갖기 때문에, 두 성분 모두는 단일의 주사에 의해 전달될 정의된 고정비 제형으로서 혼합될 수 있다.
- [0293] 제2형 진성당뇨병(T2DM)은 포도당 조절의 점진적인 악화를 특징으로 한다. 복수의 경구 항당뇨병 약물(OAD)에도, 상당한 비의 환자는 결국 글리코헤모글로빈(HbA_{1c}) 목표를 달성하고 유지하기 위하여 인슐린 요법의 부가를 필요로 한다. OAD로부터 인슐린으로의 변환은 일반적으로 기저 인슐린을 기존의 OAD에 부가함으로써 행해지며, 베타 세포가 여전히 내재 인슐린 합성 또는 분비로 식사를 감당하기에 충분한 기능을 갖는 경우, 보통 공복 혈장 포도당(FPG) 수준의 조절에 있어서 효율적인 단계이다. 기저 인슐린으로 치료되는 T2DM 환자의 대략 60%는 7% 미만의 HbA_{1c} 목표에 도달하지 않는다. 기저 인슐린의 용량을 추가로 증가시키거나, 또한 FPG를 표적으로 하는 다른 작용제를 부가하는 것은 종종 체중 증가 및 저혈당증 사례와 관련이 있다. 이들 및 다른 인자는 상당한 비의 환자에서 치료에 대한 지속성 및 고수를 불량하게 한다.
- [0294] 기저 인슐린과 GLP-1 수용체 효능제(GLP-1RA)의 조합은 기저 인슐린을 사용하여 우수한 혈당 조절을 달성할 수 없는 환자에 대하여 기존의 치료 증대 양식에 비하여 유의미한 이점을 제공할 수 있다. 이미 기저 인슐린으로 치료 중인 환자에서의 혈당 조절의 개선에 더하여, 둘의 연계는 다른 이익을 최대화함과 동시에 각각의 것의 제한점 중 일부를 최소화시킬 수 있다. 지금까지 행해진 연구는 그들의 설계가 이질적이지만, 일반적으로 말하면, 조합은 관리가능한 저혈당증 프로파일을 유지하면서 최소의 체중 증가 또는 심지어 체중 감소를 목표로 하는 환자의 수를 증가시킬 것 같다. 따라서, 기저 인슐린과 GLP-1 수용체 효능제의 조합은 개별적으로 사용되는 각각의 것과 비교하는 경우 이익/위험의 개선을 제공할 수 있다.
- [0295] 기저 인슐린 제품이 배타적이지 않지만, 주로 공복 고혈당증을 목표로 하고, 종종 1일 1회 제공됨에 따라, 가장 바람직한 조합은 GLP-1RA, 예를 들어, 릭시세나티드와의 조합일 것이며, 이는 포도당 감수성 인슐린 분비를 회복하는 능력이 고갈되거나 제한되는 경우에도 위 배출의 저하로 인하여 식후 혈당에 여전히 효율적으로 작용한다.
- [0296] 기저 인슐린에도 불구하고, 제2형 당뇨병이 조절되지 않는 환자에서 여전히 요구가 충족되지 않고 있다. 매우 유의미한 비의 환자가 FPG 목적을 달성할 수 있었지만, HbA_{1c} 목적을 달성하지 않았다. HbA_{1c}의 FPG 및 PPG 요소 둘 모두를 표적으로 하는 치료 전략은 이러한 충족되지 않은 의학적 요구를 다루는 데 도움이 될 수 있다. 본 발명의 실시에는 인슐린 글라진 및 릭시세나티드의 조합에 대하여 이를 증명하려는 의도이다.
- [0297] 릭시세나티드 독립형 제품은 매일 20 μ g의 고정 용량으로 유럽 연합에서 개발되고 승인되었다. 조합물에서 릭시세나티드의 용량은 달라질 것이며, 매일 5 내지 20 μ g의 범위이다.
- [0298] 이러한 조합에서, 인슐린 글라진 및 릭시세나티드는 사전충전된 일회용 펜 주사기에 의해 전달되는 2가지 고정비 용액으로 혼합될 것이다. 조합물의 용량은 환자의 인슐린 요구에 따라 10 U의 인슐린 글라진/5 μ g의 릭시세나티드 내지 60 U의 인슐린 글라진/20 μ g의 릭시세나티드로 적정될 것이다. 확립된 내약성 한계 내에서 우수한 약리학적 효과를 얻기 위하여 2가지 고정비의 성분이 제안된다. 릭시세나티드의 용량 범위의 하한은 효능을 위한 최소 용량에 의해 한정되며, 상한은 이용가능한 안전성 데이터에 의해 한정된다. T2DM 환자 및 건강한 대상체에서의 연구로부터 유래된 데이터에 의해, 5 내지 10 μ g의 용량의 릭시세나티드가 포도당-감수성 인슐린 방출을 자극하기 위한 충분한 농도를 제공할 수 있으며, HbA_{1c}에 대한 효능이 입증되는 한편, 10 μ g의 용량도 또한 위 배출의 억제에 대한 강력한 효과가 입증된다.
- [0299] 상기 고려사항에 기초하여, 2가지 상이한 세기의 조합물을 사용하는 하기의 2개의 펜이 본 발명의 실시예에 사용될 것이다: 펜 A는 10 U의 인슐린 글라진/5 μ g의 릭시세나티드 내지 40 U의 인슐린 글라진/20 μ g의 릭시세나티드의 용량[2(유닛) 대 1(μ g) 비]을 전달하는 한편, 펜 B는 30 U의 인슐린 글라진/10 μ g의 릭시세나티드 내지 60 U의 인슐린 글라진/20 μ g의 릭시세나티드의 용량[3(유닛) 대 1(μ g) 비]을 전달할 것이다.
- [0300] 조합물의 용량은 환자의 인슐린 글라진 요구에 따라 적정될 것이다. 인슐린 글라진 용량만이 펜 투여 창에 나타난다. 릭시세나티드의 용량(μ g)이 용량 창에 나타나지 않지만, 릭시세나티드는 카트리지에서 사전-혼합된다. 릭시세나티드 용량은 임의의 인슐린 글라진 용량 변화와 동시에 증가되거나 감소되며, 또한, 조합 생성물의 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비에 따라 달라진다. 펜 A는 10 내지 40 U의 인슐린 글라진 용량을 필요로 하는 환자를 위해 사용되는 의도이며, 펜 B는 40 내지 60 U의 인슐린 글라진 용량을 필요로 하는 환자를 위해 사용되는 의도이다. 또한, 그것을 처리의 시작시에 또는 처리기 동안 30 내지 40 U의 인슐린 글라진 용량을 위해 사용하

여, 예를 들어, 저혈당증의 경우에 펜 A로의 복귀의 필요 없이, 일시적으로(5일 이하) 용량이 감소되게 할 수도 있다.

- [0301] 본 발명의 실시예의 일차 목적은 기저 인슐린±경구 항당뇨병 치료로 충분하게 조절되지 않는 환자에서 인슐린 글라진에 대한 인슐린 글라진/릭시세나티드 조합물(둘 모두의 치료에 대하여 ±메트포르민)의 HbA1c 감소에서의 우월성을 30주에 걸쳐 입증하는 것이다.
- [0302] 이차 목적은 HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율, 표준식 검사 동안의 혈당 조절, 체중, 체중 증가 및/또는 문서화된 증후성 저혈당증 없이 HbA1c 목표(7% 미만)에 도달하는 환자의 백분율의 복합 종점, 7점 자가-모니터링 혈장 포도당(SMPG) 프로파일, 인슐린 글라진 용량 및 공복 혈장 포도당에 대한, 인슐린 글라진에 비한 인슐린 글라진/릭시세나티드 조합물의 효과를 평가하는 것이다. 다른 종점은 건강과 관련된 삶의 질을 포함한다.
- [0303] 포도당-저하 효과 및 HbA1c뿐 아니라 다른 파라미터, 예를 들어, 체중 및 저혈당증에 집중된 이들 종점은 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물로부터 예상되는 이익을 입증하는데 적절한 것으로 여겨진다.
- [0304] 모든 참가 기준을 만족하는 스크리닝된 환자는 도입 및/또는 인슐린 글라진 용량의 조정(공복 SMPG 수준의 결과에 기초하여 연구자의 판단에 따라 개별적으로 조정됨)을 위한 6주 도입기에 참가할 것이다. 메트포르민 외의 항당뇨병 치료를 도입기의 참가시에 중단할 것이다. 메트포르민 치료는 이전에 취해진다면 계속할 것이다.
- [0305] 이러한 도입기의 마지막에, HbA1c가 7% 이상 10% 이하이고, 무작위화 방문 전 7일 동안 자가-측정으로부터 계산된 평균 공복 SMPG가 140 mg/dl(7.8 mmol/l) 이하이고, 1일 인슐린 글라진 용량이 20 U 이상 또는 50 U 이하인 환자는 고정비 조합물을 인슐린 글라진과 비교하는 30주 공개 라벨 무작위화 처리 기간에 참가할 것이다. 이러한 처리 기간 지속은 HbA1c, 혈장 포도당 수준, 체중 및 기타 이차 종점에 대한 효과를 적절하게 평가하기에 충분한 것으로 여겨진다.
- [0306] 무작위화시에 1일 인슐린 글라진 용량이 30 U 미만인 환자는 20 U의 인슐린 글라진/10 µg의 릭시세나티드의 용량에서 펜 A를 사용하여 조합물 처리를 시작할 것이며, 30 U 이상을 받는 환자는 30 U의 인슐린 글라진/10 µg의 릭시세나티드의 용량에서 펜 B를 사용하여 조합물 처리를 시작할 것이다. 변환기 후에 처음 4주(들)의 처리 동안(섹션 7.2.4 참조), 용량을 주 1회 적정하여, 저혈당증 없이 혈당 목표[80 내지 100 mg/dl(4.4 내지 5.6 mmol/l)의 범위의 공복 자가-모니터링 혈장 포도당(SMPG)]를 달성할 것이다. 릭시세나티드의 1일 용량이 20 µg를 초과하지 않도록 하기 위하여, 고정비 조합물 처리군에서 투여될 수 있는 인슐린 글라진의 최대 1일 용량은 60 U이다. 따라서, 포도당 조절에서 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 릭시세나티드 성분의 추가의 영향을 최적으로 시험하기 위하여 단독의 인슐린 글라진 군에서 허용되는 인슐린 글라진의 최대 용량도 또한 60 U/일일 것이다.
- [0307] 두 치료제 모두를 심부 피하 주사에 의해 1일 1회 투여하여야 한다. 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물을 조식 전 1시간 이내에 주사해야 한다. 인슐린 글라진을 하루 중 임의의 시간에(그러나 매일 대략 동일한 시간에) 주사할 수 있다. 주사 시간을 제2 방문시에 결정할 것이다. 이러한 주사 시간은 (도입기 동안 모든 환자에 대하여, 그리고 또한 무작위 처리 기간 동안 인슐린 글라진 처리군에 무작위화된 환자에 대하여) 연구 내내 동일하게 유지되어야 한다. 고정비 조합물 군에 무작위화되고, 이전에 아침 외의 다른 시간에 인슐린 글라진을 받는 환자는 조식 전 1시간 이내의 투여로 전환될 것이다. 투여 시간 변환을 위한 절차는 섹션 7.2.4에 제안되어 있다.
- [0308] 급성 췌장염에 대한 잠재적인 안전성 신호가 다른 GLP-1 수용체 효능제의 시판 후 경험에서 확인되었다(지에스 오 엘리사베트(GSO Elisabete)로 확인될 것임). 따라서, 이러한 연구에 참여할 환자를 예를 들어, 급성 복부 불편감(abdominal distress) 또는 비정상적인 췌장 효소 수준의 증상 및/또는 징후를 갖는 임의의 의심되는 췌장염에 대하여 추적해야 한다. 혈청 아밀라제 및 리파제 농도를 스크리닝, 기준선에서 일상적으로 모니터링하고, 연구 처리 기간 동안 주기적으로 모니터링한다. 이러한 모니터링은 이미 높은 값의 아밀라제 또는 리파제를 갖는 환자에서 어려울 수 있기 때문에, 스크리닝시에 정상 범위의 상한의 3배를 초과하는 값을 갖는 환자는 연구에 포함시키지 않을 것이다. 의심되는 췌장염의 추적에 대한 연구자를 위한 지침은 프로토콜에 명시되어 있다. 또한, 췌장염, 췌장 신생물 및 비정상적인 아밀라제 또는 리파제 수준을 포함하는 선택된 췌장 사례를 맹검 외부 전문가(췌장 안전성 평가 위원회)의 패널이 검토할 것이다.
- [0309] 빅토자(Victoza)[®] 예비-임상 발암성 연구로부터의 정보에 의해, 갑상선 C-세포 과다형성 및 신생물의 잠재적인 위험 증가의 문제가 제기되었다. GLP-1 수용체 효능제를 사용하는 3개월 초과 임의의 임상 연구에 관한 보건 당국의 요청에 따라, 혈청 칼시토닌을 갑상선 C-세포 과다형성 및 신생물의 마커로서 본 발명의 실시예에서 모

니터링할 것이며, 값이 20 pg/ml(5.9 pmol/l) 이상인 환자에 대하여 구체적인 모니터링을 시행한다. 이미 높은 값을 갖는 환자에서 이러한 모니터링이 어려울 수 있기 때문에, 스크리닝시에 20 pg/ml(5.9 pmol/l) 이상의 칼시토닌 값을 갖는 환자를 연구에 포함시키지 않을 것이다.

[0310] 이러한 연구에서 이익 위험 평가에 대한 결론:

[0311] 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물은 포도당-저하 특성이 입증되고, 혈당 조절을 개선하기 위하여 성인 T2DM 환자의 치료를 위하여 유럽에서 승인된 2가지 제품의 조합물이다.

[0312] 1일 최대 60 μ g의 용량을 포함하는 이전의 릭시세나티드 임상 연구에서, 그리고 1일 최대 60 U의 인슐린 글라진/30 μ g의 릭시세나티드의 용량을 사용하는 실시예 1의 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 2상 연구에서 관찰되는 유해 사례의 유형 및 발생률은 임상 개발의 지속을 불가능하게 하는 관찰 또는 우려를 드러내지 않았다. 완료된 연구에서 관찰되는 안전성 프로파일을 고려해 볼 때, 고정비 용액의 인슐린 글라진 및 릭시세나티드의 조합 처리는 내약성이 우수한 것으로 여겨질 수 있으며, 본 발명의 실시예에 포함될 모집단에 대하여 특별한 위험이 확인되지 않았다. 따라서, 1일 최대 60 U의 인슐린 글라진/20 μ g의 릭시세나티드의 용량을 사용하는 이러한 연구에 참여하는 환자에 대한 위험 프로파일은 제한적인 것으로 여겨진다.

[0313] 이러한 연구에 참가하는 모든 환자는 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진으로의 처리를 받을 것이며, 이는 그들의 혈당 조절을 개선시켜야 한다. 또한, 모든 환자는 그들의 T2DM의 밀착 관리로 이익을 얻을 것이다.

[0314] 혈당이 불량하게 조절되는 환자를 위한 구체 요법이 계획되며, 임상 연구 프로토콜에 기재되어 있다.

[0315] 예상되는 대사 조절의 개선 및 당뇨병 관리를 개선하기 위한 추가의 척도를 고려해 볼 때, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합 약물과 관련된 제한된 위험보다 이들 이익이 더 클 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명의 실시예에 참여하는 환자를 위한 이익-위험 비는 유리한 것으로 여겨진다.

[0316] 4 연구 목적

[0317] 4.1 일차

[0318] 이러한 연구의 일차 목적은 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 제2형 당뇨병 환자에서 HbA1c 감소에 대한, 인슐린 글라진에 비한 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 우월성을 30주에 걸쳐 입증하는 것이다.

[0319] 4.2 이차

[0320] 이러한 연구의 이차 목적은

[0321] · 인슐린 글라진에 비하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의, 다음에 대한 효과를 30주에 걸쳐 평가하는 목적:

[0322] - HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율;

[0323] - 표준식 검사 동안 포도당 변동폭 및 식후 2시간 혈장 포도당(PPG)에 의해 평가시 식사와 관련된 혈당 조절;

[0324] - 체중;

[0325] - 7점 자가-모니터링 혈장 포도당(SMPG) 프로파일;

[0326] - 체중 증가 및/또는 문서화된 증후성 저혈당증 없이 HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율;

[0327] - 인슐린 글라진 용량;

[0328] - 공복 혈장 포도당(FPG).

[0329] · 각 처리군에서 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 목적;

[0330] · 항-이눌린 항체 및 항-릭시세나티드 항체의 발생을 평가하기 위한 목적(후자의 경우 고정비 조합물 처리군);

[0331] · 주사 이전 및 이후에 릭시세나티드의 전체 및 활성 혈장 농도를 평가하기 위한 목적(고정비 조합물 처리군);

[0332] · 하기의 설문에 의해 측정되는 환자 보고 결과(PRO)에서의 각 처리군의 처리 효과를 평가하기 위한 목적:

[0333] - 처리 관련 영향 척도-당뇨병(TRIM-D),

- [0334] - EuroQol-5D(EQ-5D),
- [0335] - 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite(IWQoL-Lite).
- [0336] · 환자- 및 내과의-평가 전체 처리 효율 평가 척도를 사용하여 각 처리군에 있어서 치료에 대한 환자의 전체 반응을 평가하기 위한 목적.
- [0337] **5 연구 설계**
- [0338] **5.1 프로토콜의 설명**
- [0339] 이것은 공개 라벨, 1:1 무작위, 활성약물-대조, 2개 군, 30주 처리 기간, 병행군 다국적 및 다기관 III상 연구이다.
- [0340] 연구에서는 T2DM 외래환자를 모집할 것이다. 기준선 방문시에, 환자는 하기의 2가지 처리군 중 어느 하나로 무작위화될 것이다:
- [0341] · 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 군
- [0342] · 인슐린 글라진 군
- [0343] 환자를 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 값(8% 미만, 8% 이상)에 의해 계층화하고, 스크리닝시의 메트포르민의 이용(Y, N)에 의해 계층화할 것이다.
- [0344] 연구는 3개의 기간을 포함할 것이다:
- [0345] · 하기를 포함하는 **최대 8주 스크리닝 기간**:
- [0346] - 최대 2주의 스크리닝기: 도입 방문은 검사 데이터가 이용가능하다면, 스크리닝 방문 후 2주 미만에 수행할 수 있다.
- [0347] - 6주 도입기: (적절하다면) 인슐린 글라진으로의 전환 및/또는 그의 용량 최적화, (적절하다면) 메트포르민의 지속 및 V2시에 이전에 설포닐우레아, 글리니드, SGLT-2 억제제 또는 DPP-4 억제제를 취한다면 이의 중단.
- [0348] · **30주 공개 라벨 무작위 처리 기간**
- [0349] - 스크리닝 기간의 마지막에, HbA1c가 7% 이상 10% 이하이며, 무작위화 방문 이전 7일 동안의 자가-측정으로부터 계산된 평균 공복 자가 모니터링 혈장 포도당(SMPG)이 140 mg/dl(7.8 mmol/l) 이하이며, 1일 인슐린 글라진 용량이 20 U 이상 또는 50 U 이하인 환자는 릭시세나티드/인슐린 글라진 고정비 조합물을 인슐린 글라진과 비교하는(두 처리 모두에 있어서 ± 메트포르민) 30주, 공개 라벨 무작위 처리 기간에 참가할 것이다.
- [0350] · 영구적인 IMP 중단 후 모든 환자에 대한 **처리 후 3일 안전성 추적 기간**(연구 처리를 조기에 중단한 환자 제외; 그들 환자는 예정된 연구 종료일까지 연구를 계속해야 한다)
- [0351] **5.2 연구 참여 기간**
- [0352] **5.2.1 각 환자에 대한 연구 참여 기간**
- [0353] 환자마다 최대 연구 기간은 대략 39주일 것이다: 최대 8주의 스크리닝 기간(최대 2주의 스크리닝기 및 6주의 도입기), 30주의 무작위화 처리 기간 및 처리 후 3일 안전성 추적 기간.
- [0354] **5.2.2 임상 시험의 마지막의 결정(모든 환자)**
- [0355] 연구의 마지막은 추적 방문을 포함하여, 프로토콜에서 계획된 "마지막 환자 마지막 방문"인 것으로 정의된다.
- [0356] **5.3 중간 분석**
- [0357] 섹션 10.5를 참조한다.
- [0358] **5.4 연구 위원회**
- [0359] **5.4.1 데이터 모니터링 위원회**
- [0360] 구성원이 후원업체 및 연구자와 독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC)를 이용하여, 연구에 등록된 환자의 보호 및 안전성을 보장하기 위하여 임상 시험의 수행에 대하여 적절한 권고를 받을 것이다. DMC는 연구 내내 독립적인 통계 집단에 의해 제공되는 비맹검 안전성 데이터 및 릭시세나티드로 행해지는 진행 중인 다른 임상 연구(심

혈관 연구 제외)로부터의 안전성 데이터를 정기적으로 검토하고 분석한다. 상세한 차터(charter)에는 DMC의 활동이 요약되어 있다.

[0361] **5.4.2 알러지 반응 평가 위원회**

[0362] 렉시세나티드가 잠재적으로 알러지 반응을 생성할 수 있는 펩티드이기 때문에, 알러지 반응 평가 위원회(ARAC)를 설립하였다. ARAC는 연구 동안 발생할 수 있는 알러지 반응 또는 알러지-유사 반응을 평가하기 위하여 시행되는 후원업체 및 연구자와 독립적인 알러지 분야의 전문가의 위원회이다. ARAC의 임무는 시기적절하게 모든 알러지 또는 가능한 알러지 사례를 판정하는 것일 것이다. ARAC는 연구 처리와 관련하여 맹검 방식으로 사례를 검토할 것이다.

[0363] ARAC는 연구자에 의해 보고되는 정보에 기초하여, 보고된 사례를 검토하고, 사례의 성질을 결정하고, 알러지 성질 또는 대안적인 진단을 확인할 것이다. 상세한 차터에는 ARAC 절차가 설명되어 있다.

[0364] **5.4.3 심혈관 사례 판정 위원회**

[0365] 심혈관 사례에 대한 새로 개발된 당뇨병 치료의 영향을 더 잘 평가하고, 유의미한 심혈관 사례를 판정하기 위한 관리 기관 요건에 따라, 독립적인 심혈관 사례 판정 위원회(CAC)를 설립하였다. CAC는 연구 동안 발생할 수 있는 주요 심혈관 사례를 판정하기 위하여 시행되는 후원업체 및 연구자와 독립적인 심혈관 또는 뇌혈관 질환의 분야에서 전문가로 된 위원회이다. CAC는 데이터베이스 잠금 이전 가장 최근에, 연구 처리에 관하여 맹검 방식으로 사례를 검토할 것이다. 상세한 운용 매뉴얼에는 CAC 절차가 기재되어 있다.

[0366] **5.4.4 췌장 안전성 평가 위원회**

[0367] 급성 췌장염에 대한 잠재적인 안전성 신호가 다른 GLP-1 수용체 효능제의 판매 후 경험에서 확인되었다. 췌장 사례에 대한 구체적인 모니터링을 이러한 연구에서 계획하고(섹션 9.6.4 참조), 췌장 안전성 평가 위원회(PSAC)를 설립하였다. 이것은 연구 동안 발생할 수 있는 췌장 사례를 평가하기 위하여 시행되는 후원업체 및 연구자와 독립적인 췌장염 및 췌장 신생물의 분야의 전문가의 위원회이다. PSAC는 췌장염, 췌장 신생물 및 비정상적인 아밀라제 또는 리파제의 수준을 포함하여, 선택된 췌장 사례를 검토할 것이다. 이러한 검토는 연구 치료에 관하여 맹검 방식으로 행할 것이다. 상세한 차터에는 PSAC 절차가 기재되어 있다.

[0368] **6 환자의 선택**

[0369] **6.1 포함 기준**

[0370] 하기의 포함 기준의 모두를 만족시키는 환자를 스크리닝할 것이다:

[0371] I 01. 스크리닝 방문 적어도 1년 전에 제2형 진성당뇨병을 진단받은 환자.

[0372] I 02. 스크리닝 방문 전 적어도 6개월 동안 기저 인슐린으로 처치된 환자.

[0373] I 03. 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 안정한 기저 인슐린 섭생법(즉, 인슐린의 유형 및 주사 시간/빈도)으로 처치된 환자.

[0374] I 04. 1일 총 기저 인슐린 용량은 스크리닝 방문 전 적어도 2개월 동안 안정적이고($\pm 20\%$), 15 내지 40 U/일이어야 한다.

[0375] I 05. 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 단독으로 또는 메트포르민(1500 mg/일 이상 또는 최대 허용 용량), 설포닐우레아(SU), 글리니드, 디펩티딜-펩티다제-4(DPP-4) 억제제 또는 SGLT-2 억제제일 수 있는 1 내지 2가지 OAD의 안정한 용량과 조합하여 기저 인슐린으로 처치된 환자.

[0376] I 06. 스크리닝 방문시에 FPG가 180 mg/dl(10.0 mmol/l) 이하인 환자.

[0377] I 07. 서면 정보 제공 동의에 서명.

[0378] **6.2 배제 기준**

[0379] 섹션 6.1에 열거된 상기 모든 포함 기준을 만족시키는 환자를 하기의 서브섹션에 분류되고 넘버링된 하기의 배제 기준에 대하여 스크리닝할 것이다:

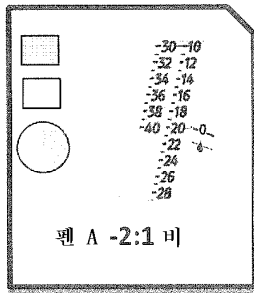
[0380] **6.2.1 연구 방법과 관련된 배제 기준**

[0381] E 01. 스크리닝 방문시에, 법정 성인 연령 미만의 연령.

- [0382] E 02. 스크리닝 방문시에, HbA1c: 7.5% 미만 및 10.0% 초과.
- [0383] E 03. 스크리닝 방문시에, 20 이하 또는 40 kg/m² 초과와 체질량지수(BMI).
- [0384] E 04. 저혈당 불감지증의 전력.
- [0385] E 05. 스크리닝 방문 전 1년 이내에 당뇨병 케톤산증을 포함하는 대사성 산혈증의 전력.
- [0386] E 06. 스크리닝 전 3개월의 기간에 포함 기준에 언급된 것 이외의 다른 경구 또는 주사가 가능한 포도당-저하제의 이용.
- [0387] E 07. 3개월 초과 전의, 기저 인슐린(예를 들어, 식사 또는 사전-혼합된 인슐린) 이외의 인슐린 섭생법의 이전의 이용.
- [0388] **주의:** 임신성 당뇨병을 포함하는 병발성 병으로 인한 단기간 처치는 연구자의 재량으로 허용된다.
- [0389] E 08. 3개월 초과 전의, 기저 인슐린(예를 들어, 식사 또는 사전-혼합된 인슐린) 이외의 이전의 인슐린 섭생법의 이용.
- [0390] **주의:** 임신성 당뇨병을 포함하는 병발성 병으로 인한 단기간 처치는 연구자의 재량으로 허용된다.
- [0391] E 09. 안전성/내약성 문제 또는 효능의 결여로 인한 GLP-1 RA로의 이전의 처치의 중단.
- [0392] E 10. 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 총 1주 이상의 기간 동안 전신 글루코코르티코이드(국소 및 흡입형 배제)의 이용.
- [0393] E 11. 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 체중 감소 약물의 이용.
- [0394] E 12. 스크리닝 방문 전 1개월 또는 5 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 이내의 임의의 연구 약물의 이용.
- [0395] E 13. 이전에 릭시세나티드 또는 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물을 사용한 임의의 임상 시험에 참여하거나, 이전에 릭시세나티드를 제공받은 환자.
- [0396] E 14. 스크리닝 방문 전 마지막 6개월 이내: 뇌졸중, 심근경색, 불안정협심증 또는 입원을 요하는 심부전의 전력.
- [0397] E 15. 연구 기간 동안 관상 동맥, 경동맥 또는 말초 동맥 혈관재형성 수술을 수행할 계획이 있음.
- [0398] E 16. 스크리닝 방문 시기 이전 6개월 이내에 약물 또는 알코올 남용의 전력이 알려져 있음.
- [0399] E 17. 스크리닝 방문시에 조절되지 않거나, 부적당하게 조절되는 고혈압(180 mmHg 초과와 수축기 혈압 또는 95 mmHg 초과와 확장기 혈압).
- [0400] E 18. 조건/상황, 예를 들어:
- [0401] - 일차 효능 종점에 대하여 평가할 수 없게 하는 병증/동시 질환을 갖는 환자(예를 들어, 스크리닝 방문 전 마지막 3개월 이내의 이상해모글로빈증 또는 용혈성 빈혈, 혈액 또는 혈장 제제의 수여자);
- [0402] - 이러한 연구에서 그들의 안전한 참여를 불가능하게 하는 병증/동시 질환(예를 들어, 연구 기간 내에 치료를 필요로 할 것 같은 활성 악성 종양, 주요 전신 질환, 임상적으로 유의미한 당뇨병성 망막병증의 존재 또는 황반부종의 존재 등)을 갖는 환자;
- [0403] - 특정 프로토콜 요건(예를 들어, 예정된 방문, 환자가 환자의 연구 문서를 완전히 이해하고, 그들을 완료할 수 없음 등)을 충족시키는 것이 불가능함;
- [0404] - 환자가 잠재적으로 연구 절차에 순응하지 않게 할 수 있는 비협조적인 또는 임의의 조건(예를 들어, 환자가 가정에서 후원업체가 제공하는 혈중 포도당 측정기를 사용하여 혈중 포도당 모니터링 또는 자가-주사를 할 수 없거나 이를 꺼리는 등);
- [0405] - 환자가 연구자 또는 임의의 대리-연구자, 연구 보조자, 약사, 연구 코디네이터, 프로토콜의 수행에 직접 연루되는 다른 직원 또는 그의 관계자임.
- [0406] E 19. 스크리닝 방문시의 연구 소견:
- [0407] - 아밀라제 및/또는 리파제: 정상의 상한(ULN) 검사 범위의 3배 초과,

- [0408] - ALT 또는 AST: 3 ULN 초과,
- [0409] - 1.5 ULN 초과와 총 빌리루빈(길버트 증후군의 사례 제외),
- [0410] - 20 pg/ml(5.9 pmol/l) 이상의 칼시토닌,
- [0411] - 10.5 g/dl 미만의 헤모글로빈 또는 1,500개/mm³ 미만의 호중구 또는 100,000개/mm³ 미만의 혈소판,
- [0412] - B형 간염 표면 항원 및/또는 C형 간염 항체에 대한 양성 검사,
- [0413] - 양성 혈청 임신 검사.
- [0414] E 20. 연구에 환자를 무작위화시킬 수 없게 하는 임의의 기술적/관리적 이유.
- [0415] E 21. 스크리닝 기간(스크리닝기 및 도입기) 동안 동의를 철회한 환자.
- [0416] E 22. 목표 무작위화 환자의 수에 도달함.
- [0417] **6.2.2 활성 비교제 및/또는 백그라운드 요법과 관련된 배제 기준**
- [0418] E 23. 환자가 메트포르민을 취하는 중이면, 현지 라벨링에 따라, 메트포르민 이용에 대한 임의의 금기(예를 들어, 여성에서 1.4 mg/dl 초과, 남성에서 1.5 mg/dl 초과와 크레아티닌 또는 60 ml/분 미만의 크레아티닌 제거로 정의되는 신장 장애 등).
- [0419] E 24. 현지 라벨링에 따른 인슐린 글라진의 이용에 대한 금기. 인슐린 글라진 또는 부형제 중 임의의 것에 대한 과민증의 전력.
- [0420] **6.2.3 시험되는 IMP(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물)와 관련된 배제 기준**
- [0421] E 25. 임신 또는 수유.
- [0422] E 26. (정보 제공 동의서 및/또는 현지 프로토콜 부록에서 피임법에 대하여 정의된) 매우 효과적인 산아 제한 피임 방법에 의해 보호되지 않고/거나 임신 검사를 하려고 하지 않거나 이를 할 수 없는 가임 여성.
- [0423] "(특별히 현지에서 요구되는 경우에 정보 제공 동의서 및/또는 현지 프로토콜 개정에서 피임법에 대하여 정의된) 매우 효과적인 산아 제한 방법(들)에 의해 보호되지 않고/거나 임신 검사를 하려고 하지 않거나 이를 할 수 없는 가임 여성" - 변경되어야 하는지는 확인 중임.
- [0424] E 27. 스크리닝 방문 시기 전 6개월 내에, 위부전마비, 의학적 치료를 필요로 하는 불안정(즉, 악화) 또는 비조 절(즉, 지속적인 구역 및 구토) 위식도 역류 질환을 (비제한적으로) 포함하는 지속적인 구역 및 구토와 관련된 위장 질환의 임상적으로 적절한 전력.
- [0425] E 28. 췌장염(췌장염이 담석과 관련이 있고, 담낭절제술이 이미 수행되지 않는 한), 만성 췌장염, 인크레틴 치료법, 췌장절제술, 위 수술을 사용한 이전의 치료 동안의 췌장염의 전력.
- [0426] E 29. 수질성 갑상선 암(MTC) 또는 MTC에 걸리기 쉬운 유전 조건(예를 들어, 다발 내분비 신생물 증후군)의 개인력 또는 직계가족력.
- [0427] E 30. 메트포르민으로 처치되지 않은 환자에 대하여 말기 신장 질환 또는 크레아티닌 제거가 30 ml/분 미만 (Cockcroft 및 Gault 식을 사용)인 신장 기능 장애를 가진 환자.
- [0428] E 31. (적절하다면, 현지 라벨링에 따른) 릭시세나티드의 이용에 대한 금기. 과거에 릭시세나티드를 포함하는 임의의 GLP-1 수용체 효능제에 대한 또는 메타크레솔에 대한 알러지 반응의 전력.
- [0429] **6.2.4 무작위화 전 스크리닝 기간의 마지막의 추가의 배제 기준**
- [0430] E 32. 도입의 시작 후에(제2 방문부터) 설포닐우레아, 글리니드, SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제의 이용.
- [0431] E 33. 제5 방문(제-1주)시에 7% 미만 또는 10% 초과와 HbA_{1c}.
- [0432] E 34. 무작위화 방문(V6) 이전 주에 7일 동안 자가-측정으로부터 계산된 평균 공복 SMPG가 140 mg/dl(7.8 mmol/l) 초과임.
- [0433] E 35. 제6 방문 이전 주에 마지막 3일 동안 계산된 20 U 미만 또는 50 U 초과와 1일 평균 인슐린 글라진 용량.

- [0434] E 36. 제5 방문(제-1주)시에 3 ULN 초과인 아밀라제 및/또는 리파제.
- [0435] E 37. 연구자의 판단에 의해 공개 라벨 무작위화 처리 기간에 포함되지 못하게 할 임의의 AE가 있는 환자.
- [0436] 환자는 1회를 초과하여 도입기에 참가하거나 무작위화되지 않아야 한다. 원래의 스크리닝 실패가 재스크리닝시에 변할 것으로 예상되고, 연구자의 임상적 판단에 기초한 이유 때문인 경우에, 환자는 이러한 연구를 위하여 1회 재스크리닝될 수 있다.
- [0437] **7 연구 처리**
- [0438] **7.1 식이 및 운동**
- [0439] 스크리닝 시기 전에 제공되는 생활양식 및 식이 요법을 연구 동안 유사한 방식으로 계속해야 한다. 식이 및 생활양식 조인은 제2 방문 및 제6 방문시에 건강관리 전문가가 제공할 것이며, 이는 제2형 당뇨병 환자에 대한(탄수화물, 단백질 및 지방 중의 칼로리의 분배, 운동 등에 관한) 국제 또는 현지 지침의 권고와 일치해야 한다.
- [0440] 식이 및 생활양식 조인의 순응도를 불충분한 포도당 조절의 경우에 평가할 것이다(섹션 7.4 참조).
- [0441] **7.2 연구 의약품(들)**
- [0442] 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 및 인슐린 글라진은 연구 의약품(IMP)으로 간주된다.
- [0443] **7.2.1 제형**
- [0444] **인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물**
- [0445] 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물은 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기(펜(각각 펜 A 또는 B)에 따라 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 릭시세나티드와 함께 100 U/ml의 인슐린 글라진)에 피하(s.c.) 주사용 멸균 수용액으로 공급된다.
- [0446] **인슐린 글라진**
- [0447] 인슐린 글라진은 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기(100 U/ml의 인슐린 글라진)에 피하(s.c.) 주사용 멸균 수용액으로 공급된다.
- [0448] **7.2.2 주사 장치 및 주사 장치를 위한 훈련**
- [0449] **7.2.2.1 주사 장치**
- [0450] **인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물(펜 A 또는 펜 B)**
- [0451] 조합 생성물을 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기로 자가-투여할 것이다.
- [0452] 조합물의 용량을 인슐린 글라진에 대한 환자의 요구에 따라 적정한다. 인슐린 글라진의 용량만이 펜 투여 창에 나타나는 것을 주의한다. 릭시세나티드의 용량(μg)은 투여 창에 나타나지 않지만, 릭시세나티드는 카트리지에서 사전-혼합된다.
- [0453] 상이한 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비를 갖는 2가지 펜(A 및 B)은 10 내지 60U/일의 범위에 걸쳐 인슐린 글라진 적정을 가능하게 하면서, 릭시세나티드 용량을 20 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 최대값으로 제한하기 위하여 이용가능하다:
- [0454] • **펜 A**(황색 라벨, 황색 투여 버튼): 2:1(1 μg 의 릭시세나티드 당 2 유닛의 인슐린 글라진)의 비로 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 릭시세나티드의 멸균 용액 3 ml를 함유하는 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기. 각 펜은 연구에 사용하기 위하여 구체적으로 라벨링되어 있으며, 총 300 유닛의 인슐린 글라진 및 150 μg 의 릭시세나티드를 3 ml에 함유한다. 넘버 슬리브(number sleeve) 상의 인쇄는 프라이밍 특성 및 펜 A를 위하여 의도된 용량 범위인 10 내지 40 U의 용량을 보여준다(하기의 영상화 사진 참조).



[0455]

[0456]

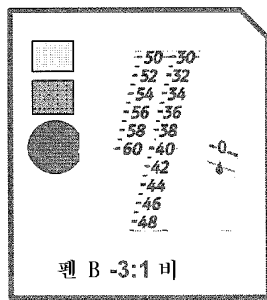
용량은 1 유닛 단계로 10 내지 40 유닛으로 설정될 수 있다. 펜 A는 10 U/5 μ g 내지 40 U/20 μ g의 1일 조합물 용량의 투여를 가능하게 한다.

[0457]

40 U 초과 또는 10 U 미만의 인슐린 글라진을 고르는 것은 이론적으로 가능하지만(기계적인 상한 또는 하한 부재), 의도되는 10 내지 40 U의 범위 밖의 용량은 펜에 표시되지 않을 것이다.

[0458]

• **펜 B**(적색 라벨, 적색 용량 버튼): 3:1(1 μ g의 릭시세나티드 당 3 유닛의 인슐린 글라진)의 비로 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 33 μ g/ml의 릭시세나티드의 멸균 용액 3 ml를 함유하는 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기. 각 펜은 연구에 사용하기 위하여 구체적으로 라벨링되어 있으며, 총 300 유닛의 인슐린 글라진 및 99 μ g의 릭시세나티드를 3 ml에 함유한다. 넘버 슬라이브 상의 인쇄는 프라이밍 특성 및 30 내지 60 U의 용량을 보여준다(하기의 영상화 사진 참조).



[0459]

[0460]

용량은 1 유닛 단계로 30 내지 60 유닛으로 설정될 수 있다. 펜 B는 30 U/10 μ g 내지 60 U/20 μ g의 1일 조합물 용량의 투여를 가능하게 한다.

[0461]

60 U 초과 또는 30 U 미만의 인슐린 글라진을 고르는 것은 이론적으로 가능하지만(기계적인 상한 또는 하한 부재), 의도되는 30 내지 60 U의 범위 밖의 용량은 펜에 표시되지 않는다.

[0462]

펜 B는 주로 매일 40 내지 60 U의 인슐린 글라진 용량을 필요로 하는 환자가 이용하는 것으로 의도된다. 그러나, 또한, 그것은 치료의 시작시에(섹션 7.2.4 참조) 또는 처리기 동안 매일 30 내지 40 U의 용량의 인슐린 글라진을 필요로 하는 환자를 위해 사용하여, 예를 들어, 저혈당증의 경우에 A로 변경하는 불편함 없이, 일시적인(5일 또는 7일? 이하) 용량 감소를 가능하게 할 수 있다. 그러나 용량이 X일 초과 동안 40 U 미만으로 유지된다면, 환자는 다시 펜 A로 전환해야 한다.

[0463]

펜 A를 사용하여 치료를 시작하고, 매일 40 U 초과 용량의 인슐린 글라진을 필요로 하는 환자를 펜 B로 전환시킬 것이다.

[0464]

릭시세나티드 용량은 인슐린 글라진 용량 변화에 따라 증가되거나 감소되며, 또한 이는 사용되는 펜(A 또는 B)에도 좌우된다. 예를 들어, 펜 A(2:1의 비)에서 용량 창이 30 U를 나타내는 경우, 이것은 30 U의 인슐린 글라진 및 15 μ g의 릭시세나티드의 용량인 한편, 펜 B(3:1의 비)에 있어서, 용량 창이 30 U를 나타내는 경우, 이것은 30 U의 인슐린 글라진 및 10 μ g의 릭시세나티드의 용량이다. 펜 A 및 펜 B에 대한 상세한 용량은 하기에 나타나 있다:

펜 A:

펜 B:

펜 1: 2 U/1 μ g		펜 2: 3 U/1 μ g	
10	5	30	10
12	6	32	10,7
14	7	34	11,3
16	8	36	12
18	9	38	12,7
20	10	40	13,3
22	11	42	14
24	12	44	14,7
26	13	46	15,3
28	14	48	16
30	15	50	16,7
32	16	52	17,3
34	17	54	18
36	18	56	18,7
38	19	58	19,3
40	20	60	20

[0465]

[0466]

오직 인슐린 글라진만(란투스®솔로스타®)

[0467]

일회용 사전-충전된 펜-주사기 란투스® 솔로스타®를 V2에 모든 환자에게, 그리고 V6(제0주, 제1일) 및 그 이후에 인슐린 글라진 군에 무작위화된 환자에게 제공한다. 각 펜은 연구에 사용하기 위하여 구체적으로 라벨링되며, 300 유닛의 인슐린 글라진을 3 ml에 함유한다. 용량은 1 유닛 단계로 1 내지 80 유닛으로 설정될 수 있다. 그러나, 이러한 연구에서, 인슐린 글라진의 1일 최대 용량은 60 U이다.

[0468]

7.2.2.2 주사 장치에 대한 훈련

[0469]

일회용 펜-주사기를 사용하는 방법을 설명하는 설명 리플릿(IMP 리플릿? 포함)을 제공할 것이다. 정확하게 펜을 사용하는 방법, 그것을 보관하는 방법 및 하기 펜-주사기 장치 둘 모두를 위하여 주사바늘을 변경하는 방법에 있어서 연구 직원이 모든 환자를 훈련시킬 것이다.

[0470]

• **V2(제-6주)에:** 모든 환자를 훈련용 일회용 란투스® 솔로스타®를 사용하여 훈련시킨다.

[0471]

• **V6(제1일)에:** 병용 치료를 받도록 무작위화된 환자를 훈련용 일회용 펜 A 및 펜 B를 사용하여 훈련시킨다.

[0472]

훈련을 도입기 및 처리 기간 동안 연구 현장 직원이 필요한 것으로 여기는 만큼 자주 반복할 것이다.

[0473]

환자가 도입기 및 처리 기간 동안 사용할 필요가 있을 펜 및 리플릿을 방문에 따라 분배할 것이다. 각 환자에는 연구 흐름도(섹션 1.2 참조)에 나타난 분배 계획에 따라 적절한 수의 펜-주사기를 공급한다.

[0474]

일회용 주사 펜 장치와 함께 사용하기 위하여 하기의 상용의 펜 주사바늘을 제공할 것이다:

[0475]

• 비디 마이크로-파인(BD Micro-Fine) + 31 G x 8 mm

[0476]

펜-장치 관련 문제(고장)를 개별 매뉴얼에 기재된 **제품 기술 불만(PTC) 서식**으로 후원업체에게 보고해야 한다.

[0477]

7.2.3 투여 일정

[0478]

인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물

[0479]

인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물을 인슐린 글라진의 1일 용량에 따라, 펜 A 또는 펜 B를 사용하여, 아침에 조식 전 시간(0 내지 60분)에 1일 1회 자가-투여하여야 한다.

[0480]

인슐린 글라진

[0481]

인슐린 글라진을 도입기 동안(모든 환자) 및 공개 라벨 무작위화 처리 기간(오직 인슐린 글라진에 무작위화된 환자만) 동안 란투스® 솔로스타®를 사용하여 하루 중 임의의 시간에, 그러나 매일 대략 같은 시간에 1일 1회

자가-투여해야 한다. 주사 시간은 V2에 환자 및 연구자의 재량으로 선택할 것이다.

[0482] 주사 부위

[0483] IMP를 좌측 및 우측 전외측 및 좌측 및 우측 후외측 복벽 또는 넓적다리 또는 상완을 교대하여, 심부 피하 주사에 의해 투여해야 한다. 주어진 영역 내에서, 주사 부위 피부 반응을 방지하기 위하여 위치를 매번 변경(교대)시켜야 한다.

[0484] 현장 방문일에, 조식 이전에 투여해야 하는 IMP를 현장 직원의 관찰 하에 연구 장소에서 자가-투여해야 한다.

[0485] 7.2.4 시작 용량 및 용량 조정

[0486] 7.2.4.1 도입기 동안

[0487] 인슐린 글라진의 시작 용량

[0488] 도입의 시작(제2 방문)으로부터, 허용되는 유일한 기저 인슐린은 인슐린 글라진이다. 스크리닝 이전에 인슐린 글라진 이외의 임의의 기저 인슐린을 받고 있는 환자를 제2 방문시에 1일 1회의 인슐린 글라진으로 전환시킬 것이다.

[0489] V2에서 환자의 예비-연구로부터 연구 섭생법으로 환자의 기저 인슐린 용량을 변환시키기 위한 지침은 하기에 제공되어 있다. 이들은 지침일 뿐이며, 요망되는 경우 다른 전환 섭생법이 사용될 수 있다.

[0490] • 환자에게 스크리닝 방문(V1) 시에, 가능하다면, V2 당일에 아침의 기저 인슐린 용량을 투여하지 않을 것을 고지해야 한다.

[0491] • 1일 1회 초과와 기저 인슐린 주사를 받는 환자를 V2에 1일 1회의 주사로 변경시킬 것이다.

[0492] • V2 전날의 총 기저 인슐린 용량을 표 1에 기재된 규칙에 따라 시작 용량의 계산을 위해 사용할 것이다.

표 1 - 도입 방문시의 인슐린 글라진의 출발 용량

다음의 환자	글라진 인슐린의 1일 용량(U)은 다음과 같을 것이다
인슐린 글라진	제2 방문 전날의 총 1일 용량
1일 1회의 인슐린 글라진 이외의 기저 인슐린	제2 방문 전날의 총 1일 용량
1일 1회 초과와 인슐린 글라진 이외의 기저 인슐린	제2 방문 전날의 총 1일 용량의 80%(20% 감소된 총 1일 용량)

[0494] 인슐린 글라진을 하루 중 임의의 시간에, 그러나 매일 동일한 시간에 주사할 수 있다. 1일 1회 주사 시간은 환자 및 연구자의 재량이며, 제2 방문시에 결정할 것이고, 연구 내내(도입기 동안 모든 환자에 대하여, 그리고 무작위 처리 기간 동안 인슐린 글라진으로 무작위화된 환자에 대하여) 대략 동일하게 유지해야 한다.

[0495] 인슐린 글라진 용량의 조정

[0496] 용량을 공복 혈당 조절을 개선시키고, 환자가 무작위화 기준(제5 방문시에 7% 이상 및 10% 이하의 HbA1c; 제6 방문 이전 7일 동안 측정되는 140 mg/dL[7.8 mmol/L] 이하의 평균 공복 SMPG)을 만족시키게 하려는 목적으로, 매일 측정되는 공복 SMPG에 기초하여 조정할 것이다. 저혈당증이 회피하면서 이들 기준을 만족시키는 적정 절차는 연구자의 재량 하에 있다. 저혈당증이 존재한다면, 다시 연구자의 재량으로, 용량의 적은 감소가 허용된다.

[0497] 7.2.4.2 공개 라벨 무작위화 처리 기간 동안

[0498] 7.2.4.2.1 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 군

[0499] 도입기 동안 아침에 인슐린 글라진(관투스)을 받는 환자:

[0500] 제6 방문 전날(제-1일) 하기의 인슐린 글라진 1일 용량을 갖는 환자

[0501] • 30 U 미만은 펜 A를 사용하여 20 U의 인슐린 글라진/10 μ g의 릭시세나티드의 용량으로 조합물 처리를 시작할 것이다.

[0502] • 30 U 이상은 펜 B를 사용하여 30 U의 인슐린 글라진/10 μ g의 릭시세나티드의 용량으로 조합물 처리를 시작할 것이다.

[0503] 제1 주사는 무작위화 아침에 현장에서 행할 것이다.

[0504] 도입기 동안 하루 중 아침 이외의 시간에 인슐린 글라진을 받는 환자:

[0505] 이들 환자는 조식 이전 시간 이내의 투여로 전환해야 할 것이다. 투여 시간을 변환하기 위한 절차는 하기 제공되어 있지만, 요망된다면 다른 전환 섭생법이 사용될 수 있다:

[0506] · 무작위화 후 기준선 방문의 아침(D1): 환자가 현장에 있는 동안 무작위화 전날(D-1) 주사되는 용량의 1/2 내지 2/3(연구자에 의해 결정될 것임)와 동일한 인슐린 글라진 용량의 주사

[0507] · 다음날 아침(D2), 제6 방문 전날(제-1일) 하기의 인슐린 글라진 1일 용량을 갖는 환자

[0508] - 30 U 미만은 펜 A를 사용하여 20 U의 인슐린 글라진/10 μ g의 릭시세나티드의 용량으로 조합물 처리를 시작할 것이다.

[0509] - 30 U 이상은 펜 B를 사용하여 30U의 인슐린 글라진/10 μ g의 릭시세나티드의 용량으로 조합물 처리를 시작할 것이다.

[0510] 모든 환자에 있어서, 이러한 제1 용량(20 U/10 μ g 또는 30 U/10 μ g 중 어느 하나)을 2주 동안 안정하게 유지할 것이다. 다음 2주 동안, 임의의 필요한 용량 증가는 주 1회 이하에 +2 U의 최대치로 제한될 것이다.

[0511] 처음 4주 후에, 저혈당증 없이, 환자가 목표 공복 SMPG(80 내지 100 mg/dl[4.4 내지 5.6 mmol/l])에 도달할 때까지 표 2에 기재된 알고리즘에 따라 용량을 주 1회 적정할 것이다. 그 후에, 연구의 마지막까지, 용량을 필요에 따라 조정하여, 이들 공복 SMPG 목표를 유지할 것이다.

[0512] 펜 A를 사용하여 고정비 조합물 처리를 시작한 다음, 40 U 초과 1일 용량을 필요로 하는 환자에게는 펜 A에서 펜 B로 전환하도록 지시할 것이다: 예를 들어, 펜 A를 사용하여 40 U를 받고, 이전 3일로부터 공복 자가-모니터링 혈장 포도당(SMPG) 값의 중간값이 140 mg/dl 초과(7.8 mmol/l 초과)인 환자는 1일 44 U 용량까지 +4 U/일(표 1에 따름)의 용량 조정을 필요로 할 것이다. 펜 A를 사용하여 전달될 최대 용량이 40 U이기 때문에, 환자는 펜 B를 사용하여, 조정된 1일 44 U의 용량을 자가-주사할 것이다.

표 2 - 용량 조정 알고리즘

이전 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값	인슐린 글라진 용량 조정 (U/일)*
140 mg/dl 초과(7.8 mmol/l 초과)	+ 4

[0513]

이전 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값	인슐린 글라진 용량 조정 (U/일)*
100 초과 140 mg/dl 이하(5.6 초과 및 7.8 mmol/l 이하)	+ 2
혈당 목표: 80 및 100 mg/dl(4.4 및 5.6 mmol/l)	변화 없음
60 이상 80 mg/dl 미만(3.3 이상 및 4.4 mmol/l 미만)	- 2
60 mg/dl 미만(3.3 mmol/l 미만) 또는 이전 주에 문서로 기록된 2회(또는 그 이상)의 증후성 저혈당 사건 또는 1회의 중증 저혈당 사건(보조를 필요로 함)의 발생	-2 내지 -4 또는 연구자 또는 의학적으로 자격이 있는 피지명자의 제량

[0514] * 용량 조정을 주 1회를 초과하여 행하지 않아야 한다.

[0515] 7.2.4.2.2 인슐린 글라진 군

[0516] 주사 시간은 도입기 동안 제2 방문시에 결정되는 것과 동일하게 유지해야 한다.

[0517] 인슐린 글라진에 무작위화된 환자는 무작위화 전날과 동일한 1일 용량의 인슐린 글라진을 무작위화 당일에 투여한 다음, 필요에 따라 공개 라벨 무작위화 처리 기간 동안 인슐린 용량 적정을 행할 것이다.

[0518] 환자가 저혈당증 없이, 목표 공복 SMPG(80 내지 100 mg/dl[4.4 내지 5.6 mmol/l])에 도달할 때까지 고정비 조합물 군과 동일한 알고리즘에 따라(표 2), 용량을 주 1회 적정할 것이다. 그 후에, 연구의 마지막까지, 이들 공복 SMPG 목표를 유지하는데 필요한 대로 용량을 조정할 것이다.

- [0519] 7.2.4.2.3 둘 모두의 군에서
- [0520] 용량 변화는 이러한 목적을 위하여 후원업체에 의해 제공되는 혈당측정기 및 부속장치를 사용하여 환자에 의해 측정되는 **마지막 3일로부터의 공복 SMPG 값의 중간값**에 기초한다.
- [0521] **총 1일 인슐린 글라진 용량은 60 U으로 한도가 정해질 것이다.** HbA1c를 사전결정된 역치 값 미만으로 유지하기 위하여 60 U 초과 용량의 인슐린 글라진이 필요한 경우에, 용량을 60 U으로 유지하고, 구제 요법을 도입해야 한다(섹션 7.4 참조). 처리 방문의 마지막에 계획된 모든 평가를 구제 요법의 개시 이전에 수행해야 한다.
- [0522] 환자를 걱정하는 동안 타당한 임상적 판단을 발휘해야 한다. 연구자는 걱정을 조정하거나, 이를 중단하거나, 또는 그들이 추가의 걱정이 그 시기에 유해할 것으로 여긴다면, 일시적으로 용량을 감소시킬 수 있다.
- [0523] 환자를 걱정 일정에 관하여 교육하여, 연구자 또는 의학적으로 자격이 있는 피지명자의 도움으로 환자가 그를 모니터링할 수 있게 할 것이다. 환자는 필요에 따라(즉, 이전 3일로부터 100 mg/dl 초과 공복 SMPG 값의 중간값) 그들 스스로 +2 U 이하 및 주 1회 이하로 용량을 증가시킬 것이다. 모든 다른 용량 증가는 환자와 적절한 현장 인력 간에 논의되어야 한다. 모든 논의는 환자의 기록에 적절하게 문서화해야 한다. 필요에 따라, 예정된 방문 사이에 용량 조정을 논의하기 위하여 환자가 이용가능한 추가의 연락이 이루어질 것이다. 잘-훈련된 환자가 이전의 현장 인력의 상담 없이 예정된 방문 사이에 IMP 인슐린 용량을 조정하게 하는 것은 연구자의 재량하에 있다.
- [0524] 용량은 임의의 시간에 저혈당증을 위하여, 그리고 연구자의 의학적 판단에 따라 감소되거나 변경될 수 있다. 농진 식사, 비일상적인 운동 또는 알코올 이용의 결과로서 경증 내지 중등도 저혈당증을 경험하는 환자는 그들의 행동을 교정하는 방법의 조언을 받을 것이며, 반드시 그들의 인슐린 용량을 감소시키지 않을 것이다(연구자의 임상적 판단에 기초한 결정).
- [0525] **7.3 비연구 의약품**
- [0526] 메트포르민(적절한 경우)은 비연구용 의약품(NIMP)으로 고려된다. 그것(상용의 메트포르민 정제)을 그의 현지 승인 라벨에 따라 경구 투여할 것이다.
- [0527] 환자가 백그라운드 치료로서 메트포르민을 취하는 중이면, 그것은 스크리닝 이전 적어도 3개월 동안 적어도 1500 mg/일 또는 최대 허용 용량의 안정한 용량으로 이루어져야 한다. 이는 계속되어야 하며, 용량은 이러한 치료와 관련된 특정 안전성 문제가 존재하지 않는 한, 연구 내내 안정적으로 유지되어야 한다. **설펜닐우레아, 글리니드, SGLT-2i 및 DPP-4i**는 이전에 취한다면, 도입의 시작(제2 방문)시에 중단될 것이며, 도입기 및 처리 기간 동안 사용될 수 없다.
- [0528] 적절하다면 구제 요법(섹션 7.4)은 NIMP(들)로 고려될 것이다.
- [0529] 메트포르민 처리 용량 또는 구제 요법은 e-CRF에 보고해야 한다.
- [0530] 건강 보험에 의해 보장되지 않는 백그라운드 처리 메트포르민(적절하다면) 또는 구제 요법의 비용은 현지 규정에 의해 허용되는 경우에 지급될 것이다.
- [0531] **7.4 구제 요법**
- [0532] 혈당 파라미터를 소정의 역치 값(하기 참조) 아래로 유지하는 것을 보장하기 위하여, 일상적인 공복 SMPG 및 FPG(및 제12주 후에 HbA1c)에 대한 중앙 검사실 경고가 필요하다. 연속 3일의 모든 공복 SMPG 값이 특정 제한을 초과한다면, 환자는 연구자와 연락해야 하며, 중앙 검사실 FPG 측정(및 제12주 후에 HbA1c)을 수행할 것이다.
- [0533] 역치 값은 연구 기간에 따라 하기와 같이 정의된다:
- [0534] • 제13 방문(제8주)으로부터 제15 방문(제12주)까지(V15 값 배제): 240 mg/dl(13.3 mmol/l) 초과 FPG.
- [0535] • 제15 방문(제12주)으로부터 제21 방문(제30주)까지(V21 값 포함): 200 mg/dl(11.1 mmol/l) 초과 FPG 또는 8% 초과 HbA1c.
- [0536] 역치 값을 초과하는 FPG 또는 HbA1c의 경우에, 연구자는 불충분한 포도당 조절에 대한 타당한 설명이 존재하지 않으며, 특히 다음을 보장해야 한다:
- [0537] • 환자가 공복인 경우(즉, 적어도 8시간 공복 후에) 혈장 포도당을 측정하였으며;

- [0538] · 처리가 프로토콜에 따라 정확하게 적정되고 있으며(둘 모두의 군에 대하여 1일 최대 60 U의 용량까지);
- [0539] · 혈당 조절을 위태롭게 할 수 있는 병발 질환(예를 들어, 감염)이 존재하지 않으며;
- [0540] · 처리에 대한 순응이 적절하며;
- [0541] · 식이 및 생활양식에 대한 순응이 적절함.
- [0542] 상기 중 임의의 것이 불충분한 혈당 조절을 합리적으로 설명할 수 있다면, 연구자는 적절한 조치, 즉, 다음을 착수해야 한다:
 - [0543] · 공복 조건에서(즉, 적어도 8시간 공복 후에) 혈장 포도당 평가;
 - [0544] · 프로토콜에 따라 인슐린 글라진 또는 인슐린 글라진/렙시세나티드 고정비 조합물의 적정(둘 모두의 군에 대하여 최대 60 U까지);
 - [0545] · 임의의 병발 질환(AE/e-CRF의 병용 약제 파트 및 의료 기록에 기록해야 함)의 평가 및 치료 개시;
 - [0546] · 처리에 순응할 절대적 필요를 강요;
 - [0547] · 식이 및 생활양식 권고에 순응할 절대적 필요를 강조하기 위하여 환자 및 자격이 있는 영양 전문가와의 만남을 예정;
 - [0548] · 다음 방문시에 FPG/HbA1c 평가를 예정(다음 방문이 전화 통화이면, 그를 현장 방문으로 대체해야 한다).
- [0549] 상기 이유 중 어느 것도 찾을 수 없고/거나 적절한 조치가 실패한다면, 또는 FPG/HbA1c를 역치 미만으로 감소시키는데 60 U 초과 용량이 필요하다면, 단기/속효성 인슐린을 구제 요법으로서 부가할 수 있으며; 이것은 고정비 조합물 군에서 조식 외의 임의의 식사에, 그리고 인슐린 글라진 군에 대해서는 임의의 식사에 매일 단일의 투여를 제공하여 시작해야 한다.
- [0550] 치료 방문의 마지막에 계획된 모든 평가(2시간 표준식 검사를 포함하지만 PK 및 항체 평가 제외)를 구제 요법의 개시 전에 수행해야 한다. 이들 평가를 완료하고, 구제 요법을 개시한 후에, 환자는 연구에 남아 있고, 연구 처리(백그라운드 요법 포함)를 계속할 것이다. 계획된 방문 및 평가(PK 및 항체 평가를 포함하지만, 식사 시험 및 PRO 평가 제외)를 예정된 마지막 방문까지 수행하여야 한다.
- [0551] **주의:**
- [0552] 중앙 검사실 결과에 의해 역치 값(들)을 초과하는 FPG 및/또는 HbA1c가 입증된다면, 연구자는 중앙 검사실로부터 경고를 받을 것이다.
- [0553] 구제 요법을 개시하기 위한 결정은 단일의 검사 값에 기초하지 않아야 한다. FPG가 일상적인 방문시에 우연히 역치를 초과하는 것으로 관찰된다면, 연구자는 구제 요법을 개시하기 전에 구제 요법에 대한 기준(즉, 중앙 검사실 값에 의해 확인되는 역치를 초과하는 연속 3개의 공복 SMPG 값)이 충족되는 것을 보장해야 한다.
- [0554] (예를 들어, 급성 병 또는 수술로 인한) 단기/속효성 인슐린 요법의 단기간(최대 10일까지) 이용은 구제 요법으로 간주하지 않을 것이다. 이러한 모든 단기/속효성 인슐린 요법의 이용을 e-CRF 및 환자 기록에 보고해야 한다.
- [0555] **7.5 맹검 절차**
- [0556] **7.5.1 맹검 방법**
- [0557] 이러한 연구는 공개 라벨 설계이다.
- [0558] **맹검의 결여에 대한 보상:**
- [0559] 연구자 및 후원업체는 V21(제30주)까지 또는 조기 처리 중단에 경우에 처리 방문의 마지막까지 일차 효능 종점(즉, HbA1c)의 데이터 또는 기준선 방문 후에 수득되는 표준식 시험 종점의 데이터에 접근하지 않을 것이다. 그러나, 연구 팀은 기술 통계학에서 일차 효능 파라미터에 대한 데이터를 검토할 수 있으며, IMP 처리의 명칭은 데이터 검토 회의 동안 차폐된다.
- [0560] ARAC, CAC 및 PSAC 구성원은 맹검 방식으로 사례를 검토하고 판정할 것이다(섹션 5.4도 또한 참조).
- [0561] 데이터 모니터링 위원회는 엄격하게 비밀로 다루어야 하는 검토를 위하여 독립적인 통계학자로부터의 비맹검 비

공개 보고를 받는다. 이들 보고 중 어느 것도 공인되지 않은 사람에게 전달되지 않을 수 있다(섹션 5.4.1도 또한 참조).

[0562] 7.6 처리군으로의 환자의 지정 방법

[0563] 환자를 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 단독의 인슐린 글라진 중 어느 하나를 1일 1회 받도록 무작위화시켰다. 무작위화 비는 1:1이다. 무작위화는 제-1주의 HbA1c 값(8% 미만, 8% 이상) 및 스크리닝 메트포르민 이용(Y, N)에 의해 계층화된다.

[0564] 무작위화 및 처리 지정은 중앙에서 양방향 음성/웹 응답 시스템(IVRS/IWRS)에 의해 수행된다. 무작위화 처리 키트 번호 목록은 중앙에서 사노피(Sanofi)에 의해 생성되고, 연구 생물통계학자는 IVRS/IWRS에 무작위화 계획(계층화 포함)을 제공한다. 그 다음, IVRS/IWRS는 환자 무작위화 목록을 생성하며, 이에 따라, 그것은 처리군을 환자에 지정한다.

[0565] IMP(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 단독의 인슐린 글라진)는 공개 라벨 박스에 제공되며, 처리 키트 번호로 확인된다.

[0566] 스크리닝 방문시에, 연구자 또는 피지명자는 IVRS/IWRS 센터에 연락하여 환자 번호를 받아야 한다. 환자 확인(환자 번호)은 3자리 국가 코드, 3자리 기관 코드 및 3자리 환자 연대 번호(기관에서 스크리닝된 제1 환자에 대하여 001이고, 동일한 기관에서 스크리닝된 제2 환자에 대하여 002인 등임)를 포함하는 9자리 수로 이루어져 있다.

[0567] V6(제0주)에, V5(제-1주) 평가 결과를 검토하고, 기준선 평가를 완료한 후에, 처리 키트의 무작위화 및 지정을 위하여 IVRS/IWRS에 연락한다. 각 무작위화 환자에 있어서, IVRS/IWRS는 처리 키트 번호 및 무작위화시에 지정된 바와 동일한 처리군에 상응하게 분배될 키트의 양을 지정할 것이다. V6(제0주) 후에, 새로운 처리 키트(들) 지정이 필요한 때마다 IVRS/IWRS에 다시 연락한다. IVRS/IWRS는 그들의 처리 키트 번호를 사용하여 처리 키트를 지정할 것이다.

[0568] 무작위화 환자는 IVRS/IWRS 로그 파일로부터 문서화된 바와 같이, IVRS/IWRS에 의해 무작위화 처리군에 등록되고 지정된 환자로 정의된다.

[0569] 환자는 연구에서 1회 넘게 무작위화될 수 없다. 또한, 환자는 도입기에 1회를 초과하여 참가할 수 없다.

[0570] 7.7 포장 및 라벨링

[0571] 포장은 투여 일정에 따른다. 라벨링 내용은 현지 규제 사양 및 요건에 따른다.

[0572] 다음 분배 방문까지 보장하기 위하여 적절한 수의 키트를 분배할 것이다. 보관 조건 및 종료일까지 사용은 라벨 본문의 일부이다.

[0573] 처리 라벨은 처리 번호(처리 지정을 위해 사용되고, e-CRF에 보고됨)를 나타낼 것이다. 환자 번호, 방문 번호 및 분배일을 분배 전에 현장 직원이 처리 박스 라벨 상에 수작업으로 기입할 것이다.

[0574] 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물

[0575] 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 50 µg/ml의 릭시세나티드의 3 ml 용액을 함유하는 펜 A를 3가지 사전-충전된 펜을 함유하는 공개 라벨 처리 키트로서 공급한다.

[0576] 100 U/ml의 인슐린 글라진 및 33 µg/ml의 릭시세나티드의 3 ml 용액을 함유하는 펜 B를 3가지 사전-충전된 펜을 함유하는 공개 라벨 처리 키트로서 공급한다.

[0577] 인슐린 글라진(란투스® 솔로스타®)

[0578] 100 U/ml의 인슐린 글라진의 3 ml 용액을 함유하는 인슐린 글라진 펜(란투스® 솔로스타®)을 3가지 란투스® 솔로스타® 펜을 함유하는 공개 라벨 처리 키트로서 공급한다.

[0579] 7.8 보관 조건 및 보관 수명

[0580] 연구자 또는 기타 공인된 개인(예를 들어, 약사)은 현지 규정, 라벨링 설명서, 정책 및 절차에 따라 확실하고 안전한 장소에 IMP를 보관할 책임이 있다.

[0581] IMP 보관 조건의 조절, 특히, 온도(예를 들어, 냉장 보관)의 조절 및 사용 중 안정성에 대한 정보 및 사노피 화

합물의 취급에 대한 설명서는 후원업체에 의해 제공되는 규칙에 따라 관리해야 한다.

[0582] 유효 기간은 IMP 라벨 상에 언급되며, 보관 조건은 IMP 라벨 상에, 그리고 설명서 리플렛에 작성되어 있다.

[0583] **인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물**

[0584] 처음의 이용 전에, 일회용 고정비 조합물 펜을 +2℃ 내지 +8℃에 보관하고 차광시켜야 하며, 동결시키지 않아야 한다.

[0585] 사용하고 있는 일회용 펜-주사기를 차광시켜, +30℃ 미만으로(냉장은 아님) 보관해야 한다. 14일 이내에 완전히 사용되지 않는다면, 각 펜을 교체해야 한다.

[0586] **인슐린 글라진(란투스® 솔로스타®)**

[0587] 처음의 이용 전에, 일회용 란투스® 솔로스타® 펜을 +2℃ 내지 +8℃에 보관하고, 차광시켜야 하며, 동결시키지 않아야 한다.

[0588] 사용하고 있는 일회용 란투스® 솔로스타® 펜을 차광시켜, +25℃ 미만으로(냉장은 아님) 보관해야 한다. 각 펜을 처음의 사용 후 28일을 초과하여 사용하지 않아야 한다.

[0589] **7.9 책임**

[0590] IMP의 보관 및 분배가 허용된 연구자, 병원 약사 또는 기타 인원은 임상 시험에 사용되는 IMP가 후원업체에 의해 특정된 바와 같이, 그리고 적용가능한 규제 요건에 따라 안전하게 유지되는 것을 보장하는데 책임이 있을 것이다.

[0591] 모든 IMP를 연구자의 처방에 따라 분배할 것이며, 발급되고 반납된 IMP의 정확한 기록이 유지되게 보장하는 것은 연구자의 책임이다.

[0592] IMP의 수령 또는 이용으로 알게 되는 임의의 품질 문제(상태, 외양, 관계 서류, 라벨링, 유효 기간 등의 결함)를 후원업체에 즉각적으로 통지해야 한다. 일부 결함은 불만 절차를 통해 기록될 수 있다.

[0593] IMP의 질의 잠재적인 결함에 의해 후원업체가 리콜 절차를 개시할 수 있다. 이러한 경우에, 연구자는 후원업체에 의해 이루어지는 임의의 요청을 즉각적으로 다루어, IMP를 리콜하고, 잠재적인 위험을 제거하는데 책임이 있을 것이다.

[0594] 어떤 경우에도, 연구자가 IMP를 제3자에게 공급하지 않고, IMP를 이러한 임상 시험 프로토콜에 의해 지정된 바와 다르게 사용하거나, 임의의 다른 방식으로 IMP를 분배하지 않을 것이다.

[0595] **7.9.1 처리 책무성 및 순응도**

[0596] 연구자는 환자 다이어리에 기초하여, 그리고 반납된 고정비 조합물 펜 또는 란투스® 솔로스타® 펜을 육안으로 점검함으로써 연구 처리에 대한 순응도를 점검하고, 적절한 "처리 일지 서식"을 완료한다. 반납 시의 육안의 점검을 현장 직원이 수행해야 한다. 또한, 그/그녀는 e-CRF의 적절한 페이지 상에 투여 정보도 기록한다.

[0597] (적절하다면) 메트포르민에 있어서, 처리의 명칭, 시작 및 종료일, 총 1일 용량 등을 소스 문서에 문서화할 것이다. (적절하다면) 메트포르민에 대한 순응도를 각 방문시에 환자와 면담하고, 다이어리를 검토함으로써 점검하고, 소스 문서 및 e-CRF에 문서화할 것이다.

[0598] **7.9.2 치료제의 반납 및/또는 폐기**

[0599] 환자는 각 현장 방문시에 사용된 및 사용 중인 IMP(및 적절하다면 상응하는 리플렛)를 반납해야 한다. 또한, 환자는 재-공급이 계획된 때마다 사용되지 않은 IMP도 반납한다(섹션 1.2 참조).

[0600] 환자는 제21 방문(또는 영구적인 조기 중단에 경우에 처리 중 최종 평가 방문)시에 사용된, 사용 중인 및 사용되지 않은 IMP를 반납해야 한다.

[0601] 모든 부분적으로 사용되거나, 사용되지 않는 치료제는 후원업체가 회수할 것이다. 반납된 IMP의 상세한 처리 일지를 연구자(또는 약사)가 확립하고, 연구자 또는 모니터링 팀이 부서할 것이다.

[0602] 후원업체에 의해 제공되지 않는 NIMP에 있어서, 연구자는 후원업체에 의해 제안된 시스템에 따라 추적 및 조화를 달성해야 한다.

- [0603] **7.10 병용 약제**
- [0604] 병용 약제는 임의의 공개 라벨 IMP와 병용하여 환자가 받는 임의의 치료제이다. (약제도 또한 스크리닝 기간 및 추적 동안 보고되어야 한다).
- [0605] **7.10.1 허용되는 병용 요법**
- [0606] IMP에 더하여 금지된 병용 요법 이외의 임의의 요법 또는 약제를 연구 동안 최소로 유지해야 한다. 그러나 이들이 환자의 안녕을 위하여 필요하며, IMP를 방해할 것 같지 않은 것으로 여겨진다면, 그들은 연구자의 재량으로 안정한 용량으로(가능한 경우) 제공될 수 있다.
- [0607] 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 처리군에서, 효능에 있어서 특히 역치 농도에 좌우되는 경구 의약품, 예를 들어, 항생제에 있어서, 환자에게 릭시세나티드 주사 이전 적어도 1시간 또는 그의 주사 이후 적어도 4시간에 이들 의약품을 취하도록 권고해야 한다. 위 분해에 감수성인 물질을 함유하는 위-저항성(gastro-resistant) 제형을 릭시세나티드 주사 이전 적어도 1시간 또는 그의 주사 이후 4시간에 투여해야 한다.
- [0608] 연구 이전에 진행 중인 및/또는 연구 동안 처방되거나 변경된 특정 처리를 e-CRF 및 소스 데이터에 기록해야 한다(섹션 9.2 참조).
- [0609] **7.10.2 병용 당뇨병 치료법**
- [0610] 단독의, 또는 스크리닝 방문 이전 적어도 3개월 동안 안정한 용량의 1 내지 2가지의, 하기일 수 있는 OAD와 병용되는 안정한 기저 인슐린 접생법으로 이루어진 백그라운드 요법에 환자를 참가시킨다: 메트포르민(1500 mg/일 이상 또는 최대 허용 용량), 설프닐우레아(SU), 글리니드, 디펩티딜-펩티다제-4(DPP-4) 억제제 또는 SGLT-2 억제제.
- [0611] V2로부터, 모든 환자는 기저 인슐린으로서 인슐린 글라진을 받는다.
- [0612] 메트포르민 외의 이전의 OAD(SU, 글리니드, DPP-4i 또는 SGLT-2i)를 제2 방문부터 중단할 것이다. 이전에 메트포르민으로의 치료가 행해진다면 이를 연구 내내 계속할 것이다. 메트포르민을 이러한 처리와 관련된 특정 안전성 문제가 존재하지 않는 한, 연구 내내 안정한 용량으로 유지해야 한다. 메트포르민 처리 용량 변화를 환자 기록 및 eCRF에 적절하게 보고할 것이다(섹션 7.3 참조).
- [0613] 구제 요법을 제외한 다른 병용 항당뇨병 치료를 이러한 연구에서 사용하지 않아야 한다.
- [0614] **7.10.3 금지된 병용 요법**
- [0615] 스크리닝 기간 동안(스크리닝기 및 도입기 포함) 및 무작위화 공개 라벨 처리 기간 동안 하기의 약물은 허용되지 않는다:
- [0616] • IMP, 공인된 백그라운드 항-당뇨병 요법(적절하다면 메트포르민) 및 필요에 따른 구제 요법 외의 임의의 포도당-저하제.
- [0617] **주의:** 급성 병 또는 수술(예를 들어, 감염성 질환)로 인한 단기/속효성 인슐린의 단기간 사용(10일 이하)이 허용되며; 설프닐우레아, 글리니드, SGLT-2 억제제 또는 DPP-IV 억제제를 이전에 취한다면 V2시에 중단해야 한다.
- [0618] • 10일 초과 동안의 전신 글루코코르티코이드(국소 또는 흡입 적용은 허용됨),
- [0619] • 체중 감소 약물.
- [0620] 3일 추적 기간 동안, 연구자가 필요한 것으로 여기는 (GLP-1 수용체 효능제 외의) 임의의 치료제가 허용된다.
- [0621] **8 연구용 의약품의 평가**
- [0622] 모든 생물학적 효능 및 안전성 분석을 중앙 검사실에서 수행할 것이다. 시료 추출, 관리 및 분석에 대한 상세한 설명은 특정 매뉴얼에 제공될 것이다.
- [0623] **8.1 일차 종점**
- [0624] **8.1.1 일차 효능 종점**
- [0625] • 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화
- [0626] **8.2 이차 종점**

8.2.1 이차 효능 종점(들)

연속형 이차 효능 종점은 다음과 같다:

- 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안의 2시간 PPG 및 혈중 포도당 변동폭의 변화,
- 기준선으로부터 제30주까지의 체중의 변화,
- 기준선으로부터 제30주까지의 7점 SMPG 프로파일의 변화(각각의 시점 및 1일 평균 값),
- 기준선으로부터 제30주까지의 인슐린 글라진의 1일 용량의 변화;
- 기준선으로부터 제30주까지의 FPG의 변화,
- 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안의 30분 및 1시간 PPG 및 혈중 포도당 변동폭의 변화.

범주형 이차 효능 종점은 다음과 같다:

- 제30주에 6.5% 이하의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율,
- 제30주에 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율,
- 제30주에 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율,
- 30주 무작위화 처리 기간 동안 문서화된[70 mg/dl(3.9 mmol/l) 이하의 PG] 증후성 저혈당증 없이, 제30주에 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율,
- 제30주에 체중 증가 없이, 그리고 30주 무작위화 처리 기간 동안 문서화된[70 mg/dl(3.9 mmol/l) 이하의 PG] 증후성 저혈당증 없이, 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율,
- 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율.

효능 종점의 관찰 기간

• **효능 종점(일차 및 이차 효능 종점)에 대한 처리 중 기간**은 공개 라벨 IMP의 처음의 주사로부터, IMP의 마지막 주사 후, HbA1c에 대하여 14일; 표준식 검사 파라미터, 7점 SMPG 및 인슐린 글라진 용량에 대하여 0일; FPG에 대하여 1일; 및 체중에 대하여 3일까지 또는 구제 요법의 도입까지 중 어느 것이든 먼저 일어나는 시간까지의 시간으로 정의된다.

효능 종점에 대한 기준선 값은 IMP의 처음의 주사 전에 이용가능한 마지막 값이다.

8.2.2 안전성 종점

안전성 종점을 다음에 의해 평가한다:

- 증후성 저혈당증(문서화된, 가능성 있는, 중증 증후성 저혈당증),
- 유해 사례, 심각한 유해 사례 및 AESI,
- 안전성 검사 값,
- 활력 징후 및 신체 검사,
- 심전도(ECG),
- 면역원성(항체 변수): 항-릭시세나티드 항체 및/또는 항-인슐린 항체(고정비 조합물 군).

안전성 종점의 관찰 기간

안전성 데이터의 관찰 기간을 3개의 세그먼트로 나눌 것이다:

- **사전-처리 기간**은 정보 제공 동의일과 공개 라벨 IMP의 처음의 주사 사이의 시간으로 정의된다.
- **처리 중 기간**은 공개 라벨 IMP의 주사로부터, 구제 요법의 도입과 관계 없이, IMP의 마지막 주사 후 3일(증후성 저혈당증에 있어서 1일)까지의 시간으로 정의된다. 3일 간격은 IMP의 반감기(릭시세나티드의 반감기의 대략 5배)에 기초하여 선택된다.
- **처리 후 기간**은 공개 라벨 IMP의 마지막 주사 후(처리 중 기간 이후) 4일에 시작하는 시간으로 정의된다.

- [0658] 안전성 중점에 대한 기준선 값은 IMP의 처음의 주사 전에 이용가능한 마지막 값일 것이다.
- [0659] **8.2.2.1 증후성 저혈당증**
- [0660] 증후성 저혈당증(문서화된, 가능성 있는, 중증 증후성 저혈당증)을 평가할 것이다. 상세사항에 대해서는 섹션 9.6.1을 참조한다.
- [0661] **8.2.2.2 유해 사례**
- [0662] SAE 및 AESI를 포함하는 AE를 평가할 것이다. 상세사항에 대해서는 섹션 9.4 내지 섹션 9.7을 참조한다.
- [0663] **유해 사례 수집:** 정보 제공 동의 서명시로부터 연구의 마지막까지 각 방문시에 유해 사례 및 심각한 유해 사례를 수집할 것이다.
- [0664] **8.2.2.3 검사 안전성 변수**
- [0665] 이러한 섹션에 열거된 모든 검사 데이터를 중앙 검사실에서 측정할 것이다. 검사 데이터를 섹션 1.2에서 지정된 방문시에 수집할 것이다. 표준 국제 단위로의 전환 후에 임상 검사 값을 분석할 것이다. 국제 단위를 모든 목록 및 표에서 사용할 것이다. 적절하다면 관례적 단위를 제시할 것이다.
- [0666] 하기의 검사 안전성 변수를 분석할 것이다:
- [0667] · 혈액학: 혈구 계수(적혈구, 헤모글로빈, 적혈구용적, 백혈구), 감별 혈구 계수(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구) 및 혈소판.
- [0668] · 임상 화학: 총 빌리루빈(및 정상 범위를 초과하는 값의 경우에, 췌쥬게이트 및 비췌쥬게이트 빌리루빈의 구별), AST, ALT, ALP, G-GT, 크레아티닌, 요산, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인.
- [0669] · 지질 파라미터(총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세리드).
- [0670] · 혈청 아밀라제 및 리파제.
- [0671] · 혈청 칼시토닌
- [0672] · 소변 알부민/크레아티닌 비 평가(아침 첫 소변 시료에 대하여 행할 것임).
- [0673] 또한, 하기의 검사 데이터를 배제 기준, 가임 가능성 또는 안전성을 고려하여 환자를 확인하기 위하여 항목(섹션 1.2 참조)에 따라, 스크리닝 방문, 기준선 방문 및 현장 방문시에 수집할 것이다.
- [0674] · B형 간염 표면 항원 및 C형 간염 항체(오직 스크리닝시에만).
- [0675] · 소변 검사(중앙 검사실에 의해 검정): pH, 포도당, 케톤, 백혈구, 혈액/헤모글로빈, 단백질(오직 스크리닝시에만).
- [0676] · 가임 가능 여성에서의 혈청 임신 검사.
- [0677] · 혈청 FSH 및 에스트라디올(오직 폐경기후 상태의 확인을 필요로 하는 여성에서만, 그리고 오직 스크리닝시에만).
- [0678] 급성 췌장염이 의심되는 경우에, 아밀라제 및 리파제를 포함하는 안전성 검사를 적시에 수행해야 한다. 또한, 섹션 9.6.4도 참조한다.
- [0679] 경구 항응고제와 병용 처리된 환자에 있어서, **국제 표준화 비(INR) 값**(환자의 통상의 검사에 의해 측정)을 실제 용량의 항응고제와 관련하여 그들이 이용가능한 때마다 e-CRF에 보고해야 한다.
- [0680] **주의:** 임의의 비정상적인 검사 값을 관심 환자에 대한 영구적인 IMP의 중단을 결정하기 이전에 확정하기 위하여(중앙 검사실을 사용하여 가능한 경우에는 언제나) 즉시 다시 점검해야 한다. 또한, 섹션 9.3 및 섹션 9.4.2를 참조한다.
- [0681] **8.2.2.4 활력 징후**
- [0682] 임상적 안전성을 하기에 의해 평가할 것이다:
- [0683] · 신체 검사

- [0684] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수)
- [0685] 환자가 평온하고 앉아 있는 경우, 그들의 팔을 흉골 중앙과 일렬로 벌리고 지지하여 혈압(mmHg)을 측정해야 한다. 측정을 (환자를 적어도 5분 동안 편안하게 휴지시킨 후에) 하루의 대략 같은 시간에 동일한 팔에서, 동일한 장치로, 표준화 조건하에 취하여야 하며, 값을 e-CRF에 기록할 것이다. 수축기 혈압 및 이완기 혈압 둘 모두를 기록해야 한다. 혈압 측정을 위한 장치를 제조처의 지침에 따라 정기적으로 다시 보정해야 한다.
- [0686] **혈압 측정을 위한 팔의 결정**
- [0687] 스크리닝 기간의 제1 방문시에, 혈압을 앓은 자리에서 5분 후에 두 팔 모두에서 측정한 다음, 2분 후에 앓은 자리에서 두 팔 모두에서 다시 측정해야 한다. 이완기 혈압이 더 높은 팔을 이러한 방문시에 결정하여, 연구 내내 장래의 측정을 위한 참조 팔을 확인할 것이다. 가장 높은 값을 e-CRF에 기록할 것이다(모든 혈압 값을 소스 데이터에 기록할 것이다).
- [0688] 혈압의 측정시에 심박수(bpm)를 측정할 것이다.
- [0689] **8.2.2.5 심전도(ECG) 변수**
- [0690] "정상" 또는 "비정상"의 ECG 평가를 분석할 것이다.
- [0691] ECG를 자동 12-리드 ECG로서 연구자로부터 장치에 의해 자동으로 측정한다. "정상" 또는 "비정상"의 ECG 상태를 연구자에 의해 결정시 e-CRF에 기록할 것이다.
- [0692] 12-리드 ECG를 양와위에서 적어도 10분 후에 수행해야 한다. 전극을 연구 내내 각 ECG 기록을 위하여 동일한 위치에서 배치해야 한다.
- [0693] 각 트레이스를 스크리닝시에 기록된 트레이스와 비교하여 분석한다. 원래의 트레이스를 소스 데이터로서 유지한다.
- [0694] **주의:** 임의의 비정상적인 ECG 파라미터를 관심 환자에 대하여 영구적인 IMP로의 처리의 중단을 결정하기 이전에 확정하기 위하여 즉시 다시 점검해야 한다. 또한, 섹션 9.3 및 섹션 9.4.2를 참조한다.
- [0695] **8.2.2.6 면역원성**
- [0696] **항체 변수**
- [0697] · 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 군에 있어서: 항-릭시세나티드 항체 상태(양성, 음성) 및 농도.
- [0698] · 두 처리군 모두에 있어서: 임상 연구의 경과 동안 항-인슐린 글라진 항체 상태(양성, 음성) 및 역가 및 기준선으로부터의 변화와 함께, 항-인슐린 글라진 양성 환자에 대하여 인간 인슐린에 대한 교차 반응성의 추가의 결정.
- [0699] 항-릭시세나티드 항체 및/또는 항-인슐린 항체를 제1일 및 제30주에 측정할 것이다.
- [0700] **시료추출 시간**
- [0701] 항-인슐린 및 항-릭시세나티드 항체 결정을 위한 혈액 시료를 항-인슐린 항체에 대하여 두 처리군 모두에서, 그리고 항-릭시세나티드 항체에 대하여 릭시세나티드로 처리된 모든 환자로부터 IMP의 주사 이전, 제1일 및 제30주에 취할 것이다. 또한, 가능하다면, IMP의 조기 중단에 경우에도 시료를 취할 것이다(섹션 9.3 참조).
- [0702] **주의:** 또한, 면역원성의 가능한 추가의 측정을 위하여 제30주(V21)에 하나의 시료를 취할 것이다.
- [0703] **항-릭시세나티드 및 항-인슐린 항체 취급 절차**
- [0704] 상세한 시료 제조, 보관 및 수송 절차가 특정 검사 매뉴얼에 기재되어 있을 것이다.
- [0705] **생물분석 방법**
- [0706] 항-인슐린 항체 및 항-릭시세나티드 항체를 입증된 검정 방법을 사용하여 중앙집중 검사실에서 결정할 것이다.
- [0707] **8.3 다른 중점(들)**
- [0708] **8.3.1 약동학**
- [0709] **8.3.1.1 약동학적 파라미터**

- [0710] 제1일의 처리기에 주사 후 1 내지 4시간의 기간 및 주사 이전, 및 제30주의 주사 후 1 내지 4시간의 기간에 립시세나티드의 총 혈장 농도 및 활성 혈장 농도를 평가할 것이다(인슐린 글라진/립시세나티드 고정비 조합물에서의 환자에 있어서).
- [0711] **8.3.1.2 시료추출 시간**
- [0712] **립시세나티드 PK 시료추출:**
- [0713] 각각 립시세나티드의 총 농도 및 활성 농도에 있어서, 3가지 혈액 시료를 인슐린 글라진/립시세나티드 고정비 조합물 군으로부터의 환자에 대하여 취할 것이다: 흐름도에 기재된 바와 같이 기준선에서, 그리고 처리 방문의 마지막에. 하나의 시료를 제30주에 IMP 주사 직전에 취할 것이며, 각각의 하나의 시료를 제1일 및 제30주에 주사 후 1 내지 4시간의 기간에 취할 것이다. 또한, 가능하다면, IMP의 조기 중단 또는 구제 요법의 경우에도 시료를 취할 것이다.
- [0714] **8.3.1.3 PK 취급 절차**
- [0715] 시료 제조, 보관 및 수송의 상세한 절차가 특정 검사 매뉴얼에 기재되어 있다.
- [0716] **8.3.1.4 생물분석 방법**
- [0717] **립시세나티드 총 농도**
- [0718] (항-립시세나티드 항체에 결합된, 그리고 그에 결합되지 않은) 립시세나티드의 총 농도를 결정하기 위하여, 혈장 시료를 입증된 ELISA를 사용하여 분석할 것이며, 정량화 하한은 5.5 pg/mL이다.
- [0719] **립시세나티드 활성 농도**
- [0720] 립시세나티드의 활성 농도를 결정하기 위하여, 혈장 시료를 입증된 세포-기반의 검정을 사용하여 분석할 것이며, 정량화 하한은 40 pg/mL이다.
- [0721] 이러한 군 내의 모든 환자에서 혈액 시료를 채혈할 것이지만, 활성 농도를 인슐린 글라진/립시세나티드 고정비 조합물로부터의 적어도 100명의 환자에 대하여 분석할 것이다.
- [0722] **8.3.2 환자 보고 결과**
- [0723] 환자 보고 결과(PRO) 설문에는 이러한 섹션에 추가로 기재된 TRIM-D, EQ-5D 및 IWQoL-Lite가 포함된다. 이들 3가지 PRO 조치를 기준선, 제12주 및 처리의 마지막에 실시할 것이다. 환자-평가 및 내과의-평가 전반 치료 효율 평가 척도를 연구의 마지막에 시행할 것이다.
- [0724] TRIM-D, EQ-5D 및 IWQoL: 환자가 선택된 임상 방문 동안(연구 흐름도 참조) 연구자, 현장 직원 및 친구 또는 친척으로부터의 임의의 도움과 독립적으로 특정 소책자 내의 설문을 그들 스스로 완료할 것을 요청할 것이다. 타당성 목적을 위하여, 환자가 조용한 장소에서 방문의 시작시에 이들 설문의 모든 질의에 답변하고, 현장에 있는 동안 같은 날에 설계된 그/그녀 또는 연구자에게 완료된 설문을 반납할 것을 요청할 것이다. 설문의 일정은 연구 흐름도에 특정되어 있다(섹션 1.2). 설문은 부록 D에 첨부되어 있다.
- [0725] PRO 설문을 공개 라벨 무작위화 IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지 또는 구제 요법의 도입까지 중 어느 것이든 가장 먼저 일어나는 시간까지의 기간 동안 획득되는 평가를 사용하여 분석할 것이다.
- [0726] **8.3.2.1 당뇨병에 대한 치료-관련 영향 척도(TRIM-D)**
- [0727] 환자의 건강 관련 삶의 질, 치료 만족도 및 치료 거동에 대한 일반적 치료-관련 영향을 TRIM-D 설문을 사용하여 평가할 것이다.
- [0728] TRIM-D 설문(부록 D)은 치료 부하, 일상, 당뇨병 관리, 순응도 및 정신 건강을 평가하는 5개 영역이 있는 28-항목 척도이다. 이러한 PRO 척도는 각 영역에 있어서 독립적으로 또는 전체 점수로써 평가될 수 있다.
- [0729] 모든 항목에 있어서 5점 Likert 유사 반응 옵션은 제시문에 따라, (1) 전혀 만족/편리하지 않거나, 절대 내지 극히/거의 항상, 항상 또는 극히 불만족/불편함으로부터 (5) 극히 만족/편리함까지의 범위이며, 0 내지 100의 등급으로 점수화되어, 더 높은 점수가 더 나은 건강 상태를 나타내게 한다(덜 부정적인 영향).
- [0730] TRIM-D 변수는 각 항목에 대한 반응 및 기준선으로부터 종점까지의 TRIM-D 점수(5개 영역의 각각에 대한 총 점수 및 개별 점수)의 변화를 포함한다.

- [0731] 응답자가 다중-항목 영역에서 항목의 적어도 절반(또는 홀수의 항목을 갖는 영역의 경우에는 절반 + 1)에 답변한다면, 영역 점수를 계산한다.
- [0732] **8.3.2.2 EuroQoL 5가지 측면(EQ-5D)**
- [0733] 환자의 건강 관련 삶의 질(HRQoL)을 EQ-5D 설문을 사용하여 평가할 것이다.
- [0734] EQ-5D 설문(부록 E)은 2가지 요소로 이루어진 6개 항목, 자가-실시 도구이다: 기술 프로파일 및 단일 항목 시각적 유사 척도(VAS). 기술 프로파일은 5가지 측면에서 건강 상태를 평가한다: 운동성, 자기-관리, 일상 활동, 통증/불편 및 불안/우울. 응답자에게 그들이 1) 문제가 없는지; 2) 몇몇의/중등의 문제가 있는지; 또는 3) 각 5개 관점에서 극심한 문제가 있는지를 나타내도록 요청하였다. 그 다음, 그들의 응답을 243개의 가능한 조합의 각각에 대하여 이전에 유래된 유용성 가중치에 대하여 맵핑하였다. 이들 유용성 가중치는 주어진 건강 상태의 바람직함의 사회의 평가를 나타내는 의도이다. 유용성 가중치는 영국 및 미국에서 일반 모집단으로부터 유래되었다.
- [0735] VAS는 환자의 현재의 건강 상태의 환자 개인의 관점을 수직 평가 척도에서 0 내지 100의 범위의 점수로 기록하며, 0은 상상할 수 있는 최악의 건강 상태를 나타내며, 100은 상상할 수 있는 최상의 건강 상태를 나타낸다. VAS는 환자의 전반적인 HRQoL의 표현으로 여겨진다.
- [0736] EQ-5D 변수는 각 항목에 대한 응답, 기준선으로부터 종점까지의 5가지 측면의 점수의 변화, 기준선으로부터 종점까지의 단일 유용성 지수의 변화 및 기준선으로부터 종점까지의 VAS에 대한 감지되는 건강 상태의 변화를 포함한다.
- [0737] 오직 기술 프로파일의 5개 모두의 측면이 정확하게 응답되는 경우에만 EQ-5D 점수 및 단일 유용성 지수를 계산할 것이다.
- [0738] **8.3.2.3 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite(IWQOL-Lite)**
- [0739] 환자의 체중 관련 삶의 질을 IWQOL-Lite 설문을 사용하여 평가할 것이다.
- [0740] IWQOL-Lite 설문(부록 F)은 환자의 체중이 그녀의/그의 삶의 질에 어떻게 영향을 미치는 지를 신뢰성 있게 측정하는 31-항목 자기-보고 기구이다. IWQOL-Lite의 5가지의 영역은 신체 기능, 자존감, 성 생활, 공공생활 고충 및 일이다. IWQOL-Lite 점수(5가지 영역의 각각에 대한 총 점수 및 개별 점수)는 0 내지 100의 범위이며, 0은 최악의 결과를 나타내며, 100은 최상을 나타낸다.
- [0741] IWQOL-Lite 변수는 각 영역에 대한 반응 및 기준선으로부터 종점까지의 IWQOL-Lite 점수(5가지 영역의 각각에 대한 총 점수 및 개별 점수)의 변화를 포함한다.
- [0742] 응답자가 오직 다중-항목 영역에서 항목의 적어도 절반(또는 홀수의 항목을 갖는 영역의 경우에는 절반 + 1)에 답변하는 경우에만, 각 영역에 대한 점수를 계산하며, 오직 항목의 75%에 답변하는 경우에만 총 점수를 계산한다.
- [0743] **8.3.2.4 환자- 및 내과의-평가된 전반적 평가 등급**
- [0744] 환자- 및 내과의-평가된 전반적 치료 효율 평가 등급은 치료에 대한 환자의 전반적 반응이 뛰어난지, 우수한지, 중등인지, 불량한지 또는 환자의 상태가 악화되는지 여부를 측정할 자가-시행되는 기구이다. 이들 환자-평가 및 내과의-평가된 전반적 치료 효율 등급과 관련된 변수는 치료의 마지막이 각 질문에 대한 응답을 포함한다.
- [0745] **8.3.3 약물유전학적 평가**
- [0746] 약물유전학적 시료추출은 환자에 있어서 선택적이다. 특정 정보 제공 동의서에 서명한 환자에 있어서, 바람직하게는 기준선(V6; 제1일)에 6 ml의 단일의 혈액 시료를 수집할 것이지만, 시료를 임의의 이후의 방문에도 또한 수집할 수 있다.
- [0747] 유전 물질로부터의 데이터를 사용하여, 유전자와 릭시세나티드로의 처리에 대한 반응 간의 가능한 관계를 결정할 수 있다. DNA를 임상 연구 보고의 완료로부터 최대 15년 동안 보관할 것이다.
- [0748] 약물유전학적 시료의 시료추출, 보관 및 수송을 위한 절차는 중앙 검사실 매뉴얼에 포함된 특정 문서에 기재되어 있다.
- [0749] 후원업체는 환자 비밀유지를 보호하기 위한 보호장치를 포함시켰다. 추출되는 혈액 시료 및 DNA에는 제2의 번호, 대상체 식별번호와 상이한 유전학적 식별번호(비식별화(de-identification) 코드)를 지정할 것이다. 이러

한 "이중 코딩"을 수행하여, 환자의 의료 정보와 DNA 데이터를 분리한다. 임상 연구 데이터(대상체 식별번호에 의해 코딩)를 약물유전학적 데이터(유전학적 식별번호에 의해 코딩)를 함유하는 데이터베이스와 상이한 위치의 별개의 데이터베이스에 보관할 것이다. 대상체 식별번호와 유전학적 식별번호를 연결하는 키를 적절한 접근 제어하에 제3자가 유지할 것이다. 데이터 분석을 위하여, 임상 데이터와 약물유전학적 데이터의 매칭은 오직 엄격한 접근 제어하에 존재할 이러한 키를 사용함에 의해서만 가능할 것이다. 모든 데이터를 오직 코딩된 형태로만 기록하여, 비밀유지를 유지할 것이다.

[0750] 8.4 효능 평가 방법

[0751] 8.4.1 HbA1c 측정

[0752] 연구의 적격성 및 효능 평가를 위하여, HbA1c를 인증된 수준 I "국립 글리코헤모글로빈 표준화 프로그램"(National Glycohemoglobin Standardization Program; NGSP) 중앙 검사실에 의해 측정한다.

[0753] 8.4.2 표준식 시험

[0754] 환자는 표준식 챌린지(challenge)를 겪어, 공복 및 식후 포도당(중앙 검사실) 및 혈장 포도당 변동폭을 평가할 것이다.

[0755] 표준식은 대략 600 kcal를 함유하며, 50 내지 55%의 탄수화물, 15 내지 20%의 단백질 및 25 내지 30%의 지방으로 이루어져 있다.

[0756] 표준식의 조성과 양은 연구 내내 동일해야 한다.

[0757] 환자가 구제 항당뇨병 약제를 받는 것이 필요하다면, 표준식 시험을 구제 약제의 도입 전에 수행해야 하며, 최종 처리 중 방문시에 수행하지 않을 것이다.

[0758] IMP로의 처리를 영구적으로 중단하는 경우에, 방문일에 환자가 IMP를 받는 경우에만 표준식 시험을 수행해야 한다.

[0759] 표준식 검사 당일, 환자는 아침에 적어도 8시간 동안의 공복 조건에서 연구 장소에 올 것이며, 예정된 표준식 시험 전에 임의의 음식물이나, 물을 제외한 음료를 먹지 않아야 한다. V21(제30주)에 인슐린 글라진/립시세나티드 고정비 조합물의 주사를 표준식의 시작 30분 전에, 연구 직원의 존재하에 연구 장소에서 행해야 한다. 인슐린 글라진 군의 환자는 그들의 통상의 주사 시간에 그들의 인슐린 글라진을 주사할 것이다.

[0760] 모든 환자에 대한 표준식은 15분 기간 내에 섭취해야 한다.

[0761] 혈장 포도당을 위하여 혈액을 5회 채혈한다:

- [0762] • IMP를 조식 전에 주사하는 경우 IMP의 주사 전 및 식사 시작 전 30분 및
- [0763] • 표준식의 시작 직전(0분),
- [0764] • 표준식의 시작 후 30분,
- [0765] • 표준식의 시작 후 60분,
- [0766] • 표준식의 시작 후 120분.

[0767] 정확한 IMP 주사 및 표준식 섭취 및 채혈 시간을 문서화할 것이다.

[0768] 8.4.3 자가-모니터링 혈장 포도당 프로파일(SMPG) 및 혈당측정기, 환자의 다이어리 및 훈련

[0769] 8.4.3.1 자가-모니터링 혈장 포도당 프로파일(SMPG)

[0770] SMPG 측정은 다음을 포함한다:

[0771] 공복 SMPG:

[0772] 공복 SMPG를 적절한 경우 연구자 및 환자가 사용하여, 인슐린 글라진 용량 또는 조합물 용량을 적정하고 조정하며, 혈당 조절을 모니터링할 것이다(섹션 8.4). 공복 SMPG를 제2 방문으로부터 처리의 마지막까지 조식 이전에 그리고 포도당-저하제(IMP 또는 적절하다면 메트포르민)의 투여 전에 1일 1회 환자가 측정해야 한다.

[0773] 매일의 공복 SMPG 값을 환자 다이어리에 기록해야 한다. 하기의 매일의 공복 SMPG 값을 e-CRF에 기입할 것이다:

- [0774] · 인슐린 용량 변화를 야기하는 마지막 3일의 값
- [0775] · 제6 방문 이전 주에 7일 동안 측정되는 값(무작위화를 위한 적격성을 평가하기 위해 사용).
- [0776] **7점 SMPG 프로파일:**
- [0777] 7점 SMPG 프로파일을 하기의 7점에서 측정해야 한다: 조식, 중식 및 석식에 대하여 식전 및 식후 2시간 및 취침 시간. 식후(조식, 중식 및 석식) 2시간은 식사의 시작 후 2시간으로 정의된다.
- [0778] 환자에게 V6(제0주), V15(제12주) 및 V21(제30주, 치료 평가 방문의 마지막) 이전 주의 상이한 2일에 단일의 24 시간 기간에 걸쳐 7점 SMPG 프로파일 측정을 수행하도록 요청한다. 이들 날에 측정한 모든 SMPG 값을 다이어리에 기록하고, e-CRF로 옮길 것이다.
- [0779] 7점 프로파일 당일에, 식사 시간 및 취침시간, 주사 시간 및 IMP의 용량에 대한 정보를 환자의 다이어리에 기록하고, e-CRF에 기입해야 한다.
- [0780] **증후성 저혈당증의 사건 동안의 SMPG:**
- [0781] 환자가 저혈당 증상을 느낄 때는 언제나, 가능하다면, 환자(또는 적용가능하다면 타인)가 혈장 포도당을 측정해야 한다. 안전성을 고려하여 확정 전에 즉각적인 포도당/탄수화물 구제가 요구되지 않는 한, 증후성 저혈당증이 의심되는 경우에는 언제나 포도당의 투여 또는 탄수화물 섭취 전에 혈장 포도당 수준을 측정하도록 환자에게 지시하여야 한다(섹션 9.6.1).
- [0782] SMPG 값을 환자의 다이어리에 기입하고, e-CRF에 기입할 것이다.
- [0783] **추가 SMPG:**
- [0784] 연구자는 그/그녀가 환자를 위해 필요한 것으로 여긴다면, 혈장 포도당의 더욱 빈번한 자가-모니터링을 요청하도록 결정할 수 있다. SMPG 값을 환자의 다이어리에 기입할 것이다.
- [0785] **8.4.3.2 혈당측정기, 환자의 다이어리 및 훈련**
- [0786] 모든 환자에게 혈당측정기, 상응하는 공급품(랜셋(lancet), 시험 스트립 등), 리플렛을 제공하고, 방문 V2(제-6주)에 다이어리를 제공하여, 혈장 포도당 및 그의 기록의 자가-측정을 수행한다. 환자에게 그들의 혈당측정기 및 환자 다이어리를 각 현장 방문에 가지고 오도록 지시할 것이다.
- [0787] 혈당측정기는 포장 리플렛에 제공되는 설명서에 따라 보정해야 하고, 연구 현장에서는 또한 데이터 유효성을 위해 제공되는 제어 솔루션을 사용하여 혈당 측정기를 정기적으로 점검하여야 한다.
- [0788] 방문 V2(제-6주)에, 혈당측정기를 사용하여 혈장 포도당 값을 정확하게 측정하고, 상기 값 및 다른 요청되는 정보를 환자의 다이어리에 정확하게 기록하도록 환자를 훈련시킨다. 요청된 시간에 포도당을 측정하고, 환자의 다이어리에 모든 SMPG 값을 정확하게 기록할 필요를 환자에게 설명하는 것은 연구자의 책임이다. 훈련은 연구 방문시에 필요한 만큼 자주 반복한다.
- [0789] 매일 환자 다이어리를 완료하는 방법에 대한 설명을 현장 직원이 행할 것이다. 각 현장 방문시에:
- [0790] · 연구 현장 직원은 환자의 다이어리를 검토하고,
- [0791] · 혈당측정기 메모리에 보관된 SMPG 값을 다운로드하고, 인쇄하고, 날짜를 기입하고, 서명하고, 환자 파일에 삽입할 것이다. 이러한 정보는 연구자가 치료 효과에 접근하고, 인슐린 용량 및 순응도를 조정하는 것을 도울 것이다.
- [0792] **주의:** e-CRF에 기입해야 하는 다이어리에 기록된 SMPG 값을 혈당측정기로부터의 정보와의 일치에 대하여 점검해야 한다. 불일치하는 경우에, 불일치 이유를 문서화해야 한다. 필요하다면, 초래되는 조치(예를 들어, 값의 정확한 문서 기록에 대한 환자의 훈련)도 또한 문서화할 것이다. 확인된 값을 혈당측정기 결과 값에 기초하여, 연구자 또는 피지명자가 e-CRF에 기입할 것이다.
- [0793] **환자 다이어리**는 하기의 정보를 포함하지만 이에 한정되지 않는다:
- [0794] · IMP(인슐린 글라진/릭시세나티드 조합물 또는 인슐린 글라진) 주사 시간 및 용량,
- [0795] · 농친 IMP 주사(시작일 및 종료일 포함),

- [0796] · 공복 SMPG의 시간 및 값,
- [0797] · 식사 시작 및 SMPG 측정 시간, 및 7점 프로파일의 당일의 혈장 포도당 값,
- [0798] · 메트포르민 처리의 잠재적인 변화,
- [0799] · 만약에 있다면, 저혈당증 및 국소 주사 부위 반응의 발생을 시사하는 징후 및 증상을 포함하는 유해 사례.

[0800] **8.4.4 체중**

[0801] 속옷 또는 매우 가벼운 옷을 입고 있는 신발을 신지 않은 방광을 비운 환자에서 체중을 측정해야 한다. 연구 내 내 동일한 저울을 사용하고, 제조처에 의해 권고된 바와 같이 정기적으로 보정해야 한다.

[0802] 밸런스 저울의 이용이 권고된다: 디지털 저울이 사용된다면, 표준 중량을 사용한 시험이 특히 중요하다. 저울을 받치는 바닥면은 단단해야 하며, 카펫을 깔거나 다른 폭신한 재료로 덮지 않아야 한다. 저울을 정렬된 밸런스 막대 및 0점에서 2개의 저울추 모두를 사용하여 균형을 잡아야 한다. 환자가 중심에서 벗어나게 서 있는 것이 측정에 영향을 미칠 수 있기 때문에 환자는 플랫폼의 중심에 서야 한다. 저울추를 막대가 균형을 이룰 때까지 이동시킨다(화살표가 정렬됨). 체중을 읽고, e-CRF 및 소스 데이터에 기록한다. 자기-보고된 체중은 허용가능하지 않으며; 환자는 스스로 저울을 읽지 않아야 한다.

[0803] **8.4.5 IMP의 용량**

[0804] 환자는 매일의 그들의 IMP 용량 또는 임의의 놓친 IMP 주사를 환자 다이어리에 문서화한다.

[0805] 하기의 값을 e-CRF에 기입할 것이다:

- [0806] · 제12주까지, 주마다 마지막 3일에 사용되는 IMP의 매일의 용량에 이어서, 각 방문(각 전화 통화 방문 포함) 전 마지막 3일에 사용되는 용량;
- [0807] · 7점 혈중 포도당 프로파일 당일에 사용되는 IMP의 1일 용량;
- [0808] · 놓친 IMP 주사

[0809] 조기 중단 또는 구제 요법의 경우에, 중단 또는 구제 요법의 시간 이전 주에 마지막 3일의 데이터를 e-CRF에 기입해야 한다.

[0810] **8.4.6 공복 혈장 포도당**

[0811] FPG를 중앙 검사실에서 측정한다. V5 및 V21에, FPG는 표준식 시험의 일부일 것이다.

[0812] **8.5 측정의 타당성**

[0813] 기저 인슐린과 GLP-1 수용체 효능제(GLP-1RA)의 조합은 체중 증가 없이 또는 심지어 체중 감소와 함께, 그리고 매일 단일의 주사에서 제한된 저혈당증의 위험 증가와 함께, 공복 및 식후 포도당 둘 모두에 대한 보충 조치로서, HbA1c를 낮출 것으로 예상된다.

[0814] 인슐린 글라진 고정비 조합물을 인슐린 글라진과 비교하는 이러한 연구의 일차 효능 분석은 일차 변수에 기초할 것이다: 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화.

[0815] HbA1c의 농도는 이전 120일의 혈당 전력을 반영하며, 이에 따라, 평균 혈당의 지수이며, 지난 2- 내지 3개월 기간에 걸친 혈당 조절을 문서화한다. 또한, HbA1c는 장기간 당뇨병 합병증의 발생과 상호관련이 있는 것으로 나타났으며, HbA1c의 감소는 장기간 미세혈관 합병증의 위험을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, HbA1c는 혈당 조절에 대한 치료의 효과를 평가하기 위한 적절한 일차 종점인 것으로 여겨진다. HbA1c의 기준선으로부터의 변화의 분석에 더하여, 응답자 분석은 HbA1c에서 관찰되는 감소의 임상적 관련성이 입증되게 한다. 연구 처리 기간은 인슐린 용량을 적정한 후에, IMP를 사용하여 안정한 조건을 달성하고, 시간-의존적 HbA1c의 변화 및 수반되는 저혈당증의 위험의 적당한 평가를 가능하게 하기 위해 충분한 것으로 여겨진다.

[0816] 제2형 당뇨병의 체중 증가의 문제는 널리 인지되어 있다. 2형 당뇨병이 있는 개체의 80% 초과가 과체중이며, 진단시에 다수이다. 결과적으로, 의인성 체중 증가는 반갑지 않을 뿐 아니라, 성공적인 혈당 조절의 관리에 대하여 장벽이 될 수 있는 중요한 임상 문제를 나타낸다. 체중 조절은 이러한 과체중 또는 비만 제2형 당뇨병 모집단에서 기저 인슐린 요법을 강화하기 위하여 속효성 인슐린 대신에 GLP-1 수용체 효능제를 선택하는 이유 중 하나이다. 인슐린-관련 체중 증가의 주요 영향을 고려하여, 이차 효능 종점으로서 체중 변화를 포함하는 것이 적

절한 것으로 보인다.

[0817] 인슐린 글라진은 배타적이지 않지만, 주로 공복 고혈당증을 목표로 하며, 릭시세나티드는 주로 위 배출을 늦춤으로써 식후 혈당에 효율적으로 작용한다. 따라서, 공복 및 식후(표준식 후) 포도당 둘 모두의 평가는 이러한 연구에 적절하다. 이들 2가지 혈중 포도당 파라미터는 또한 규제 기관에 의해 항당뇨병제의 효능의 지원 척도인 것으로 여겨진다.

[0818] 안전성을 표준 임상 및 검사 측정에 의해 평가할 것이다. 포도당을 저하하는 주사가 가능한 펩티드를 위하여 흥미 있는 특정 안전성 파라미터, 예를 들어, 증후성 저혈당증, 주사 부위 반응 및 잠재적인 알러지 반응도 또한 평가할 것이다. 또한, GLP1-수용체 효능제인 릭시세나티드, 췌장 효소(아밀라제 및 리파제) 및 혈청 칼시토닌 농도를 특정 절차에 따라 연구 과정에 걸쳐 모니터링하고 기록할 것이다(섹션 9.6).

[0819] 9 연구 절차

[0820] 이러한 섹션은 흐름도에 또는 섹션 9에 제시되지 않은 정보를 요약하기 위한 것이다.

[0821] 9.1 방문 일정

[0822] 섹션 1.2에서 "연구 흐름도"에 열거된 방문 일정 및 절차/평가는 이러한 섹션에서 반복되지 않는다. 이러한 섹션의 목적은 절차/평가 중 일부가 수행될 방법에 대한 상세한 설명을 제공하는 것이다.

[0823] 이것은 외래환자 연구이며, 11회의 현장 방문 및 11회의 전화 통화 방문으로 이루어져 있다. 인슐린 적정을 모니터링하기 위한 추가의 임의의 전화 통화 방문을 연구자에 의해 필요한 것으로 여겨지는 경우에는 언제나 예정하여야 한다.

[0824] 환자는 모든 현장 방문에 있어서 공복 상태로 있어야 한다. 모든 이들 방문을 위하여, 환자는 아침, 가능한 최대한 대략 동일한 시간에 방문해야 한다. 환자는 공복 혈액 시료를 채혈한 후에, 연구 장소에서 메트포르민 치료를 하고, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진(적절하다면)을 주사해야 한다. 주사가 8시간 공복의 기간 이내일지라도, V2시에 고정된 통상의 시간에 인슐린 글라진을 주사할 것이다.

[0825] **공복 상태**는 음식 또는 물 이외의 음료 섭취 부재로 이루어진 8시간 이상의 밤샘 공복으로 정의된다. 연구 현장에서 모든 검사 시험을 위하여 공복 혈액 시료를 채혈한 후에, IMP 및 기타 포도당-저하제(즉, 적절하다면 메트포르민)를 투여하여야 한다.

[0826] **주의:** 환자가 상기 특정된 방문시에 공복 상태가 아니면, 혈액 시료를 수집하지 않고, 가능하다면 다음날 환자와 새로운 약속을 하면서 공복 상태여야 함을 설명해야 한다.

[0827] **방문 창:** 도입기에 있어서, 제2 방문 일을 참조로 사용하여 ± 3 일의 방문 창이 허용가능하다. 공개 라벨 처리 기간 동안 제1일(제6 방문일)을 참조로 사용하여 제7 방문 내지 제15 방문에 있어서 ± 3 일, 및 제16 방문 내지 제21 방문에 있어서 ± 5 일의 방문 창이 허용가능하다. 처리 후 추적 방문(V22)에 있어서 제21 방문 일을 참조로 사용하여 -1일 또는 +3일의 방문 창이 허용가능하다. 한 방문 일이 변경된다면, 다음 방문은 원래 일정에 따라 일어나야 한다.

[0828] 9.1.1 스크리닝 기간(제-8주 내지 제0주)

[0829] 모든 포함 기준을 만족시키는 환자만이 스크리닝을 위한 후보이다. 스크리닝 기간은 약 8주이며, 스크리닝 방문(V1, 제-8주)으로부터 도입 방문(V2, 제-6주)까지 최대 2주인 스크리닝기 및 도입 방문(V2, 제-6주)으로부터 기준선 방문(V6, 제0주)까지인 도입기를 포함한다.

[0830] 섹션 6.1에 언급된 바와 같은 포함 기준을 만족시키는 환자만을 스크리닝할 수 있다. **T2DM의 진단을 확정**하는 것은 연구자의 책임일 것이다.

[0831] 안정한 용량의 백그라운드 메트포르민 처리(적절하다면)를 스크리닝 기간 동안 계속해야 한다.

[0832] 환자의 배제 기준을 점검하기 위하여 필요한 중앙 검사실에서 측정되는 모든 검사 시험을 스크리닝 방문시에 수행한다. V2(제-6주)시에, 검사 파라미터의 이용가능성에 따라, 적절한 환자가 도입기에 참가할 수 있다. 검사 데이터가 이용가능하다면, 스크리닝 방문 후 2주 미만에 도입 방문(V2)이 수행될 수 있다. 스크리닝 기간 후에, 섹션 6.2.4에 언급된 바와 같이 스크리닝 기간의 마지막에 선택 기준을 만족시키는 환자는 공개 라벨 무작위화 처리 기간에 참가할 수 있다.

- [0833] **9.1.1.1 현장 방문: V1(스크리닝 방문, 제-8주); V2(도입 방문, 제-6주); V5(제-1주)**
- [0834] 방문에 대하여 예정된 절차/평가의 완전한 목록 및 내용을 위하여, 섹션 1.2의 "연구 흐름도"를 참조하고, 평가의 상세한 설명을 위하여, 섹션 8 및 섹션 9.6을 참조한다.
- [0835] 스크리닝 기간 동안 현장 방문에서 수행될, 다른 곳에 기재되지 않은 절차/평가의 상세한 설명은 하기에 제공되어 있다:
- [0836] **정보 제공 동의**
- [0837] 환자는 스크리닝 방문시에 연구의 목적 및 방법, 그의 제한 및 위험 및 연구 기간에 관하여 구두로 정보를 받을 것이다. 서면 정보가 환자에게 제공될 것이며, 임의의 연구 전에 환자 및 연구자가 서명해야 한다.
- [0838] **인구통계학, 당뇨병 및 의학적/수술 이력, 심혈관 및 알러지 전력, 알코올 및 흡연 습관 및 투약**
- [0839] 인구통계학 데이터, 예를 들어, 생년월일, 성별 및 인종을 수집할 것이다. 당뇨병 전력의 수집은 당뇨병의 기간, 미세혈관 합병증(망막병증, 신경병증 및 신장병증)의 전력 및 적용가능하다면 임신성 당뇨병의 전력의 문서 기록을 포함할 것이다. 환자의 심혈관 및 알러지 전력 및 환자의 알러지 가족력을 포함하는 의학적/수술 이력을 기록할 것이다. 스크리닝 방문 전 마지막 12개월 동안의 알코올 습관 및 흡연 습관에 대한 데이터를 수집할 것이다.
- [0840] 이전의 약제의 점검은 포도당-저하제 및 일반의약품 약제를 포함하는 약제의 문서 기록을 말한다. 가임 가능성이 있는 여성에서, 피임 방법을 문서화해야 한다.
- [0841] **식이 및 생활양식 조언**
- [0842] 섹션 7.1을 참조한다.
- [0843] **IVRS/IWRS 연락**
- [0844] 스크리닝의 통지 및 환자 번호 지정을 위하여 IVRS/IWRS와 연락할 것이다(섹션 7.6). 환자 번호가 IVRS/IWRS에 의해 제공되고, 그것을 검사 요청서에 기록해야 때문에, 임의의 혈액 시료를 채혈하기 전에 IVRS/IWRS에 연락하는 것이 중요한 것을 주목한다.
- [0845] **자가-주사 장치에 대한 훈련 및 인슐린 글라진의 분배:**
- [0846] 설명서 리플렛이 있는 하나의 주사 펜 장치를 분배한다. 적절하게 펜을 사용하는 방법, 그것을 보관하는 방법을 연구 직원이 환자에게 설명하고, 자가-주사 기술에 대한 설명도 또한 제공한다. 섹션 7.2.2를 참조한다.
- [0847] **순응도 점검**
- [0848] 순응도 점검은 (적절하다면) 메트포르민, 인슐린 처리, 혈당측정기의 이용, 매일의 공복 SMPG 값 및 환자 다이어리의 검토에 대한 순응도를 포함한다.
- [0849] **혈당측정기 분배 및 훈련**
- [0850] 섹션 8.4.3.2를 참조한다.
- [0851] **인슐린 글라진 시작 용량 및 용량 조정**
- [0852] 적격한 환자는 (적절하다면) 인슐린 글라진으로의 전환 및/또는 인슐린 글라진의 용량 최적화(섹션 7.2.4의 상세한 설명 참조)와 함께 6주 도입기에 참가할 것이다.
- [0853] **중양 검사실 시험**
- [0854] • 배제 기준을 점검하기 위하여 필요한 모든 중양 검사실 시험을 위하여 혈액 시료를 채혈한다.
- [0855] • 환자에게 소변 용기를 제공하고, 아침에 그들의 아침 첫 소변을 가정에서 수집하는 방법을 그들에게 설명하고 계획된 방문시에 소변 시료를 현장에 가져오도록 지시한다.
- [0856] 환자에게 다음 방문(현장 방문 또는 전화 통화 방문)에 대한 약속을 한다. 환자에게 아침에 현장으로 되돌아오고, 혈당 측정기, 다이어리 및 인슐린 글라진 펜을 가져오도록 지시한다.
- [0857] **9.1.1.2 전화 통화 방문: V3(제-4주) 및 V4(제-2주)**

- [0858] 환자를 예정된 시간에 연구자 또는 자격이 있는 피지명자가 호출한다. 호출이 연구자 이외의 현장 직원에 의해 완료되면, 연구자는 AE/SAE가 의심된다면 상담하고, AE/SAE가 발생하는 경우에 알려야 한다. 전화 통화 방문은 임의로 증후성 저혈당증/AE의 경우에 또는 기타 이유로 임상 방문으로서 수행될 수 있다.
- [0859] 전화 통화 동안, 하기의 질의를 요청해야 한다:
- [0860] · 마지막 방문 이후 임의의 새로운 의학적 사례, 질환 또는 증상을 경험하였습니까?
- [0861] · 마지막 방문 이후 기존의 의학적 병증, 질환 또는 증상의 임의의 변화를 경험하였습니까?
- [0862] · 마지막 방문 이후 임의의 약제(적절하다면 OAD 포함)를 놓치거나, 이를 변경시키거나, 이를 취하거나, 이를 부가하였습니까?
- [0863] · 저혈당증 및 AE의 임의의 증상 또는 사례를 경험하였습니까?
- [0864] · 다이어리, 혈당 측정기 및 IMP 주사 장치를 다루는데 편안함을 느꼈거나, 아니면 더 많은 설명이 필요합니까?
- [0865] 전화 방문은 또한 다음을 포함할 것이다:
- [0866] · 환자에게 방문일을 포함한 마지막 3일의 공복 조식 전 SMPG 및 인슐린 용량을 질의.
- [0867] · 필요에 따라 인슐린 글라진의 용량의 조정.
- [0868] · AE 및 증후성 저혈당증 사례(존재한다면)의 기록.
- [0869] · 임의의 약제의 사용 또는 변경의 기록.
- [0870] 환자에게 다음을 지시할 것이다:
- [0871] · 필요한 SMPG 측정 수행.
- [0872] · 매일 다이어리 완료.
- [0873] · 연구자에 의해 처방되는 용량으로 인슐린 글라진을 1일 1회 자가-주사.
- [0874] · 유해 사례가 발생하는 경우에, 현장에 연락하고, 환자의 다이어리에 사례를 기록하고, 적절한 것으로 간주되는 경우 현장에 복귀.
- [0875] 이후의 방문(현장 방문 또는 전화 통화 방문)을 위하여 환자와 약속을 하고, 다음 현장 방문으로 계획된다면 그들에게 공복으로 오는 것을 상기시킨다.
- [0876] **9.1.2 공개 라벨 무작위화 처리 기간(제0주 내지 제30주)**
- [0877] 스크리닝 기간의 마지막에 배제 기준을 만족시키지 않고, 모든 포함 기준을 만족시키는 환자는 공개 라벨 무작위화 처리 기간에 참여하기에 적격하다. 공개 라벨 처리 기간의 지속은 기준선 방문(V6, 제0주)으로부터 처리 방문의 마지막(V21, 제30주)까지 30주 ± 5일이다.
- [0878] 각 환자는 IMP를 공개 라벨 처리 기간 동안 1일 1회 자가-투여한다. IMP 용량을 환자 다이어리에 문서화된 공복 SMPG 값에 따라 조정할 것이다(섹션 7.2.4.2).
- [0879] **9.1.2.1 기준선 방문(V6, 제0주, 제1일)**
- [0880] 방문에 대하여 예정된 절차/평가의 완전한 목록 및 내용을 위하여, 섹션 1.2의 "연구 흐름도"를 참조하고, 평가의 상세한 설명을 위하여, 섹션 8 및 섹션 9.6을 참조한다.
- [0881] 이러한 방문시에 수행될, 다른 곳에 기재되지 않은 절차/평가의 상세한 설명은 하기에 제공되어 있다:
- [0882] 이러한 방문시에, 환자는 가정에서 그들의 인슐린을 주사하거나, (적절하다면) 메트포르민을 투여하지 않은 **8시간 공복** 후에 아침에 연구 현장에 복귀해야 한다. 환자는 혈당 측정기, 다이어리 및 사용된, 사용되지 않은 및 사용 중인 인슐린 글라진 펜을 가지고 현장에 방문할 것이다.
- [0883] **순응도 점검**
- [0884] 순응도 점검은 인슐린 글라진 및 (적절하다면) 메트포르민 처리, 혈당측정기의 이용, 매일의 공복 SMPG 값 및 7점 SMPG 프로파일 및 환자 다이어리의 검토에 대한 순응도를 포함한다. 환자가 연구 절차에 충분히 순응하지

않는다면, 훈련을 현장 직원이 반복할 것이다.

[0885] **IVRS/IWRS 연락**

[0886] 기준선 평가를 완료하고, 적격성을 확인한 후에, 연구자는 무작위화를 위하여 IVRS/IWRS와 연락한다. 처리군(즉, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진)은 IVRS/IWRS에 의해 통지된다.

[0887] **자가-주사 장치에 대한 훈련 및 IMP의 분배:**

[0888] 조합물 군에 무작위화된 환자에게 조합물 펜 A 및 펜 B를 적절하게 사용하고, 그것을 보관하는 방법을 연구 직원이 설명한다. 자가-주사 기술의 설명도 또한 제공한다. 설명서 리플렛이 있는 주사 펜 장치를 분배한다.

[0889] 인슐린 글라진 군에 무작위화된 환자는 인슐린 글라진 펜(솔로스타)을 계속 사용할 것이다. 필요하다면 솔로스타 펜-주사기에 대한 훈련을 반복할 수 있다. 주사 펜 장치를 분배한다. 섹션 7.2.2를 참조한다.

[0890] **IMP의 시작 용량 및 용량 조정**

[0891] 적격한 환자는 30주 공개 라벨 무작위화 처리 기간에 참가하여, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진을 받을 것이다(섹션 7.2.4의 상세한 설명 참조).

[0892] 다음 전화 통화 방문을 위하여 환자와 1주 후에 대한 약속을 한다.

[0893] **9.1.2.2 전화 통화 방문: V7(제1주); V9(제3주); V11(제5주); V12(제6주); V14(제10주); V16(제15주); V18(제21주); V20(제27주)**

[0894] 환자를 예정된 시간에 연구자 또는 자격이 있는 피지명자가 호출한다. 호출이 연구자 이외의 현장 직원에 의해 완료되면, 연구자는 AE/SAE가 의심된다면 상담하고, AE/SAE가 발생하는 경우에 알려야 한다. 전화 통화 방문은 임의로 중후성 저혈당증/AE의 경우에 또는 기타 이유로 임상 방문으로서 수행될 수 있다.

[0895] 전화 통화 동안, 하기의 질의를 요청해야 한다:

[0896] • 마지막 방문 이후 임의의 새로운 의학적 사례, 질환 또는 증상을 경험하였습니까?

[0897] • 마지막 방문 이후 기존의 의학적 병증, 질환 또는 증상의 임의의 변화를 경험하였습니까?

[0898] • 마지막 방문 이후 임의의 약제(적절하다면 OAD 포함)를 놓치거나, 이를 변경시키거나, 이를 취하거나, 이를 부가하였습니까?

[0899] • 저혈당증 및 AE의 임의의 증상 또는 사례를 경험하였습니까?

[0900] • 다이어리, 혈당 측정기 및 IMP 주사 장치를 다루는데 편안함을 느꼈거나, 아니면 더 많은 설명이 필요합니까?

[0901] • 마지막 방문 이후 IMP를 조정하였습니까? 적절하다면, 귀하의 IMP 용량은 얼마입니까?

[0902] • 범위 80 내지 100 mg/dℓ(4.4 내지 5.6 mmol/ℓ)를 벗어난 임의의 공복 SMPG 값을 측정하였습니까?

[0903] • 상기 임의의 공복 SMPG 값을 측정하였습니까:

[0904] - 제13 방문(제8주)부터 제15 방문(제12주)까지(V15 값 배제): 240 mg/dℓ(13.3 mmol/ℓ) 초과 FPG.

[0905] - 제15 방문(제12주)부터 제21 방문(제30주)까지(V21 값 포함): 200 mg/dℓ(11.1 mmol/ℓ) 초과 FPG.

[0906] 전화 방문은 또한 다음을 포함할 것이다:

[0907] • 환자에게 방문일을 포함하는 마지막 3일에 공복 조식 전 SMPG 및 인슐린 용량을 질의.

[0908] • 100 내지 80 mg/dℓ(5.6 내지 4.4 mmol/ℓ)의 목표 공복 SMPG를 향한 처리를 계속하기 위한 IMP(인슐린 글라진 또는 인슐린 글라진/릭시세나티드 조합물)의 용량의 조정.

[0909] • AE 및 중후성 저혈당증 사례(존재한다면)의 기록.

[0910] • 임의의 병용 약제의 사용 또는 변경의 기록.

[0911] 환자에게 다음을 지시할 것이다:

[0912] • 필요한 SMPG 측정 수행.

- [0913] · 매일 다이어리 완료.
- [0914] · 연구자에 의해 처방되는 용량으로 IMP를 1일 1회 자가-주사.
- [0915] · 유해 사례가 발생하는 경우에, 현장에 연락하고, 환자의 다이어리에 사례를 기록하고, 적절한 것으로 간주되는 경우 현장에 복귀.
- [0916] 이후의 방문(현장 방문 또는 전화 통화 방문)을 위하여 환자와 약속을 하고, 다음 현장 방문으로 계획된다면 그들에게 공복으로 오는 것을 상기시킨다.
- [0917] **9.1.2.3 현장 방문: V8(제2주); V10(제4주); V13(제8주); V15(제12주); V17(제18주); V19(제24주)**
- [0918] 방문에 대하여 예정된 절차/평가의 완전한 목록 및 내용을 위하여, 섹션 1.2의 "연구 흐름도"를 참조하고, 평가의 상세한 설명을 위하여, 섹션 8 및 섹션 9.6을 참조한다.
- [0919] 방문시에 수행될, 다른 곳에 기재되지 않은 절차/평가의 상세한 설명은 하기에 제공되어 있다.
- [0920] **순응도 점검**
- [0921] 순응도 점검은 IMP 및 (적절하다면) 메트포르민 처리 및 혈당측정기의 이용, 매일의 공복 SMPG 값 및 7점 SMPG 프로파일 및 환자 다이어리의 검토에 대한 순응도를 포함한다. 환자가 연구에 충분하게 순응하지 않는다면, 훈련을 현장 직원이 반복해야 한다.
- [0922] 환자에게 모든 현장 방문을 위하여 아침에 공복 상태로 각 현장 방문에 있어서 혈당 측정기 및 다이어리를 가지고, 현장에 복귀할 것을 지시한다. 환자는 각 현장 방문시에 사용된 펜/사용 중인 펜을 반납할 것이며, 재-공급이 계획된 방문에 있어서 사용되지 않은 펜을 반납할 것이다.
- [0923] 각 현장 방문의 완료시에, 다음 방문(현장 방문 또는 전화 통화 방문)을 위한 약속을 할 것이다.
- [0924] **9.1.2.4 최종 처리 중 평가/처리 방문의 종료(V21, 제30주)**
- [0925] 방문에 대하여 예정된 절차/평가의 완전한 목록 및 내용을 위하여, 섹션 1.2의 "연구 흐름도"를 참조하고, 평가의 상세한 설명을 위하여, 섹션 8 및 섹션 9.6을 참조한다.
- [0926] 제21 방문(제30주)시에 계획된 IVRS /IWRs 연락을 포함하는 동일한 절차/평가를 조기에 영구적으로 처리를 중단한 경우에 수행해야 한다(섹션 9.3.2). IVRS/IWRs와 연락하여, 처리의 마지막을 등록해야 한다.
- [0927] 처리 후 추적 전화 통화 방문을 위한 약속을 잡을 것이다.
- [0928] **9.1.3 처리 후 추적 전화 통화 방문(V22)**
- [0929] 예정된 바와 같은 또는 조기의 인슐린 글라진 또는 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 마지막 주사 후에, 처리 후 추적 방문을 3(-1/+3)일 수행한다. 이러한 방문은 필요하다면, 처리 후 기간 동안 계속되는 또는 신규한 유해 사례의 경우에 전화 통화 방문 또는 현장 방문일 수 있다.
- [0930] 환자를 이전에 동의한 특정 시점에 연구자 또는 의학적으로 자격이 있는 피지명자가 호출한다.
- [0931] 전화 통화 동안, 하기의 질의를 요청해야 한다:
- [0932] · 마지막 방문 이후 임의의 새로운 의학적 사례, 질환 또는 증상을 경험하였습니까?
- [0933] · 마지막 방문 이후 기존의 의학적 병증, 질환 또는 증상의 임의의 변화를 경험하였습니까?
- [0934] · 마지막 방문 이후 임의의 신규한 약제를 변경시키거나, 이를 취하거나, 이를 부가하였습니까?
- [0935] (존재한다면) 저혈당증 사례 또는 임의의 유해 사례의 모든 보고를 기록한다. 구제 요법을 포함하는 임의의 병용 약제의 사용 또는 변경을 기록한다.
- [0936] 연구의 마지막의 통지를 위하여 IVRS/IWRs와 연락한다.
- [0937] **9.2 소스 데이터의 정의**
- [0938] **9.2.1 환자의 파일에서 관찰될 소스 데이터**
- [0939] e-CRF에 보고되는 평가는 다음과 관련이 있지만, 이에 한정되지 않는 적절하게 서명 확인된 소스 문서화에 의해

뒷받침되어야 한다:

- [0940] · 연구 확인을 언급하는 정보 제공 동의서에 동의 및 서명,
- [0941] · 환자 확인, 임상 시험의 마지막 참여, 병력, 관련 질환 및 연구된 병리학과 관련된 데이터,
- [0942] · 가임 가능성이 있는 여성을 위한 피임 방법,
- [0943] · 관심 여성에 대한 가임 가능성의 결여에 대한 이유(예를 들어, 폐경후, 자궁절제술의 전력),
- [0944] · 이전 및 병용 약제(백그라운드 메트포르민 및 구제 요법 포함),
- [0945] · 연구 확인,
- [0946] · 처리 키트 번호, 투여일 및 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 단독의 인슐린 글라진의 용량 (란투스®솔로스타® 펜, 펜 A 및 펜 B),
- [0947] · 적절하다면 면담 및 환자의 다이어리에 의해 평가되는 메트포르민에 대한 순응도,
- [0948] · 방문일 및 검사 보고서를 포함하는 평가,
- [0949] · 활력 징후, 키, 체중,
- [0950] · 팩스로 전송된 중앙 검사실 보고서 및 현장에서 받은 원본(주 연구자 또는 부 연구자가 날짜를 기입하고, 서명함),
- [0951] · 팩스 또는 이-메일 의한 IVRS/IWRS 확정 통지(스크리닝, 스크리닝 실패, 도입, 도입 실패, 무작위화, 처리 재지정, 처리/연구 중단, 연구의 종료, 적용가능하다면 처리 대체 등),
- [0952] · 서명하고 날짜를 기입한 ECG 기록,
- [0953] · 유해 사례 및 추적:
- [0954] · SAE, 2 ULN 초과된 증가된 리파제/아밀라제, 증가된 칼시토닌의 경우에, 현장에서 입원 기록 및 SAE 또는 AESI의 추적을 문서화한 임의의 관련 검사 기록(예를 들어, 영상화 보고서, 전문가의 보고서 등)의 적어도 사본을 소스 문서에 보관해야 한다.
- [0955] · (존재한다면) 조기 연구 중단일 및 이유.
- [0956] 소스 문서화를 다음에서 찾을 수 있다:
- [0957] · 환자의 아이덴티티,
- [0958] · 병력,
- [0959] · 간호 노트,
- [0960] · 영양사의 노트,
- [0961] · 내과주의 노트,
- [0962] · 환자의 다이어리.
- [0963] · 혈당 측정기로부터 다운로드한 SMPG가 있는 날짜가 기입되고 서명된 인쇄물.

[0964] 9.2.2 무작위화되지 않은 환자에 대한 소스 데이터 입증 요건

[0965] 무작위화되지 않은 환자에 있어서, 점검해야 하는 소스 데이터는 환자의 확인 상세사항, 환자가 서명한 정보 제공 동의, 연구 확인, 연구 방문일 및 무작위화를 막는 주요 이유를 포함한다.

[0966] 9.3 환자 연구 중단의 일시적 또는 영구적 처리 중단의 환자의 조작

[0967] 가능한 경우에는 언제나 IMP를 계속해야 한다. IMP가 중단되는 경우에, 중단이 일시적으로 이루어질 수 있는지를 결정해야 하며; 영구적인 IMP 중단은 최후의 수단이어야 한다. 임의의 IMP 중단은 e-CRF에 완전히 문서화되어야 한다. 임의의 경우에, 환자는 가능한 길게 연구에 남아 있어야 한다.

[0968] 9.3.1 연구 의약품(들)의 일시적 처리 중단

- [0969] 의심되는 AE 때문에, 또는 다른 이유로 연구자는 일시적 처리 중단을 고려할 수 있다. AE로 인하여 처리를 중단하는 경우에, 연구자가 그의/그녀의 최상의 의학적 판단에 따라 관심 사례의 발생에서 IMP(들)의 책임의 가능성이 낮을 것으로 고려하면, 그리고 연구를 위한 선택 기준이 여전히 만족된다면, 면밀하고 적절한 임상 및/또는 검사 모니터링 하에 IMP로의 처리의 재개를 행할 것이다(섹션 6 참조).
- [0970] 모든 일시적 처리 중단, 기간을 확정된 것으로 여겨지는 경우, 연구자가 적절한 e-CRF 페이지에 기록해야 한다.
- [0971] **9.3.2 연구 의약품(들)의 영구적인 처리 중단**
- [0972] 영구적인 처리 중단은 임의의 시간에 연구자 또는 환자가 환자를 IMP에 다시 노출시키지 않게 하는 확정적인 결정과 관련된 임의의 처리 중단이다.
- [0973] **9.3.3 확정 처리 중단을 위한 기준의 목록**
- [0974] 환자는 그들이 임의의 시간에 그리고 이유와 관계 없이, IMP로의 처리를 철회하기를 결정한다면, IMP로의 처리를 철회할 수 있거나, 또는 이것은 연구자의 결정일 수 있다. 모든 노력을 행하여, 처리 중단을 위한 이유를 문서화하여야 하며, 이것을 e-CRF에 문서화해야 한다.
- [0975] 환자는 하기의 경우에 IMP로의 처리를 철회할 수 있다:
- [0976] • 환자 자신의 요청시에;
- [0977] • 연구자의 견해에서, IMP의 투여의 지속이 환자의 웰빙(well-being)에 유해할 것이라면;
- [0978] • 후원업체의 구체적인 요청시에.
- [0979] 환자는 하기의 사례 중 어느 하나에서 IMP로의 처리를 철회해야 한다:
- [0980] • IMP의 중단을 필요로 하는 병발증: 예를 들어, 검사 비정상(부록 B에서 검사 비정상의 추적에 대한 결정수 및 일반적 지침 참조), 위장병학 평가 및 영상화에 의해 확인되는 급성 췌장염의 진단(섹션 9.6.4) 50 pg/ml 이상의 칼시토닌 값(섹션 9.6.6 참조).
- [0981] • 임신.
- [0982] 관심 환자에 있어서 IMP의 영구적인 중단을 결정하기 전에, 확정을 위하여, 임의의 비정상 검사 값 또는 ECG 파라미터를 즉시 다시 점검할 것이다.
- [0983] **9.3.4 영구적인 처리 중단 후의 환자의 취급**
- [0984] 환자를 가능한 오랫동안 연구에 유지하고, 예정된 연구 종료일까지 또는 이러한 프로토콜에 특정된 바와 같이 추적을 필요로 하는 임의의 AE의 회복 또는 안정화까지 중 마지막에 일어나는 시간까지 이러한 프로토콜(처리 후 3일 안전성 추적, PK 및 항체 평가, 식사 검사 및 PRO 평가 제외)에 특정된 절차에 따라 추적할 것이다.
- [0985] 가능하다면, 이유와 상관 없이, 영구적인 처리의 중단 후에, PK 및 항체 시료, 적절하다면 PRO 평가를 포함하는, 마지막 IMP 투여일(처리 방문의 마지막)을 위해 통상 계획된 절차를 사용하여 환자를 가능한 빨리 평가할 것이다.
- [0986] IMP가 중단되지 않는 경우, 그리고 환자가 구제 요법을 진행 중이 아닌 경우에만, 시험식을 수행할 것이다. 처리 방문의 마지막을 위하여 통상 계획된 2개의 PK 시료를 방문시에 마지막 용량을 투여한 경우에만 취해야 하며, 다르게는 하나의 PK 시료가 충분하다.
- [0987] 모든 영구적인 처리 중단의 사례가 확정된 경우, 적절한 CRF의 페이지에 그리고 환자의 의료 기록에 연구자가 기록해야 한다. 환자가 조기에 처리를 중단하는 경우에 IVRS/IWRS를 통지해야 한다.
- [0988] **9.3.5 연구로부터 환자 철회에 대한 절차 및 결과**
- [0989] 환자가 임의의 시간에, 그리고 이유와 관계 없이, 연구 완료 전에 연구를 철회하기로 결정한다면, 환자는 연구 완료 전에 연구로부터 철회할 수 있다. 가능하다면, PK 및 항체 시료 및 적절하다면 PRO 평가를 포함하는, 연구 방문의 마지막을 위해 통상 계획된 절차를 사용하여 환자를 평가한다.
- [0990] 현장에 복귀하지 못한 환자에 있어서, 연구자는 최선의 노력을 하여, 환자와 다시 연락하고(예를 들어, 환자의 가족 또는 주치의와 연락하거나, 이용가능한 레지스트리 또는 건강 관리 데이터베이스를 검토), 적어도 그의/그녀의 활력 상태를 포함하는 그의/그녀의 건강 상태를 결정해야 한다. 이러한 환자와 연락하려는 시도를 환자의

기록에 문서화해야 한다(예를 들어, 전화 연락 시도 시간 및 날짜, 등기 우편 발송의 수령).

[0991] 통계적 분석 계획은 어떻게 이들 환자가 고려될 그들의 일차 중점을 위하여 추적되지 않는지 명시할 것이다.

[0992] 연구를 철회한 환자는 연구에 다시 무작위화(처리)될 수 없다. 그들의 포함 및 처리 번호는 다시 사용해서는 안 된다.

[0993] 9.4 안전성 보고에 관한 연구자의 의무

[0994] 9.4.1 유해 사례의 정의

[0995] 9.4.1.1 유해 사례

[0996] 유해 사례(AE)는 약제품을 투여한 환자 또는 임상 연구 환자에서 임의로 원치않게 의학적으로 발생하는 것이며, 이는 반드시 이러한 치료와 인과 관계를 가질 필요는 없다.

[0997] 9.4.1.2 심각한 유해 사례

[0998] 심각한 유해 사례(SAE)는 임의의 용량에서 하기인 임의로 원치않게 의학적으로 발생하는 것이다:

[0999] · 사망을 초래하거나,

[1000] · 생명을 위협하거나,

[1001] 주의: "심각한"의 정의에서 용어 "생명을 위협하는"은 사례의 시기에 환자가 사망할 위험이 있는 사례를 의미하고; 그것은 더 심각하였다면 가상적으로 사망을 유발했을지도 모르는 사례를 의미하지는 않는다.

[1002] · 입원환자 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 하거나,

[1003] · 지속적이거나 또는 현저한 장애/무능력을 초래하거나, 또는

[1004] · 선천성 기형/출생 결함이거나

[1005] · 의학적으로 중요한 사례임.

[1006] 의학 및 과학적 판단은 긴급한 보고가 다른 상황, 예컨대 즉각적으로 생명을 위협할 수 없거나 또는 사망 또는 입원을 초래할 수 없지만, 환자를 위협할 수 있거나 또는 상기 정의에 나열된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위한 의학적 또는 수술적 개입(예를 들어, 특정 조치 또는 교정 치료)을 필요로 하는 중요한 의학적 사례에서 적절한지 여부를 결정하는데 발휘되어야 한다.

[1007] 주의: 하기의 의학적으로 중요한 사례의 목록은 의학적으로 중요한 사례로 여겨야 하는 병증을 결정하기 위한 지침으로 제공하고자 하는 의도이다. 목록은 배타적인 것으로 의도되지 않는다:

[1008] - 응급실에서 또는 가정에서 다음에 대한 집중 치료:

[1009] - 알리지성 기관지 경련

[1010] - 혈액 이상(dyscrasias)(즉, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 골수 무형성증, 척수형성부전증, 범혈구감소증 등),

[1011] - 경련(convulsions)(발작, 뇌전증, 뇌전증 발작, 소발작 등).

[1012] - 약물 의존성 또는 약물 남용의 발생

[1013] - 3 ULN 초과 ALT + 2 ULN 초과 총 빌리루빈 또는 10 ULN 초과 무증후성 ALT 증가

[1014] - 자살 시도 또는 자살경향성을 시사하는 임의의 사례

[1015] - 실신, 의식의 소실(혈액 시료추출의 결과로서 문서화되는 경우를 제외)

[1016] - 수포성 피부 발진

[1017] - 연구 동안 진단되거나 연구 동안 악화되는 암(종양학 연구에서 연구자에 의해 특이한/유의미한 것으로 판단되는 경우에만)

[1018] - (새로 진단되거나 연구 동안 악화되는) 만성 신경변성 질환(이들 질환에 대한 연구 약물의 영향을 특이적으로 평가하는 연구에서 연구자에 의해 특이한/유의미한 것으로 판단되는 경우에만).

[1019] **9.4.1.3 특히 흥미 있는 유해 사례**

[1020] 특히 흥미 있는 유해 사례(AESI)는 후원업체의 제품 또는 프로그램에 특이적인 과학적 및 의학적 관심이 있는 (심각한 또는 심각하지 않은) AE이며, 이를 위하여, 연구자에 의한 진행 중 모니터링 및 후원업체로의 즉각적인 통지가 필요하다. 이러한 사례는 그들을 특성화하고 이해하기 위하여 추가의 연구를 필요로 할 수 있다. AESI는 프로토콜 수정에 의해 연구 동안 부가되거나 제거될 수 있다.

[1021] 모든 AESI는 섹션 10.4.1.2에 상세화된 바와 같이, SAE와 동일한 기간에, 즉 24시간 이내에 후원업체에게 보고 될 것이다.

[1022] AESI는 하기에 열거되어 있다:

[1023] · ALT 증가(부록 B 참조)

[1024] · 연구에 참가하는 여성 환자에서 발생하는 임신 및 IMP/NIMP를 사용한 연구에 참가하는 남성 환자의 여성 파트너에서 발생하는 임신:

[1025] - 임신은 모든 경우에 AESI로서 기록할 것이다.

[1026] - 그것은 심각성 기준 중 하나를 충족하는 경우에만 SAE로서 자격이 부여될 것이다(섹션 9.4.1.2 참조).

[1027] - 여성 참여자의 임신의 사례에서, IMP를 중단해야 한다.

[1028] - 결과가 결정될 때까지 여성 참여자 또는 남성 참여자의 여성 파트너에서 임신의 추적은 의무적이다.

[1029] · IMP/NIMP로의 (심각한 또는 심각하지 않은) 증후성 과다 투여

[1030] - IMP/NIMP의 (우발적 또는 의도적) 과다 투여는 연구자가 의심하거나 또는 환자가 자발적으로 통지한 사례(전신 알약 계수에 기초하지 않음)이며, 하기와 같이 정의된다:

[1031] - 인슐린 글라진/릭시세나티드 조합물에 있어서: 1일 40 μ g 초과와 릭시세나티드 용량에 상응하는 임의의 용량 (즉, 펜 A에 있어서 80 U 초과, 펜 B에 있어서 120 U 초과).

[1032] - 인슐린 글라진에 있어서: 임상적 판단에 기초한 연구자의 견해에서, 처방된 인슐린의 용량보다 유의미하게 더 큰 것으로 여겨지는 임의의 용량 투여.

[1033] - OAD(예를 들어, 메트포르민)의 과다 투여는 의도된/계획된 치료적 간격 내에 의도되는 용량의 적어도 2배로 정의된다.

[1034] 과다 투여의 환경(즉, 우발적 또는 의도적)은 축어적으로 명백하게 특정되어야 하며, 존재한다면, 증상을 개별 AE 서식에 기입해야 한다.

[1035] 주의:

[1036] IMP의 무증후성 과다 투여는 즉각적인 통지를 필요로 하지 않는다: 정의는 상기 기재된 바와 동일하다. 무증후성 과다 투여를 e-cRF 내의 표준 AE 페이지에 보고해야 한다.

[1037] **9.4.1.4 특정한 모니터링 및 특정한 e-CRF 상의 보고를 요하는 기타 AE**

[1038] 하기의 AE는 특정한 모니터링을 필요로 하며, 특정 e-CRF 완료시에 보고되어야 한다. 이들 AE는 오직 심각한 경우만 긴급한 보고를 위한 자격이 있을 것이다(SAE 기준 충족).

[1039] · 의심되는 알러지 반응(섹션 9.6.3 참조),

[1040] · 2 ULN 초과와 증가된 체장 효소/의심되는 체장염을 갖는 환자의 모니터링(섹션 9.6.4 참조),

[1041] · 주요 심혈관 사례(섹션 9.6.5 참조),

[1042] · 20 pg/mL 이상의 증가된 칼시토닌을 갖는 환자의 모니터링(섹션 9.6.6 참조).

[1043] **9.4.2 유해 사례를 보고하기 위한 일반적 지침**

[1044] · 정보 제공 동의서의 서명으로부터 상기 환자를 위한 프로토콜에 의해 정의되는 연구의 마지막까지 걸쳐 있는 모든 AE를 심각성 또는 IMP/NIMP와의 관계와 상관 없이, e-CRF의 상응하는 페이지(들) 또는 스크린(들)에 기록할 것이다.

- [1045] · 가능한 경우에는 언제나, 진단 또는 단일의 증후군을 증상 대신 보고해야 한다. 연구자는 발병일, 세기, IMP와 관련하여 취한 조치, 제공되는 교정 치료/요법, 수행되는 추가의 연구, 결과 및 AE가 IMP 또는 NIMP에 의해 또는 연구 절차(들)에 의해 야기될 합당한 가능성이 존재하는지에 관한 그의/그녀의 의견을 명시해야 한다.
- [1046] IMP(릭시세나티드/인슐린 글라진 조합물)에 있어서, 인과 관계 평가는 조합 제품을 위한 것이다.
- [1047] · 연구자는 임상적 회복이 완료되고, 검사 결과가 정상으로 돌아올 때까지, 또는 진행이 안정화될 때까지 또는 사망까지 모든 AE를 추적하기 위한 적절한 조치를 취하여, 환자의 안전성을 보장해야 한다. 이는 관찰을 프로토콜에 따른 마지막으로 계획된 방문을 넘어서 계속할 것이며, 후원업체에 의해 통지되는 때까지 모니터링 팀에 의해 추가의 연구가 요청될 수 있음을 암시할 수 있다.
- [1048] · 처리가 조기에 중단되는 경우, 상기 환자에 대한 프로토콜에 의해 정의되는 바와 같은 연구의 마지막까지 환자의 관찰을 계속할 것이다.
- [1049] · 검사, 활력 징후 또는 ECG 비정상을 하기의 경우에만 AE로서 기록할 것이다:
- [1050] - 증후성이코/거나
- [1051] - 교정 치료 또는 상담을 필요로 하고/거나
- [1052] - IMP 중단 또는 투여의 변경을 야기하고/거나
- [1053] - 심각성 기준을 충족시키고/거나
- [1054] - AESI로 정의되는 경우.
- [1055] **9.4.3 심각한 유해 사례를 보고하기 위한 설명서**
- [1056] SAE가 발생하는 경우에, 연구자는 즉시:
- [1057] · 적절한 e-CRF의 스크린에 SAE와 관련된 정보를 (24시간 내에) 입력해야 하며; 시스템은 e-CRF 내에서 연구자의 승인 후에 또는 표준 지연 후에, 통지를 자동으로 모니터링 팀에게 전송할 것이다.
- [1058] · 수행된 모든 시험의 사진 복사본 및 이들 시험이 수행된 날짜를 명칭, 팩스 번호 및 이메일 주소가 임상 시험 프로토콜에 나와 있는 모니터링 팀의 대표에게 (바람직하게는 팩스 또는 이-메일에 의해) 전송해야 한다. 환자의 아이덴티티가 보호되고, 후원업체에게 제공되는 소스 문서의 임의의 복사본에 임상 시험 내의 환자의 식별자가 적절하게 언급되게 보장하도록 주의해야 한다. 검사 결과를 위하여 검사 정상 범위를 포함한다.
- [1059] · 모든 추가의 데이터 갱신을 적절한 경우 e-CRF에 기록해야 하며, 추가의 문서화 및 추가의 정보(검사 데이터, 병용 약제, 환자 상태...에 대한)를 알게 된 지 24시간 이내에 모니터링 팀에게 (팩스 또는 이-메일에 의해) 전송해야 한다. 또한, 초기 통지 다음 주(7일) 내에 치명적이거나 생명을 위협하는 각각의 심각한 AE를 추가로 문서화하기 위한 임의의 노력이 이루어져야 한다.
- [1060] · 백-업(back-up) 계획이 이용가능하며, e-CRF 시스템이 작동하지 않는 경우 (종이 CRF 프로세스를 사용하여) 백업-계획을 사용해야 한다(부록 C 참조).
- [1061] 환자에 대한 연구의 종료 후 임의의 시간에 연구자의 주의를 야기하며, 그/그녀에 의해 합당한 가능성으로 IMP에 의해 야기되는 것으로 고려되는 임의의 SAE를 모니터링 팀에게 보고해야 한다.
- [1062] **9.4.4 특히 관심 있는 유해 사례를 보고하기 위한 지침**
- [1063] AESI에 있어서, 후원업체는 심각성 기준을 충족시키지 않더라도, 섹션 9.4.3에 기재된 SAE 통지 지침에 따라 (전송될) CRF의 상응하는 페이지 또는 e-CRF 내의 스크린을 사용하여 즉시(즉, 24시간 이내에) 통지를 받아야 한다.
- [1064] AE 보고에 대한 설명서는 표 3에 요약되어 있다.
- [1065] **9.4.5 특정 검사 비정상의 관리를 위한 지침**
- [1066] 사노피에 의한 특정 검사 비정상의 관리를 위한 결정수는 부록 B에 제공되어 있다.
- [1067] 하기의 검사 비정상을 프로토콜 부록 B의 관련 흐름도에 따라 모니터링하고, 문서화하고, 관리해야 한다.
- [1068] · 호중구 감소증

- [1069] · 혈소판 감소증
- [1070] · ALT의 증가
- [1071] · 급성 신부전
- [1072] · 횡문근융해증의 의심

표 3 - 유래 사례 보고 설명서의 요약					
사례 범주	보고 기간	이러한 범주 내의 특정 사례	증례 기록서 완료		
			AE 서식	안전성 완료 서식	기타 특정 서식
유해 사례(비-SAE, 비-AESI)	일상적	SAE 또는 AESI가 아닌 임의의 AE	예	아니오	아니오
심각한 유해 사례(비-AESI 또는 AESI)	신속(24시간 이내)	섹션 9.4.1.2에 따른 심각성 기준을 만족시키는 임의의 AE	예	예	아니오
특히 관심 있는 유해 사례(비-SAE)	신속(24시간 이내)	여성 환자/대상체의 임신 남성 환자/대상체의 여성 파트너의 임신	예	예	아니오
특정한 모니터링을 필요로 하는 AE(비-SAE)	일상적	IMP/NIMP의 중후성 과다 투여*	예	예	아니오
		ALT의 증가	예	아니오	예
		알러지성 반응 의심	예	아니오	예
		2ULN 조파의 증가된 아밀라제/리파제	예	아니오	예
		주요 심혈관 사례	예	아니오	예
검사, 활력 징후 또는	일상적	20 pg/ml 이상의 증가된 칼시토닌	예	아니오	예
		호중구감소증	예	아니오	아니오

사례 범주	보고 기간	이러한 범주 내의 특정 사례	증례 기록서 완료		
			AE 서식	안전성 완료 서식	기타 특정 서식
ECG 이상, AE(비-SAE, 비-AESI)로 기록되는 비중후성 과다 복용		혈소판감소증	예	아니오	아니오
		급성 신부전증	예	아니오	아니오
		횡문근융해증의 의심	예	아니오	아니오
		기타(예를 들어, IMP 중단 야기)	예	아니오	예/아니오

[1073] 각주: 저혈당증은 전용 저혈당증 사례 페이지에 기록될 것이다. *: 비중후성 과다 복용은 AE 서식에 보고되며, 신속 보고를 필요로 하지 않는다.

- [1074]
- [1075] 9.5 후원업체의 의무
- [1076] 연구 과정 동안, 후원업체는 긴급한 방식으로 다음을 보고할 것이다:

- [1077] · 규제 당국, 적절한 경우 IEC/IRB 및 연구자에게, 예상되지 않는, 그리고 적어도 합리적으로 IMP(SUSAR)와 관련이 있는 모든 SAE.
- [1078] · 현지 규정에 따라, 규제 당국에, 예상되는, 그리고 적어도 합리적으로 IMP와 관련이 있는 모든 SAE.

[1079] 렉시세나티드/인슐린 글라진 조합물 제품 연구자의 자료집(IB)에서 예상되는 사례로서 열거되지 않은 임의의 다른 AE는 예상되지 않은 사례로 고려할 것이다.

[1080] 이러한 연구에서, 기저 상태(예를 들어, 증가된 혈중 포도당)와 관련된 것으로 여겨지는 일부 AE는 연구자의 자료집에 제공되는 바와 같이 예상되지 않는 것으로 고려되지 않을 것이다.

[1081] 후원업체는 임상 연구 보고(CSR)에서 시험의 이행 동안 이루어진 모든 안전성 관찰을 보고할 것이다.

[1082] 9.6 안전성 설명서

[1083] 연구-특이적 안전성 설명서는 이러한 섹션에 제공된다.

- [1084] **9.6.1 증후성 저혈당증**
- [1085] 증후성 저혈당증 사례를 하기와 같이 분류할 것이다:
- [1086] **중증 증후성 저혈당증**
- [1087] 중증 증후성 저혈당증은 탄수화물, 글루카곤을 활발히 투여하는 타인의 보조 또는 다른 소생 조치를 필요로 하는 사례이다. 이들 사건은 발작, 의식불명 또는 혼수상태를 유도하기에 충분한 뇌포도당부족증과 관련될 수 있다. 혈장 포도당 측정은 이러한 사례 동안 이용가능하지 않을 수 있지만, 혈장 포도당의 정상으로의 회복으로 인한 신경의 회복은 사례가 낮은 혈장 포도당 농도에 의해 유도되었다는 충분한 증거로 여겨진다.
- [1088] 중증 증후성 저혈당증의 정의는 신경 장애가 자가-치료를 막기에 충분히 중증이고, 이에 따라 환자가 그들 스스로 또는 타인에게 손상 위험에 놓인 것으로 생각되는 모든 사건을 포함한다.
- [1089] "보조를 필요로 하는" 것은 환자가 그 자신 또는 그녀 자신을 도울 수 없음을 의미한다는 것을 **주의한다**. 보조가 필요하지 않을 때 환자를 진절환 마음에서 보조하는 것은 "보조를 필요로 하는" 사건으로 고려되지 않아야 한다.
- [1090] 중증의 증후성 저혈당증은 그것이 SAE 기준을 충족시킬 경우에만 SAE로서 자격을 얻을 것이다. 모든 발작, 의식불명 또는 혼수상태 사례는 SAE로서 보고되어야 한다.
- [1091] **문서화된 증후성 저혈당증**
- [1092] 문서화된 증후성 저혈당증은 저혈당증의 전형적인 증상이 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 측정된 혈장 포도당 농도를 동반하는 사례이다. 또한, 혈장 포도당이 60 mg/dL(3.3 mmol/L) 미만인 저혈당증 사건을 분석할 것이다.
- [1093] 저혈당증 사건으로부터 초래하는 것으로 여겨지는 임상적 증상은 (반드시 비제한적으로) 다음을 포함할 수 있다: 발한 증가, 신경과민, 무력증, 진전, 어지럼증, 식욕 증가, 심계항진, 두통, 수면 장애, 혼란, 발작, 의식불명 및 혼수상태.
- [1094] **가능성 있는 증후성 저혈당증**
- [1095] 가능성 있는 증후성 저혈당증은 저혈당증의 증상이 혈장 포도당 측정을 동반하지 않지만, 아마도 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 혈장 포도당 농도에 의해 야기되었을 사례; 혈장 포도당의 시험 없이 경구 탄수화물로 치료되는 증상이다.
- [1096] 안전성을 고려하여 확정 이전에 즉각적인 포도당 구제가 요구되지 않는 한, 증후성 저혈당증이 의심되는 경우에는 언제나 탄수화물 투여 전에 핑거스틱 혈장 포도당 수준을 측정하도록 환자에게 지시할 것이고, 그 다음 안전해지면 곧 포도당 측정이 적절한 다이어리 문서기록과 함께 수행되어야 한다. 저혈당증 사건에 대한 상세사항을 환자 다이어리에 확보할 것이며, 환자는 중증 사례 후 가능한 빨리 현장에 연락하여, 상세사항을 검토하고, 취해야 하는 임의의 필요한 조치를 결정할 것이다.
- [1097] 증후성 저혈당증 사건을 e-CRF 내의 전용 저혈당증 사례 페이지에 문서화할 것이다. SAE의 기준을 충족하는 증후성 저혈당증 사례도 또한 e-CRF에서 AE 및 SAE 보충 서식에 문서화할 것이다.
- [1098] **9.6.2 주사 부위에서의 국소 내약성**
- [1099] 연구자 또는 환자가 주사 부위에서 국소 불내성의 임의의 징후를 인지하는 경우에, 이것을 e-CRF 내의 표준 AE 페이지에 기록해야 한다.
- [1100] **9.6.3 알러지 또는 알러지-유사 반응**
- [1101] 환자가 알러지 반응 또는 알러지-유사 반응을 경험하는 경우에, 이것을 유해 사례로서 기록하고, 의심되는 알러지 사례에 대하여 특정 AE 서식 상에 e-CRF에 기록해야 한다. 추가의 정보를 특정 알러지 반응 보충 서식 상에 수집한다. 알러지 반응 또는 가능한 알러지 반응은 ARAC에 의해 판정될 것이다(섹션 5.4.2).
- [1102] 알러지 반응 보충 서식에 열거된 사실상 모든 증상은 가능한 유해 반응이며, 이는 알러지 성질일 수 있으며, 의학적 판단 후에, 알러지 외의 다른 병인을 배제하여 다루는 것이 필요할 수 있다.
- [1103] 때때로 자극 성질인 일시적 주사 부위 반응이 발생할 수 있으며, 이는 개입을 필요로 하지 않으며, 유의성이 불확실하다. 이들 반응은 알러지 반응인 것으로 고려되지 않을 것이다. 명백하게 알러지 기원이 아닌 유해 사례

(예를 들어, 국소 주사 부위 반응)를 알려지 반응 보충 서식에 기록하지 않아야 한다.

[1104] **9.6.4 2 ULN 초과와 증가된 리파제 및/또는 아밀라제가 있는 환자의 모니터링**

[1105] 급성 췌장염에 대한 가능한 안전성 신호를 다른 GLP-1 수용체 효능제의 시판 후 경험에서 확인하였다. 따라서, 이러한 연구에 등록된 환자를 예를 들어, 급성 복부 불편감 또는 비정상적인 수준의 췌장 효소의 증상 및/또는 징후를 갖는 임의의 의심되는 췌장염에 대하여 추적해야 한다. 혈청 아밀라제 및 리파제 농도를 스크리닝, 기준선에서 일상적으로 모니터링하고, 연구 처리 기간 동안 주기적으로 모니터링한다.

[1106] 췌장염을 연상시키는 임상적 증후 및/또는 증상, 예를 들어, 종종 특징적인 자세 특징과 함께, 가능한 구역, 구토, 열 및 백혈구증가증의 발생과 함께, 등으로 뻗어나갈 수 있는 지속적인 복통의 존재하에, 추가의 아밀라제 및 리파제의 측정을 수행해야 한다. 임상적 징후 및/또는 증상을 소스 데이터에 문서화해야 한다.

[1107] **(1) 임상적 징후 및/또는 증상 없이 2 ULN 초과와 아밀라제 및/또는 리파제의 상승**

[1108] 아밀라제 및/또는 리파제가 2 ULN 초과인 임의의 경우에, 하기와 같이 재시험(가급적 중앙에서 평가)을 수행해야 한다:

- [1109] • 값(들)이 2 내지 3 ULN 초과이면: 7일 이내 재시험,
- [1110] • 값(들)이 3 ULN 초과이면: 48시간 이내 재시험,
- [1111] • 값(들)이 재시험시에 2 ULN 초과로 유지되면: 값이 2 ULN 미만이 될 때까지 주마다 아밀라제 및/또는 리파제 수준을 재시험해야 한다.

[1112] 재시험이 2 ULN 초과인 경우에, 위장병학적 평가 및 영상화(적절한 경우 초음파 및/또는 CT 또는 조영제를 사용한 MRI)를 수행해야 한다. 임상적 징후 및/또는 증상(임상적 징후 및/또는 증상이 발생한다면, 하기 (2)를 참조)의 부재를 소스 데이터에 문서화한다.

[1113] 무증상 환자에서 상승된 혈청 아밀라제 및 리파제 수준을 해석하는 경우 최상의 임상적 판단을 사용할 것이다. 연구자가 필요한 것으로 여긴다면, 이들 증례에서 IMP의 일시적인 중단이 고려될 수 있다.

[1114] **(2) 임상 징후 및/또는 증상과 함께 2 ULN 초과와 아밀라제 및/또는 리파제의 상승**

[1115] 상승된 아밀라제 및/또는 리파제와 관련된 췌장염을 연상시키는 임상적 징후 및/또는 증상(상기 기재된 바와 같음)의 존재하에, IMP로의 처리를 추가의 임상적 평가 및 진단 확정이 있을 때까지 즉각적으로, 그리고 적어도 일시적으로 중단해야 한다.

[1116] 임상적 징후 및/또는 증상을 소스 데이터에 문서화할 것이다. 아밀라제 및 리파제의 검사 측정을 사례 당시에 수득하고, 임상적으로 권고되는 바와 같이 다시 48시간 이내에 또는 그보다 조기에 수득해야 한다. 값(들)이 2 ULN 초과로 유지된다면, 아밀라제 및/또는 리파제 수준을 상기 (1)에 기재된 바와 같이 또는 임상적으로 권고된다면 더 자주 재시험해야 한다.

[1117] 위장병학적 평가 및 영상화(적절한 경우 초음파 및/또는 CT 또는 조영제를 사용한 MRI)를 수행해야 한다. 췌장염의 진단이 확정되면, IMP를 다시 시작하지 않고, 영구적으로 중단해야 한다.

[1118] (1) 및 (2)에서 상기 기재된 바와 같은 두 증례 모두에서, 모든 검사 또는 임상적 문서를 수집할 것이다. 재시험에 의해 리파제 및/또는 아밀라제 값이 2 ULN 초과인 것으로 확인되면, 사례를 eCRF에 "2 ULN 초과와 증가된 리파제 및/또는 아밀라제"에 대한 특정 AE 서식 상에, 그리고, 하기의 적절한 축어를 사용하여 특정 서식 상에 보고해야 한다: 예를 들어, 분리된 효소 상승의 경우에 "증가된 아밀라제 및/또는 리파제", 진단에서 의심되지 만, 확정하거나 배제할 수 없다면, 췌장염을 연상시키는 임상적 징후의 존재하에 "의심되는 췌장염", 및 진단이 확정되면 "췌장염".

[1119] PSAC는 췌장염, 췌장 신생물 및 비정상적인 아밀라제 또는 리파제의 수준을 포함하는 선택된 췌장 사례를 검토할 것이다.

[1120] **9.6.5 주요 심혈관 사례**

[1121] 환자가 주요 심혈관 사례를 경험하는 경우에, 연구자는 심혈관 사례에 대하여 특정 AE 서식 상에 보고되는 유해 사례에 더하여, 특정 보충 서식에 더욱 상세한 정보를 수집해야 한다. 주요 심혈관 사례는 늦어도 데이터베이스 잠금 전에 맹검 방식으로 CAC에 의해 판정될 것이다. 섹션 5.4.3도 참조한다.

[1122] **9.6.6 칼시토닌 값이 증가된 환자의 관리**

[1123] 연구 과정 동안, 20 pg/ml(5.9 pmol/l) 이상의 칼시토닌 값이 관찰된다면:

[1124] · 재시험을 7일 이내에 중앙 검사실에서 수행하여야 한다. 또한, 다음을 측정하기 위하여 혈액을 수집하고, 중앙 검사실에 보내야 한다: 칼슘, 인, 가스트린, 갑상선 자극 호르몬(TSH) 및 항-갑상선 퍼옥시다제(항-TPO) 항체.

[1125] · 하기에 열거된 임상 및 검사 문서를 수집하고 가능한 빨리 소스 문서에 기록할 것이다:

[1126] - 잠재적인 위양성 환경: 흡연 상태, 양성자-펌프 억제제 치료제(예를 들어, 오메프라졸(omeprazole)), 자가면역 갑상선 질환(하시모토 갑상선염 또는 그레이브스 질환), 갑상선 분화암, 고칼슘혈증, 고가스트린혈증, 만성 신부전(투석 진행 중 아님), 기타 신경-내분비 종양(폐소세포암, 장 유암종), 급성 폐 염증 병증 또는 패혈증;

[1127] - 갑상선 또는 기타 내분비 질환과 관련된 특정한 개인 및/또는 가족 병력;

[1128] - 특정한 신체 검사(목, 갑상샘).

[1129] 재시험에 의해 칼시토닌 값이 20 pg/ml 이상인 것이 확인되면:

[1130] · 사례를 모든 적절한 임상적 및 검사 문서화와 함께, e-CRF에서 "20 pg/ml 이상의 증가된 칼시토닌"에 대한 특정 AE 서식 및 특정 보충 서식 상에 기록해야 한다.

[1131] · 갑상선의 초음파 스캔을 수행해야 하며, 필요한 것으로 판단된다면 갑상선 전문의에게 환자를 의뢰할 수 있다.

[1132] · 환자를 프로토콜 일정(계획된 칼시토닌 측정 포함)에 따라 계속 추적해야 한다. 특정 AE 서식 "20 pg/ml(5.9 pmol/l) 이상의 증가된 칼시토닌"에서, 추적 동안 수집된 임의의 새로운 정보를 갱신해야 한다.

[1133] · 50 pg/ml(14.75 pmol/l) 이상의 칼시토닌 값이 추가의 추적 동안 임의의 시간에 관찰된다면, 환자는 IMP를 영구적으로 중단해야 하며(섹션 9.6.6 참조), 전문의에게 의뢰해야 한다. 가능한 한, 혈액을 IMP 중단 후 1 내지 2주에 수집하고, 칼시토닌 측정을 위하여 중앙 검사실에 보내야 한다.

[1134] · 추적 동안 임의의 시간에 20 pg/ml 이상의 칼시토닌 값이 2회의 평가 사이에 (50 pg/ml 미만으로 유지되면서) 20% 이상 증가한다면, 프로토콜에 예정된 것보다 더 일찍, 즉, 1개월 후에 반복 측정을 수행해야 한다. 일단 결과가 이용가능하면, 추가의 지침을 위하여 지체하지 않고 후원업체와 논의를 시작해야 한다.

[1135] **9.6.7 장기 및 중증 구역 및 구토의 증례에서 신장 기능의 모니터링**

[1136] 장기 또는 중증 구역 및 구토의 증례에서, 임상적으로 권고된다면, 혈청 크레아티닌 측정을 중앙에서 수행해야 한다. 혈청 크레아티닌의 급성 증가가 존재한다면, 신장 기능장애가 관해될 때까지 (취한다면) 메트포르민을 중단해야 한다.

[1137] **9.6.8 검사 비정상치의 추적**

[1138] 특정한 검사 비정상치의 관리를 위한 결정수가 부록 B에 제공되어 있다.

[1139] **9.7 유해 사례 모니터링**

[1140] 모든 사례를 모든 적용가능한 규정에 따라 관리하고 보고하고, 최종 임상 연구 보고서에 포함시킬 것이다.

[1141] **10 통계적 고려사항**

[1142] **10.1 시료 크기의 결정**

[1143] 시료 크기 계산은 하기를 가정하여, 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 일차 효능 변수 변화에 기초한다:

[1144] · 1.1%의 공통 표준 편차,

[1145] · 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화에 있어서, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물과 인슐린 글라진 간의 0.4% 평균차,

[1146] · 적어도 95% 검정력과 함께 양측 5% 유의성 수준에서의 t-검정.

[1147] 상기 가정에 기초하여, 이러한 연구를 위하여 군마다 350명의 환자가 필요하다.

- [1148] nQuery Advisor 7.0을 사용하여 계산하였다.
- [1149] **10.2 환자의 배치**
- [1150] 하기의 각각의 범주에 대한 총 환자의 수가 CSR에 제시될 것이다:
- [1151] · 스크리닝 환자: 정보 제공 동의에 서명한 환자,
- [1152] · 도입 환자: IVRS/IWRS 데이터베이스에 도입 기록을 갖는 환자,
- [1153] · 무작위화된 환자: 처리 키트를 사용하는지, 이를 사용하지 않는지와 관련 없이, 처리 키트 번호가 IVRS/IWRS 데이터베이스에 지정되고 기록된 환자.
- [1154] · 안전성 모집단(즉, 무작위화되고 처리된 환자),
- [1155] · 변경된 치료 의도(mITT) 모집단(섹션 10.3.1.1에 정의되어 있으며, 무작위화된 바와 같이 분석),
- [1156] · 약동학적(PK) 모집단(섹션 10.3.3에 정의된 바와 같음),
- [1157] · IVRS/IWRS에 의해 지정된 무작위화 계층[제5 방문시의 HbA_{1c}(8% 미만, 8% 이상) 및 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)]을 요약할 것이다. IVRS/IWRS에 의해 지정된 계층과 전자 증례기록서(eCRF) 상에 보고된 정보 간의 차이를 모든 무작위화된 환자에 대하여 열거할 것임,
- [1158] · 30주 처리 기간을 완료한 환자,
- [1159] · 30주 처리 기간 동안 IMP를 중단한 환자 및 처리 중단에 대한 이유.
- [1160] 스크리닝 및 도입 환자를 제외한 모든 환자의 범주에 있어서, 각 처리군에 대하여 무작위화된 환자의 수를 분모로 사용하여 백분율을 계산할 것이다.
- [1161] 중단에 대한 이유와 함께 처리를 조기에 중단한 환자의 목록을 제공할 것이다.
- [1162] 처리되지만 무작위화되지 않은 환자, 무작위화되지만 처리되지 않은 환자 및 무작위화되지만 무작위화된 바와 같이 처리되지 않은 환자를 확인하고 개별 목록에 기재할 것이다. 오직 제3 범주의(무작위화되고, 무작위화된 바와 같이 처리되지 않은) 환자만이 효능 및 안전성 분석의 일원일 것이다.
- [1163] 1회를 초과하여 무작위화된 임의의 환자에 있어서, 처음의 무작위화와 관련된 데이터만을 임의의 분석 모집단에 서 사용할 것이다. 임의의 이후의 무작위화와 관련된 안전성 경험을 개별적으로 평가할 것이다.
- [1164] 처리되고 무작위화되지 않은 환자의 안전성 경험을 개별적으로 기록할 것이며, 이들 환자는 안전성 모집단에 존재하지 않을 것이다.
- [1165] **10.3 분석 모집단**
- [1166] **10.3.1 효능 모집단**
- [1167] 효능 분석은 실제로 받은 처리군과 관계 없이, 무작위화 방문시의 무작위화 일정에 따라 IVRS/IWRS에 의해 지정된(무작위화된 바와 같은) 처리군에 기초할 것이다.
- [1168] **10.3.1.1 변경된 치료 의도 모집단**
- [1169] 효능 분석은 연구 프로토콜 및 절차의 순응도와 관계 없이, 적어도 1회 용량의 공개 라벨 IMP를 받고, 임의의 일차 또는 이차 효능 변수의 기준선 평가 및 적어도 1회의 기준선 후 평가 둘 모두를 행한 모든 무작위화된 환자로 정의되는 변경된 치료 의도(mITT) 모집단에 기초할 것이다. 환자를 그들이 무작위화되는 처리군에 따라 효능 분석에 대하여 분석할 것이다.
- [1170] **10.3.2 안전성 모집단**
- [1171] 안전성 분석은 적어도 1회 용량의 공개 라벨 IMP를 받는(투여되는 치료제의 양과 관계 없이) 모든 무작위화된 환자로 정의되는 안전성 모집단에 기초할 것이다. 환자를 실제 받는 처리에 따라 안전성 분석에 대하여 분석할 것이다.
- [1172] 또한:
- [1173] · 무작위화되지 않지만 처리된 환자는 안전성 모집단의 일원이 아닐 것이지만, 그들의 안전성 데이터를 개별적

으로 제시할 것이다.

[1174] · 환자가 연구 약제를 취하는지 여부가 불분명한 무작위화된 환자를 무작위화된 바와 같이 안전성 모집단에 포함시킬 것이다.

[1175] · 환자가 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 및 인슐린 글라진 둘 모두에 노출되는 경우, 환자를 그/그녀가 더 길게 처리된 처리군(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진)에서 분석해야 한다.

[1176] · 환자가 연구 약제를 취한 적이 없다는 문서화된 증거가 존재하는 경우에만(즉, 모든 연구 날짜에 약제를 취하지 않은 것으로 기록됨), 환자를 안전성 모집단으로부터 배제시킬 것이다.

[1177] 10.3.3 약동학적 모집단

[1178] 약동학적(PK) 분석을 위하여, PK 모집단은 릭시세나티드의 적어도 1회의 유효한 혈장 분석에 기여하는 모든 무작위화되고 처리된 환자로 정의된다.

[1179] 10.4 통계적 방법

[1180] 연속형 데이터는 이용가능한 관찰 수(N), 평균, 표준 편차(SD), 최소값, 중간값 및 최대값을 사용하여 처리군에 의해 요약될 것이다.

[1181] 범주형 데이터는 계수 및 백분율을 사용하여 처리군에 의해 요약될 것이다.

[1182] 일반적으로, 예정된 방문에 의한 정량적 효능 및 안전성 파라미터(결과 및 기준선으로부터의 변화)의 기술 통계학을 관찰된 증례(OC)에 제공할 것이며, 즉, 특정 방문시에 평가를 놓치지 않은 환자만을 포함한다.

[1183] 10.4.1 인구학 및 기준선 특징

[1184] 기준선 값은 공개 라벨 연구 의약품(IMP)의 처음의 주사 전에 마지막으로 이용가능한 값으로 정의된다. 도출되는 파라미터는 후원업체가 계산할 것이다.

[1185] 요약할 **인구학적 특징**은 다음과 같다:

[1186] · (정보 제공 동의일 - 생년월일)/365.25로 도출되는 연령(세),

[1187] · 연령 범주(50세 미만, 50세 이상 내지 65세 미만, 65세 이상 내지 75세 미만, 75세 이상),

[1188] · 성별(남성, 여성),

[1189] · 인종(코카시안/백인, 흑인, 아시아인/동양인, 기타),

[1190] · 민족(히스패닉계, 비히스패닉계),

[1191] · 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(%),

[1192] · 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층(8% 미만, 8% 이상),

[1193] · 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층,

[1194] · (kg 단위의 체중)/(m 단위의 신장)²로 도출되는 기준선 BMI(kg/m²),

[1195] · 기준선 BMI 범주(30 kg/m² 미만, 30 kg/m² 이상),

[1196] · 국가

[1197] **당뇨병력**은 다음을 포함한다

[1198] · (정보 제공 동의일 - 당뇨병 진단일 + 1)/365.25로 도출되는 당뇨병 기간(년),

[1199] · (당뇨병 진단일 - 생년월일 + 1)/365.25로부터 도출되는 당뇨병 발병 연령(세),

[1200] · (정보 제공 동의일 - 기저 인슐린의 처음 투여일 + 1)/365.25로 도출되는 기저 인슐린 처리 기간(년),

[1201] · 제2 방문(제-6주)시의 기저 인슐린의 1일 평균 용량 및 무작위화 제6 방문(제0주)시의 인슐린 글라진의 1일 평균 용량,

- [1202] · 제2 방문(제-6주)시 스크리닝 직전 3일 이내의 기저 인슐린의 1일 평균 용량 및 제6 방문시의 무작위화 직전 3일 이내의 인슐린 글라진의 1일 평균 용량,
- [1203] · 스크리닝시에 메트포르민을 사용하는 환자의 백분율,
- [1204] · (정보 제공 동의일 - 메트포르민의 처음 투여일 + 1)/365.25로 도출되는 (스크리닝시에 메트포르민을 사용한 환자에 대한) 메트포르민 처리 기간(년),
- [1205] · 기준선에서의 메트포르민(mg)의 1일 용량,
- [1206] · 기준선에서의 메트포르민의 범주형 1일 용량(1500 mg 미만, 1500 mg 이상 내지 2500 mg 미만, 2500 mg 이상 내지 3000 mg 미만, 3000 mg 이상),
- [1207] · 스크리닝시에 OAD 사용 횟수에 대한 환자의 백분율(OAD 미사용, 1회 OAD 사용, 2회 OAD 사용),
- [1208] · 부류에 의한 OAD 사용에 대한 환자의 백분율(즉, 메트포르민, 설폰닐우레아, 글리니드, 디펩티딜펩티다제4 억제제 또는 SGLT-2 억제제 단독 또는 그들 중 임의의 2개의 조합),
- [1209] · (정보 제공 동의일 - OAD의 처음 투여일 + 1)/365.25로 도출되는 (스크리닝시 OAD를 사용하는 환자에 대한) 제1 OAD의 기간(년),
- [1210] · (정보 제공 동의일 - OAD의 처음 투여일 + 1)/365.25로 도출되는 (스크리닝시 OAD를 사용하는 환자에 대한) 제2 OAD의 기간(년),
- [1211] · GLP-1 수용체 효능제의 이전의 이용(예, 아니오),
- [1212] · 기준선 당뇨병성 미세혈관 합병증(예, 아니오)(즉, 가장 최근의 사례 범주를 포함하는 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 감각 또는 운동 신경병증, 당뇨병성 자율 신경병증 및 당뇨병성 신장병증),
- [1213] · 기준선 소변 알부민/크레아티닌 비 범주(30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 미만[정상], 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 이상 내지 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 미만[미세알부민뇨] 및 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 이상[다알부민뇨]),
- [1214] · 스크리닝시에 계산된 크레아티닌 제거($\text{ml}/\text{분}$),
- [1215] · 스크리닝시에 계산된 크레아티닌 제거 범주(30 $\text{ml}/\text{분}$ 미만[중증 신장 장애], 30 $\text{ml}/\text{분}$ 이상 내지 50 $\text{ml}/\text{분}$ 미만[중등도 신장 장애], 50 $\text{ml}/\text{분}$ 이상 내지 80 $\text{ml}/\text{분}$ 이하[경증 신장 장애] 및 80 $\text{ml}/\text{분}$ 초과[신장 장애 부재]).
- [1216] 기준선 효능 변수는 다음을 포함한다:
- [1217] · HbA1c,
- [1218] · 표준식 시험 동안:
- [1219] - 식후 2시간 혈장 포도당(PPG) 및 포도당 변동폭,
- [1220] - 30분 및 1시간 PPG 및 상응하는 포도당 변동폭.
- [1221] 주의: 30분, 1시간 또는 2시간 혈장 포도당 변동폭 = 식후 30분, 1시간 또는 2시간 값 - IMP를 조식 전에 주사한다면, IMP 투여 전 및 식사 시작 전 30분에 수득되는 값)
- [1222] · 7점(평균) 자가-모니터링 혈장 포도당,
- [1223] · 체중,
- [1224] · 공복 혈장 포도당(중앙 검사실에 의함),
- [1225] 병력 및 의학적 소견은 다음을 포함한다:
- [1226] · 신체 검사,
- [1227] · 병력 또는 수술력,
- [1228] · 심혈관 및 뇌혈관 사례의 병력,
- [1229] · 알러지 병력,

- [1230] · 대상체 알리지 가족력,
- [1231] · 마지막 12개월 이내의 알코올 습관,
- [1232] · 흡연 습관.
- [1233] 병력 및 수술력을 데이터베이스 잠금시에 사노피에서 현재 시행 중인 규제 활동에 대한 의학 사전(MedDRA)의 버전을 사용하여 코딩할 것이다.
- [1234] 인구학 및 기준선 특징(병력 및 기준선 효능 데이터 포함)에 대한 군 사이의 차이에 대하여 통계적 검정을 수행하지 않을 것이다.
- [1235] 인구학 및 기준선 질환 특징, 기준선 효능 변수 및 병력 및 의학적 소견을 적절한 기술 통계학을 사용하여 처리군 및 전체에 의해 요약할 것이다. 지난 병력 또는 수술력과 관련된 병리학을 일차 SOC 및 HLT에 의해 요약할 것이다. 이들 요약은 무작위화된 환자에 제공될 것이다.
- [1236] **10.4.2 이전 및 병용 약제**
- [1237] 모든 약제를 데이터베이스 잠금시에 사노피에서 현재 시행 중인 세계 보건 기구-약물 사전(WHO-DD)의 버전을 사용하여 코딩할 것이다.
- [1238] 약제를 하기의 3개의 군으로 분류할 것이다:
- [1239] · 이전의 약제는 환자가 공개 라벨 IMP의 처음의 주사 전에 취한 약제이다.
- [1240] · 병용 약제는 환자가 공개 라벨 IMP의 처음의 주사 시에 또는 그 후에 계속하거나 시작하여, IMP의 마지막 주사 후 3일까지 계속되는 약제이다.
- [1241] · 추적 기간 동안 처리 후 약제는 환자가 공개 라벨 IMP의 마지막 주사 후 4일에 또는 그 이후에 시작하는 약제이다.
- [1242] 제공되는 약제는 몇몇의 군으로 분류될 수 있다. 약제를 ATC 부류(해부학적 범주)의 처음의 숫자 및 ATC 부류(치료 범주)의 처음 3개의 숫자를 고려하여 WHO-DD 사전에 따라 요약할 것이다. 약제에 상응하는 모든 ATC 코드를 요약할 것이며, 약제와 관련된 각 ATC 범주(해부학적 또는 치료적)에서 환자를 1회 계수할 것이며, 이에 따라, 동일한 약제에 대하여 환자를 수회 계수할 수 있다.
- [1243] 이전, 병용 및 처리 후 약제의 요약을 계수 및 백분율을 사용하여, 각 처리군(및 이전의 약제의 요약을 위하여 전체 처리군)에 대하여 무작위화된 환자에게 제시할 것이다. 군 간의 차이에 대한 통계적 검정을 수행하지 않을 것이다.
- [1244] **10.4.3 연구 처리 노출의 정도 및 순응도**
- [1245] 연구 처리 노출의 정도 및 순응도를 안전성 모집단에서 받는 실제 처리에 따라 평가하고 요약할 것이다.
- [1246] **10.4.3.1 연구 의약품 노출의 정도**
- [1247] 연구 치료제 노출의 정도를 연구 동안 치료제 노출의 기간에 의해 평가할 것이다.
- [1248] 치료제 노출의 기간은 계획되지 않은 간헐적인 중단과 관계 없이, 공개 라벨 연구 의약품의 총 투여 일수일 것이다. IMP 노출 기간은 다음과 같이 계산할 것이다:
- [1249] (마지막 공개 라벨 IMP 주사일 - 처음의 공개 라벨 IMP 주사일) + 1.
- [1250] 공개 라벨 IMP에 무작위화되고 이에 노출되는 환자의 수(%)를 안전성 모집단 내의 각 처리군에 대한 특정 기간에 의해 제시할 것이다. 관심 있는 기간은 하기와 같이 그룹화시킨다:
- [1251] · 1일 내지 14일,
- [1252] · 15일 내지 28일,
- [1253] · 29일 내지 56일,
- [1254] · 57일 내지 84일,
- [1255] · 85일 내지 126일,

- [1256] · 127일 내지 168일,
- [1257] · 169일 내지 210일,
- [1258] · 210일 초과.
- [1259] 치료제 노출의 기간(수, 평균, SD, 최소값, 중간값 및 최대값) 및 누적 노출 환자 년수의 서술 통계학도 또한 안전성 모집단 내의 처리군에 의해 제시될 것이다.
- [1260] **10.4.3.2 순응도**
- [1261] 전반적 치료 순응도는 공개 라벨 처리 기간 동안, 처리 중단까지 계획된 IMP 주사 일수에 비한 임의의 실제 IMP 주사 일수로 정의된다. 순응도는 하기의 식에 따라 계산한다:
- $$\text{순응도 (\%)} = \left[\frac{\text{적어도 1회의 총 IMP 주사 일수}}{\text{계획된 IMP 주사 일수}} \right] \times 100$$
- [1262]
- [1263] 치료 순응도를 안전성 모집단에 대한 평균, SD, 중간값 및 범위를 사용하여 처리군에 의해 요약할 것이다. 또한, 60% 미만, 60% 이상 내지 80% 미만, 80% 이상 내지 100% 이하 및 100% 초과 순응도를 갖는 환자의 백분율을 처리군에 의해 요약할 것이다.
- [1264] **10.4.4 효능 종점의 분석**
- [1265] 다르게 특정하지 않는 한, 처리 중 기간 동안 수득되는 효능 평가를 사용하여 mITT 모집단에서 효능 분석을 수행할 것이다(섹션 8.1 및 섹션 8.2.1).
- [1266] 기준선 분석으로부터의 변화(종점 - 기준선) 또는 기준선 조정된 종점의 분석에 포함될 환자에 있어서, 환자는 상기 종점을 위하여 기준선 및 기준선 후 처리 중 측정을 해야 한다.
- [1267] **10.4.4.1 일차 효능 종점(들)의 분석**
- [1268] 통계적 검정은 공칭 5% 유의성 수준에서의 양측 검정일 것이다.
- [1269] 일차 종점, 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화를 반복 측정 혼합 효과 모델(MMRM)을 사용하여 무작위 프레임워크에서의 결측 하에 분석할 것이다. MMRM 모델은 처리군(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 방문(제8주, 제12주, 제24주 및 제30주), 방문에 의한 처리 상호작용(treatment-by-visit interaction) 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 HbA1c 값 상호작용을 공변량으로서 포함할 것이다. 각 처리군에 대한 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 보정된 평균 변화, 및 군간의 차이 및 보정된 평균에 대한 95% CI를 이러한 모델의 프레임워크에서 추정할 것이다.
- [1270] MMRM 모델을 환자 내 오차를 모델링하기 위하여 비구조화 상관 행렬을 사용하는 SAS®(버전 9.2 이상) MIXED 절차(PROC MIXED)를 사용하여 구현할 것이다. 파라미터를 Newton-Raphson 알고리즘과 함께 제한된 최대 우도 방법을 사용하여 추정할 것이다. 분모 자유도를 처리 중 기간 동안 무작위화 후 예정된 방문으로부터의 값을 핏팅시킴으로써 Kenward-Roger 근사치를 사용하여 추정할 것이다.
- [1271] 일차 분석을 mITT 모집단을 사용하여 처리 중 기간 동안 수집된 모든 예정된 HbA1c 측정을 포함하여 수행할 것이다.
- [1272] **감수성 분석**
- [1273] 일차 종점을 위하여 하기의 감수성 분석을 수행할 것이다.
- [1274] 구제 요법의 영향을 평가하기 위하여, 무작위 기울기 및 절편을 갖는 다층 모델에서 감수성 분석을 처리 중단 + 14일까지 수집된 모든 HbA1c 데이터(구제 요법의 도입 후에 수집되는 데이터 포함)를 사용하여 수행할 것이다. 무작위 기울기 및 절편을 갖는 다층 모델을 사용하여 HbA1c의 기준선으로부터의 변화에 대한 구제 약제의 영향을 조정할 것이다. 이러한 모델은 처리(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 방문(제8주, 제12주, 제24주 및 제30주), 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과 인자로서,

그리고 방문에 의한 기준선 HbA_{1c} 상호작용 및 구제 약제에서 보내는 일수를 공변량으로서 포함할 것이다. 다층 모델을 PROC MIXED를 통해 구현할 것이다. 파라미터를 Newton-Raphson 알고리즘과 함께 제한된 최대 우도 방법을 사용하여 추정할 것이다. 분모 자유도를 처리 중 기간 내의 무작위화 후 모든 방문으로부터의 값을 핏팅시킴으로써 Kenward-Roger 근사치를 사용하여 추정할 것이다.

[1275] 마지막 관측 값 선행 대체법(LOCF)에 의해 입력된 결측 데이터가 있는 공변량 분석(ANCOVA)을 일차 효능 변수에서 수행할 것이다. 각각의 환자의 마지막 이용가능한 기준선 후 처리 중 HbA_{1c} 측정(구제 요법의 사례에서 구제 약제를 취하기 전에)을 처리군(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1 주)시의 HbA_{1c}(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 국가를 고정 효과로서 사용하고, 기준선 HbA_{1c} 값을 공변량으로서 사용하여 모델링할 것이다. 처리에 의한 보정된 평균 추정치 및 이들 추정치의 차이(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 대 인슐린 글라진) 및 차이의 95% 신뢰 구간(CI) 및 p-값을 제공할 것이다.

[1276] 또한, 상기 일차 분석에 기재된 바와 동일한 MMRM 모델 및 관찰되는 제30주 값을 사용하여 mITT 모집단 내의 30주 완료자(즉, 30주 공개 라벨 처리 기간을 완료하고, 30주 처리 기간의 마지막 전에 임의의 구제 요법을 시작하지 않았던 모든 mITT 환자)에서 감수성 분석을 행할 것이다.

[1277] 하위군에 의한 처리 효과의 평가

[1278] 기술 분석을 일차 종점에서 수행하여, 하기의 기준선 또는 스크리닝 인자에 의해 정의되는 하위군에 걸친 처리 효과를 요약할 것이다:

- [1279] · 인종,
- [1280] · 민족(히스패닉, 비히스패닉),
- [1281] · 연령 군(50세 미만, 50세 이상 내지 65세 미만, 65세 이상),
- [1282] · 성별,
- [1283] · 기준선 BMI 수준(30 kg/m² 미만, 30 kg/m² 이상),
- [1284] · 기준선 HbA_{1c}(8% 미만, 8% 이상),
- [1285] · 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오),
- [1286] · 국가,
- [1287] · 스크리닝시 OAD의 사용 횟수(OAD 미사용, 1회의 OAD 사용, 2회의 OAD 사용).

[1288] 이들 각각의 인자에 대하여 정의된 하위군에 걸친 처리 효과를 구제 약제의 도입 후 행해진 평가를 배제하고, 처리군(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA_{1c}(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 방문, 하위군 인자, 방문에 의한 처리, 하위군에 의한 처리 인자, 하위군에 의한 방문 인자, 하위군에 의한 방문에 의한 처리 인자 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 HbA_{1c} 값 상호작용을 공변량으로서 사용하는 MMRM 방법을 사용하여, mITT 모집단에서 HbA_{1c}의 기준선으로부터 제30주까지의 변화에 대하여 추정할 것이다. 표준 오차 및 95% 신뢰 구간과 함께, 하위군에 걸친 처리 평균 차(단독의 인슐린 글라진에 비한, 그리고 단독의 릭시세나티드에 비한, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물)의 보정된 추정치를 적절한 경우 제공할 것이다.

[1289] 하위군 인자가 무작위화 계층 인자(예를 들어, 기준선 HbA_{1c} 범주 또는 메트포르민 이용)와 동일하거나 유사한 경우에, 오직 하위군 인자만을 모델에 포함시켜, 분석에서 공선성 문제를 피할 것이다.

[1290] 또한, 유사한 MMRM 모델을 사용하여 하기의 하위군에 대하여, 기준선으로부터 제30주까지의 HbA_{1c}의 변화에 대한 군-내의 처리 효과를 추정할 것이다:

- [1291] · 30주 처리의 마지막의 항-릭시세나티드 항체 상태(양성, 음성),
- [1292] · 30주 처리의 마지막의 항-인슐린 글라진 항체 상태(양성, 음성),
- [1293] · 30주 처리의 마지막의 항-릭시세나티드 항체 농도: 정량화 하한(LLOQ) 미만, LLOQ 이상 내지 100 nmol/ℓ, 100 nmol/ℓ 초과.

- [1294] 각 처리군에 대한 보정된 평균, 및 관련 표준 오차 및 95% 신뢰 구간을 적절한 경우 하위군에 걸쳐 제공할 것이다.
- [1295] 방문에 의한 시간에 따른 기준선으로부터의 HbA1c의 변화를 기술 통계학(평균, 표준 편차, 중간값 및 범위)에 의해 평가할 것이다.
- [1296] **10.4.4.2 이차 효능 종점의 분석**
- [1297] 기술 통계학(수, 평균, 표준 편차, 중간값, 최소값 및 최대값)을 예정된 방문시에 모든 연속형 이차 변수에 대하여 처리에 의해 제공할 것이다.
- [1298] 30분, 1시간, 2시간 PPG 및 포도당 변동폭을 제외하고, 섹션 8.2.1에 정의된 제30주의 모든 연속형 이차 효능 종점을 섹션 10.4.4.1에 기재된 바와 동일한 MMRM 방법을 사용하여 분석하여, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물과 인슐린 글라진을 비교할 것이다. 이러한 모델은 처리군(인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 포함하는 고정 효과 용어 및 공변량 방문에 의한 기준선 값 상호작용(MMRM 모델이 기준선 값에서 보정되지 않을 제30주의 인슐린 글라진 용량 제외)을 포함할 것이다. 각 처리군의 평균 및 보정된 평균, 및 처리군 간의 차이의 보정된 평균 및 관련 양측 95% CI를 제공할 것이다. 군 간의 차이에 대한 통계적 검정은 0.05의 알파 수준에서 양측일 것이다. 분석은 처리 중 기간 동안 수집되는 모든 예정된 측정치를 포함한다.
- [1299] 오직 1회의 처리 중 평가가 예정된 30분, 1시간, 2시간 PPG 및 포도당 변동폭을 섹션 10.4.4.1에 기재된 바와 같이 LOCF에 의해 결측 데이터가 입력되는 유사한 ANCOVA를 사용하여 분석하여, 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물과 인슐린 글라진을 비교할 것이다. 이러한 모델은 처리군, 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층 및 국가를 포함하는 고정 효과 용어, 및 상응하는 기준선 값을 사용하는 공변량을 포함할 것이다. 각 처리군의 평균 및 보정된 평균, 및 처리군 간의 차이의 보정된 평균 및 관련 양측 95% CI를 제공할 것이다. 제30주 이전에 연구 약물을 중단한 경우에, 30분, 1시간, 2시간 PPG 및 포도당 변동폭을 중단시에 평가할 것이다. 제30주의 값으로서 이러한 이용 가능한 기준선 후 처리 중 마지막 측정치(구제 요법의 사례에서 구제 약제를 취하기 이전)를 취함으로써 LOCF 절차를 사용할 것이다.
- [1300] 섹션 8.2.1에 정의된 모든 범주형 이차 효능 종점을 제5 방문(제-1주)시의 HbA_{1c}(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층 및 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층에서 계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 방법을 사용하여 분석할 것이다. 각 처리군에서 비율, 및 관련 양측 95% CI와 함께 군 간의 비율의 차이가 제공될 것이다. 제30주에 HbA1c 응답자에 있어서(각각 6.5% 이하, 7% 미만), 처리 중 기간 동안 제30주에 평가되지 않은 환자를 분석에서, 실패(비응답자)로 처리할 것이며, 이는 mITT 모집단에서 제30주 이전에 연구 처리를 중단하거나, 제30주 이전에 구제 약제를 시작하거나, 전혀 처리 중 평가하지 않은 환자를 포함한다. 각각의 범주형 복합 종점에 있어서, 복합 종점의 각 요소에 대하여 기준이 만족되는 경우에만, 환자를 응답자로서 처리할 것이다.
- [1301] **10.4.4.3 다중도 고려사항(추후 결정)**
- [1302] 제1종 오류를 제어하기 위하여, 스텝-다운(step-down), 시험 절차를 적용할 것이다.
- [1303] 일차 변수(기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화)에 있어서, 인슐린 글라진에 비한 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 오직 1회의 비교를 수행할 것이기 때문에, 제1종 오류를 제어하기 위하여 다중도 보정이 필요하지 않다.
- [1304] 일차 변수가 5% 수준에서 통계적으로 유의적이면, 계층 시험 절차를 수행하여, 하기의 우선 순위로 하기의 이차 효능 변수를 시험할 것이다. 종점이 5% 수준에서 통계적으로 유의적이지 않은 것으로 관찰되는 경우에 시험을 중단할 것이다:
- [1305] 1. 기준선으로부터 제30주까지의, 표준식 검사 동안의 2시간 혈중 포도당 변동폭의 변화,
- [1306] 2. 기준선으로부터 제30주까지의 체중의 변화,
- [1307] 3. 기준선으로부터 제30주까지의, 1일 평균 7점 SMPG의 변화,

- [1308] 4. 제30주에 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율,
- [1309] 5. 기준선으로부터 제30주까지의, 인슐린 글라진의 1일 용량의 변화,
- [1310] 상기 목록에 포함되지 않은 이차 효능 변수에 대하여 다중도 보정을 수행하지 않을 것이다.
- [1311] **10.4.5 안전성 데이터의 분석**
- [1312] 안전성 결과의 요약은 처리군에 의해 제시될 것이다.
- [1313] 모든 안전성 분석을 하기의 공통 규칙을 사용하여 섹션 10.3.2에 정의된 바와 같이 안전성 모집단에서 수행할 것이다:
- [1314] 기준선 값은 일반적으로 무작위화 전 마지막으로 이용가능한 값으로 정의된다.
- [1315] 하기의 정의는 검사 파라미터 및 활력 징후에 적용될 것이다.
- [1316] · 임상 검사 시험 및 활력 징후에 대한 잠재적으로 임상적으로 유의적인 비정상(PCSA) 값은 최종의 SAP 승인시 시행되는, 그리고 후원업체의 전반적 약물감시 및 역학 부서에 의해 의학적으로 중요한 것으로 여겨지는 비정상 값으로 정의된다. 안전성 파라미터로서 프로토콜에 인용되지 않은 파라미터에 대한 PCSA 기준을 분석하지 않을 것이다.
- [1317] · PCSA 기준은 예정되지 않은 또는 반복된 평가를 포함하는 처리 중 기간 동안 수행되는 모든 평가를 고려하여, 어떤 환자가 처리 중 기간 동안 적어도 1회의 PCSA를 갖는지를 결정할 것이다. 이러한 모든 환자의 수는 처리 중 PCSA 백분율에 대한 분자일 것이다.
- [1318] 섹션 8.2.2에 정의된 "관찰 기간"은 AE의 분류, 검사, 활력 징후 및 ECG 파라미터에 대한 처리 중 PCSA 값 및 마지막의 처리 중 값의 결정에 대하여 적용가능하다.
- [1319] **10.4.5.1 증후성 저혈당증의 분석**
- [1320] 각각의 유형의 증후성 저혈당증(중증, 문서화된 및 가능성 있는 증후성 저혈당증)의 환자의 수(%) 및 환자 년수의 비(2가지 유형: 사례를 갖는 환자의 수 또는 환자-년수 100당 총 사례의 수)를 처리군에 의해 요약할 것이다. 적절한 경우, 시간이 지남에 따른 증후성 저혈당증 발생 패턴도 또한 평가할 것이다.
- [1321] 70 mg/dl(3.9 mmol/l) 이하의 역치(섹션 9.6.1 참조)에 더하여, 60 mg/dl(3.3 mmol/l) 미만의 혈장 포도당을 갖는 증후성 저혈당증 사건을 개별적으로 분석할 것이다.
- [1322] **10.4.5.2 유해 사례의 분석**
- [1323] **처리 전 AE**는 처리 전 기간 동안 발생하거나 악화되거나 심각해지는 AE이다.
- [1324] **처리 후 발생 AE(TEAE)**는 처리 중 기간 동안 발생하거나, 악화되거나(연구자의 견해에 따름), 심각해지는 AE이다.
- [1325] **처리 후 AE**는 처리 후 기간 동안 발생하거나 악화되거나 심각해지는 AE이다.
- [1326] CSR에서 보고하는 AE는 주로 TEAE에 주목할 것이다. 처리 전 및 처리 후 AE는 개별적으로 기재될 것이다.
- [1327] **모든 유해 사례**
- [1328] 유해 사례 발생 표는 기관계별 분류(system organ class; SOC)(국제적으로 동의된 순으로 분류), 각 처리군에 대하여 알파벳 순으로 분류된 고위 군 용어(HLGT), 고위 용어(HLT) 및 바람직한 용어(PT), AE를 경험하는 환자의 수(n) 및 백분율(%)에 의해 제시될 것이다. 동일한 환자에서 동일한 사례의 다수의 발생은 처리기에서 표에 오직 1회만 계수될 것이다. 백분율의 계산을 위한 분모는 각 처리군 내의 안전성 모집단이다.
- [1329] 각 처리군에서의 모든 TEAE의 요약은 다음을 포함할 것이다:
- [1330] · 다음 중 임의의 것을 갖는 환자의 수(%)를 요약한 AE의 개요
- [1331] - TEAE,
- [1332] - 심각한 TEAE,
- [1333] - 사망을 야기하는 TEAE,

- [1334] - 영구적인 처리 중단을 야기하는 TEAE.
- [1335] · 일차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수(n) 및 백분율(%),
- [1336] · 일차 SOC 및 PT에 의해 제시되는, 최대 중증도(중증, 중등도, 경증)에 의한 TEAE의 요약,
- [1337] · 일차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 제시되는, 아마도 공개 라벨 IMP와 관련이 있을 TEAE의 요약.
- [1338] TEAE의 상세한 목록은 통계 분석 계획에서 제공될 것이다.
- [1339] **사망 및 심각한 유해 사례**
- [1340] 사망 및 치료 후 발생 SAE를 각 처리군 내의 환자의 수 및 백분율로 요약하고 제시할 것이다.
- [1341] 하기의 사망 요약을 생성할 것이다:
- [1342] · 받은 치료에 의해 안전성 모집단에서 요약된 연구 기간까지(TEAE, 연구 중) 사망한 환자의 수(%)
- [1343] · 무작위화되지 않은 환자 또는 무작위화되고 처리되지 않은 환자에서의 사망
- [1344] · SOC의 국제적으로 동의된 순으로, 그리고 HLGT, HLT 및 PT의 알파벳 순으로 분류된 환자의 수(%)를 보여주는 일차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의한 사망(연구자에 의해 보고되는 바와 같은 AE e-CRF 페이지 상의 결과로서의 사망)을 야기하는 TEAE.
- [1345] **영구적인 처리 중단을 야기하는 유해 사례**
- [1346] 영구적인 처리 중단을 야기하는 TEAE를 각 처리군에서 환자의 수 및 백분율로 요약하고 제시할 것이다.
- [1347] **주사 부위에서의 국소 내약성**
- [1348] 연구자 보고된 용어로부터 코딩된 PT 또는 ARAC 진단 용어로부터 코딩된 PT 중 어느 하나에서 용어 "주사 부위"를 검색함으로써 주사 부위에서의 국소 불내성과 관련된 AE를 확인할 것이다. 관련 사례가 있는 환자의 수(%)를 처리군에 의해 요약할 것이다.
- [1349] **알러지 반응**
- [1350] ARAC에 의해 알러지 반응으로 판정된 사례 및 ARAC에 의해 IMP와 아마도 관련될 것으로 판정된 사례가 있는 환자의 수(%)를 처리군에 의해 요약할 것이다. 의심되는 알러지 사례에 대한 AE 서식에, 그리고 그의 관련 보충 서식에 연구자에 의해 보고된 모든 알러지 사례(ARAC에 의해 확인되거나 확인되지 않음)을 열거할 것이다.
- [1351] **ULN의 2배 초과와 증가된 체장 효소**
- [1352] ULN의 2배 초과와 증가된 리파제 및/또는 아밀라제에 대한 AE 서식 및 그의 관련 보충 서식에 보고된 사례가 있는 환자의 수(%)를 각 처리군에 대한 PT에 의해 요약할 것이다.
- [1353] **주요 심혈관 사례**
- [1354] CAC에 의해 양성으로 판정되고 확인된 주요 심혈관 사례를 CSR에 요약하지 않을 것이다. 심혈관 사례에 대한 AE 서식 및 관련 보충 서식에 연구자에 의해 보고된 모든 사례(CAC에 의해 확인되거나 확인되지 않음)를 판정 결과에 따라 열거할 것이다.
- [1355] **증가된 칼시토닌 값**
- [1356] 20 pg/ml 이상의 증가된 칼시토닌에 대한 AE 서식 및 그의 관련 보충 서식 상에 보고된 사례가 있는 환자의 수(%)를 각 처리군에 대한 PT에 의해 요약할 것이다.
- [1357] **ALT 증가**
- [1358] ALT 증가에 대한 AE 서식 및 그의 관련 보충 서식 상에 보고된 사례가 있는 환자의 수(%)를 각 처리군에 대한 PT에 의해 요약할 것이다.
- [1359] **10.4.5.3 검사 변수의 분석**
- [1360] 처리 중 기간 동안 임의의 평가시에 PCSA를 갖는 환자의 수 및 백분율을 각 처리군 내에서 각각의 임상 검사 시험을 위하여 요약할 것이다. 요약은 비정상적 정의에 의해 요구되는 경우에 이용가능한 기준선 값 및 이용가능한 검사 정상 범위와 함께, 처리 중 기간 동안 적어도 1회의 검사 시험이 수행되는 안전성 모집단 내의 환자를

포함할 것이다.

[1361] 기술 통계학을 사용하여 각 처리군 내의 마지막의 처리 중 값에 대하여, 방문에 의한 검사 결과 및 기준선으로부터의 변화를 요약할 것이다.

[1362] 시프트(shift) 표 및 다른 도표 방법 및 그래픽 방법을 사용하여 관심 있는 검사 시험에 대한 결과를 제시할 수 있다.

[1363] 목록은 PCSA 값 및 검사 범위 값을 벗어난 것을 나타내는 플래그(flag)와 함께 제공할 것이다.

[1364] **약물-유도된 간 손상**

[1365] 간 기능 시험, 즉, AST, ALT, 알칼리성 포스파타제 및 총 빌리루빈을 사용하여 가능한 약물 유도되는 간 독성을 평가한다. 기준선 상태에 의하여 임의의 기준선 방문 이후에, PCSA 값을 갖는 환자의 비를 각 파라미터에 대하여 처리군에 의해 나타낼 것이다. 임의의 기준선 후 방문시에 PCSA 값을 갖는 환자의 비도 또한 도표 요약이 필요한 경우에만 각 처리군에 대한 노출 기간에 의해 나타낼 것이다.

[1366] 간-관련 TEAE, ALT, AST, ALP, 총 빌리루빈 및 이용가능하다면 하기의 보충 파라미터: 컨쥬게이트된 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간/INR, 크레아틴 포스포키나제, 혈청 크레아티닌, 완전 혈구 계수, A형 간염 바이러스에 대한 면역글로불린 M(IgM) 항체, B형 간염 코어 항원에 대한 IgM 항체, C형 간염 바이러스 및 C형 간염 리보핵산에 대한 항체, 사이토메갈로바이러스에 대한 IgM 항체 및 E형 간염 바이러스에 대한 IgM 항체, 자가-항체: 항-핵, 항-데옥시리보핵산, 항-평활근, 엡스테인-바 바이러스, 헤르페스 바이러스 및 항-간/신장 마이크로솜을 갖는 처리군(예를 들어, 3 x ULN 초과 임의의 상승된 ALT가 있고, 2 x ULN 이상의 총 빌리루빈의 증가와 관련된 환자)에 의해 확인되는 가능한 하이 법칙(Hy's Law) 증례의 목록을 제공할 것이다.

[1367] **10.4.5.4 활력 징후 변수의 분석**

[1368] 처리 중 기간 동안 임의의 평가시에 PCSA가 있는 환자의 수 및 백분율을 각 처리군 내의 각각의 활력 징후 파라미터에 대하여 요약할 것이다. 요약은 처리 중 기간 동안 분석될 적어도 하나의 파라미터를 갖는 안전성 모집단 내의 환자를 포함할 것이다. PCSA 정의가 기준선 값으로부터의 변화를 포함하는 경우, 환자는 또한, 기준선 값을 요약에 포함되는 것이 필요하다.

[1369] 기술 통계학을 사용하여 각 처리군 내의 마지막의 처리 중 값에 대하여 방문에 의한 결과 및 기준선으로부터의 변화를 요약할 것이다.

[1370] 도표 및 그래픽 방법을 사용하여, 관심 있는 파라미터에 대한 결과를 제시할 수 있다.

[1371] 목록을 PCSA 값을 나타내는 플래그와 함께 제공할 것이다.

[1372] **10.4.5.5 12 리드 ECG 상태의 분석**

[1373] 시프트 표를 제공하여, 각 처리군 내에서의 기준선 상태에 따라 ECG 처리 중 상태를 제시할 것이다.

[1374] **10.4.5.6 항-약물 항체 변수의 분석**

[1375] 항체 변수의 분석을 안전성 모집단에서(즉, 항-인슐린 글라진 항체에 대하여 두 처리군 모두로부터의 환자에서; 항-릭시세나티드 항체에 대하여 오직 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 군으로부터의 환자에서) 수행할 것이다.

[1376] 항체 상태에 의한 환자의 수 및 백분율을 처리군 및 방문, 및 기준선으로부터 제30주까지의 음성으로부터 양성 상태로의 전환의 백분율에 의해 열거하고 요약할 것이다. 항-인슐린 항체에 있어서, 인간 인슐린과 교차 반응성을 갖는 환자의 수 및 백분율도 또한 항-인슐린 글라진 양성 환자에서 처리군 및 방문에 의해 요약할 것이다.

[1377] 항-인슐린 글라진 항체에 대한 항체 수준(역가 또는 농도), 및 각각의 기준선으로부터의 백분율 변화는 N, 기하 평균, 변동 계수, 중간값, 최소값 및 최대값에 의하여 기술 통계학을 사용하여 처리군 및 방문에 의해 열거하고 요약할 것이다.

[1378] **10.4.6 약동학적 변수의 분석**

[1379] 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물 군 내의 환자의 릭시세나티드 혈장 농도(총 및 활성)를 N, 기하 평균, 변동 계수, 중간값, 최소값 및 최대값에 의하여 기술 통계학을 사용하여 방문 및 시간 창에 의해, 그리고 PK 모집단 내의 항-릭시세나티드 항체 상태에 의해 열거하고 요약할 것이다.

- [1380]연구 목적을 위하여 모집단 PK 모델링을 추구할 수 있다.
- [1381]10.4.7 환자 보고 결과 변수의 분석
- [1382]TRIM-D, EQ-5D 및 IWQoL-Lite의 분석을 mITT 모집단에서 수행할 것이다.
- [1383]기준선으로부터 중점까지의 모든 계산된 PRO 점수의 변화(전체 및 상이한 설문 의 각 범위에 대한)를 일차 중점 중 하나와 유사한 MMRM 모델을 사용하여 분석할 것이다.
- [1384]절대값에 대한 및 기준선으로부터의 변화에 대한 기술 통계학(평균, 중간값, 표준 편차 및 범위)을 각각의 점수 (전체 및 각각의 설문 의 각 범위에 대한) 및 각 항목에 대하여 방문마다 처리군에 의해 제시할 것이다.
- [1385]더욱이, 각각의 EQ-5D 항목의 응답을 각 처리군에 대하여 방문에 의해 제시할 것이다. 표는 처리군에 의해, 그 리고 방문에 의해, 항목마다 수준 1(문제 없음), 수준 2(다소 문제) 및 수준 3(극심한 문제)을 보고하는 모집단 의 빈도 및 비율에 대한 정보를 포함할 것이다.
- [1386]환자-평가 및 내과의-평가 전체 처리 효율 평가 등급의 분석을 mITT 모집단에서 수행할 것이다. 환자-평가 및 내과의-평가 전체 평가 등급에 대한 기술 통계학(평균, 중간값, 표준 편차 및 범위)도 또한 연구의 마지막에 처 리군에 의해 제시할 것이다.
- [1387]10.5 중간 분석
- [1388]이러한 연구를 위하여 효능에 대한 공식 중간 분석을 계획하지 않는다. 뛰어난 효능을 위하여 연구를 조기에 종 결시키지 않을 것이다.
- [1389]독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC)는 독립적인 통계군에 의해 제공되는 누적된 안전성 데이터의 주기적인 검토를 통하여 이러한 시험으로부터 환자의 안전성을 모니터링하고 평가할 것이다. 관련 상세사항이 개별 문서 (DMC 차터 및 DMC 통계 분석 계획)에 제공된다.
- [1390]11 부록

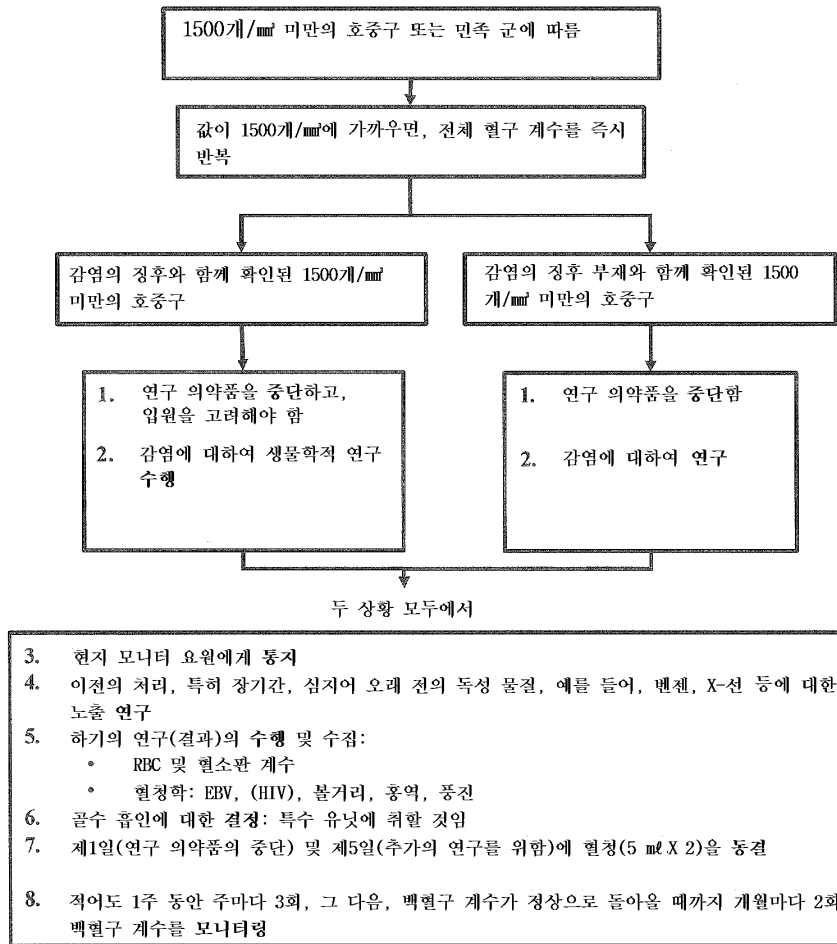
부록 A Cockcroft 및 Gault에 의한 크레아티닌-제거의 계산

계산 명칭	크레아티닌 제거	
식	단위	소수 자리
관례적: 남성: [(140-연령)X(체중(kg))]/[(72X혈청 크레아티닌(mg/dℓ))] 여성: [0.85 X(140-연령)X체중(kg)]/[72 X혈청 크레아티닌(mg/dℓ)]	ml/분	0
SI: 남성: [(140-연령)X(체중(kg))]/[(72X혈청 크레아티닌(μ mol/ℓ)X0.6786) 여성: [0.85 X(140-연령)X(체중(kg))]/[(72 X혈청 크레아티닌(μ mol/ℓ)X0.6786)	ml/초	2

[1391]

부록 B 사노피에 의한 검사 비정상의 추적에 대한 일반적 지침

호중구감소증



주의:

•상기 흐름도에 기재된 절차를 사례가 발생하는 경우에만 환자와 논의할 것임. 적용가능하다면(현지 규정에 따라), 사례가 실제로 발생하는 경우에만 (예를 들어, HIV 검사에 대한) 추가의 동의를 얻을 것임.

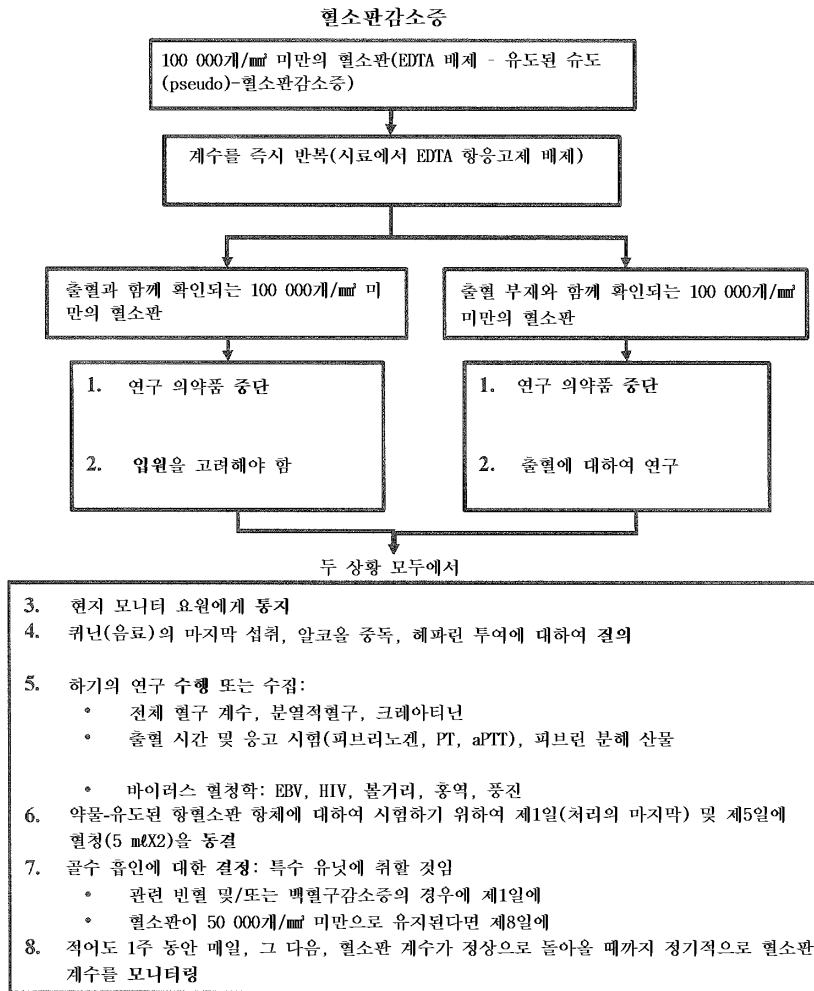
•아프리카계의 개체에 있어서, 관심있는 관련 값은 1000개/mm³ 미만임

호중구감소증을 그들이 다음인 경우에만 AE로서 기록할 것임:

- 중후성, 및/또는
- 교정 치료 또는 상담 중 어느 하나가 필요함, 및/또는
- IMP 중단 또는 투여의 변경 야기, 및/또는
- 심각성 기준의 충족[상기 경우에, 사례(SAE)를 24시간 내에 MT에 통지해야 함] 및/또는

- 특히 흥미있는 유해 사례(AESI)로 정의됨

[1392]



주의:

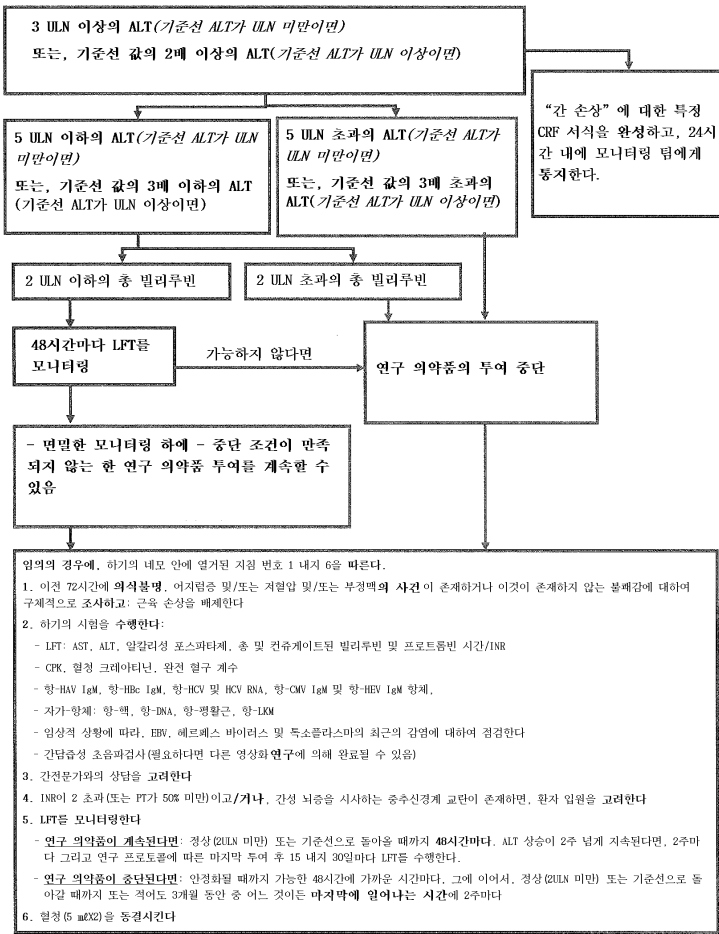
상기 흐름도에 기재된 절차를 사례가 발생하는 경우에만 환자와 논의할 것임. 적용가능하다면(현지 규정에 따라), 사례가 실제로 발생하는 경우에만 (예를 들어, HIV 검사에 대한) 추가의 동의를 얻을 것임.

혈소판 감소증을 그들이 다음인 경우에만 AE로서 기록할 것임:

- 중후성, 및/또는
- 교정 치료 또는 상담 중 어느 하나가 필요함, 및/또는
- IMP 중단 또는 투여의 변경 야기, 및/또는
- 심각성 기준의 충족[상기 경우에, 사례(SAE)를 24시간 내에 MT에 통지해야 함] 및/또는
- 특히 흥미있는 유해 사례(AESI)로 정의됨

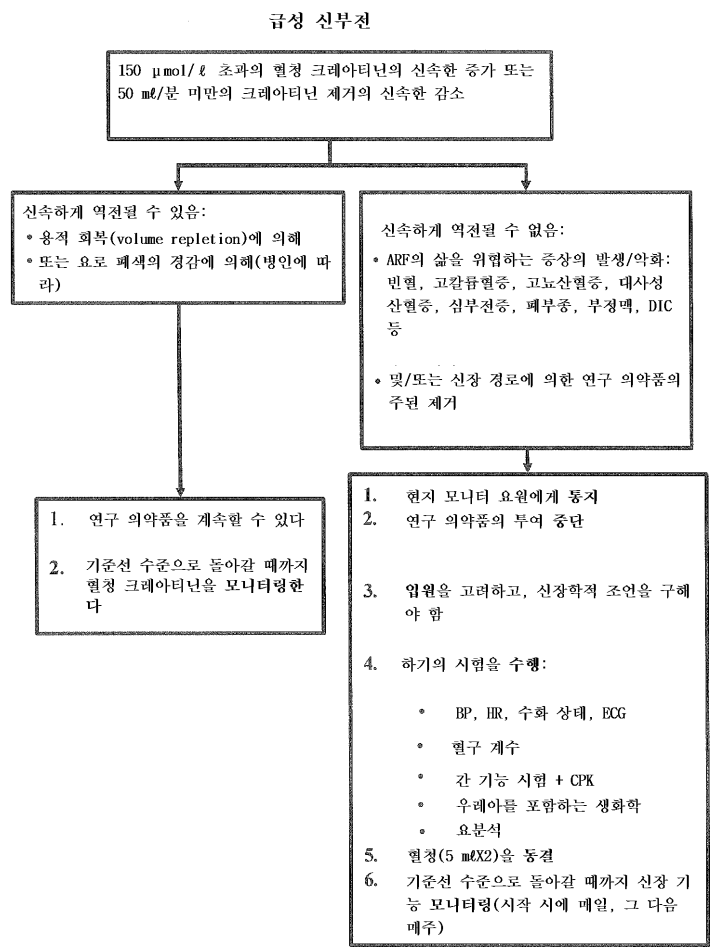
[1393]

ALT의 증가



주의: 또한, 심각성 기준이 만족되자마자, 사례를 24시간 내에 모니터링 팀에 통지해야 한다.

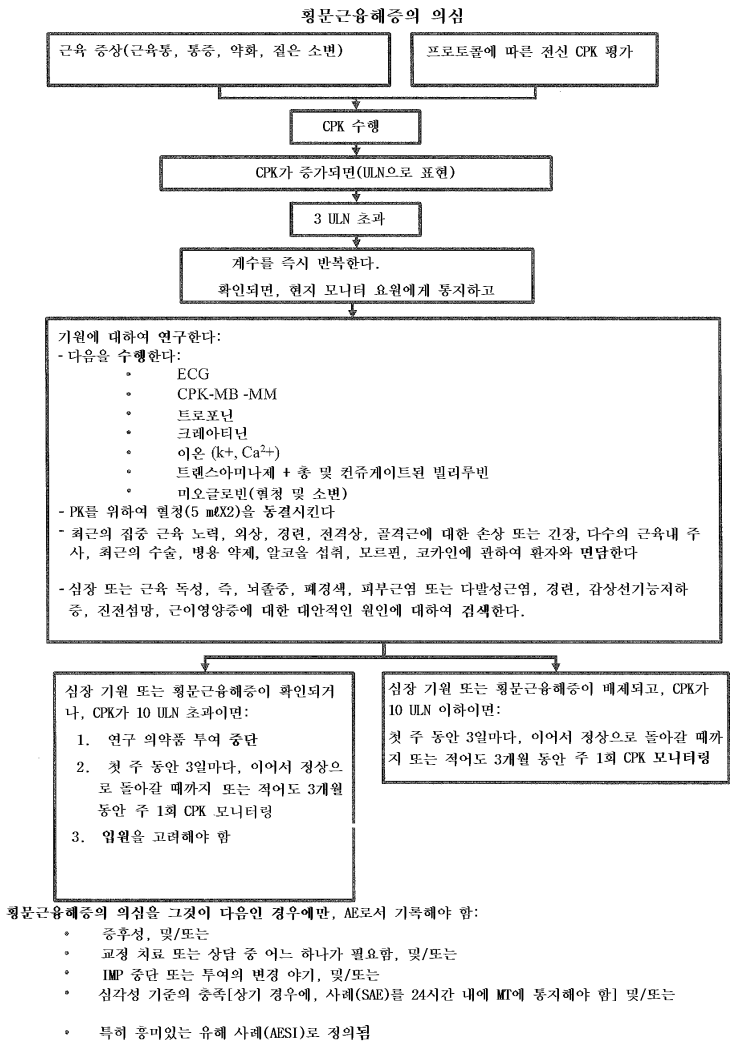
[1394]



급성 신부전을 그것이 다음인 경우에만, AE로서 기록할 것임:

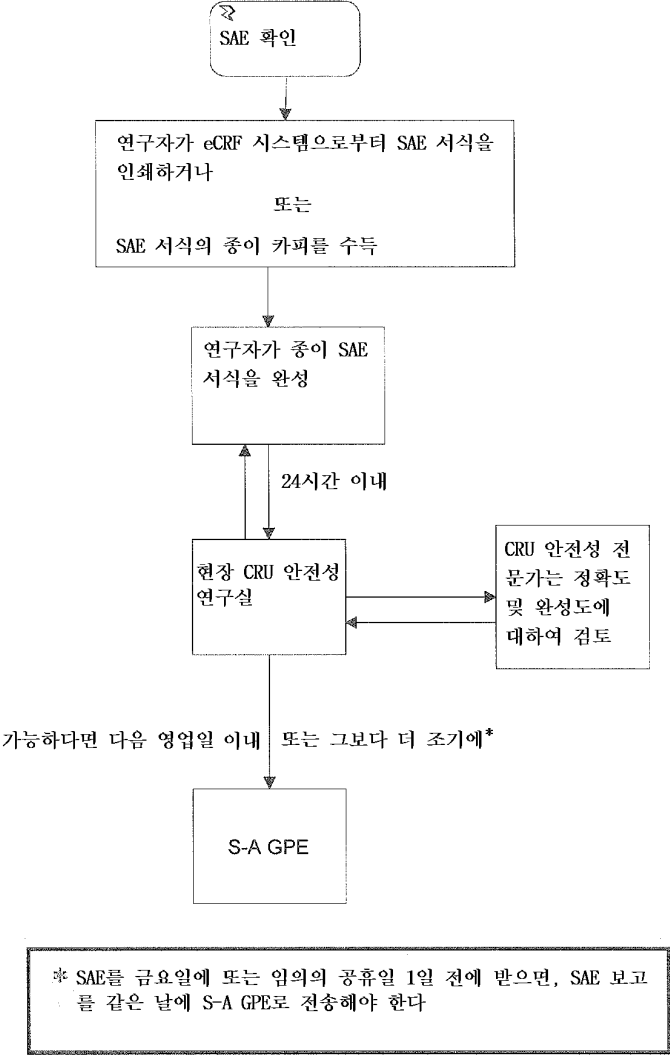
- 중후성, 및/또는
- 교정 치료 또는 상담 중 어느 하나가 필요함, 및/또는
- IMP 중단 또는 투여의 변경 야기, 및/또는
- 심각성 기준의 충족[상기 경우에, 사례(SAE)를 24시간 내에 MT에 통지해야 함] 및/또는
- 특히 흥미있는 유해 사례(AESI)로 정의됨

[1395]



[1396]

부록 C e-CRF 시스템이 실패하는 경우 과정을 보고하는 SAE 및 기타 연구자 긴급 사례에 대한 백-업 플랜



[1397]

첨부 D 당뇨병에 대한 처리-관련 영향 척도(TRIM-D)
(참조용)

페이지:	시험 식별번호:	방문:	대상제 번호:	날짜(일/월/년)
			_____	____ I ____ I _____

처리 관련 영향 척도-당뇨병(TRIM-D)

하기의 질의는 귀하가 귀하의 당뇨병을 위하여 취하는 약제에 관한 것이다. 귀하가 귀하의 당뇨병을 위하여 1종 초과 의 약제를 취하거나 다른 병증을 위하여 약제를 취한다면, 이들 질의에 답변하는 경우 귀하의 약제만을 고려해주시시오.

지난 2주에 걸쳐 당신의 약제에 대하여 당신이 어떻게 느꼈는지를 가장 근접하게 나타낸 답변에 동그라미를 그려주십시오. 각 질의에 대하여 오직 하나의 숫자만을 표시해주시시오. 이들 질의에 대한 올바른 또는 잘못된 답변이 존재하지 않음을 기억해주시시오.

1. 귀하는 다음에 대해 얼마나 만족 또는 불만족하십니까:	전혀 만족 하지 않음	거의 만족 하지 않음	다소 만족 함	매우 만 족함	극히 만 족함
a. 귀하의 약제의 용이성 및 편리함	1	2	3	4	5
2. 귀하는 다음에 대해 얼마나 편리 또는 불편하십니까:	전혀 편리 하지 않음	거의 편리 하지 않음	다소 편리 함	매우 편 리함	극히 편 리함
a. 귀하의 약제를 운반 및 귀하에게 공급	1	2	3	4	5
b. 귀하의 약제의 보관	1	2	3	4	5
c. 올바른 시간에 귀하의 약제 투여	1	2	3	4	5
d. 사용을 위한 귀하의 약제 제조	1	2	3	4	5
e. 필요한 만큼 자주 귀하의 혈당 모니터링	1	2	3	4	5
3. 귀하의 약제 투여가 다음을 얼마나 자주 방해하거나 방해하지 않습니까:	절대/거의 절대 방해 하지 않음	거의 방해 하지 않음	때때로 방해함	종종 방해 함	거의 항상/항상 방해함
a. 식사 시간 계획	1	2	3	4	5
b. 사회 활동	1	2	3	4	5

검토 복사본
허락 없이 사용 금지

[1398]

페이지:	시험 식별번호:	방문:	대상제 번호:	날짜(일/월/년)
			_____	____ I ____ I ____

4. 귀하는 다음에 대한 귀하의 약제의 능력 <i>절히 만족</i> <i>거의 만족</i> <i>다소 만족</i> <i>매우 만</i> <i>극히 만</i> 에 얼마나 만족 또는 불만족하십니까: <i>하지 않음</i> <i>하지 않음</i> <i>함</i> <i>족함</i> <i>족함</i>					
a. 귀하의 당뇨병을 조절하는 것을 보조	1	2	3	4	5
b. 귀하의 고혈당(고혈당증)을 피하는 것을 보조	1	2	3	4	5
c. 귀하의 저혈당(저혈당증)을 피하는 것을 보조	1	2	3	4	5
d. 귀하의 체중을 관리하는 것을 보조	1	2	3	4	5
e. 귀하가 피곤함 또는 에너지 결여 를 느끼지 않게 보조	1	2	3	4	5
5. 귀하의 약제로 인하여, 얼마나 자주: <i>거의/거의</i> <i>거의 그렇</i> <i>때때로</i> <i>종종</i> <i>거의 항상/</i> <i>절대 그렇지</i> <i>지 않음</i> <i>그러함</i> <i>않음</i> <i>항상</i>					
a. 귀하의 일상 활동을 제한해야 합니까	1	2	3	4	5
b. 귀하가 원하는 것보다 더 적게 성취합니까	1	2	3	4	5
c. 친구 또는 가족과 귀하의 관계 에서 갈등을 느낌니까	1	2	3	4	5
6. 귀하의 약제에 관하여 생각하여, 귀하는 얼마나 자주: <i>거의/거의</i> <i>거의 그렇</i> <i>때때로</i> <i>종종</i> <i>거의 항상/</i> <i>절대 그렇지</i> <i>지 않음</i> <i>그러함</i> <i>않음</i> <i>항상</i>					
a. 투여를 놓침니까	1	2	3	4	5
b. 귀하의 약제 투여가 지연되 거나 연기됩니까	1	2	3	4	5
c. 처방된 것과 상이한 시간에 귀 하의 약제를 투여합니까	1	2	3	4	5
d. 귀하의 약제를 투여하는 경우 당 황스러움 또는 난처함을 느낌니까...	1	2	3	4	5
e. 귀하의 마지막 용량의 약제를 투여 하는 것을 잊거나, 놓치는 것을 걱 정합니까	1	2	3	4	5

검도 복사본
허락 없이 사용 금지

페이지:	시험 식별번호:	방문:	대상제 번호:	날짜(일/월/년)
			_____	____/____/____

7. 귀하가 당뇨병 약제를 투여하는 경우, 다음을 느낍니다:	거의/거의 절대 그렇지 않음	거의 그렇 지 않음	때때로 그러함	종종	거의 항상/ 항상
a. 우울함	1	2	3	4	5
b. 약제가 귀하의 당뇨병으로부터의 합병증을 늦추거나 예방하는 것 을 돕지 못할 것이라는 걱정 ...	1	2	3	4	5
c. 신경성 또는 불안	1	2	3	4	5
d. 귀하의 혈당 조절에 관하여 걱정 ...	1	2	3	4	5
e. 건강하지 않음	1	2	3	4	5
f. 화	1	2	3	4	5
g. 자신의 약제로부터의 부작용에 관하여 걱정	1	2	3	4	5

검토 복사본
허락 없이 사용 금지

감사합니다!

첨부 E EuroQoL 5가지 측면 (EQ-5D)

(참조용)

하기의 각 그룹에서 한 네모에 체크 표시를 하여, 어떤 표현이 귀하 자신의 오늘의 건강 상태를 가장 잘 설명하는지를 나타내 주십시오.

- 운동성
- 산책에 문제가 없음☐
- 산책에 다소 문제가 있음☐
- 자리 보전 중임☐

- 자기-관리
- 자기-관리에 문제가 없음☐
- 스스로 목욕하거나 옷을 입는데 다소 문제가 있음☐
- 스스로 목욕하거나 옷을 입을 수 없음☐

- 일상 활동(예를 들어, 일, 공부, 집안일, 가족 또는 레저 활동)
- 자신의 일상 활동을 수행하는데 문제가 없음☐
- 자신의 일상 활동을 수행하는데 다소 문제가 있음☐
- 자신의 일상 활동을 수행할 수 없음☐

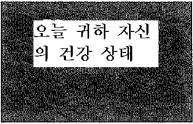
- 통증/불편
- 통증 또는 불편이 없음☐
- 중등도의 통증 또는 불편이 있음☐
- 극심한 통증 또는 불편이 있음☐

- 불안/우울
- 불안하거나 우울하지 않음☐
- 중등으로 불안하거나 우울함☐
- 극심하게 불안하거나 우울함☐

[1401]

사람들이 건강 상태가 얼마나 좋은지 나쁜지 말하는 것을 돕기 위하여, 본 발명자들은 눈금(온도계와 같은)을 그렸으며, 여기서, 귀하가 상상할 수 있는 최상의 상태가 100으로 표시되어 있고, 귀하가 상상할 수 있는 최악의 상태가 0으로 표시되어 있습니다.

본 발명자들은 귀하의 견해에서 귀하 자신의 건강이 오늘 얼마나 좋은지 나쁜지를 이러한 눈금에 나타내기를 바랍니다. 하기의 네모로부터 어느 점이든 귀하의 건강 상태가 오늘 얼마나 좋은지 나쁜지를 나타내는 눈금 상의 점까지 선을 그려서 나타내 주십시오.



상상할 수
있는 최상의
건강 상태



상상할 수
있는 최악의
건강 상태

[1402]

첨부 F 삶의 질에 대한 체중의 영향-Lite(IWQOL-Lite)
(참조용)

삶의 질에 대한 체중의 영향

지난 주에 귀하에게 최적으로 적용되는 숫자에 동그라미를 그려서 하기의 표현에 답변해주시오. 가능한 정확하게 해주세요.
올바른 또는 잘못된 답변은 존재하지 않습니다.

신체 기능		항상 참	통상 참	때때로 참	거의 참이 아님	절대 참이 아님
1.	자신의 체중 때문에, 물건을 잡는데 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
2.	자신의 체중 때문에, 구두끈을 묶는데 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
3.	자신의 체중 때문에, 의자에서 일어나는데 어려움이 있음.	5	4	3	2	1
4.	자신의 체중 때문에, 계단을 사용하는데 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
5.	자신의 체중 때문에, 자신의 옷을 입거나 벗는데 어려움이 있음.	5	4	3	2	1
6.	자신의 체중 때문에, 이동(돌아다니기)에 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
7.	자신의 체중 때문에, 자신의 다리를 꼬는데 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
8.	가벼운 활동만으로 숨이 차는 것을 느낌(예를 들어, 하나의 층계를 오르는 것).	5	4	3	2	1
9.	통증 또는 강직 관철로 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
10.	하루가 끝날 때 발목 또는 종아리 부름	5	4	3	2	1
11.	자신의 건강에 관하여 걱정함.	5	4	3	2	1
자존감		항상 참	통상 참	때때로 참	거의 참이 아님	절대 참이 아님
1.	자신의 체중 때문에, 타인의 시선을 의식함.	5	4	3	2	1
2.	자신의 체중 때문에, 자존감이 원래의 자존감 같지 않음.	5	4	3	2	1
3.	자신의 체중 때문에, 자신에 대한 확신이 없음.	5	4	3	2	1
4.	자신의 체중 때문에, 자신이 좋지 않음.	5	4	3	2	1
5.	자신의 체중 때문에, 기절당하는 것이 두려움.	5	4	3	2	1
6.	자신의 체중 때문에, 거울에서 보거나 자신을 사진에서 보는 것을 피함.	5	4	3	2	1
7.	자신의 체중 때문에, 공공 장소에서 보이는 것을 당황스러워 함.	5	4	3	2	1

저작권 2000. 듀크 대학(Duke University). 저작권소유.
모든 대응은 미국 NC 27707 터렘 노르우드가 5004, 비만 및 삶의 질 상담실 박사후 과정 Romette L. Kolotkin에게 지정; 이메일: rkolotkin@yahoo.com, 팩스 : 959-493-9925
영국을 위한 IWQOL-Lite-영문

성 생활	항상 참	통상 참	때때로 참	거의 참이 아님	절대 참이 아님
1. 자신의 체중 때문에, 성 활동을 즐기지 못함.	5	4	3	2	1
2. 자신의 체중 때문에, 성욕이 없거나 거의 없음.	5	4	3	2	1
3. 자신의 체중 때문에, 성기능에 어려움이 있음.	5	4	3	2	1
4. 자신의 체중 때문에, 가능한 경우 언제나 성적 만족을 피함.	5	4	3	2	1

사회적 고충	항상 참	통상 참	때때로 참	거의 참이 아님	절대 참이 아님
1. 자신의 체중 때문에, 조롱, 놀림 또는 원치 않는 주목을 경험함.	5	4	3	2	1
2. 자신의 체중 때문에, 공공 장소에서 좌식(예를 들어, 극장, 영화관, 음식점, 자동차 또는 비행기)에 맞는 자에 대하여 걱정함.	5	4	3	2	1
3. 자신의 체중 때문에, 동료 또는 회전문의 통과에 맞는 자에 대하여 걱정함.	5	4	3	2	1
4. 자신의 체중 때문에, 자신의 체중을 견디기에 충분히 강한 의자를 찾는 것에 대해 걱정함.	5	4	3	2	1
5. 자신의 체중 때문에, 타인의 차별을 경험함.	5	4	3	2	1
일(주의: 보수를 받는 직장에 다니지 않는 분들은 귀하의 일상 활동에 관하여 답변하시기 바랍니다.)	항상 참	통상 참	때때로 참	거의 참이 아님	절대 참이 아님
1. 자신의 체중 때문에, 자신의 일을 행하거나 자신의 책무를 수행하는데 곤란을 겪음.	5	4	3	2	1
2. 자신의 체중 때문에, 자신이 할 수 있는 것보다 생산성이 더 낮음.	5	4	3	2	1
3. 자신의 체중 때문에, 직장에서 적절한 임금 인상, 승진 또는 포상을 받지 못함.	5	4	3	2	1
4. 자신의 체중 때문에, 취업 면접을 보기 두려움.	5	4	3	2	1

[1404]

[1405]

실시예 2

[1406]

제2형 진성당뇨병(T2DM) 환자에 있어서의 메트포르민 외에 단독의 인슐린 글라진 및 단독의 렉시세나티드에 대하여 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는, 무작위, 30주, 활성약물-대조, 공개 라벨, 3개 군, 평행군, 다기관 연구

[1407]

1 약어

[1408]

AE: 유해 사례

[1409]

ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[1410]

ANCOVA: 공분산 분석

[1411]

ARAC: 알리지 반응 평가 위원회

[1412]

BMI: 체질량 지수

[1413]

CI: 신뢰 구간

[1414]

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

[1415]

FPG: 공복 혈장 포도당

[1416]

IMP: 연구 의약품

[1417]

LS: 최소 제곱

[1418]

mITT: 변경된 치료 의도

[1419]

PPG: 식후 혈장 포도당

[1420]

PT: 우선 용어

[1421]

SAE: 심각한 유해 사례

[1422]

SMPG: 자가 모니터링 혈장 포도당

- [1423]SOC: 기관계별 분류
- [1424]T2DM: 제2형 진성당뇨병
- [1425]TEAE: 치료 후 발생 유해 사례
- [1426]2개요

연구 제목: 제2형 진성당뇨병(T2DM) 환자에 있어서의 메트포르민 외에 단독의 인슐린 글라진 및 단독의 렉시세나티드에 대하여 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는, 무작위, 30주, 활성약물-대조, 공개 라벨, 3개 군, 병행군, 다기관 연구
연구 기관(들): 다기관(23개 국가의 240개 기관)
간행물(참고 문헌): NA

[1427]

개발 단계: 제3상 목적: 일자 목적: 기준선으로부터 제30주까지의 글리코헤모글로빈 A1c(HbA1c) 변화에 있어서, 렉시세나티드에 대한 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 우수성을 입증하기 위한 것임. 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c 변화에 있어서, 인슐린 글라진에 대한 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 비열등성을 입증하기 위한 것임. 이자 목적: 다음에 대하여 30주에 걸쳐 단독의 인슐린 글라진 및 렉시세나티드에 비한 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 효과를 평가하기 위한 것임: - HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율; - 표준식 시험 동안의 포도당 변동폭 및 식후 2시간 혈장 포도당(PPG)에 의해 평가시 식사 관련 혈당 조절; - 체중; - 공복 혈장 포도당(PPG) - 7점 자가 모니터링 혈장 포도당 프로파일 - 체중 증가 및/또는 문서화된 중추성 지혈당증 없이 HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율; - 인슐린 글라진 용량(조합물 및 인슐린 글라진 군에서). 각 처리군에서 안전성 및 내약성을 평가하기 위한.
방법: 이것은 공개 라벨, 2:2:1 무작위, 활성약물-대조, 3개 군, 30주 처리 기간, 병행 군 다국적 및 다기관 연구였다. 무작위화를 제 4 방문시의 HbA1c의 값(8% 미만, 8% 이상) 및 스크리닝시의 제2 경구 항-당뇨병(OAD) 이용(예, 아니오)에 의해 계층화하였다. 연구는 3개의 기간을 포함하였다: (1) 최대 6주 스크리닝기(최대 2주 선별기 및 4주 도입기를 포함하며, 설포닐우레아(SU), 글리나이드, 나트륨 포도당 공동-수송체 2(SGLT-2) 억제제 또는 DPP-4 억제제를 이전에 취하였다면 중단하고, 메트포르민 처리를 1일 적어도 2000 mg의 용량 또는 최대 허용 용량(1500 mg/일 이상)까지 최적화시킴); (2) 30주 공개 라벨 무작위화 처리 기간; 및 (3) 처리 후 3일 안전성 추적 기간.
환자 수: 계획: 1125 무작위화: 1170 처리: 1169 평가: 효능: 1167 안전성: 1169
전단 및 포함 기준: <u>포함 기준:</u> 선별 방문 전 적어도 1년 동안 진단된 제2 당뇨병(T2DM)을 가지며, 제1 방문 전 적어도 3개월 동안 단독의 메트포르민 또는 메트포르민과 SU, 글리나이드, SGLT-2 억제제 또는 DPP-4 억제제일 수 있는 제2 경구 항당뇨병 치료제로 처리되고, 이러한 처리로 적당하게 조절되지 않는 환자. <u>스크리닝시의 주요 배제 기준:</u> 단독의 메트포르민으로 이전에 처리된 환자에 있어서 7.5% 미만 또는 10.0% 초과와 HbA1c; 메트포르민 및 제2 경구 항-당뇨병 치료제로 이전에 처리된 환자에 있어서 7.0% 미만 또는 9.0% 초과와 HbA1c; 20 kg/m² 이하 또는 40 kg/m² 초과와 체질량 지수(BMI).

[1428]

연구 처리 연구 의약품(들)(IMP): 시험된 약물: 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물; 조절 약물: 인슐린 글라진(란투스®) 및 렉시세나티드 제형: <u>인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물</u> 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물(이하 고정비 조합물로 지칭)은 사전-충전된 일회용 솔로스타® 펜-주사기에 멸균 수용액으로서 공급되었다. 상이한 고정비를 갖는 2가지 펜(A 및 B)은 10 내지 60 U/일의 범위에 걸쳐 인슐린 글라진 적정을 가능하게 하면서, 렉시세나티드 용량을 20 µg/일의 최대값으로 제한하기 위하여 이용가능하다: • 펜 A는 2:1의 비(1 µg의 렉시세나티드당 2 유닛의 인슐린 글라진)로 100 U/ml 인슐린 글라진 및 50 µg/ml 렉시세나티드를 함유하였다. 용량은 1 유닛 단계로 10 내지 40 유닛으로 설정되어, 10 U/5 µg 내지 40 U/20 µg의 1일 용량의 조합물의 투여를 가능하게 할 수 있다. • 펜 B는 3:1의 비로 100 U/ml 인슐린 글라진 및 33 µg/ml 렉시세나티드를 함유하였다. 용량은 1 유닛 단계로 30 내지 60 유닛으로 설정되어, 30 U/10 µg 내지 60 U/20 µg의 1일 용량의 조합물의 투여를 가능하게 할 수 있다. 1일 최대 용량은 60 유닛(60 유닛의 인슐린 글라진 및 20 µg의 렉시세나티드)이었다. <u>인슐린 글라진</u> 인슐린 글라진은 사전-충전된 일회용 란투스® 솔로스타® 펜-주사기(100 U/ml)에 멸균 수용액으로서 공급되었다. 용량은 1 유닛 단계로 1 내지 80 유닛으로 설정될 수 있다. 그러나, 이러한 연구에서, 허용되는 최대 인슐린 글라진 1일 용량은 60 U이었다. <u>릭시세나티드</u> 릭시세나티드는 일회용 사전-충전 펜(릭시세나티드 펜)으로 공급되었다: • 10 µg의 개시 용량: 3 ml의 멸균 수용액과 150 µg의 활성 성분(50 µg/ml)을 함유하는 일회용 펜-주사기 장치, • 20 µg의 유지 용량: 3 ml의 멸균 수용액과 300 µg의 활성 성분(100 µg/ml)을 함유하는 일회용 펜-주사기 장치 투여 경로(들): 모든 IMP에 있어서 피하 주사. 고정비 조합물을 사전-충전된 일회용 솔로스타® 펜-주사기를 사용하여 자가-투여하였다. 인슐린 글라진을 사전-충전된 일회용 란투스® 솔로스타® 펜-주사기를 사용하여 자가-투여하였다. 렉시세나티드를 사전-충전된 일회용 펜(릭시세나티드 펜)을 사용하여 자가-투여하였다.	투여 섭생법: <u>고정비 조합물</u> 고정비 조합물을 아침에朝食 전 1시간(0 내지 60분)에 매일 1회 자가-투여하였다. 처리를 펜 A를 사용하여 10 U의 인슐린 글라진/5 µg의 렉시세나티드의 1일 용량으로 개시하였다. <u>인슐린 글라진</u> 인슐린 글라진을 매일 대략 같은 시간에 하루 중 임의의 시간에 1일 1회 자가-투여하였다. 제1주의 처리 동안 인슐린 글라진의 개시 1일 용량은 10 U였다. <i>용량 조정(고정비 조합물 및 인슐린 글라진)</i> 고정비 조합물 및 인슐린 글라진에 대하여 동일한 용량 조정 알고리즘을 권고하였으며, 인슐린에 대한 환자의 필요에 기초하였다. 제1주 후에, 용량을 주 1회 적정하여, 저혈당증 없이 80 내지 100 mg/dL(4.4 내지 5.6 mmol/L)의 목표 공복 자가 모니터링 혈장 포도당(SMPG)에 도달하고 이를 유지하였다. 조합물 군에서, 펜 A는 10 내지 40 유닛/일의 총 1일 용량을 위해 사용될 것이며, 펜 B는 41 내지 60 유닛/일의 총 1일 용량을 위해 사용될 것이다. <u>릭시세나티드</u> 릭시세나티드를朝食 또는夕食 전 1시간(0 내지 60분)에 1일 1회 자가-투여하였다. 릭시세나티드를 2주 동안 10 µg의 1일 1회 주사로 시작한 다음, 제2주부터 처리 기간의 마지막까지 1일 1회 20 µg의 유지 용량으로 계속하였다.
---	--

[1429]

비연구 의약품(들)(NIMP): 백그라운드 치료: 메트포르민 제형: 메트포르민 정제 투여 경로(들): 그의 현지 승인 라벨에 따라 경구로 투여. 메트포르민은 의무적인 백그라운드 요법이었다. 메트포르민 이외의 이전의 경구 항당뇨병 치료를 원하는 경우, 이를 제2 방문으로부터 중단하였다. 모든 3개의 처리군의 환자는 연구 동안 메트포르민을 계속하였다. 1일 메트포르민 용량을 도입기 동안 최대 500 mg 증분식으로 적어도 2000 mg의 최종 1일 용량까지 또는 1500 mg/일 이상이어야 하는 최대 허용 용량까지 주마다 증가시켜 무작위화를 가능하게 하였다. 무작위화(처리 기간 동안) 후에, 이러한 처리와 관련된 특정 안전성 문제가 존재하지 않는 한, 이러한 용량을 연구의 마지막까지 유지하였다. 구제 요법: 임상적인 측정 및 중앙 검사실 경고를 설정하여, 혈당 파라미터가 구제 요법을 위하여 사전 정의된 역치 값 아래로 유지되게 보장하였다. 값이 이들 역치를 초과하고, 설명을 찾지 못하거나 적절한 조치가 실패하거나, 혈당 파라미터를 역치 값 미만으로 감소시키기 위하여 60 U 초과의 용량이 필요하다면, 구제 요법을 IMP 및 메트포르민(위한다면)과 함께 도입할 것이다. 새로 개시되는 항-당뇨병 약제 또는 백그라운드 메트포르민 용량의 기준선으로부터의 증가를 구제 요법으로 고려하였다.
처리 기간: 최대 30주 관찰 기간: 최대 37주(최대 6주 스크리닝 기간 + 30주 무작위 처리 기간 + 처리 후 3일 안전성 추적 기간)
평가 기준: 효능: 일차 효능 종결: 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화 주요 이차 효능 종결: 제30주에 7% 미만 또는 6.5% 이하의 HbA1c를 갖는 환자의 백분율, 표준식 동안 측정되는 2시간-포도당 변동폭 및 식후 2시간 혈장 포도당(PPG)의 기준선으로부터 제30주까지의 변화, 공복 혈장 포도당(FPG), 체중 및 평균 7점 SMPG. 제30주에 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율; 제30주에 체중 증가가 없고, 처리 기간 동안 중후성 저혈당증이 문서화되지 않고, 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율; 제30주의 일일된 글라진 용량.
안전성: · 중후성 저혈당증 - 문서화된: 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 혈장 포도당 농도가 있는 전형적인 저혈당증의 증상. - 가능성 있음: 혈장 포도당을 측정하지 않지만, 아마도 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 혈장 포도당 농도에 의해 야기될 저혈당증의 증상 - 심각함: 탄수화물, 글루카곤 또는 기타 소생 조치를 적극적으로 시행하기 위하여 타인의 보조를 필요로 하는 사례 · 처리 후 발생 유해 사례(TEAE): 심각한 TEAE, 사망을 야기하는 TEAE, 처리 중단을 야기하는 TEAE, 특히 흥미있는 유해 사례(즉, 알려진 아미노트랜스퍼라제[ALT] 증가, 임신, IMP/NIMP의 중후성 과다투여], 주요 심혈관 사례, 잠재적인 알러지 반응, 해당 사례(2xULN 초과)의 증가된 아밀라제/리파제 확인, 해당염, 해당 산생물), 20 pg/mL(5.9 pmol/L) 이상의 증가된 칼시토닌이 확인된 사례, 췌관 관련 사례 · 안전성 검사 데이터(혈액학, 임상 화학, 리파제/아밀라제 및 칼시토닌)

[1430]

통계적 방법:

효능 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수집되는 효능 평가를 사용하는 변경된 치료 의도(mITT) 모집단에 기초하였다. mITT 모집단은 임의의 일차 또는 이차 효능 변수의 기준선 평가 및 적어도 하나의 기준선 후 평가 둘 모두를 갖는 모든 무작위화 환자로 이루어졌다.

일차 효능 종점을 반복 측정 혼합 효과 모델(MMRM)을 사용하여 분석하였다. MMRM 모델은 처리군, 무작위화 계층, 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과 인자로, 그리고 방문에 의한 기준선 HbA1c 상호작용을 공변량으로서 포함하였다. 각 처리군에 대한 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 조정된 평균 변화, 및 군 간의 차이 및 조정된 평균에 대한 95% 신뢰 구간(CI)을 이러한 모델의 프레임워크에서 추정할 것이다.

유사한 MMRM 방법 또는 ANCOVA를 연속형 이차 효능 종점에 적용하고, 무작위화 계층에 의해 계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 방법을 범주형 효능 종점에 적용하였다.

제1종 오류를 제어하기 위하여, 스텝-다운 시험 절차를 적용하였다. 일단 단독의 렉시세나티드에 대한 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 통계적 우수성 및 단독의 인슐린 글라진에 대한 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물의 비열등성의 공동-일차 가설이 둘 모두 일차 효능 종점에 대하여 채택되면, 하기의 순서에 따라 시험을 수행하였다: 인슐린 글라진에 비해 2시간 포도당 변동폭 및 제중, 렉시세나티드에 비해 FPG 및 7점 SMPG의 1일 평균, 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율에 있어서 인슐린 글라진에 비해 우수성 시험, HbA1c, 7점 SMPG의 1일 평균, 체중 증가 없이, 그리고 문서화된 중후성 저혈당증 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율, 인슐린 글라진 용량 및 FPG. 시험이 5% 수준에서 통계적으로 유의적이지 않은 경우, 이후의 시험을 수행하지 않았다.

요약:

모집단 특징: 총 1170명의 환자를 3개의 처리군 중 하나로 무작위화시켰다(인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물 군에서 469명, 인슐린 글라진 군에서 467명 및 렉시세나티드 군에서 234명).

1명의 무작위화된 환자를 연구 처리에 노출시키지 않았으며(환자의 요청), 3명의 무작위화된 환자를 기준선 후 효능 데이터의 결여로 인하여 mITT 모집단에 포함시키지 않았다. 인구학 및 기준선 특징은 일반적으로 3개의 처리군에 걸쳐 유사하였다. 연령 중간값은 59.0세였으며, 당뇨병 기간 평균은 9년이고, 평균 BMI는 32 kg/m²이었다. 연구 모집단은 주로 코카시아인이었으며(90.1%), 모집단의 49.4%는 여성 환자였다(표 3).

효능 결과:

일차 효능 종점:

기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c 변화에 대한 인슐린 글라진에 비해 고정비 조합물의 비열등성 및 우수성, 및 렉시세나티드에 대한 고정비 조합물의 통계적 우수성이 입증됨에 따라, 연구의 일차 목적이 만족되었다.

HbA1c에서의 기준선으로부터 제30주까지의 최소 제곱(LS) 평균 변화는 고정비 조합물 군에 대하여 -1.63%, 인슐린 글라진 군에 대하여 -1.34%, 및 렉시세나티드 군에 대하여 -0.85%였으며, 제30주에 각각 6.5%, 6.8% 및 7.3%의 평균 HbA1c 수준에 도달한다.

렉시세나티드에 비해 고정비 조합물의 통계적 우수성이 공동-일차 종점(렉시세나티드에 대하여 LS 평균 차 = -0.78%; 95% CI = [-0.898% 내지 -0.665%], P<0.0001)에 대하여 입증되었다.

조합물 군과 인슐린 글라진 군 간의 LS 평균 차는 -0.29%, 95% CI = [-0.384% 내지 -0.194%]였다. 사전-특정된 일차 분석에 기초하여, LS 평균 차의 양측 95% CI의 상한이 0.3%의 사전정의된 비열등성 한계 미만이었음에 따라, 인슐린 글라진 군에 비해 조합물 군의 비열등성이 입증되었다. 인슐린 글라진에 비해 조합물의 통계적 우수성을 또한 스텝-다운 시험 절차에 기초하여 이러한 공동-일차 종점에 대하여 결정하였다(인슐린 글라진 군에 대한 LS 평균차 = -0.29%; p-값<0.0001).

이차 효능 종점:

고정비 조합물로 처리된 유의미하게 더 많은 환자가 인슐린 글라진 또는 렉시세나티드를 받는 환자에 비하여 7% 미만의 HbA1c에 도달하였다: 각각 73.7%, 59.4% 및 33%. 인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI)는 렉시세나티드에 대하여 14.31%(8.37% 내지 20.25%) 및 40.61%(33.63% 내지 47.59%)였다. 또한, 6.5% 이하의 HbA1c에 도달하는 환자의 비는 인슐린 글라진 군(39.5%) 및 렉시세나티드 군(19.3%)에서보다 조합물 군(55.8%)에서 유의적으로 더 높았다. 인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI)는 렉시세나티드에 대하여 16.35%(10.13% 내지 22.58%) 및 36.38%(29.81% 내지 42.95%)였다.

[1431]

조합물로의 처리는 2시간 포도당 변동폭에 대한 결과에 의해 나타난 바와 같이 인슐린 글라진에 비하여, 표준 액상 조식 동안 식후 혈당 조절을 유의적으로 향상시켰다(LS 평균 변화는 각각 -2.31 및 -0.18 mmol/ℓ였으며; 인슐린 글라진에 비한 LS 평균 차 [95% CI] = -2.13 mmol/ℓ [-2.498 mmol/ℓ 내지 -1.770 mmol/ℓ], $p<0.0001$). 2시간 PPG 평가에 있어서, LS 평균 변화는 각각 -5.68 및 -3.31 mmol/ℓ였으며; 인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차 [95% CI]는 -2.38 mmol/ℓ [-2.794 mmol/ℓ 내지 -1.963 mmol/ℓ]였다. 렉시세나티드 군에 대한 상응하는 결과는 2시간 포도당 변동폭의 LS 평균 변화에 대하여 -3.23 mmol/ℓ였으며, 2시간 PPG의 LS 평균 변화에 대하여 -4.58 mmol/ℓ이었으며; 조합물과 렉시세나티드 간의 LS 평균 차 [95% CI]는 각각 0.91 mmol/ℓ [0.448 mmol/ℓ 내지 1.377 mmol/ℓ] 및 -1.10 mmol/ℓ [-1.627 mmol/ℓ 내지 -0.573 mmol/ℓ]였다. 체중은 고정비 조합물 및 렉시세나티드 군에서 감소되었으며, 인슐린 글라진 군에서 증가되었고, 각 군에 대한 기준선으로부터 제30주까지의 LS 평균 체중 변화는 각각 -0.29, -2.30 및 +1.10 kg이었다. 고정비 조합물 군과 인슐린 글라진 군 사이에 기준선으로부터 제30주까지의 통계적으로 유의적인 체중 변화의 차이가 관찰되었다(LS 평균 차 = -1.40 kg; 95% CI: [-1.891 내지 -0.910]; $p<0.0001$). 기준선으로부터 제30주까지의 PPG의 LS 평균 감소는 고정비 조합물(-3.46 mmol/ℓ) 및 인슐린 글라진 군(-3.27 mmol/ℓ)에서 유사하였으며, 그는 렉시세나티드 군에서 더 낮았다(-1.50 mmol/ℓ). 인슐린 글라진에 대한 고정비 조합물군의 LS 평균 차는 -0.19 mmol/ℓ (95% CI: [-0.420 내지 0.038], $p=0.1017$)였으며, 그것은 렉시세나티드에 대하여 유의적으로 더 컸다 (LS 평균 차 -1.96 mmol/ℓ, 95% CI: [-2.246 내지 -1.682], $p<0.0001$). 고정비 조합물로 처리된 환자는 각각 인슐린 글라진으로 처리된 환자 및 렉시세나티드로 처리된 환자에 비하여 평균 7점 SMPG 프로파일의 통계적으로 유의미한 더 큰 감소를 가졌다(인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차 = -0.69 mmol/ℓ, 95% CI: [-0.892 내지 -0.495], $p<0.0001$; 렉시세나티드에 대한 LS 평균 차 = -1.40 mmol/ℓ, 95% CI: [-1.645 내지 -1.158], $p<0.0001$). 7점 SMPG 프로파일의 그래프 표현은 모든 처리군에서의 기준선에 비하여 제30주에 모든 시점에서 평균 혈당 포도당의 현저한 감소를 보였다. 30주의 처리 후에, 7점 SMPG 프로파일은 모든 시점의 평균 값이 각각 인슐린 글라진 군(유사한 조직 전 값 제외) 및 렉시세나티드 군에 비하여 고정비 조합물 군에서 더 낮은 것을 보여주었다(도 4). 각각 인슐린 글라진 군(25.1%) 및 렉시세나티드 군(27.9%)에 비하여 고정비 조합물 군(43.2%)에서 더 높은 비의 환자가 제30주에 체중 증가 없이 7.0% 미만의 HbA1c의 복합 중점에 도달하였으며(인슐린 글라진에 대한 비 차이 = 18.08%, 95% CI = [12.15% 내지 24.01%], $p<0.0001$; 렉시세나티드에 대한 비 차이 = 15.22%, 95% CI = [8.05% 내지 22.39%]), 조합물 군 내 인슐린 글라진 사이의 차이는 통계적으로 유의적이었다. 더 많은 환자가 제30주에 체중 증가 없이, 각각 인슐린 글라진 군(18.9%) 및 렉시세나티드 군(26.2%)에 비하여 조합물 군(31.8%)에서 연구 동안 문자로 입증된(70 mg/dℓ [3.9 mmol/ℓ] 이하의 혈장 포도당 농도) 중후성 저혈당 없이(인슐린 글라진에 대한 비 차이 = 12.98%, 95% CI = [7.50% 내지 18.45%], $p<0.0001$; 렉시세나티드에 대한 비 차이 = 5.61%, 95% CI = [-1.33% 내지 12.55%]), 7.0% 미만의 HbA1c의 3중 복합 중점에 도달하였으며, 조합물 군 내 인슐린 글라진 간의 차이는 통계적으로 유의적이었다. 제30주에, 평균 인슐린 글라진 1일 용량은 고정비 조합물 군 및 인슐린 글라진 군에서 유사하였다(고정비 조합물: 39.77 U, 인슐린 글라진: 40.46 U; LS 평균 차 = -0.69 U; 95% CI = [-2.632% 내지 1.252%]; $p = 0.4857$)(도 8). 고정비 조합물 군에서 17명(3.6%)의 환자, 인슐린 글라진의 군에서 16명(3.4%)의 환자 및 렉시세나티드 군에서 29명(12.4%)의 환자가 구제 요법을 받았다. 안전성 결과: 고정 용량 조합물은 30주 처리 중 기간 동안 내약성이 우수하였으며; 조합물 군의 안전성 프로파일은 그의 성분의 안전성 프로파일을 반영하였다. 조합물 군에서 총 267명(56.9%)의 환자, 인슐린 글라진 군에서 227명(48.6%)의 환자 및 렉시세나티드 군에서 157명(67.4%)의 환자가 처리 후 발생 유해 사례를 보고하였다. 고정비 조합물 및 인슐린 글라진 및 렉시세나티드 군에서 가장 빈번하게 발생하는 유해 사례(AE)(5% 이상의 PT)는 구역(9.6%, 3.6% 및 24%), 설사(9.0%, 4.3% 및 9.0%) 및 상기도 감염(7.0%, 4.9% 및 5.2%)이었다. 위장 유해 사례의 전체 발생률은 각각 조합물, 인슐린 글라진 및 렉시세나티드 군에서 21.7%, 12.6% 및 36.9%였다. 종합하여, 조합물 군에서 45명(9.6%)의 환자는 구역을 경험하였으며, 이는 인슐린 글라진 군에서의 17명(3.6%) 및 렉시세나티드 군에서의 56명(24%)과 비교된다. 종합적으로, 6명의 환자는 사망을 야기하는 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다: 고정비 조합물 군으로부터 2명(PT: 대사성 폐암; 율혈성 심부전), 인슐린 글라진 군으로부터 3명(PT: 급성 심근 경색 및 급성 폐 부종; 구강의 편평 세포 암종) 및 렉시세나티드 군으로부터 1명(PT: 사망)(표 21).
--

[1432]

심각한 TEAE가 각 치료군에서 유사한 비의 환자에 의해 보고되었다: 조합물 군에서 18명(3.8%)의 환자, 인슐린 글라진 군에서 19명(4.1%) 및 렉시세나티드 군에서 9명(3.9%)(표 22).

조합물(2.6%) 또는 인슐린 글라진(1.9%) 군에 비하여, 렉시세나티드 군(9.0%)에서 더 많은 수의 환자가 TEAE로 인하여 치료를 중단하였다. 이들 중단의 대부분은 조합물(0.9%) 및 인슐린 글라진(0.2%) 군에 비하여 렉시세나티드 군(5.2%)에서 위장 유해 사례에 의해 야기되었다(표 23).

치료 중 기간 동안의 주사 부위 반응은 3개의 치료군에 걸쳐 유사하게 낮은 백분율의 환자에 의해 보고되었다(고정비 조합물: (2.6%), 인슐린 글라진: (1.7%) 및 렉시세나티드: (3.0%))(표 24). 어느 것도 심각한 것으로 고려되지 않았다. 렉시세나티드 군에서 1명의 환자가 치료 중단을 야기하는 주사 부위 홍반을 가졌다.

알러지 반응 평가 위원회(ARAC)에 의해 IMP와 관련된 가능성이 있는 알러지 반응으로 판정된 유해 사례가 고정비 조합물 군에서 3명(0.6%)(PT: 두드러기)의 환자, 렉시세나티드 군에서 2명(0.9%)의 환자(PT: 아나필락시스 반응 및 두드러기)에서 보고되었으며, 인슐린 글라진 군에서는 아무도 없었다. 3명(0.6%)의 환자는 혈관부종을 보고하였으며, 모두 고정비 조합물 군이고, ARAC에 의해 IMP와 관련되지 않은 알러지 반응으로 판정되었다(표 25).

해장 안전성 평가 위원회(PSAC)에 의해 양성으로 판정된 해장염의 사례가 존재하지 않았다(표 26).

고정비 조합물 군에서 2명(0.4%)의 환자, 인슐린 글라진 군에서 7명(1.5%)의 환자 및 렉시세나티드 군에서 2명의 환자(0.9%)가 치료 중 기간 동안 CAC에 의해 주요 심혈관 사례로 판정된 TEAE를 경험하였다(표 27).

1건의 해장염의 증례가 인슐린 글라진 군에서 보고되었다. 전립선 암종이 임의의 치료군에서 보고되지 않았다. 인슐린 글라진 군에서 1명의 환자가 갈색뇨증이 증가된(20 pg/ml 이상) TEAE를 보고한 데 비하여, 고정비 조합물 군 또는 렉시세나티드 군에서는 없었다(표 28).

IMP의 중후성 과다부여가 치료 중 기간 동안 임의의 치료군에서 보고되지 않았다.

인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물 군에서 1명의 환자, 인슐린 글라진 군에서 2명의 환자 및 렉시세나티드 군에서 1명의 환자가 치료 중 기간 동안 ALT 증가의 AE를 경험하였다(표 29). 사례 중 어느 것도 하이 범위에 대한 경의를 만족시키지 않았다.

총 44명(고정비 조합물: 25명(5.3%), 인슐린 글라진: 10명(2.1%) 및 렉시세나티드: 9명(3.9%))이 치료 중 기간 동안 췌관염 사례 설문에서 54건의 췌-관련 사례를 보고하였다. 어느 것도 임상 사례(즉, 중후성 저혈당증 사례, 고혈당 유해 사례 또는 기타 유해 사례)와 관련있지 않았다(표 30).

고정비 조합물로 치료된 환자의 27.3%, 인슐린 글라진으로 치료된 환자의 25.5% 및 렉시세나티드로 치료된 환자의 6.4%가 특정 저혈당증 페이지 상의 프로토콜 정의에 따라 409, 338 및 46건의 중후성 저혈당증의 사례를 보고하였다(표 31). 환자-년수 당 중후성 사례의 수는 고정비 조합물 군에서 1.55, 인슐린 글라진 군에서 1.29 및 렉시세나티드 군에서 0.37이었다. 문서화된 (70 mg/dL 이하) 중후성 저혈당증을 고려하는 경우, 발병률은 조합물 군에서 25.6%, 인슐린 글라진 군에서 23.6% 및 렉시세나티드 군에서 6.4%였으며, 각각 상응하는 환자-년수 당 사례 비는 1.44, 1.22 및 0.34였다.

오직 1건의 중증 중후성 저혈당증의 사례가 연구 동안 보고되었으며, 인슐린 글라진 군에서 발생하였다.

예비 결론:

결론적으로, 인슐린 글라진에 비해 기준선으로부터 제3주까지의 HbA1c 변화에 대한 고정비 조합물의 비열등성 및 우수성, 및 렉시세나티드에 비해 고정비 조합물의 통계적 우수성이 입증되었음에 따라, 연구의 일차 목적이 만족되었다. 제2 OAD와 함께 또는 이 없이 메트포르민으로 잘 관리되지 않는 환자에 대하여 메트포르민에 추가되는 고정비 조합물은 인슐린 글라진에 비하여 HbA1c를 유의적으로 개선시켰으며, 2시간 포도당 변동폭 및 2시간 PTG, 평균 7점 SMPG 및 체중을 감소시켰다. 또한, 조합물은 렉시세나티드에 비하여 HbA1c, PTG 및 평균 7점 SMPG를 유의적으로 개선시켰다.

요약하면, 고정비 조합물은 내약성이 우수하였다. 구역은 조합물 군에서 가장 빈번하게 보고되는 유해 사례였지만, 렉시세나티드 군에서보다 덜 빈번하게 보고되었다. 중후성 저혈당증의 발병률은 예상되는 바와 같이, 조합물 및 인슐린 글라진 군에서 유사하였으며, 렉시세나티드 군에서 더 낮았다. 조합물군의 안전성 프로파일은 그의 성분 구성원의 것을 반영한다.

따라서, OAD에서 잘 관리되지 않는 환자에서 단독의 각각의 성분으로 시작하는 것에 비하여 고정비 조합물로 시작하는 이전은 인슐린 글라진에 비해 HbA1c 및 체중에 대하여, 그리고 렉시세나티드에 비해 HbA1c, PTG 위장 내약성(기술 분석)에 대하여 입증된 이점에 기초하여 입증된다.

[1433]

[1434]

[1435]

[1436]

[1437]

[1438]

[1439]

3 결과

3.1 연구 환자

3.1.1 환자 책임

스크리닝된 2457명의 환자 중에, 1170명을 23개의 국가(호주, 벨기에, 캐나다, 칠레, 체코 공화국, 덴마크, 에스토니아, 프랑스, 독일, 헝가리, 이탈리아, 라트비아, 리투아니아, 멕시코, 폴란드, 로마니아, 러시아 연방, 남아프리카, 스페인, 스웨덴, 우크라이나, 영국 및 미국) 중에 분포된 240개의 기관에서 3개의 치료군 중 하나(조합물 군 내에 469명, 인슐린 글라진 군 내에 467명 및 렉시세나티드 군 내에 234명)에 무작위화시켰다. 스크리닝 실패에 대한 주요 이유는 프로토콜 정의된 범위를 벗어난 스크리닝 방문시의 HbA1c 값이었다(2457명의 스크리닝된 환자 중 653명[26.6%]).

총 1169명의 무작위화 환자를 공개 라벨 치료에 노출시키고, 1167명의 환자를 효능 분석을 위하여 mITT 모집단에 포함시켰다(표 1). 1명의 환자를 무작위시켰지만, 환자 요청에 의해 치료하지 않았다. 3명의 무작위화 환자(각 치료군에서 1명)를 그들이 임의의 기준선 후 효능 데이터를 갖지 않았기 때문에, mITT 모집단에 포함시키지 않았다.

표 1-분석 모집단

	고정비 조합물	인슐린 글라진	렉시세나티드	총계
무작위화 모집단	469 (100%)	467 (100%)	234 (100%)	1170 (100%)
효능 모집단				
변경된 치료 의도(mITT)	468 (99.8%)	466 (99.8%)	233 (99.6%)	1167 (99.7%)
안전성 모집단	469	467	233	1169

주의: 안전성 모집단 환자를 실제 받는 치료에 따라(처리되는 바와 같이) 표로 작성한다.

효능 모집단에 있어서, 환자를 그들의 무작위화 치료에 따라 표로 작성한다.

하나의 군에 무작위화되고, 다른 연구 치료를 취하는 환자는 존재하지 않는다.

[1440] 연구 설계는 도 8에 기재되어 있다.

[1441] 3.1.2 연구 배치

표 2 - 환자 배치 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)
무작위화 및 처리	469 (100%)	467 (100%)	233 (99.6%)
공개 라벨 연구 처리 기간을 완료함	440 (93.8%)	440 (94.2%)	205 (87.6%)
공개 라벨 연구 처리 기간을 완료하지 않음	29 (6.2%)	27 (5.8%)	28 (12.0%)

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)
처리 중단에 대한 대상체의 결정	25 (5.3%)	17 (3.6%)	18 (7.7%)
연구 처리 중단에 대한 이유			
유해 사례	12 (2.6%)	9 (1.9%)	21 (9.0%)
효능의 결여	1 (0.2%)	0	3 (1.3%)
프로토콜에 대한 불량한 준응도	8 (1.7%)	9 (1.9%)	4 (1.7%)
추적 실패	0	0	0
기타 이유	8 (1.7%)	9 (1.9%)	0
마지막 연구 연락시의 상태			
생존	467 (99.6%)	462 (98.9%)	233 (99.6%)
사망	2 (0.4%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)
추적 실패	0	1 (0.2%)	0

주의: 분모로서 무작위화된 환자의 수를 사용하여 백분율을 계산한다.

[1443]

[1444] 3.1.3 인구학 및 기준선 특징

표 3 - 스크리닝 또는 기준선시의 인구학 및 환자 특징 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)	총계 (N=1170)
연령(세)				
수	469	467	234	1170
평균(SD)	58.2 (9.5)	58.3 (9.4)	58.7 (8.7)	58.4 (9.3)
중간값	59.0	59.0	59.0	59.0
최소값:최대값	18 : 79	25 : 82	31 : 80	18 : 82
연령군(세)[n(%)]				
수	469	467	234	1170
50 미만	86 (18.3%)	82 (17.6%)	28 (12.0%)	196 (16.8%)
50 이상 내지 65 미만	250 (53.3%)	271 (58.0%)	147 (62.8%)	668 (57.1%)
65 이상 내지 75 미만	121 (25.8%)	97 (20.8%)	53 (22.6%)	271 (23.2%)
75 이상	12 (2.6%)	17 (3.6%)	6 (2.6%)	35 (3.0%)
성별[n(%)]				
수	469	467	234	1170
남성	222 (47.3%)	237 (50.7%)	133 (56.8%)	592 (50.6%)
여성	247 (52.7%)	230 (49.3%)	101 (43.2%)	578 (49.4%)

[1445]

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)	총계 (N=1170)
인종[n(%)]				
수	469	467	234	1170
코카시안	417 (88.9%)	421 (90.1%)	216 (92.3%)	1054 (90.1%)
흑인	33 (7.0%)	33 (7.1%)	12 (5.1%)	78 (6.7%)
아시아인/동양인	8 (1.7%)	7 (1.5%)	3 (1.3%)	18 (1.5%)
기타	11 (2.3%)	6 (1.3%)	3 (1.3%)	20 (1.7%)
민족[n(%)]				
수	469	467	234	1170
히스패닉계	85 (18.1%)	87 (18.6%)	51 (21.8%)	223 (19.1%)
비히스패닉계	384 (81.9%)	380 (81.4%)	183 (78.2%)	947 (80.9%)
제1 방문(제-6주)시의 HbA1c(%)				
수	469	467	233	1169
평균(SD)	8.17 (0.70)	8.20 (0.68)	8.28 (0.70)	8.20 (0.69)
중간값	8.10	8.10	8.20	8.10
최소값:최대값	6.8 : 10.4	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	6.8 : 10.4
제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(%)				
수	469	467	234	1170
평균(SD)	8.11 (0.67)	8.13 (0.65)	8.16 (0.69)	8.13 (0.67)
중간값	8.10	8.00	8.10	8.10
최소값:최대값	7.0 : 9.8	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0
제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(%) 의 무작위화 계층[n(%)]				
수	469	467	234	1170
8 미만	207 (44.1%)	207 (44.3%)	103 (44.0%)	517 (44.2%)
8 이상	262 (55.9%)	260 (55.7%)	131 (56.0%)	653 (55.8%)
스크리닝 시의 제2 OAD 이용의 무작위화 계층[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	291 (62.0%)	288 (61.7%)	146 (62.4%)	725 (62.0%)
아니오	178 (38.0%)	179 (38.3%)	88 (37.6%)	445 (38.0%)
기준선 BMI(kg/m ²)				
수	469	467	234	1170
평균(SD)	31.64 (4.40)	31.66 (4.51)	31.99 (4.39)	31.72 (4.44)
중간값	31.40	31.45	32.09	31.53
최소값:최대값	18.9 : 40.1	21.0 : 41.5	20.2 : 40.3	18.9 : 41.5

[1446]

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)	총계 (N=1170)
기준선 BMI 범주(kg/m ²) [n(%)]				
수	469	467	234	1170
30 미만	174 (37.1%)	179 (38.3%)	75 (32.1%)	428 (36.6%)
30 이상	295 (62.9%)	288 (61.7%)	159 (67.9%)	742 (63.4%)

BMI = 체질량지수, OAD = 경구 항-당뇨병 약물

[1447]

표 4 - 스크리닝 또는 기준선 시의 질환 특징 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)	총계 (N=1170)
당뇨병 기간(년)				
수	469	467	234	1170
평균(SD)	8.89 (5.51)	8.66 (5.59)	8.89 (6.26)	8.80 (5.69)
중간값	8.14	7.60	7.65	7.69
최소값:최대값	1.0 : 34.2	1.0 : 39.7	1.0 : 44.5	1.0 : 44.5
제2형 당뇨병의 발병시의 연령(세)				
수	469	467	234	1170
평균(SD)	49.3 (9.8)	49.6 (8.8)	49.7 (9.1)	49.5 (9.3)
중간값	50.0	50.0	50.0	50.0
최소값:최대값	14 : 75	17 : 76	22 : 74	14 : 76
임신성 당뇨병 이력 [n(%)]				
수(여성)	247	230	101	578
예(여성)	20 (8.1%)	12 (5.2%)	6 (5.9%)	38 (6.6%)
아니오(여성)	227 (91.9%)	218 (94.8%)	95 (94.1%)	540 (93.4%)
메트포르민 처리 기간(년)				
수	466	466	232	1164
평균(SD)	6.42 (4.85)	6.46 (4.70)	6.12 (4.45)	6.38 (4.71)
중간값	5.25	5.45	5.45	5.37
최소값:최대값	0.3 : 34.2	0.3 : 26.4	0.2 : 24.7	0.2 : 34.2

[1448]

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나터드 (N=234)	총계 (N=1170)
기준선에서의 메트포르민의 1일 용량(mg)				
수	469	467	234	1170
평균(SD)	2246.1 (456.8)	2244.7 (444.7)	2267.3 (427.4)	2249.8 (445.9)
중간값	2000.0	2000.0	2000.0	2000.0
최소값:최대값	1000 : 3000	1000 : 3000	1000 : 3000	1000 : 3000
기준선에서의 메트포르민의 범주 형 1일 용량(mg) [n(%)]				
수	469	467	234	1170
1500 미만	3 (0.6%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)	8 (0.7%)
1500 이상 내지 2500 미만	283 (60.3%)	285 (61.0%)	139 (59.4%)	707 (60.4%)
2500 이상 내지 3000 미만	98 (20.9%)	98 (21.0%)	55 (23.5%)	251 (21.5%)
3000 이상	85 (18.1%)	80 (17.1%)	39 (16.7%)	204 (17.4%)
분류에 의한 스크리닝시의 제2 OAD 이용[n(%)]				
수(예)	274 (58.4%)	270 (57.8%)	133 (56.8%)	677 (57.9%)
실포넨우레아	259 (55.2%)	249 (53.3%)	123 (52.6%)	631 (53.9%)
글리나이드	3 (0.6%)	10 (2.1%)	5 (2.1%)	18 (1.5%)
SGLT-2 억제제	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	4 (0.3%)
DPP-4 억제제	12 (2.6%)	11 (2.4%)	5 (2.1%)	28 (2.4%)
제2 OAD 처리 기간(년)				
수	274	269	133	676
평균(SD)	3.98 (4.07)	4.61 (4.67)	3.94 (3.54)	4.22 (4.23)
중간값	2.59	3.26	2.49	2.82
최소값:최대값	0.3 : 21.3	0.3 : 25.4	0.3 : 16.0	0.3 : 25.4
이전의 GLP-1 수용체 효능제의 이용[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	15 (3.2%)	21 (4.5%)	10 (4.3%)	46 (3.9%)
아니오	454 (96.8%)	446 (95.5%)	224 (95.7%)	1124 (96.1%)
이전의 인슐린의 이용[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	11 (2.3%)	14 (3.0%)	4 (1.7%)	29 (2.5%)
아니오	458 (97.7%)	453 (97.0%)	230 (98.3%)	1141 (97.5%)

[1449]

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=234)	총계 (N=1170)
당뇨병성 망막병증[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	44 (9.4%)	27 (5.8%)	26 (11.1%)	97 (8.3%)
광응고술 수행: 예	4 (0.9%)	2 (0.4%)	0	6 (0.5%)
광응고술 수행: 아니오	39 (8.3%)	25 (5.4%)	23 (9.8%)	87 (7.4%)
광응고술 수행: 미공지	1 (0.2%)	0	3 (1.3%)	4 (0.3%)
당뇨병성 망막병증으로 인하여 유리체 절제술 수행: 예	0	0	0	0
당뇨병성 망막병증으로 인 하여 유리체 절제술 수행: 아니오	42 (9.0%)	27 (5.8%)	22 (9.4%)	91 (7.8%)
당뇨병성 망막병증으로 인하여 유리체 절제술 수행: 미공지	2 (0.4%)	0	4 (1.7%)	6 (0.5%)
아니오	416 (88.7%)	429 (91.9%)	199 (85.0%)	1044 (89.2%)
미공지	9 (1.9%)	11 (2.4%)	9 (3.8%)	29 (2.5%)
당뇨병성 감각 또는 운동 신경병 증[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	111 (23.7%)	98 (21.0%)	51 (21.8%)	260 (22.2%)
아니오	347 (74.0%)	360 (77.1%)	180 (76.9%)	887 (75.8%)
미공지	11 (2.3%)	9 (1.9%)	3 (1.3%)	23 (2.0%)
당뇨병성 자율 신경병증[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	5 (1.1%)	5 (1.1%)	3 (1.3%)	13 (1.1%)
아니오	450 (95.9%)	453 (97.0%)	224 (95.7%)	1127 (96.3%)
미공지	14 (3.0%)	9 (1.9%)	7 (3.0%)	30 (2.6%)

[1450]

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	리시세나티드 (N=234)	총계 (N=1170)
당뇨병성 신장병증[n(%)]				
수	469	467	234	1170
예	33 (7.0%)	13 (2.8%)	8 (3.4%)	54 (4.6%)
신장 기능 손상(MDRD에 의해 60 mL/분 미만으로 추정되는 GFR)	2 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (0.3%)
미세알부민뇨(크레아티닌 mg당 30 내지 299 mcg)	23 (4.9%)	8 (1.7%)	7 (3.0%)	38 (3.2%)
명백한 단백뇨(크레아티닌 mg당 300 mcg 이상)	7 (1.5%)	5 (1.1%)	0	12 (1.0%)
아니오	424 (90.4%)	445 (95.3%)	218 (93.2%)	1087 (92.9%)
미공치	12 (2.6%)	9 (1.9%)	8 (3.4%)	29 (2.5%)
기준선 요알부민/크레아티닌 비(μg/mg) [n(%)]				
수	466	466	234	1166
30 미만(정상)	365 (78.3%)	380 (81.5%)	187 (79.9%)	932 (79.9%)
30 이상 내지 300 미만(미세알부민뇨)	89 (19.1%)	74 (15.9%)	41 (17.5%)	204 (17.5%)
300 이상(과다알부민뇨)	12 (2.6%)	12 (2.6%)	6 (2.6%)	30 (2.6%)
스크리닝시의 크레아티닌 제거(mL /분)				
수	465	464	232	1161
평균(SD)	116.02 (34.99)	115.10 (36.25)	116.50 (33.12)	115.75 (35.12)
중간값	109.93	107.86	114.02	110.42
최소값:최대값	51.8 : 263.9	49.3 : 255.0	46.6 : 239.0	46.6 : 263.9
스크리닝시의 크레아티닌 제거 범주(mL /분) [n(%)]				
수	465	464	232	1161
15 미만(말기 신장 질환)	0	0	0	0
15 이상 내지 30 미만(GFR의 심각한 감소)	0	0	0	0
30 이상 내지 60 미만(GFR의 중등의 감소)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	3 (1.3%)	10 (0.9%)
60 이상 내지 90 미만(GFR의 약한 감소)	117 (25.2%)	128 (27.6%)	44 (19.0%)	289 (24.9%)
90 이상(정상)	344 (74.0%)	333 (71.8%)	185 (79.7%)	862 (74.2%)

OAD = 경구 형-당뇨병 약물, SGLT-2 = 나트륨 포도당 공동-수송체 2, DPP-4 = 디펩티딜-펩티다제 4, GLP-1 = 글루카곤 유사 펩티드-1, GFR = 사구체 여과율.

크레아티닌 제거 값은 Cockcroft 및 Gault 식을 사용하여 도출한다.

알부민/크레아티닌 비는 mg/g과 동등한 μg/mg으로 제시되어 있으며, 표준 국제 단위 mg/mmol로의 전환 계수는 0.1130이다.

[1451]

[1452]

3.1.4 연구 의약품의 투여량 및 기간

표 5 - IMP에 대한 노출 - 안전성 모집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	렉시세나티드 (N=233)
누적 처리 노출 기간(환자 년수)	261.5	261.2	124.6
연구 처리 기간(일)			
수	468	467	232
평균(SD)	204.1 (33.9)	204.3 (32.5)	196.1 (48.2)
중간값	211.0	211.0	211.0
최소값:최대값	2 : 252	1 : 249	6 : 224
범주에 의한 연구 처리 기간[n(%)]			
충전 기간	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
1일 내지 14일	3 (0.6%)	4 (0.9%)	4 (1.7%)
15일 내지 28일	3 (0.6%)	5 (1.1%)	3 (1.3%)
29일 내지 56일	6 (1.3%)	2 (0.4%)	7 (3.0%)
57일 내지 84일	3 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (1.3%)
85일 내지 126일	6 (1.3%)	5 (1.1%)	4 (1.7%)
127일 내지 168일	6 (1.3%)	4 (0.9%)	2 (0.9%)
169일 내지 210일	113 (24.1%)	200 (42.8%)	66 (28.3%)
210일 초과	328 (69.9%)	245 (52.5%)	143 (61.4%)

[1453]

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	렉시세나티드 (N=233)
범주에 의한 누적 연구 처리 기간[n(%)]			
충전 기간	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
1일 이상	468 (99.8%)	467 (100%)	232 (99.6%)
15일 이상	465 (99.1%)	463 (99.1%)	228 (97.9%)
29일 이상	462 (98.5%)	458 (98.1%)	225 (96.6%)
57일 이상	456 (97.2%)	456 (97.6%)	218 (93.6%)
85일 이상	453 (96.6%)	454 (97.2%)	215 (92.3%)
127일 이상	447 (95.3%)	449 (96.1%)	211 (90.6%)
169일 이상	441 (94.0%)	445 (95.3%)	209 (89.7%)
211일 이상	328 (69.9%)	245 (52.5%)	143 (61.4%)

IMP:연구 의약품

노출 기간 = (마지막 공개 라벨 IMP 주사일 - 처음의 공개 라벨 IMP 주사일) + 1.

주의: 환자는 그들이 무작위화시에 실제로 받는 처리군에 있는 것으로 고려된다.

[1454]

표 6 - 공개 라벨 처리의 마지막의 최종 인슐린 용량에 의한 환자의 수(%) - 안전성 모집단

최종 인슐린 용량	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)
20 U 미만	59 (12.6%)	43 (9.2%)
20 U 이상 내지 30 U 미만	76 (16.2%)	96 (20.6%)
30 U 이상 내지 40 U 이하	126 (26.9%)	117 (25.1%)
40 U 초과 내지 60 U 이하	208 (44.3%)	209 (44.8%)
60 U 초과	0	2 (0.4%)
=60 U	73 (15.6%)	94 (20.1%)

[1455]

최종 인슐린 용량	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)
20 U 미만	59 (12.6%)	43 (9.2%)
펜 A ^a		
20 U 미만	59 (12.6%)	
20 U 이상 내지 30 U 미만	75 (16.0%)	
30 U 이상 내지 40 U 이하	104 (22.2%)	
40 U 초과 내지 60 U 이하	2 (0.4%)	
60 U 초과	0	
펜 B ^b		
20 U 미만	0	
20 U 이상 내지 30 U 미만	0	
30 U 이상 내지 40 U 이하	21 (4.5%)	
40 U 초과 내지 60 U 이하	206 (43.9%)	
60 U 초과	0	

^a 10 내지 40 U(10 U/5 μ g 내지 40 U/20 μ g)의 1일 용량을 투여하려는 의도의 인슐린 글라진/럭시세나티드에 대한 2 U/1 μ g 고정비

^b 41 내지 60 U(약 41 U/14 μ g 내지 60 U/20 μ g)의 1일 용량을 투여하려는 의도의 인슐린 글라진/럭시세나티드에 대한 3 U/1 μ g 고정비

주의: 백분율을 안전성 환자의 수를 분모로 사용하여 계산한다.

표 7 - 공개 라벨 처리의 마지막의 최종 럭시세나티드 용량에 의한 고정비 조합물 환자의 수(%) - 안전성 모집단

최종 럭시세나티드 용량	고정비 조합물 (N=469)
10 μ g 미만	59 (12.6%)
10 μ g 이상 내지 15 μ g 미만	131 (27.9%)
15 μ g 이상 내지 20 μ g 이하	275 (58.6%)
20 μ g 초과	2 (0.4%)
펜 A ^a	
10 μ g 미만	59 (12.6%)
10 μ g 이상 내지 15 μ g 미만	75 (16.0%)
15 μ g 이상 내지 20 μ g 이하	104 (22.2%)
20 μ g 초과	2 (0.4%)
펜 B ^b	
10 μ g 이상 내지 15 μ g 미만	56 (11.9%)

최종 럭시세나티드 용량	고정비 조합물 (N=469)
10 μ g 미만	59 (12.6%)
15 μ g 이상 내지 20 μ g 이하	171 (36.5%)

^a 10 내지 40 U(10 U/5 μ g 내지 40 U/20 μ g)의 1일 용량을 투여하려는 의도의 인슐린 글라진/럭시세나티드에 대한 2 U/1 μ g 고정비

^b 41 내지 60 U(약 41 U/14 μ g 내지 60 U/20 μ g)의 1일 용량을 투여하려는 의도의 인슐린 글라진/럭시세나티드에 대한 3 U/1 μ g 고정비

주의: 백분율을 안전성 환자의 수를 분모로 사용하여 계산한다.

표 8 - 공개 라벨 처리의 마지막의 최종 럭시세나티드 용량에 의한 환자의 수(%) - 안전성 모집단

최종 럭시세나티드 용량	럭시세나티드 (N=233)
10 μ g	26 (11.2%)
20 μ g	207 (88.8%)

주의: 백분율을 안전성 환자의 수를 분모로 사용하여 계산한다.

3.2 효능

[1461]

3.2.1 일차 효능 중점

표 9 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 평균 변화(%) - mITT 모집단
(도 1 및 도 2)

HbA1c(%)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선			
수	467	464	233
평균(SD)	8.08 (0.71)	8.08 (0.69)	8.13 (0.72)
중간값	8.00	8.00	8.00
최소값:최대값	4.5 : 10.2	5.9 : 10.4	6.7 : 10.3
제30주			
수	443	446	221
평균(SD)	6.50 (0.75)	6.81 (0.76)	7.31 (0.87)
중간값	6.30	6.70	7.20
최소값:최대값	4.9 : 9.6	4.6 : 10.7	5.2 : 11.0
기준선으로부터 제30주까지의 변화			
수	467	464	233
LS 평균(SE) ^a	-1.63 (0.038)	-1.34 (0.039)	-0.85 (0.052)

[1462]

HbA1c(%)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.29 (0.048)	-	-
95% CI	(-0.384 내지 -0.194)	-	-
p-값	<0.0001	-	-
릭시세나티드에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.78 (0.059)	-	-
95% CI	(-0.898 내지 -0.665)	-	-
p-값	<0.0001	-	-

^a처리군(고정비 조합물, 단독의 인슐린 글라진 및 단독의 릭시세나티드), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 방문(제8주, 제12주, 제24주 및 제30주), 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 HbA1c 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

[1463]

[1464]

3.2.2 기타 주요 효능 중점

표 10 - 제30주에 6.5% 이하 또는 7.0% 미만의 HbA1c 값을 갖는 환자의 수(%) - mITT 모집단

HbA1c (%)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
수	468	466	233
6.5% 이하	261 (55.8%)	184 (39.5%)	45 (19.3%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	16.35% (10.13% 내지 22.58%)	-	-
릭시세나티드에 대한 비 차이(95% CI) ^a	36.38% (29.81% 내지 42.95%)	-	-
7% 미만	345 (73.7%)	277 (59.4%)	77 (33.0%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	14.31% (8.37% 내지 20.25%)	-	-
릭시세나티드에 대한 비 차이(95% CI) ^a	40.61% (33.63% 내지 47.59%)	-	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제4 방문(제-1주)시의 HbA1c[8.0 미만, 8.0% 이상]의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용[예, 아니오]의 무작위화 계층)으로부터의 처리군(고정비 조합물, 인슐린 글라진, 릭시세나티드) 간의 비 차이의 가중 평균.

비 차이 = 6.5% 이하 또는 7% 미만의 HbA1c 값을 달성하는 환자의 비의 차이.

IMP 중단 또는 구제 요법의 중단 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 모든 측정치를 사용하였다. 평가가 제30주에 전혀 이용가능하지 않다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

[1465]

표 11 - ANCOVA를 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안의 2시간 혈장 포도당 변동폭 (mmol/ℓ)의 평균 변화 - mITT 모집단

2시간 혈장 포도당 변동폭 (mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선			
수	428	425	192
평균(SD)	5.31 (2.86)	5.02 (2.96)	5.07 (2.54)
중간값	5.20	4.90	5.00
최소값:최대값	-4.3 : 14.2	-4.7 : 14.5	-3.2 : 12.2
제30주 (LOCF)			
수	428	425	192
평균(SD)	2.81 (2.84)	4.80 (2.90)	1.70 (3.23)
중간값	2.80	4.70	1.05
최소값:최대값	-4.3 : 12.3	-5.5 : 14.4	-5.0 : 10.2
기준선으로부터 제30주 (LOCF)까지의 변화			
수	428	425	192
평균(SD)	-2.49 (3.37)	-0.22 (2.86)	-3.37 (3.41)
중간값	-2.40	-0.10	-3.45
최소값:최대값	-12.2 : 10.1	-13.1 : 7.9	-12.4 : 4.8
LS 평균(SE) ^a	-2.31 (0.154)	-0.18 (0.157)	-3.23 (0.216)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-2.13 (0.185)	-	-
95% CI	(-2.498 내지 -1.770)	-	-
p-값	<0.0001	-	-
릭시세나티드에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	0.91 (0.237)	-	-
95% CI	(0.448 내지 1.377)	-	-

LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법

^a처리군(고정비 조합물, 인슐린 글라진 및 릭시세나티드), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 기준선 2시간 혈장 포도당 변동폭 값을 공변량으로서 갖는 공분산 분석(ANCOVA) 모델.

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수집되는 모든 측정치를 포함하였다.

릭시세나티드 군에서 아침에 IMP를 주사한 환자, 및 기준선 및 제30주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진 군 내의 모든 환자를 포함시켰다.

[1466]

표 12 - ANCOVA를 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안의 식후 2시간 혈장 포도당 (mmol/ℓ)의 평균 변화 - mITT 모집단

식후 2시간 혈장 포도당(mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선			
수	430	430	196
평균(SD)	15.19 (3.63)	14.61 (3.64)	14.72 (3.32)
중간값	15.20	14.50	14.70
최소값:최대값	3.1 : 24.6	4.4 : 26.6	4.9 : 24.1
제30주 (LOCF)			
수	430	430	196
평균(SD)	9.15 (3.20)	11.35 (3.12)	9.99 (3.91)
중간값	8.90	11.20	9.45
최소값:최대값	2.8 : 24.0	3.3 : 19.9	4.0 : 25.8
기준선으로부터 제30주(LOCF)까지의 변화			
수	430	430	196
평균(SD)	-6.04 (4.27)	-3.26 (3.54)	-4.73 (4.11)
중간값	-6.00	-3.35	-5.05
최소값:최대값	-18.1 : 6.7	-17.2 : 6.3	-13.8 : 8.4
LS 평균(SE) ^a	-5.68 (0.176)	-3.31 (0.178)	-4.58 (0.245)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-2.38 (0.212)	-	-
95% CI	(-2.794 내지 -1.963)	-	-
릭시세나티드에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-1.10 (0.269)	-	-
95% CI	(-1.627 내지 -0.573)	-	-

LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법.

^a처리군(고정비 조합물, 인슐린 글라진 및 릭시세나티드), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 기준선 식후 2시간 혈장 포도당 값을 공변량으로서 갖는 공분산 분석(ANCOVA) 모델.

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수집되는 측정치를 포함하였다.

릭시세나티드 군에서 아침에 IMP를 주사한 환자, 및 기준선 및 제30주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 고정비 조합물 또는 인슐린 글라진 군 내의 모든 환자를 포함시켰다.

[1467]

표 13 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 체중(kg)의 평균 변화 - mITT 모집단 (도 3)

체중(kg)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
--------	--------------------	--------------------	-------------------

[1468]

체중 (kg)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선			
수	467	465	233
평균(SD)	89.44 (17.16)	89.75 (16.34)	90.79 (16.25)
중간값	88.90	88.50	91.00
최소값:최대값	46.7 : 147.0	47.4 : 137.3	54.3 : 144.0
제30주			
수	448	446	222
평균(SD)	89.16 (17.34)	90.68 (16.03)	88.57 (16.20)
중간값	88.00	89.00	88.90
최소값:최대값	45.2 : 145.5	51.2 : 143.6	53.5 : 152.3
기준선으로부터 제30주까지의 변화			
수	467	465	233
LS 평균(SE) ^a	-0.29 (0.182)	1.11 (0.183)	-2.30 (0.256)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-1.40 (0.250)	-	-
95% CI	(-1.891 내지 -0.910)	-	-
p-값	<0.0001	-	-
릭시세나티드에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	2.01 (0.307)	-	-
95% CI	(1.404 내지 2.609)	-	-

^a처리군(고정비 조합물, 단독의 인슐린 글라진, 단독의 릭시세나티드), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 체중 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수집되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

표 14 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 공복 혈장 포도당(mmol/L)의 평균 변화 - mITT 모집단(도 4 및 도 5)

공복 혈장 포도당(mmol/L)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선			
수	465	465	232
평균(SD)	9.88 (2.34)	9.75 (2.33)	9.79 (2.16)
중간값	9.70	9.30	9.70
최소값:최대값	4.3 : 17.8	4.7 : 21.5	5.5 : 19.4

공복 혈장 포도당(mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
제30주			
수	436	438	216
평균(SD)	6.32 (1.47)	6.53 (1.76)	8.27 (2.24)
중간값	6.00	6.20	8.00
최소값:최대값	3.1 : 14.3	3.3 : 15.9	3.2 : 24.4
기준선으로부터 제30주까지의 변화			
수	465	465	232
LS 평균(SE) ^a	-3.46 (0.090)	-3.27 (0.091)	-1.50 (0.124)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.19 (0.117)	-	-
95% CI	(-0.420 내지 0.038)	-	-
p-값	0.1017	-	-
릭시세나티드에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-1.96 (0.144)	-	-
95% CI	(-2.246 내지 -1.682)	-	-
p-값	<0.0001	-	-

^a처리군(고정비 조합물, 단독의 인슐린 글라진, 단독의 릭시세나티드), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 공복 혈장 포도당 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

[1471]

표 15 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 평균 7점 SMPG(mmol/ℓ)의 평균 변화 - mITT 모집단(도 6)

평균 7점 SMPG(mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선			
수	421	411	204
평균(SD)	10.47 (2.15)	10.31 (2.15)	10.41 (2.01)
중간값	10.03	10.07	10.33
최소값:최대값	5.2 : 16.8	5.8 : 18.3	6.0 : 17.2
제30주			
수	382	368	184
평균(SD)	7.09 (1.25)	7.75 (1.49)	8.54 (1.79)
중간값	6.90	7.49	8.42
최소값:최대값	4.9 : 13.6	5.0 : 15.5	5.4 : 18.1

[1472]

평균 7점 SMPG(mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
기준선으로부터 제30주까지의 변화			
수	421	411	204
LS 평균(SE) ^a	-3.35 (0.081)	-2.66 (0.084)	-1.95 (0.111)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.69 (0.101)	-	-
95% CI	(-0.892 내지 -0.495)	-	-
p-값	<0.0001	-	-
릭시세나티드에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-1.40 (0.124)	-	-
95% CI	(-1.645 내지 -1.158)	-	-
p-값	<0.0001	-	-

SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당.

^a처리군(고정비 조합물, 단독의 인슐린 글라진, 단독의 릭시세나티드), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8% 미만, 8% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 평균 SMPG 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

[1473]

표 16 제30주에 체중 증가 없이 7.0% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 수(%) - mITT 모집단

체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
수	468	466	233
예	202 (43.2%)	117 (25.1%)	65 (27.9%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	18.08% (12.15% 내지 24.01%)	-	-
p-값	<.0001	-	-

[1474]

체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
릭시세나티드에 대한 비 차이(95% CI) ^a	15.22% (8.05% 내지 22.39%)	-	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제4 방문(제-1주)시의 HbA1c [8.0 미만, 8.0% 이상]의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용[예, 아니오]의 무작위화 계층)으로부터의 처리군(고정비 조합물, 인슐린 글라진, 릭시세나티드) 간의 비 차이의 가중 평균.

분석은 IMP 중단 또는 구제 약제의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 HbA1c 및 체중 측정치를 포함하였다.

환자가 제30주에 HbA1c 및/또는 체중 평가를 갖지 않는다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

[1475]

표 17 제30주에 체중 증가 없이, 그리고 연구 동안 문서화된 증후성 저혈당증(70 mg/dL[3.9 mmol/L] 이하의 혈장 포도당 농도) 없이, 7.0% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 수(%) - mITT 모집단

체중 증가 없이, 그리고 문서화된 증후성 저혈당 없이, 7% 미만의 HbA1c	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)	릭시세나티드 (N=233)
수	468	466	233
예	149 (31.8%)	88 (18.9%)	61 (26.2%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	12.98% (7.50% 내지 18.45%)	-	-
p-값	<.0001	-	-
릭시세나티드에 대한 비 차이(95% CI) ^a	5.61% (-1.33% 내지 12.55%)	-	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제4 방문(제-1주)시의 HbA1c [8.0 미만, 8.0% 이상]의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용[예, 아니오]의 무작위화 계층)으로부터의 처리군(고정비 조합물, 인슐린 글라진, 릭시세나티드) 간의 비 차이의 가중 평균.

문서화된 증후성 저혈당증은 저혈당증의 전형적인 증상이 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하로 측정되는 혈장 포도당을 동반하는 사례이다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 모든 HbA1c 및 체중 측정치를 포함하였다. 환자가 제30주에 HbA1c 및/또는 체중 평가를 갖지 않는다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

IMP 중단 또는 구제 약제의 도입 후에 발생하는 것들을 포함하여, 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 발생하는 모든 문서화된 증후성 저혈당증을 고려하였다.

[1476]

표 18 MMRM을 사용한 제30주의 평균 1일 인슐린 글라진 용량(U) - mITT 모집단(도 7)

평균 1일 인슐린 글라진 용량(U)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)
제30주		
수	438	440
평균(SD)	39.75 (14.87)	40.34 (14.85)
중간값	40.00	40.00
최소값:최대값	10.0 : 60.0	4.0 : 62.0

[1477]

평균 1일 인슐린 글라진 용량(U)	고정비 조합물 (N=468)	인슐린 글라진 (N=466)
제30주		
수	467	463
LS 평균(SE) ^a	39.77 (0.699)	40.46 (0.701)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.69 (0.990)	-
95% CI	(-2.632 내지 1.252)	-
p-값	0.4857	-

^a처리군(고정비 조합물, 인슐린 글라진), 제4 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 제2 OAD 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 IMP의 마지막 주사 일까지 수득되는 예정된 측정치를 포함하였다.

[1478]

[1479]

3.3 안전성

[1480]

증후성 저혈당증 사례가 특정 저혈당증 사례 서식에 문서화되고, AE CRF 페이지에 문서화되지 않았으며, 이에 따라 TEAE 요약에 포함시키지 않았다. 그들은 TEAE와 별개로 요약되어 있다.

표 19 - 유해 사례 프로파일의 개요: 처리 후 발생 유해 사례 - 안전성 모집단

n (%)	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의 TEAE를 갖는 환자	267 (56.9%)	227 (48.6%)	157 (67.4%)
임의의 심각한 TEAE를 갖는 환자	18 (3.8%)	19 (4.1%)	9 (3.9%)
영구적인 처리 중단을 야기하는 임의의 TEAE를 갖는 환자	12 (2.6%)	9 (1.9%)	21 (9.0%)
사망을 야기하는 임의의 TEAE를 갖는 환자	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례.

[1481]

n (%) = 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

표 20 일차 SOC 및 PT에 의한 TEAE(들)(임의의 처리군에서 3% 이상의 PT)를 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의 TEAE	267 (56.9%)	227 (48.6%)	157 (67.4%)

[1482]

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의 TEAE	267 (56.9%)	227 (48.6%)	157 (67.4%)
감염 및 침습	130 (27.7%)	126 (27.0%)	60 (25.8%)
인플루엔자	15 (3.2%)	11 (2.4%)	4 (1.7%)
비인두염	26 (5.5%)	25 (5.4%)	15 (6.4%)
상기도 감염	33 (7.0%)	23 (4.9%)	12 (5.2%)
신경계 장애	50 (10.7%)	30 (6.4%)	31 (13.3%)
어지럼증	16 (3.4%)	7 (1.5%)	7 (3.0%)
두통	24 (5.1%)	15 (3.2%)	18 (7.7%)
위장 장애	102 (21.7%)	59 (12.6%)	86 (36.9%)
설사	42 (9.0%)	20 (4.3%)	21 (9.0%)
구역	45 (9.6%)	17 (3.6%)	56 (24.0%)
구토	15 (3.2%)	7 (1.5%)	15 (6.4%)
근골격 및 연결 조직 장애	51 (10.9%)	41 (8.8%)	29 (12.4%)
요통	16 (3.4%)	10 (2.1%)	8 (3.4%)

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표

적어도 하나의 군에서 3% 이상의 적어도 하나의 PT를 갖는 SOC만이 제시된다.

[1483]

[1484]

3.3.1 사망, 심각한 처리 후 발생 유해 사례

[1485]

6명의 환자가 사망을 야기하는 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다: 고정비 조합물 군으로부터 2명, 인슐린 글라진 군으로부터 3명 및 릭시세나티드 군으로부터 1명(표 21). 치명적인 사례 중 어느 것도 연구자에 의해 IMP와 관련이 있는 것으로 고려되지 않았다.

[1486]

· 고정비 조합물 군:

[1487]

- 64세 남성 환자는 전이성 폐암으로 사망하였다.

[1488]

- 72세 남성 환자는 울혈성 심부전으로 사망하였다.

[1489]

· 인슐린 글라진 군:

[1490]

- 55세 남성 환자는 급성 심근경색 및 급성 폐 부종으로 사망하였다.

[1491]

- 62세 남성 환자는 급성 심부전으로 사망하였다.

[1492]

- 60세 남성은 구강 내의 미분화 케라틴화 편평 세포 암종(처리 중 기간 동안 진단)의 악화로 인하여, 처리 기

간 후 약 3개월에 사망하였다.

[1493]

· 렉시세나티드 군:

[1494]

- 63세 여성은 제1 용량의 연구 약물 후 208일에 알려져 있지 않은 이유로 인하여 침대에서 사망한 채로 발견된 것으로 보고되었다. 부검을 수행하지 않았다. 다른 정보가 제공되지 않았다. 이러한 증례는 CAC에 의해 CV 사망으로 확정되었다.

표 21 일차 SOC 및 PT에 의한 사망을 야기하는 TEAE(들)를 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	렉시세나티드 (N=233)
사망을 야기하는 임의의 TEAE	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 폴립 포함)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
전이성 폐암	1 (0.2%)	0	0
구강의 편평 세포 암종	0	1 (0.2%)	0
심장 장애	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0
급성 심근경색	0	1 (0.2%)	0
급성 심부전	0	1 (0.2%)	0
울혈성 심부전	1 (0.2%)	0	0
호흡계, 흉부 및 종격 장애	0	1 (0.2%)	0
급성 폐 부종	0	1 (0.2%)	0
전신 장애 및 투여 부위 병증	0	0	1 (0.4%)
사망	0	0	1 (0.4%)

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 사망을 야기하는 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표

[1495]

표 22 - 일차 SOC 및 PT에 의해 제시되는 심각한 TEAE(들)를 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	렉시세나티드 (N=233)
임의의 심각한 TEAE	18 (3.8%)	19 (4.1%)	9 (3.9%)
감염 및 침습	4 (0.9%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)
기관지염	0	1 (0.2%)	0
알은연조직염	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
열성 감염	1 (0.2%)	0	0

[1496]

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	럭시세나티드 (N=233)
임의의 심각한 TEAE	18 (3.8%)	19 (4.1%)	9 (3.9%)
포도구균 수막염	0	0	1 (0.4%)
폐렴	0	1 (0.2%)	0
급성 신우신염	0	1 (0.2%)	0
요로 감염	2 (0.4%)	0	0
요로성 폐혈증	0	1 (0.2%)	0
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 폴립 포함)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	1 (0.4%)
전이성 폐암	1 (0.2%)	0	0
악성 폐 신생물	0	0	1 (0.4%)
간으로의 전이	0	0	1 (0.4%)
췌장 암종	0	1 (0.2%)	0
전립선암 재발	0	1 (0.2%)	0
피부의 편평 세포 암종	1 (0.2%)	0	0
구강의 편평 세포 암종	0	1 (0.2%)	0
전립선종	0	1 (0.2%)	0
혈액 및 림프계 장애	0	1 (0.2%)	0
범혈구 감소증	0	1 (0.2%)	0
면역계 장애	0	0	1 (0.4%)
아나필락시스 반응	0	0	1 (0.4%)
대사 및 영양 장애	0	0	2 (0.9%)
부적당한 당뇨병 관리	0	0	1 (0.4%)
대사 산증	0	0	1 (0.4%)
신경계 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.9%)
열공성 경색증	0	1 (0.2%)	0
신경근병증	0	0	1 (0.4%)
일과성 허혈성 발작	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)
심장 장애	2 (0.4%)	6 (1.3%)	0
급성 심근경색	0	1 (0.2%)	0
급성 심부전	0	1 (0.2%)	0
만성 심부전	0	1 (0.2%)	0
울혈성 심부전	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
관상동맥 질환	0	1 (0.2%)	0
심근경색	0	1 (0.2%)	0
심계항진	1 (0.2%)	0	0

[1497]

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	럭시세나티드 (N=233)
임의의 심각한 TEAE	18 (3.8%)	19 (4.1%)	9 (3.9%)
혈관 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
고혈압	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애	0	3 (0.6%)	1 (0.4%)
급성 폐 부종	0	1 (0.2%)	0
만성 폐쇄성 폐 질환	0	1 (0.2%)	0
호흡곤란	0	1 (0.2%)	0
호흡 부전	0	0	1 (0.4%)
위장 장애	1 (0.2%)	0	0
식도염	1 (0.2%)	0	0
간담도 장애	1 (0.2%)	0	0
만성 담낭염	1 (0.2%)	0	0
피부 및 피하 조직 장애	2 (0.4%)	0	0
혈관부종	1 (0.2%)	0	0
두드러기	1 (0.2%)	0	0
근골격 및 연결 조직 장애	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)
늑연골염	0	1 (0.2%)	0
척추 골관절염	0	0	1 (0.4%)
신장 및 비뇨기 장애	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
급성 신손상	0	0	1 (0.4%)
방광 탈출증	0	1 (0.2%)	0
요결석	0	1 (0.2%)	0
수신증	0	1 (0.2%)	0
신장 산통	1 (0.2%)	0	0
생식계 및 유방 장애	3 (0.6%)	0	0
획득 포경 (acquired phimosis)	1 (0.2%)	0	0
자궁경부 이형성증	1 (0.2%)	0	0
자궁출혈	1 (0.2%)	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병증	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)
사망	0	0	1 (0.4%)
비심장성 흉통	0	1 (0.2%)	0
검사	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
비정상 심전도 ST-T 세그먼트	1 (0.2%)	0	0

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	럭시세나티드 (N=233)
임의의 심각한 TEAE	18 (3.8%)	19 (4.1%)	9 (3.9%)
리파제 증가	0	1 (0.2%)	0
상해, 중독 및 수술 합병증	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
분쇄 골절	0	1 (0.2%)	0
건파열	1 (0.2%)	0	0
다양한 물질에 대한 독성	0	0	1 (0.4%)

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 적어도 하나의 심각한 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표

[1498]

[1499]

[1500]

3.3.2 중단을 야기하는 유해 사례

표 23 - 일차 SOC 및 PT에 의한 영구적인 처리 중단을 야기하는 TEAE(들)를 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	럭시세나티드 (N=233)
영구적인 처리 중단을 야기하는 임의의 TEAE	12 (2.6%)	9 (1.9%)	21 (9.0%)
감염 및 침습	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
균혈증	0	0	1 (0.4%)
기관지염	0	1 (0.2%)	0
경막외 농양	0	0	1 (0.4%)
포도구균 수막염	0	0	1 (0.4%)
요로 감염	1 (0.2%)	0	0
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 폴립 포함)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
전이성 폐암	1 (0.2%)	0	0
악성 폐 신생물	0	0	1 (0.4%)
췌장 암종	0	1 (0.2%)	0
면역계 장애	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)
아나필락시스 반응	0	0	1 (0.4%)
약물 과민증	0	1 (0.2%)	0
대사 및 영양 장애	0	0	1 (0.4%)
식욕 감소	0	0	1 (0.4%)

[1501]

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	럭시세나티드 (N=233)
영구적인 처리 중단을 야기하는 임의의 TEAE	12 (2.6%)	9 (1.9%)	21 (9.0%)
정신 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
우울증	0	1 (0.2%)	0
불면증	1 (0.2%)	0	0
신경계 장애	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)
당뇨병성 단일신경병증	0	0	1 (0.4%)
두통	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)
심장 장애	1 (0.2%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)
급성 심근경색	0	1 (0.2%)	0
심방 세동	0	0	1 (0.4%)
급성 심부전	0	1 (0.2%)	0
울혈성 심부전	1 (0.2%)	0	0
심근경색	0	1 (0.2%)	0
호흡, 흉부 및 종격 장애	0	2 (0.4%)	0
급성 폐부종	0	1 (0.2%)	0
기침	0	1 (0.2%)	0
위장 장애	4 (0.9%)	1 (0.2%)	12 (5.2%)
복부 팽만	0	0	1 (0.4%)
복통	0	0	1 (0.4%)
대장염	0	0	1 (0.4%)
설사	1 (0.2%)	0	2 (0.9%)
소화불량	0	1 (0.2%)	0
미란위염	0	0	1 (0.4%)
구역	2 (0.4%)	0	6 (2.6%)
구토	2 (0.4%)	0	4 (1.7%)
피부 및 피하 조직 장애	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
발진	0	1 (0.2%)	0
피부 작열감	1 (0.2%)	0	0
두드러기	3 (0.6%)	0	1 (0.4%)
근골격 및 연결 조직 장애	1 (0.2%)	0	0
요통	1 (0.2%)	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병증	0	1 (0.2%)	2 (0.9%)
사망	0	0	1 (0.4%)

[1502]

일차 기관계별 분류 우선 용어 [n(%)]	교정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
영구적인 처리 중단을 야기하는 임의의 TEAE	12 (2.6%)	9 (1.9%)	21 (9.0%)
피로	0	1 (0.2%)	0
주사 부위 홍반	0	0	1 (0.4%)
검사	0	1 (0.2%)	2 (0.9%)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	0	0	1 (0.4%)
혈중 크레아티닌 증가	0	0	1 (0.4%)
리파제 증가	0	1 (0.2%)	0
상해, 증독 및 수술 합병증	0	1 (0.2%)	0
분쇄 골절	0	1 (0.2%)	0

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 영구적인 처리 중단을 야기하는 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표

[1503]

표 24 - 처리 중 기간 동안 주사 부위 반응을 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

사례 근원 우선 용어	교정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의 주사 부위 반응	12 (2.6%)	8 (1.7%)	7 (3.0%)
연구자 보고 용어로부터 코딩된 PT	12 (2.6%)	8 (1.7%)	7 (3.0%)
주사 부위 타박상	4 (0.9%)	4 (0.9%)	0
주사 부위 통증	2 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (1.3%)
주사 부위 반응	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.9%)
주사 부위 불편	1 (0.2%)	0	0
주사 부위 자극	1 (0.2%)	0	0
주사 부위 결절	1 (0.2%)	0	0
주사 부위 구진	1 (0.2%)	0	0
주사 부위 발진	1 (0.2%)	0	0
주사 부위 홍반	0	0	2 (0.9%)
주사 부위 출혈	0	2 (0.4%)	0
주사 부위 종창	0	1 (0.2%)	0
주사 부위 온각	0	1 (0.2%)	0

[1504]

사례 근원 우선 용어	교정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
ARAC 진단 용어로부터 코딩된 PT	2 (0.4%)	0	2 (0.9%)
주사 부위 반응	2 (0.4%)	0	2 (0.9%)

ARAC = 알러지 반응 평가 위원회, PT = 우선 용어.

[1505]

[1506]

릭시세나티드 군에서 보고된 1건의 주사 부위 홍반의 증례는 처리 중단을 야기하였다. 56세 여성 환자에는 국소 종창 및 가려움을 동반하여, 릭시세나티드 주사 부위(복부 및 대퇴전면 영역)에 홍반이 발생하였다. 약한 세기의 주사 부위 홍반이 진단되었으며, 이후에 환자는 IMP를 영구적으로 중단하였다. 교정 치료를 제공하지 않았으며, 환자는 후유증 없이 회복되었다. 연구자는 사례가 IMP와 관련이 있는 것으로 고려하였다.

표 25 - 처리 중 기간 동안 ARAC에 의해 알려지 반응으로 판정된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모 집단

연구 처리와의 관계(ARAC에 의 함)	ARAC 진단 범주	ARAC 진단을 위 한 MedDRA 코딩 용어(PT)	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
전부	임의의 범주	임의의 사례	6 (1.3%)	3 (0.6%)	2 (0.9%)
	두드러기(담마진)	두드러기	3 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
	혈관 부종	혈관 부종	3 (0.6%)	0	0
	아나필락시스 반응	아나필락시스 반응	0	0	1 (0.4%)
	기타 알려지 반응	알러지성 결막염 알러지성 비염	0 0	1 (0.2%) 2 (0.4%)	0 0
아마도 IMP 와 관련	임의의 범주	임의의 사례	3 (0.6%)	0	2 (0.9%)
	두드러기(담마진)	두드러기	3 (0.6%)	0	1 (0.4%)
	아나필락시스 반응	아나필락시스 반응	0	0	1 (0.4%)
IMP와 무관	임의의 범주	임의의 사례	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0
	두드러기(담마진)	두드러기	0	1 (0.2%)	0
	혈관부종	혈관부종	3 (0.6%)	0	0
	기타 알려지 반응	알러지성 결막염 알러지성 비염	0 0	1 (0.2%) 2 (0.4%)	0 0

ARAC = 알러지 반응 평가 위원회, IMP = 연구 의약품.

[1507]

[1508]

ARAC에 의해 아나필락시스 반응으로 판정된 1건의 알러지 사례가 릭시세나티드 군에서 보고되었으며, IMP 투여 후 1시간에 60세 여성 환자에서 발생하였다. 환자에는 진신 가려움, 피부 발진, 손 및 얼굴 부종 및 천명이 발생하였다. 그녀는 응급실에 가서 근육내 텍사메타손 투여 후에 회복되었다.

표 26 - 처리 중 기간 동안 PSAC에 의해 양성으로 판정된 해당 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모 집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
PSAC에 의하여 해당염에 대하여 "예"가 있는 임의의 것	0	0	0
급성 해당염	0	0	0
만성 해당염 중 급성 해당염	0	0	0
만성 해당염	0	0	0
미지의 해당염	0	0	0

PSAC = 해당 안전성 평가 위원회

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1509]

[1510]

1건의 해당염 증례가 인슐린 글라진 군에서 보고되었다. 75세 남성 환자가 해당 암종으로 진단되었으며, 인슐린 글라진을 영구적으로 중단하였다. 2개월 후에 환자는 위장 출혈로 사망하였다. 환자는 소화성 궤양 질환의 전력을 가졌다. 이러한 치명적인 사례는 연구자에 의해 IMP와 관련될 가능성이 있는 것으로 고려되지 않았다. 증례는 PSAC에 의해 IMP와 관련되지 않은 해당 암종으로 판정되었다.

표 27 - 처리 중 기간 동안 CAC에 의해 주요 심혈관 사례로 판정되는 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모 집단

n(%)	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의	2 (0.4%)	7 (1.5%)	2 (0.9%)
심혈관 사망	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
치명적이지 않은 심근 경색	0	0	0
치명적이지 않은 뇌졸중	0	1 (0.2%)	1 (0.4%)
불안정 협심증으로 입원	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
심부전증으로 입원	0	2 (0.4%)	0
관상동맥 재개통술	0	1 (0.2%)	0

CAC = 심혈관 사례 판정 위원회

n(%) = CAC에 의해 주요 심혈관 사례로서 판정된 사례를 갖는 환자의 수 및 백분율.

[1511]

표 28 - 처리 중 기간 동안 증가된 칼시토닌(20 ng/ℓ 이상)에 대하여 AE 서식에 보고된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

우선 용어	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의	0	1 (0.2%)	0
혈중 칼시토닌 증가	0	1 (0.2%)	0

n(%) = 보충 서식과 함께 20 pg/ml 이상의 칼시토닌 증가에 대하여 AE 서식에 보고된 임의의 사례를 갖는 환자의 수 및 백분율.

[1512]

표 29 - 처리 중 기간 동안 ALT 증가에 대하여 AE 서식에 보고되는 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

우선 용어	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.4%)

n(%) = 보충 서식과 함께 ALT 증가에 대하여 AE 서식에 보고된 임의의 사례를 갖는 환자의 수 및 백분율.

[1513]

표 30 처리 중 기간 동안 펜-관련 사례 설문에 보고된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
임의의 펜-관련 사례	25 (5.3%)	10 (2.1%)	9 (3.9%)
임상 사례와 관련	0	0	0
임상 사례와 무관	25 (5.3%)	10 (2.1%)	9 (3.9%)

임상 사례 = 펜-관련 설문에서 수집된 증후성 저혈당증 사례, 고혈당증 유해 사례 또는 기타 유해 사례.

[1514]

[1515]

3.3.3 기타 안전성 관찰 - 증후성 저혈당증

표 31 - 처리 중 기간 동안 프로토콜 정의를 만족시키고, 전용 eCRF 페이지에 기록되는 증후성 저혈당증의 요약 - 안전성 모집단

	고정비 조합물 (N=469)	인슐린 글라진 (N=467)	릭시세나티드 (N=233)
총 노출 환자 년수	263.1	262.5	125.2
증후성 저혈당증			
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	128 (27.3%)	119 (25.5%)	15 (6.4%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.49	0.45	0.12
사례의 수	409	338	46
환자 년수 당 사례의 수 ^b	1.55	1.29	0.37
문서화된 증후성 저혈당증(70 mg/dL[3.9 mmol/L] 이하의 혈장 포도당)			
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	120 (25.6%)	110 (23.6%)	15 (6.4%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.46	0.42	0.12
사례의 수	378	321	43
환자 년수 당 사례의 수 ^b	1.44	1.22	0.34
문서화된 증후성 저혈당증(60 mg/dL[3.3 mmol/L] 미만의 혈장 포도당)			
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	66 (14.1%)	50 (10.7%)	6 (2.6%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.25	0.19	0.05
사례의 수	128	75	13
환자 년수 당 사례의 수 ^b	0.49	0.29	0.10
가능성 있는 증후성 저혈당증			
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	2 (0.9%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.06	0.05	0.02
사례의 수	31	16	3
환자 년수 당 사례의 수 ^b	0.12	0.06	0.02
중증 증후성 저혈당증			
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	0	1 (0.2%)	0
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0	<0.01	0
사례의 수	0	1	0
환자 년수 당 사례의 수 ^b	0	<0.01	0

IMP: 연구 의약품, eCRF: 전자 증례 보고서.

노출 환자 년수: IMP의 처음의 주사부터 IMP의 마지막 주사까지의 시간 + 1일로 계산됨.

^a: 사례를 갖는 환자의 수를 총 노출 환자 년수로 나누어 계산.

^b: 사례의 수를 총 노출 환자 년수로 나누어 계산.

증후성 저혈당증 = 중증 또는 문서화된 또는 가능성 있는 증후성 저혈당증에 대한 프로토콜 정의를 만족시키고 전용 eCRF에 기록된 증후성 저혈당증

처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 증후성 저혈당증을 위한 IMP의 마지막 주사 후 1일까지의 시간으로 정의된다.

[1516]

[1517]

실시예 3

[1518]

T2DM 환자에 있어서의 메트포르민과 함께 또는 이것 없이 인슐린 글라진에 대하여 인슐린 글라진/릭시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는, 무작위, 30주, 활성약물-대조, 공개 라벨, 2개 군, 평행군, 다기관 연구

[1519]

1 약어

[1520]

AE: 유해 사례

[1521]

ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제

[1522]

ARAC: 알리지 반응 평가 위원회

[1523]

ANCOVA: 공분산 분석

[1524]

BMI: 체질량 지수

[1525]

CAC: 심혈관 사례 판정 위원회

[1526]

CI: 신뢰 구간

[1527]	CMH: Cochran-Mantel-Haenszel
[1528]	ECG: 심전도
[1529]	FPG: 공복 혈장 포도당
[1530]	GFR: 사구체 여과율
[1531]	GLP-1: 글루카곤-유사 펩티드-1
[1532]	HbA1c: 당화 헤모글로빈
[1533]	IMP: 연구 의약품
[1534]	LOCF: 마지막 관측 값 선행 대체법
[1535]	LS: 최소 제곱
[1536]	mITT: 변경된 치료 의도
[1537]	OAD: 경구 항-당뇨병 약물
[1538]	PG: 혈장 포도당
[1539]	PPG: 식후 혈장 포도당
[1540]	PSAC: 췌장 안전성 평가 위원회
[1541]	PT: 우선 용어
[1542]	SAE: 심각한 유해 사례
[1543]	SD: 표준 편차
[1544]	SMPG: 자가 모니터링 혈장 포도당
[1545]	SOC: 기관계별 분류
[1546]	TEAE: 처리 후 발생 유해 사례
[1547]	ULN: 정상 상한

[1548] 2 개요

연구 제목: T2DM 환자에 있어서의 메트포르민과 함께 또는 이것 없이 인슐린 글라진에 대하여 인슐린 글라진/덱시세나티드 고정비 조합물의 효능 및 안전성을 비교하는, 무작위, 30주, 활성약물-대조, 공개 라벨, 2개 군, 병행군, 다기관 연구
연구 기관(들): 다기관(18개 국가의 236개 기관)
개발 단계: 제3상
목적: 원차 목적: 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c 변화에 있어서, 인슐린 글라진에 대한 인슐린 글라진/덱시세나티드 고정비 조합물의 우수성을 입증하기 위한 것임. 원차 목적(들): 다음에 대하여 30주에 걸쳐 인슐린 글라진에 비해 인슐린 글라진/덱시세나티드 고정비 조합물의 효과를 평가하기 위한 것임: - HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율, - 표준식 시험 동안의 포도당 변동폭 및 식후 2시간 혈장 포도당(PPG)에 의해 평가시 식사 관련 혈당 조절, - 체중, - 7점 자가 모니터링 혈장 포도당(SMPG) 프로파일, - 체중 증가 및/또는 문서화된 중추성 저혈당증 없이 HbA1c 목표에 도달하는 환자의 백분율, - 인슐린 글라진 용량, - 공복 혈장 포도당(FPG). 각 처리군에서 안전성 및 내약성을 평가하기 위함.
방법: 이것은 공개 라벨, 1:1 무작위, 활성약물-대조, 2개 군, 30주 처리 기간, 병행 군 다국적 및 다기관 연구였다. 무작위화를 제5 방문(제1주)시의 HbA1c의 값(8% 미만, 8% 이상) 및 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)에 의해 계층화하였다. 연구는 3개의 기간을 포함하였다: · 최대 2주 스크리닝 및 (적절한 경우) 인슐린 글라진 용량으로의 전환 및/또는 적정/안정화, (적절한 경우) 메트포르민의 지속 및 제2 방문시에 이전에 취하였다면 설포닐우레아(SU), 글리니드, 나트륨 포도당 공동-수송체 2 억제제(SGLT-2i) 또는 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(DPP-4i)의 중단을 갖는 6주 도입기를 포함하는 최대 8주 스크리닝 · 30주 공개 라벨 무작위화 처리 기간 · 처리 후 3일 안전성 추적 기간.

[1549]

환자 수: 계획: 700; 무작위화: 736; 처리: 730 평가: 효능: 731 안전성: 730
진단 및 포함 기준: 포함 기준: 적어도 1년 동안 진단된 제2 당뇨병을 가지며, 그들의 현재의 해당뇨병 치료로 적당하게 조절되지 않는 환자. 환자를 단독으로 또는 적어도 3개월 동안 안정 용량의 1 또는 2가지의 경구 항-당뇨병 약물(메트포르민, SU, 글리나이드, DPP-4 억제제 또는 SGLT-2 억제제)와 병용하여 적어도 6개월 동안 15 내지 40 U의 안정한 1일 용량의 기저 인슐린으로 처리하여야 한다. 무작위화(도입기의 마지막에)를 위한 주요 배제 기준: 제5 방문(제-1주)시의 7% 미만 또는 10% 초과 HbA1c; 무작위화 방문(제6 방문) 이전 7일 동안 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 초과 평균 공복 SMPG; 제6 방문 전 마지막 3일 동안 계산된 20 U 미만 또는 50 U 초과 평균 인슐린 글라진 1일 용량.
연구 처리 연구 의약품(들)(IMP): 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물 및 인슐린 글라진(란투스) 제형: 시험 약물: 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물 인슐린 글라진/렉시세나티드 고정비 조합물(이하 고정비 조합물로 지칭)은 사전-충전된 일회용 솔로스타[®] 펜-주사기에 멸균 수용액으로서 공급되었다. 상이한 고정비를 갖는 2가지 펜(A 및 B)은 10 내지 60 U/일의 범위에 걸쳐 인슐린 글라진 적정을 가능하게 하면서, 렉시세나티드 용량을 20 µg/일의 최대치로 제한하기 위하여 이용가능하다: · 펜 A는 2:1의 비(1 µg의 렉시세나티드당 2 유닛의 인슐린 글라진)로 100 U/mL 인슐린 글라진 및 50 µg/mL 렉시세나티드를 함유하였다. 용량은 1 유닛 단계로 10 내지 40 유닛으로 설정되어, 10 U/5 µg 내지 40 U/20 µg의 1일 용량의 조합물의 투여를 가능하게 할 수 있다. · 펜 B는 3:1의 비로 100 U/mL 인슐린 글라진 및 33 µg/mL 렉시세나티드를 함유하였다. 용량은 1 유닛 단계로 30 내지 60 유닛으로 설정되어, 30 U/10 µg 내지 60 U/20 µg의 1일 용량의 조합물의 투여를 가능하게 할 수 있다. 1일 최대 용량은 60 유닛(60 U)의 인슐린 글라진 및 20 µg의 렉시세나티드이었다. 대조 약물: 인슐린 글라진(란투스) 인슐린 글라진은 사전-충전된 일회용 솔로스타 펜-주사기(100 U/mL의 글라진)에 멸균 수용액으로서 공급되었다. 용량은 1 유닛 단계로 1 내지 80 유닛으로 설정될 수 있다. 그러나, 이러한 연구에서, 허용되는 최대 인슐린 글라진 1일 용량은 60 U이었다. 투여 경로: 피하 주사 자가-투여
투여 생성법: 도입기 동안 제2 방문에서 시작하여, 인슐린 글라진은 허용되는 유일한 기저 인슐린이었다. 스크리닝 전에 인슐린 글라진 이외의 임의의 기저 인슐린을 제공받았던 환자를 제2 방문시에 1일 1회 인슐린 글라진으로 전환시켰다. 인슐린 글라진을 하루 중 아무 때나 그리고 매일 대략 동일한 시간에 투여하였다. 주사 시간을 제2 방문시에 환자 및 연구자의 제량으로 선택하고, 연구 내내 동일하게 유지하기 위한 것이었다(모든 환자에 있어서 도입기 동안 그리고 인슐린 글라진에 무작위화된 환자에 있어서 무작위화 처리 기간 동안). 공개 라벨 무작위화 처리 기간 동안 조합물 처리제를 오직 1시간 전에 1일 1회 주사하였다. 시작 용량은 무작위화 전날의 인슐린 글라진 용량이 30 U 미만이었다면, 펜 A로 제공되는 20 U/10 µg, 및 무작위화 전날의 인슐린 글라진 용량이 30 U 이상이면, 펜 B로 제공되는 30 U/10 µg이었다. 용량을 2주 동안 안정하게 유지한 다음, 인슐린 글라진 용량에 기초하여 주 1회 적정하여, 저혈당증 사건을 피하면서 80 내지 100 mg/dL[4.4 내지 5.6 mmol/L]의 목표 공복 SMPG에 도달하고, 이를 유지하였다.

[1550]

인슐린 글라진에 무작위화된 환자는 필요에 따라 이후의 인슐린 용량 조정과 함께 무작위화 전년에 제공되는 것과 동일한 1일 용량으로 무작위화 처리 기간을 시작하였다. 인슐린 글라진/텍시세나티드 고정비 조합물 및 인슐린 글라진에 대하여 동일한 용량 조정 알고리즘을 권고하였다.
비연구 의약품(들): 백그라운드 치료 메트포르민(취한다면) 및 구제 요법을 NIMP(들)로 고려하였다. 메트포르민: 정제, 경구 투여. 투여 선택법은 현지 승인 라벨에 따랐다. 이전에 취한다면, 이러한 치료에 관련된 특정 안전성 문제에 의해 금지되지 않는 한, 연구 내내 안정 용량으로 계속할 것이다. 기타 경구 항-당뇨병 치료제: SU, 글리나이드, SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제를 이전에 취한다면, 이들 도입의 시작(제2 방문)시에 중단하였다. 구제 요법: 일상적인 공복 SMPG, 및 FPG(및 제12주 이후 HbA1c)에 대한 중앙 검사실 경고를 설정하여, 혈당 파라미터가 사전 정의된 역치 값 아래로 유지되지 보장하였다. 값이 사전 결정된 역치를 초과하고, 설명을 찾지 못하거나 적절한 조치가 실패하거나, FPG 및/또는 HbA1c를 역치 값 미만으로 감소시키기 위하여 60 U 초과 용량이 필요하다면, 구제 요법을 IMP 및 메트포르민(취한다면)과 함께 도입할 것이다. 새로 개시되는 항-당뇨병 약제 또는 백그라운드 메트포르민 용량의 기준선으로부터의 증가를 구제 요법으로 고려하였다.
처리 기간: 최대 30주 관찰 기간: 최대 39주(최대 8주 선별 기간 + 30주 무작위 처리 기간 + 처리 후 3일 안전성 추적)
평가 기준: 효능: <u>일차 효능 종결:</u> 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 변화 <u>주요 이차 효능 종결:</u> 제30주에 7% 미만 또는 6.5% 이하의 HbA1c를 갖는 환자의 백분율, 식후 2시간 혈장 포도당 및 혈장 포도당 변동폭의 기준선으로부터 제30주까지의 변화, 제중, 평균 7점 SMPG; 제30주에 제중 증가 없이 및/또는 30주 무작위화 처리 기간 동안 문서화된 중후성 저혈당증(70 mg/dL[3.9 mmol/L] 이하의 PG) 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율; 인슐린 글라진의 1일 용량의 변화; 공복 혈장 포도당의 변화; 30주 무작위화 처리 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율. 안전성: · 중후성 저혈당증 - 문서화된: 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 혈장 포도당 농도가 있는 전형적인 저혈당증의 증상. - 가능성 있는: 혈장 포도당을 측정하지 않지만, 아마도 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 혈장 포도당 농도에 의해 야기된 저혈당증의 증상 - 중증: 탄수화물, 글루카곤 또는 기타 소생 조치를 적극적으로 시행하기 위하여 타인의 보조를 필요로 하는 사례 · 처리 후 발생 유해 사례(TEAE), 심각한 TEAE, 사망을 야기하는 TEAE, 처리 중단을 야기하는 TEAE, 특히 흥미있는 유해 사례(AESI)(즉, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가, 임신, IMP/NIMP의 중후성 과다투여), 주요 심혈관 사례, 잠재적인 알려지 반응, 해당 사례(정상 상한(ULN) 2배 초과 증가된 아밀라제/리파제 확인, 해당염, 해당 산생물), 20 pg/mL(5.9 pmol/L) 이상의 증가된 칼시토닌이 확인된 사례, 췌-관련 사례 · 안전성 검사 데이터(혈액학, 임상 화학, 리파제/아밀라제 및 칼시토닌)
통계적 방법: 효능 분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 획득되는 것들을 포함하여 연구 동안 수집되는 효능 평가를 사용하여 변경된 치료 의도(mITT) 모집단에 기초하였다. mITT 모집단은 임의의 일차 또는 이차 효능 변수의 기준선 평가 및 적어도 하나의 기준선 후 평가 둘 모두를 갖는 모든 무작위화 환자로 이루어졌다.

[1551]

일자 효능 중점을 반복 측정 혼합 효과 모델(MMRM)을 사용하여 분석하였다. MMRM 모델은 처리군, 무작위화 계층, 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과 인자로, 그리고 방문에 의한 기준선 HbA1c 상호작용을 공변량으로 포함하였다. 각 처리군에 대한 기준선으로부터 제30주차까지의 HbA1c의 보정된 평균 변화, 및 군 간의 차이 및 보정된 평균에 대한 95% CI를 이러한 모델의 프레이워크에서 추정할 것이다.

유사한 MMRM 방법 또는 공분산 분석(ANCOVA)을 연속형 일자 효능 중점에 적용하고, 무작위화 계층에 의해 계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 방법을 범주형 효능 중점에 적용하였다.

제1종 오류를 제어하기 위하여, 스탭-다운 시험 절차를 적용하였다. 일단 일자 중점이 5% 양측 수준에서 통계적으로 유의하면, 시험을 선택된 일자 중점에 대하여 하기의 순서로 수행하였다: 2시간 혈장 포도당 변동폭, 체중, 평균 7점 SMPG, 제30주에 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율, 인슐린 글라진의 1일 용량, 제30주에 체중 증가 없이 그리고 분사화된 중후성 지혈당증 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율 및 FPG. 중점이 5% 수준에서 통계적으로 유의하지 않은 경우, 이후의 시험을 수행하지 않았다.

요약:

모집단 특징: 총 736명의 환자를 2개의 처리군 중 하나로 무작위화시켰다(인슐린 글라진/텍사세나티드 고정비 조합물 군에서 367명, 인슐린 글라진 군에서 369명).

총 731명의 무작위화된 환자를 효능 분석을 위하여 mITT 모집단에 포함시켰으며, 730명의 무작위화된 환자를 공개 라벨 처리에 노출시켰으며, 안전성 모집단에 포함시켰다(표 1). 인구학 및 기준선 특징은 일반적으로 2개의 처리군에 걸쳐 유사하였다. 연령 중간값은 60.0세였으며, 당뇨병 기간 평균은 12년이고, 평균 BMI는 스크리닝시에 31 kg/m²이었다. 연구 모집단은 주로 코카시아인이었으며(91.7%), 모집단의 53.3%는 여성이었다(표 3).

효능 결과:

일자 효능 중점:

인슐린 글라진에 대한 고정비 조합물의 통계적 우수성이 기준선으로부터 제30주차까지의 HbA1c의 변화에서 입증됨에 따라, 연구의 일자 목적이 만족되었다.

HbA1c에서의 기준선으로부터 제30주차까지의 최소 제곱(LS) 평균 변화는 고정비 조합물 군에 대하여 -1.13% 및 인슐린 글라진 군에 대하여 -0.62%였으며, 제30주에 각각 6.9% 및 7.5%의 평균 HbA1c 수준에 도달한다.

인슐린 글라진에 비해 고정비 조합물의 통계적 우수성이 입증되었다(LS 평균차 = -0.52%, 95% CI = -0.633% 내지 -0.397%, $P < 0.0001$)(표 8).

일자 효능 중점:

제30주에, 조합물로 처리된 유의미하게 더 많은 환자(54.9%)가 인슐린 글라진을 받는 환자(29.6%)에 비하여 7.0% 미만의 HbA1c에 도달하였으며, 25.5%의 차이 및 $P < 0.0001$ 을 가졌다. 또한, 6.5% 이하의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율은 인슐린 글라진 군(14.2%)에서 비하여 조합물 군(33.9%)에서 유의적으로 더 높았다(차이=19.76%, $p < 0.0001$)(표 9).

조합물로의 처리는 기준선으로부터 제30주차까지의 2시간 포도당 변동폭의 평균 변화에 대한 결과로 나타낸 바와 같이 인슐린 글라진에 비하여, 표준 식사 조식 동안 식후 혈당 조절을 유의적으로 향상시켰다(LS 평균은 각각 -3.90 및 -0.47 mmol/L였으며; 차이 = -3.43 mmol/L, $p < 0.0001$)(표 10). 2시간 FPG 평가를 위하여, LS 평균 변화는 조합물 군에서 -4.72였고, 인슐린 글라진 군에서 -1.39 mmol/L였으며, 차이는 -3.33 mmol/L이고, 95% CI: -3.889 mmol/L 내지 2.774 mmol/L였다(표 11).

체중은 조합물 군에서 감소하였고, 인슐린 글라진 군에서 증가하였으며, 기준선으로부터 제30주차까지의 LS 평균 변화는 각각 -0.67 kg 및 +0.70 kg이었다. 2개의 군 사이의 차이(-1.37 kg)는 통계적으로 유의적이었다($p < 0.0001$)(표 12).

조합물로 처리된 환자는 인슐린 글라진으로 처리된 환자에 비하여 평균 7점 SMPG 프로파일의 통계적으로 유의미한 더 큰 감소를 가졌다(차이 = -0.90 mmol/L, $p < 0.0001$)(표 13). 7점 SMPG 프로파일의 그래프 표현은 두 처리군 모두에서 기준선에 비하여 제30주에 모든 시점에서의 값이 감소하는 것을 보여주었다. 30주의 처리 후에, 7점 SMPG 프로파일은 모든 시점의 값이 인슐린 글라진 군(유사한 조식 전 값 제외)에 비하여 고정비 조합물 군에서 더 낮은 것을 보여주었다(도 12).

인슐린 글라진 군(13.4%)에 비하여 고정비 조합물 군(34.2%)에서 유의미하게 더 높은 백분율의 환자가 제30주에 체중 증가 없이 7.0% 미만의 HbA1c에 도달하였으며, 차이는 20.82%이고, $p<0.0001$ 이었다(표 14). 30주 치료 기간 동안 증후성 지혈당증이 문서화되지 않고, 제30주에 7.0% 미만의 HbA1c에 도달한 환자의 백분율은 인슐린 글라진 군(18.6%)에 비하여 조합물 군(31.7%)에서 더 높았다(차이 = 13.22%, 95% CI: 7.12% 내지 19.32%)(표 18). 또한, 인슐린 글라진 군(9.0%)에 비하여 조합물 군(19.9%)에서 더 많은 환자가 제30주에 체중 증가 없이, 그리고 30주 치료 기간 동안 문서로 입증된 증후성 지혈당증 없이, 7.0% 미만의 HbA1c에 도달하였다(차이 = 10.94%, 95% CI: 5.93% 내지 15.96%)(표 16).

인슐린 글라진의 1일 용량의 기준선으로부터의 유사한 증가가 제30주에 약 47 U의 유사한 평균 1일 용량을 사용하여 두 치료군 모두에서 관찰되었다(조합물 군에서 10.64 U 및 인슐린 글라진 군에서 10.89 U, 차이 = - 0.26 U, $p=0.7362$)(표 15).

기준선으로부터 제30주까지의 FPG의 LS 평균 감소는 조합물 군(-0.35 mmol/L) 및 인슐린 글라진 군(-0.46 mmol/L)에서 유사하였다(차이 = 0.11 mmol/L, 95% CI: -0.207 내지 0.428)(표 17).

조합물 군에서 총 10명(2.7%)의 환자 및 인슐린 글라진 군에서 22명(6.0%)의 환자가 구제 요법을 받았다(차이 = -3.35%, 95% CI: -6.33% 내지 -0.36%)(표 19).

안전성 결과:

고정 용량 조합물은 30주 치료 기 중 기간 동안 내약성이 우수하였으며; 조합물 군의 안전성 프로파일은 그의 성분의 안전성 프로파일을 반영하였다.

조합물 군에서 총 195명(53.4%)의 환자, 인슐린 글라진 군에서 191명(52.3%)의 환자가 치료 후 발생 유해 사례를 보고하였다(표 20).

조합물 군에서 가장 빈번하게 보고되는 TEAE는 구역(인슐린 글라진 군에서의 0.5%에 비하여 10.4%)이었으며, 인슐린 글라진 군에서는 비인두염이었다(조합물 군에서의 8.8%에 비하여 8.8%). 위장 장애의 발병률(기관계별 분류)은 조합물 군에서 17.0%였고, 인슐린 글라진 군에서 7.9%였으며, 여기서, 구역: 10.4% 대 0.5%, 구토: 3.6% 대 0.5% 및 설사: 4.4% 대 2.7%가 주로 상응하는 군에서 보고되었다(표 21).

3명의 환자는 사망을 야기하는 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다: 고정비 조합물 군으로부터 1명(PT: 폐렴) 및 인슐린 글라진 군으로부터 2명(PT: 담낭암 및 심폐부전).

심각한 TEAE가 각 치료군에서 유사한 비의 환자에 의해 보고되었다: 조합물 군에서 20명(5.5%)의 환자 및 인슐린 글라진 군에서 18명(4.9%)(표 22). 의심되는 예측되지 않는 심각한 유해 반응(SUSAR)이 어느 군에서도 보고되지 않았다.

인슐린 글라진 군(3명[0.8%])에 비하여, 조합물 군(10명[2.7%])에서 더 많은 수의 환자가 TEAE로 인하여 치료를 중단하였다. 차이는 주로 구역으로 인한 중단하는 환자의 수에 기인한다(인슐린 글라진 군에서 존재하지 않는 것에 비하여 조합물 군에서 4명[1.1%]의 환자)(표 23).

총 2명의 환자(조합물 군에는 없으며, 인슐린 글라진 군에서는 2명의 환자)가 주사 부위 반응을 경험하였다(표 24). 그들 반응은 심각한 또는 중증으로 여겨지지 않았고, 치료 중단을 야기하지 않았다.

인슐린 글라진 군에서 보고된 하나의 알려지지 않은 비의 사례는 알려지 반응 평가 위원회(ARAC)에 의해 IMP와 관련되지 않은 알려지 반응으로서 판정되었다. 조합물 군에서는 ARAC에 의해 알려지 반응으로 판정된 사례가 없었다(표 25).

체장 안전성 평가 위원회(PSAC)에 의해 양성으로 판정된 체장염의 사례가 존재하지 않았다. 또한, 체장 신생물이 연구에서 보고되지 않았다.

조합물 군에서 5명(1.4%)의 환자 및 인슐린 글라진 군에서 4명(1.1%)의 환자가 심혈관 사례 판정 위원회(CAC)에 의해 주요 심혈관 사례로 판정된 사례를 보고하였다(표 26).

인슐린 글라진 군에서 2명의 환자가 칼시토닌이 증가된(20 pg/mL 이상) TEAE를 보고한 데 비하여, 조합물 군에서는 없었다(표 27).

조합물 군에서 1명의 환자 및 인슐린 글라진 군에서 2명의 환자가 치료 중 기간 동안 ALT 증가의 AE를 경험하였다(표 28). 사례는 하이 범례에 대한 정의를 만족시키지 않았다.

[1553]

IMP의 증후성 과다투여가 치료 중 기간 동안 어느 하나의 치료군에서도 보고되지 않았다.

치료 기간 동안 1건의 임신(인슐린 글라진 군에서)이 치료 기간 동안 보고되었으며, 임신의 결과는 아직 입수가가능하지 않다.

총 26명(조합물: 11명[3.0%] 및 인슐린 글라진: 15명[4.1%])이 치료 중 기간 동안 뱀-관련 설문에서 뱀-관련 사례를 보고하였다. 어느 것도 임상 사례(즉, 증후성 지혈당증 사례, 고혈당 유해 사례 또는 임의의 기타 유해 사례)와 관련있지 않았다(표 29).

조합물 군에서 환자의 40% 및 인슐린 글라진 군에서 환자의 42.5%가 적어도 하나의 문서화된(70 mg/dL 이하의 PG) 증후성 지혈당증의 사례를 보고하였다. 환자-년수 당 상응하는 사례 비는 각각 3.03 및 4.22였다.

조합물 군에서 4명(1.1%)의 환자 및 인슐린 글라진 군에서 1명(0.3%)의 환자가 각각 5건 및 1건의 증후성 증후성 지혈당증의 사례를 보고하였다(표 30). 증후성 증후성 지혈당증의 모든 사례도 또한 SAE로서 보고되었다.

예비 결론:

기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c 변화에서 인슐린 글라진에 비하여 고정비 조합물의 통계적 우수성이 입증되었음에 따라, 연구의 일차 목적이 만족되었다. OAD와 함께 또는 이것 없이 기지 인슐린으로 적당하게 조절되지 않는 환자에 대하여 메트포르민과 함께 또는 이것 없이 고정비 조합물은 인슐린 글라진에 비하여 HbA1c를 유의적으로 개선시키고, 더 많은 환자가 HbA1c 치료 목표에 도달하게 하고, 2-시간 포도당 변동폭 및 2시간 FPG, 평균 3점 SMPG 및 체중을 감소시켰다.

고정비 조합물은 내약성이 우수하였으며, 안전성 프로파일은 그의 성분 구성원의 것을 반영한다. 구역은 조합물 군에서 가장 빈번하게 보고되는 유해 사례였다. 위장 TEAE(구역 및 구토)의 발병률은 이러한 연구에서 렉시세나티드를 포함하는 GLP-1 수용체 효능제를 사용하여 통상적으로 보고되는 것에 비하여 덜 빈번하게 보고되었다. 증후성 지혈당증의 발병률은 조합물 및 인슐린 글라진 치료군에서 유사하였다.

[1554]

[1555]

3 결과

[1556]

3.1 연구 환자

[1557]

3.1.1 환자 책임

[1558]

스크리닝된 1930명의 환자 중에, 1018명(52.7%)을 6주 도입 기간에 참가시키고, 736명을 18개의 국가(호주, 캐나다, 칠레, 체코 공화국, 덴마크, 에스토니아, 헝가리, 리투아니아, 멕시코, 네덜란드, 폴란드, 로마니아, 러시아 연방, 슬로바키아, 스페인, 스웨덴, 우크라이나 및 미국)에 걸쳐 있는 187개의 기관에서 2개의 치료군 중 하나(조합물 군에서 367명 및 인슐린 글라진 군에서 369명)에 무작위화시켰다. 스크리닝 실패에 대한 주요 이유는 프로토콜 정의된 범위를 벗어난 스크리닝 방문시의 HbA1c 값이었다(458명[23.7%]).

[1559]

총 731명의 무작위화 환자를 효능 분석을 위하여 mITT 모집단에 포함시키고, 730명의 무작위화 환자를 공개 라

벨 처리에 노출시키고, 안전성 모집단에 포함시켰다(표 1). 5명의 무작위화된 환자(조합물 군에서 1명 및 인슐린 글라진에서 4명)를 그들이 임의의 기준선 후 효능 데이터를 갖지 않았기 때문에, mITT 모집단에 포함시키지 않았다. 6명의 환자를 무작위화시켰지만, 처리하지 않았다: 6명 중 5명의 환자를 환자가 무작위화에 적격하지 않지만, 실수로 무작위화시켰으며, 1명의 환자는 정보 제공 동의를 철회하였다.

표 1-분석 모집단 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물	인슐린 글라진	총계
무작위화 모집단	367 (100%)	369 (100%)	736 (100%)
효능 모집단			
변경 치료 의도(mITT)	366 (99.7%)	365 (98.9%)	731 (99.3%)
안전성 모집단	365	365	730

주의: 안전성 모집단 환자를 실제 받는 처리에 따라(처리되는 바와 같이) 표로 작성한다.

효능 모집단에 있어서, 환자를 그들의 무작위화 처리에 따라 표로 작성한다.

하나의 군에 무작위화되고, 다른 연구 처리를 취하는 환자는 존재하지 않는다.

연구 동안 그들의 처리를 전환하는 환자는 존재하지 않는다.

3.1.2 연구 배치

표 2 - 환자 배치 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)
무작위화 및 처리	365 (99.5%)	365 (98.9%)
공개 라벨 연구 처리 기간을 완료함	336 (91.6%)	355 (96.2%)
공개 라벨 연구 처리 기간을 완료하지 않음	29 (7.9%)	10 (2.7%)
처리 중단에 대한 대상제의 요청	19 (5.2%)	7 (1.9%)
연구 처리 중단에 대한 이유		
유해 사례	12 (3.3%)	3 (0.8%)
효능의 결여	0	0
프로토콜에 대한 불량한 준응답	4 (1.1%)	1 (0.3%)
추적 실패	1 (0.3%)	0
기타 이유	12 (3.3%)	6 (1.6%)
마지막 연구 연락시의 상태		
생존	366 (99.7%)	367 (99.5%)
사망	1 (0.3%)	2 (0.5%)
추적 실패	0	0

주의: 분모로서 무작위화된 환자의 수를 사용하여 백분율을 계산한다.

3.1.3 인구학 및 기준선 특징

표 3 - 스크리닝 또는 기준선시의 인구학 및 환자 특징 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)	총계 (N=736)
연령(세)			
수	367	369	736
평균(SD)	59.6 (9.4)	60.3 (8.7)	60.0 (9.1)
중간값	60.0	61.0	60.0
최소값:최대값	36 : 85	32 : 80	32 : 85

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)	총계 (N=736)
연령군(세)[n(%)]			
수	367	369	736
50 미만	50 (13.6%)	42 (11.4%)	92 (12.5%)
50 이상 내지 65 미만	207 (56.4%)	207 (56.1%)	414 (56.3%)
65 이상 내지 75 미만	89 (24.3%)	102 (27.6%)	191 (26.0%)
75 이상	21 (5.7%)	18 (4.9%)	39 (5.3%)
성별[n(%)]			
수	367	369	736
남성	165 (45.0%)	179 (48.5%)	344 (46.7%)
여성	202 (55.0%)	190 (51.5%)	392 (53.3%)
인종[n(%)]			
수	367	369	736
코카시안	337 (91.8%)	338 (91.6%)	675 (91.7%)
흑인	17 (4.6%)	21 (5.7%)	38 (5.2%)
아시아인/동양인	12 (3.3%)	8 (2.2%)	20 (2.7%)
기타	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
민족[n(%)]			
수	367	369	736
히스패닉계	66 (18.0%)	66 (17.9%)	132 (17.9%)
비히스패닉계	301 (82.0%)	303 (82.1%)	604 (82.1%)
제1 방문(제-8주)시의 HbA1c(%)			
수	367	369	736
평균(SD)	8.51 (0.65)	8.54 (0.67)	8.53 (0.66)
중간값	8.40	8.50	8.40
최소값:최대값	7.5 : 10.0	7.5 : 10.0	7.5 : 10.0
제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(%)			
수	367	369	736
평균(SD)	8.19 (0.64)	8.24 (0.71)	8.21 (0.68)
중간값	8.20	8.20	8.20
최소값:최대값	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0
제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(%) 의 무작위화 계층[n(%)]			
수	367	369	736
8 미만	140 (38.1%)	142 (38.5%)	282 (38.3%)
8 이상	227 (61.9%)	227 (61.5%)	454 (61.7%)

[1565]

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)	총계 (N=736)
스크리닝 시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[n(%)]			
수	367	369	736
예	332 (90.5%)	331 (89.7%)	663 (90.1%)
아니오	35 (9.5%)	38 (10.3%)	73 (9.9%)
스크리닝 BMI(kg/m ²)			
수	367	369	736
평균(SD)	31.46 (4.27)	31.08 (4.17)	31.27 (4.22)
중간값	31.31	30.76	30.99
최소값:최대값	20.4 : 40.0	20.3 : 40.0	20.3 : 40.0
스크리닝 BMI 범주(kg/m ²) [n(%)]			
수	367	369	736
30 미만	148 (40.3%)	157 (42.5%)	305 (41.4%)
30 이상	219 (59.7%)	212 (57.5%)	431 (58.6%)
기준선 BMI(kg/m ²)			
수	367	369	736
평균(SD)	31.33 (4.25)	30.96 (4.15)	31.14 (4.20)
중간값	31.18	30.62	30.86
최소값:최대값	21.2 : 40.8	20.5 : 41.5	20.5 : 41.5
기준선 BMI 범주(kg/m ²) [n(%)]			
수	367	369	736
30 미만	156 (42.5%)	158 (42.8%)	314 (42.7%)
30 이상	211 (57.5%)	211 (57.2%)	422 (57.3%)

BMI = 체질량지수

[1566]

표 4 - 스크리닝 또는 기준선 시의 전환 특징 - 무작위화 모집단

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)	총계 (N=736)
당뇨병 기간(년)			
수	367	368	735
평균(SD)	12.02 (6.64)	12.13 (6.85)	12.08 (6.74)
중간값	10.49	11.32	10.75
최소값:최대값	1.1 : 36.7	1.0 : 42.7	1.0 : 42.7
제2형 당뇨병의 발병시의 연령(세)			
수	367	368	735
평균(SD)	47.5 (9.6)	48.1 (9.0)	47.8 (9.3)
중간값	47.0	48.0	48.0
최소값:최대값	22 : 79	20 : 72	20 : 79
이전의 기저 인슐린 처리 기간(년)			
수	367	369	736
평균(SD)	3.12 (3.06)	3.31 (3.08)	3.22 (3.07)
중간값	2.15	2.29	2.20
최소값:최대값	0.4 : 20.6	0.2 : 24.8	0.2 : 24.8
유형/섭생법에 의한 이전의 기저 인슐린 이용(제2 방문)			
수	367	369	736
인슐린 글라진	233 (63.5%)	241 (65.3%)	474 (64.4%)
인슐린 디터머(detemir)	48 (13.1%)	56 (15.2%)	104 (14.1%)
NPH	86 (23.4%)	72 (19.5%)	158 (21.5%)
도입시의 이전의 기저 인슐린의 1일 용량(U) (제2 방문)			
수	367	369	736
평균(SD)	28.36 (8.22)	29.00 (8.14)	28.68 (8.18)
중간값	30.00	28.00	28.00
최소값:최대값	10.0 : 44.0	12.0 : 50.0	10.0 : 50.0
무작위화시의 인슐린 글라진의 평균 1일 용량(U)(제6 방문) ^a			
수	366	369	735
평균(SD)	35.04 (9.22)	35.23 (8.63)	35.13 (8.92)
중간값	35.00	36.00	36.00
최소값:최대값	15.0 : 58.0	12.0 : 52.0	12.0 : 58.0

[1567]

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)	총계 (N=736)
eCRF에 보고된 스크리닝시의 메트포르민 이용[n(%)]			
수	367	369	736
예	329 (89.6%)	329 (89.2%)	658 (89.4%)
아니오	38 (10.4%)	40 (10.8%)	78 (10.6%)
메트포르민 처리 기간(년) ^b			
수	329	329	658
평균(SD)	8.45 (5.48)	8.32 (5.62)	8.39 (5.55)
중간값	7.76	7.54	7.69
최소값:최대값	0.3 : 28.3	0.4 : 30.8	0.3 : 30.8
기준선에서의 메트포르민의 1일 용량(mg) ^b			
수	329	329	658
평균(SD)	2082.8 (499.2)	2042.0 (455.9)	2062.4 (478.1)
중간값	2000.0	2000.0	2000.0
최소값:최대값	850 : 3500	500 : 4000	500 : 4000
기준선에서의 메트포르민의 범주 형 1일 용량(mg) [n(%)] ^b			
수	329	329	658
1500 미만	19 (5.8%)	10 (3.0%)	29 (4.4%)
1500 이상 내지 2500 미만	217 (66.0%)	244 (74.2%)	461 (70.1%)
2500 이상 내지 3000 미만	57 (17.3%)	48 (14.6%)	105 (16.0%)
3000 이상	36 (10.9%)	27 (8.2%)	63 (9.6%)
스크리닝시의 OAD 이용 횟수[n(%)]			
수	367	369	736
OAD 미이용	18 (4.9%)	19 (5.1%)	37 (5.0%)
OAD 1회	189 (51.5%)	210 (56.9%)	399 (54.2%)
OAD 2회	160 (43.6%)	140 (37.9%)	300 (40.8%)
스크리닝시의 약물 분류에 의한 OAD 이용[n(%)]			
수	349	350	699
1가지 OAD	189 (51.5%)	210 (56.9%)	399 (54.2%)
메트포르민만	170 (48.7%)	190 (54.3%)	360 (51.5%)
설폰닐우레아만	16 (4.6%)	14 (4.0%)	30 (4.3%)
DPP-4 억제제만	2 (0.6%)	4 (1.1%)	6 (0.9%)
SGLT-2 억제제만	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
글리니드만	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
2가지의 OAD의 병용	160 (43.6%)	140 (37.9%)	300 (40.8%)

[1568]

	고정비 조합물 (N=367)	인슐린 글라진 (N=369)	총계 (N=736)
메트포르민 + 설포닐우레아	137 (39.3%)	118 (33.7%)	255 (36.5%)
메트포르민 + DPP-4 억제제	20 (5.7%)	18 (5.1%)	38 (5.4%)
메트포르민 + 글리니드	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.7%)
설포닐우레아 + DPP-4 억제제	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
제1 OAD 사용 기간(년) ^c			
수	349	350	699
평균(SD)	8.40 (5.51)	8.24 (5.64)	8.32 (5.57)
중간값	7.75	7.41	7.54
최소값:최대값	0.3 : 28.3	0.3 : 30.8	0.3 : 30.8
제2 OAD 사용 기간(년) ^d			
수	161	141	302
평균(SD)	4.35 (3.53)	4.75 (4.95)	4.53 (4.25)
중간값	3.55	3.05	3.32
최소값:최대값	0.3 : 23.6	0.2 : 29.7	0.2 : 29.7
임신성 당뇨병 전력 [n(%)]			
수(여성)	202	190	392
예(여성)	10 (5.0%)	10 (5.3%)	20 (5.1%)
아니오(여성)	192 (95.0%)	180 (94.7%)	372 (94.9%)
이전의 GLP-1 수용체 효능제의 이용[n(%)]			
수	367	369	736
예	29 (7.9%)	17 (4.6%)	46 (6.3%)
아니오	338 (92.1%)	352 (95.4%)	690 (93.8%)
스크리닝시의 크레아티닌 제거(mL /분)			
수	366	367	733
평균(SD)	106.75 (32.32)	106.06 (31.08)	106.40 (31.69)
중간값	103.85	101.31	102.24
최소값:최대값	34.3 : 223.7	43.8 : 222.1	34.3 : 223.7
스크리닝시의 크레아티닌 제거 범주(mL /분) [n(%)]			
수	366	367	733
15 미만(말기 신장 질환)	0	0	0
15 이상 내지 30 미만(GFR의 심각한 감소)	0	0	0
30 이상 내지 60 미만(GFR의 중등의 감소)	18 (4.9%)	9 (2.5%)	27 (3.7%)
60 이상 내지 90 미만(GFR의 약한 감소)	104 (28.4%)	117 (31.9%)	221 (30.2%)
90 이상(정상)	244 (66.7%)	241 (65.7%)	485 (66.2%)

^a무작위화 이전 3일 동안 eCRF에 보고된 인슐린 글라진의 평균 1일 용량. ^b스크리닝시 메트포르민을 취하는 환자
자에 대한; ^c스크리닝시 OAD를 취하는 환자에 대한; ^d스크리닝시 제2 OAD를 취하는 환자에 대한.

OAD = 경구 항-당뇨병 약물, SGLT-2 = 나트륨 포도당 공동-수송체 2, DPP-4 = 디펩티딜-펩티다제 4, GLP-1 =
글루카곤 유사 펩티드-1, GFR = 사구체 여과율.

제1 OAD의 기간을 eCRF 당뇨병 전력 페이지에 기초하여 계산하며, 다음으로 도출된다(정보 제공 동의일 - 메트
포르민, 설포닐우레아, 글리니드, DPP-4 또는 SGLT-2를 포함하는 OAD의 가장 빠른 시작 일자 + 1)/365.25.

유사하게, 제2 OAD의 기간은 기록된 OAD의 두번째로 가장 빠른 시작 일자에 기초한다.

크레아티닌 제거 값은 Cockcroft 및 Gault의 식을 사용하여 유래된다.

[1570]

3.1.4 투여량 및 기간

표 5 - 연구 의약품에 대한 노출 - 안전성 모집단

	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
누적 처리 노출 기간(환자 년수)	200.3	207.1
연구 처리 기간(일)		
수	363	363
평균(SD)	201.5 (38.0)	208.4 (18.4)
중간값	211.0	210.0
최소값:최대값	1 : 242	12 : 224
범주에 의한 연구 처리 기간[n(%)]		
농천 기간	2 (0.5%)	2 (0.5%)
1일 내지 14일	5 (1.4%)	1 (0.3%)
15일 내지 28일	2 (0.5%)	1 (0.3%)
29일 내지 56일	2 (0.5%)	0
57일 내지 84일	6 (1.6%)	0
85일 내지 126일	8 (2.2%)	3 (0.8%)
127일 내지 168일	0	1 (0.3%)
169일 내지 210일	153 (41.9%)	202 (55.3%)
210일 초과	187 (51.2%)	155 (42.5%)

[1571]

	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
범주에 의한 누적 연구 처리 기간[n (%)]		
농천 기간	2 (0.5%)	2 (0.5%)
1일 이상	363 (99.5%)	363 (99.5%)
15일 이상	358 (98.1%)	362 (99.2%)
29일 이상	356 (97.5%)	361 (98.9%)
57일 이상	354 (97.0%)	361 (98.9%)
85일 이상	348 (95.3%)	361 (98.9%)
127일 이상	340 (93.2%)	358 (98.1%)
169일 이상	340 (93.2%)	357 (97.8%)
211일 이상	187 (51.2%)	155 (42.5%)

IMP:연구 의약품

노출 기간 = (마지막 공개 라벨 IMP 주사일 - 처음의 공개 라벨 IMP 주사일) + 1.

주의: 환자는 그들이 무작위화시에 실제로 받는 처리군에 있는 것으로 고려된다.

[1572]

[1573]

조합물 군에서, 1명의 환자(840539002)가 사용되는 키트 번호 및 펜 없이 최종 인슐린 용량(40 U 초과 내지 60 U 이하의 범주 내)을 보고하였다. 따라서, 처리 기간의 마지막에 사용되는 펜 정보(펜 A 또는 펜 B)를 결측으로 처리하였다(표 6). 동일한 이유로, 최종 릿시세나티드 용량을 이러한 환자에 대해 유래할 수 없다(표 7).

표 6 - 공개 라벨 처리의 마지막의 최종 인슐린 용량에 의한 환자의 수(%) - 안전성 모집단

최종 인슐린 용량	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
20 U 미만	2 (0.5%)	3 (0.8%)
20 U 이상 내지 30 U 미만	44 (12.1%)	39 (10.7%)
30 U 이상 내지 40 U 이하	97 (26.6%)	87 (23.8%)
40 U 초과 내지 60 U 이하	222 (60.8%)	236 (64.7%)
60 U 초과	0	0
=60 U	99 (27.1%)	112 (30.7%)
펜 A ^a		
20 U 미만	2 (0.5%)	
20 U 이상 내지 30 U 미만	43 (11.8%)	
30 U 이상 내지 40 U 이하	53 (14.5%)	
40 U 초과 내지 60 U 이하	2 (0.5%)	
60 U 초과	0	
펜 B ^b		

[1574]

최종 인슐린 용량	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
20 U 미만	0	
20 U 이상 내지 30 U 미만	1 (0.3%)	
30 U 이상 내지 40 U 이하	44 (12.1%)	
40 U 초과 내지 60 U 이하	219 (60.0%)	
60 U 초과	0	

^a인슐린 글라진/릭시세나티드에 대한 2 U/1 μ g 고정비

^b인슐린 글라진/릭시세나티드에 대한 3 U/1 μ g 고정비

주의: 백분율을 안전성 환자의 수를 분모로 사용하여 계산한다.

표 7 - 공개 라벨 처리의 마지막의 최종 릭시세나티드 용량에 의한 환자의 수(%) - 안전성 모집단

최종 릭시세나티드 용량	고정비 조합물 (N=365)
10 μ g 미만	3 (0.8%)
10 μ g 이상 내지 15 μ g 미만	108 (29.6%)
15 μ g 이상 내지 20 μ g 이하	251 (68.8%)
20 μ g 초과	2 (0.5%)
팬 A ^a	
10 μ g 미만	2 (0.5%)
10 μ g 이상 내지 15 μ g 미만	43 (11.8%)
15 μ g 이상 내지 20 μ g 이하	53 (14.5%)
20 μ g 초과	2 (0.5%)
팬 B ^b	
10 μ g 미만	1 (0.3%)
10 μ g 이상 내지 15 μ g 미만	65 (17.8%)
15 μ g 이상 내지 20 μ g 이하	198 (54.2%)
20 μ g 초과	0

^a인슐린 글라진/릭시세나티드에 대한 2 U/1 μ g 고정비

^b인슐린 글라진/릭시세나티드에 대한 3 U/1 μ g 고정비

주의: 백분율을 안전성 환자의 수를 분모로 사용하여 계산한다.

3.2 효능

3.2.1 일차 효능 종점

표 8 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 HbA1c의 평균 변화(%) - mITT 모집단

HbA1c(%)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	364	364
평균(SD)	8.07 (0.68)	8.08 (0.73)
중간값	8.00	8.00
최소값:최대값	6.6:10.2	5.9:10.0
제30주		
수	346	355
평균(SD)	6.94 (0.87)	7.48 (0.91)
중간값	6.80	7.40
최소값:최대값	5.0:9.8	5.6:11.2
기준선으로부터 제30주까지의 변화		
수	364	364
LS 평균(SE) ^a	-1.13 (0.057)	-0.62 (0.055)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.52 (0.060)	-
95% CI	(-0.633 내지 -0.397)	-
p-값	<0.0001	-

^a저리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 방문(제8주, 제12주, 제24주 및 제30주), 방문에 의한 치료 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 HbA1c 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM)

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 획득되는 것들을 포함하는 연구 동안 획득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

[1580] 방문에 의한 평균 HbA1c 값(%) 및 방문에 의한 기준선으로부터의 HbA1c의 평균 변화(%)는 도 9 및 도 10에 나타나 있다.

[1581] 3.2.2 기타 주요 효능 중점

표 9 - 제30주에 6.5% 이하 또는 7% 미만의 HbA1c를 갖는 환자의 수(%) - mITT 모집단

HbA1c (%)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
수	366	365
≤6.5 %	124 (33.9%)	52 (14.2%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	19.76% (13.90% 내지 25.62%)	-
p-값	<.0001	-
<7 %	201 (54.9%)	108 (29.6%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	25.52% (18.94% 내지 32.10%)	-
p-값	<.0001	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층[8.0 미만, 8.0% 이상], 스크리닝시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[예, 아니오])으로부터의 처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진) 간의 비 차이의 가중 평균.

비 차이 = 6.5% 이하 또는 7% 미만의 HbA1c 값을 달성하는 환자의 비의 차이.

IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 모든 측정치를 사용하였다. 평가가 제30주에 전혀 이용가능하지 않다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

[1582]

표 10 - ANCOVA를 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안의 2시간 혈장 포도당 변동폭 (mmol/ℓ)의 평균 변화 - mITT 모집단

2시간 혈장 포도당 변동폭 (mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	329	336
평균(SD)	7.01 (3.47)	7.14 (3.11)
중간값	7.10	7.05
최소값:최대값	-5.1 : 17.4	-1.1 : 17.7
제30주 (LOCF)		
수	329	336
평균(SD)	3.11 (3.55)	6.71 (3.34)
중간값	2.90	6.40
최소값:최대값	-9.5 : 15.9	-5.7 : 16.7
기준선으로부터 제30주까지의 변화 (LOCF)		
수	329	336
평균(SD)	-3.90 (4.17)	-0.44 (3.34)
중간값	-3.70	-0.30
최소값:최대값	-18.2 : 9.8	-13.1 : 11.2

[1583]

2시간 혈장 포도당 변동폭 (mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
LS 평균(SE) ^a	-3.90 (0.285)	-0.47 (0.274)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-3.43 (0.251)	-
95% CI	(-3.925 내지 -2.939)	-
p-값	<.0001	-

LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법

^a처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0%미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 기준선 2시간 혈장 포도당 변동폭 값을 공변량으로서 갖는 공분산 분석(ANCOVA) 모델.

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수집되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 제30주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 환자를 포함시켰다.

[1584]

표 11 - ANCOVA를 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 표준식 시험 동안의 식후 2시간 포도당(mmol/l)의 평균 변화 - mITT 모집단

식후 2시간 포도당(mmol/l)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	332	340
평균(SD)	14.85 (3.82)	14.97 (3.67)
중간값	14.75	14.80
최소값:최대값	3.5 : 25.9	4.9 : 27.5
제30주 (LOCF)		
수	332	340
평균(SD)	9.91 (3.90)	13.41 (3.83)
중간값	9.20	13.10
최소값:최대값	2.9 : 25.7	3.9 : 33.1
기준선으로부터 제30주까지의 변화 (LOCF)		
수	332	340
평균(SD)	-4.94 (4.49)	-1.56 (4.20)
중간값	-5.10	-1.50
최소값:최대값	-17.7 : 11.5	-16.1 : 23.8
LS 평균(SE) ^a	-4.72 (0.322)	-1.39 (0.310)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-3.33 (0.284)	-

[1585]

식후 2시간 포도당(mmol/l)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
95% CI	(-3.889 내지 -2.774)	-

LOCF = 마지막 관측 값 선행 대체법

^a처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 기준선 식후 2시간 혈장 포도당 값을 공변량으로서 갖는 공분산 분석(ANCOVA) 모델.

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수집되는 측정치를 포함하였다.

기준선 및 제30주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 환자를 포함시켰다.

[1586]

표 12 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 체중(kg)의 평균 변화 - mITT 모집단

체중(kg)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	365	365
평균(SD)	87.81 (14.42)	87.09 (14.75)
중간값	88.00	84.90
최소값:최대값	44.3 : 127.5	44.8 : 135.6
제30주		
수	348	357
평균(SD)	87.48 (14.35)	87.96 (15.08)
중간값	87.00	85.90
최소값:최대값	43.5 : 127.9	45.7 : 137.0
기준선으로부터 제30주까지의 변화		
수	365	365
LS 평균(SE) ^a	-0.67 (0.181)	0.70 (0.178)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-1.37 (0.224)	-
95% CI	(-1.808 내지 -0.930)	-

[1587]

체중(kg)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
p-값	<0.0001	-
^a 처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 체중 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).		
5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.		
분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.		
기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.		

방문에 의한 기준선으로부터의 체중의 평균 변화는 도 11에 나타나 있다.

표 13 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 7점 평균 SMPG(mmol/l)의 평균 변화 - mITT 모집단

7점 평균 SMPG(mmol/l)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	323	320
평균(SD)	9.22 (1.56)	9.05 (1.59)
중간값	9.14	8.96
최소값:최대값	5.3 : 13.8	4.9 : 15.7
제30주		
수	301	305
평균(SD)	7.75 (1.71)	8.62 (1.74)
중간값	7.40	8.26
최소값:최대값	4.7 : 14.3	5.1 : 16.3
기준선으로부터 제30주까지의 변화		
수	323	320
LS 평균(SE) ^a	-1.50 (0.137)	-0.60 (0.130)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a		
95% CI	-0.90 (0.131)	-
	(-1.154 내지 -0.640)	-
p-값	<0.0001	-

SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당.

^a처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 평균 SMPG 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

도 12는 기준선 및 제30주의 평균 7점 SMPG의 플롯을 보여준다.

표 14 제30주에 체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 수(%) - mITT 모집단

체중 증가 없이 7% 미만의 HbA1c	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
수	366	365
예	125 (34.2%)	49 (13.4%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	20.82% (14.98% 내지 26.66%)	-
p-값	<0.0001	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층[8.0 미만, 8.0% 이상], 스크리닝시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[예, 아니오])으로부터의 처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진) 간의 비 차이의 가중 평균.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 모든 HbA1c 및 체중 측정치를 포함하였다.

환자가 제30주에 HbA1c 및/또는 체중 평가를 갖지 않는다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

표 15 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 1일 인슐린 글라진 용량(U)의 평균 변화 - mITT 모집단

평균 1일 인슐린 글라진 용량(U)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	364	365
평균(SD)	34.98 (9.20)	35.23 (8.64)
중간값	34.50	36.00
최소값:최대값	15.0 : 58.0	12.0 : 52.0
제30주		
수	336	353
평균(SD)	46.67 (12.64)	46.71 (12.49)
중간값	50.00	48.00
최소값:최대값	12.0 : 60.0	14.0 : 60.0
기준선으로부터 제30주까지의 변화		
수	364	365
LS 평균(SE) ^a	10.64 (0.601)	10.89 (0.587)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	-0.26 (0.766)	-
95% CI	(-1.762 내지 1.246)	-
p-값	0.7362	-

^a처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 인슐린 글라진 1일 용량 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 국제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 IMP의 마지막 주사 일까지 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

[1593]

[1594]

도 13은 방문에 의한 평균 1일 인슐린 글라진 용량의 플롯을 보여준다.

[1595]

프로토콜에 기재되어 있는 다중도 조정을 위한 시험 전략에 따라, 2가지 하기의 변수(제30주에 체중 증가 없이, 그리고 문서로 입증된 증후성 저혈당증이 없는, 7.0% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 백분율 및 FPG)에 대한 추정 시험은 탐색적이었는데, 이는 인슐린 글라진의 1일 용량에 대한 분석이 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 못했기 때문이다.

표 16 - 제30주에 체중 증가 연구 동안 문서화된 (70 mg/dL [3.9 mmol/L] 이하의 혈장 포도당) 증후성 저혈당증 없이, 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 수(%) - mITT 모집단

체중 증가 없이, 문서화된 증후성 저혈당증 없이, 7% 미만의 HbA1c	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
수	366	365
예	73 (19.9%)	33 (9.0%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	10.94% (5.93% 내지 15.96%)	-
p-값	<.0001	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층[8.0 미만, 8.0% 이상], 스크리닝시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[예, 아니오])으로부터의 처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진) 간의 비 차이의 가중 평균.

문서로 입증된 증후성 저혈당증은 전형적인 저혈당증의 증상이 70 mg/dL [3.9 mmol/L] 이하의 측정되는 혈장 포도당이 동반되는 사례이다.

분석은 IMP 중단 또는 국제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 모든 HbA1c 및 체중 측정치를 포함하였다. 환자가 제30주에 HbA1c 및/또는 체중 평가를 갖지 않는다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

IMP 중단 또는 국제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 발생하는 모든 문서로 입증된 증후성 저혈당증이 고려되었다.

[1596]

표 17 - MMRM을 사용한 기준선으로부터 제30주까지의 공복 혈장 포도당(mmol/ℓ)의 평균 변화 - mITT 집단

공복 혈장 포도당(mmol/ℓ)	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
기준선		
수	364	364
평균(SD)	7.33 (1.94)	7.32 (2.07)
중간값	7.10	7.00
최소값:최대값	3.2 : 15.7	3.3 : 17.2
제30주		
수	341	349
평균(SD)	6.78 (2.26)	6.69 (2.05)
중간값	6.30	6.30
최소값:최대값	2.8 : 20.6	2.8 : 18.0
기준선으로부터 제30주까지의 변화		
수	364	364
LS 평균(SE) ^a	-0.35 (0.142)	-0.46 (0.138)
인슐린 글라진에 대한 LS 평균 차(SE) ^a	0.11 (0.162)	-
95% CI	(-0.207 내지 0.428)	-
p-값	0.4951	-

^a처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진), 제5 방문(제-1주)시의 HbA1c(8.0% 미만, 8.0% 이상)의 무작위화 계층, 스크리닝시의 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층, 예정된 방문, 방문에 의한 처리 상호작용 및 국가를 고정 효과로서, 그리고 방문에 의한 기준선 공복 혈장 포도당 값 상호작용을 공변량으로서 갖는 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM).

5명 미만의 환자를 갖는 국가를 5명 이상 중 가장 낮은 환자 수를 갖는 국가와 그룹화시켰다.

분석은 IMP의 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 연구 동안 수득되는 모든 예정된 측정치를 포함하였다.

기준선 및 기준선 후의 측정을 갖는 환자가 포함된다.

[1597]

[1598] 도 14는 방문에 의한 평균 공복 혈장 포도당의 플롯을 보여준다.

표 18 - 연구 동안 문서로 입증된($70 \text{ mg}/\text{dL}$ [$3.9 \text{ mmol}/\ell$] 이하의 혈장 포도당) 증후성 저혈당증이 없는 제30주의 7% 미만의 HbA1c에 도달하는 환자의 수(%) - mITT 모집단

문서로 입증된 증후성 저혈당증이 없는 7% 미만의 HbA1c	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
수	366	365
예	116 (31.7%)	68 (18.6%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	13.22% (7.12% 내지 19.32%)	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층[8.0 미만, 8.0% 이상], 스크리닝시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[예, 아니오])으로부터의 처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진) 간의 비 차이의 가중 평균.

문서로 입증된 증후성 저혈당증은 전형적인 저혈당증의 증상이 $70 \text{ mg}/\text{dL}$ [$3.9 \text{ mmol}/\ell$] 이하의 측정되는 혈장 포도당이 동반되는 사례이다.

분석은 IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 수득되는 것들을 포함하는 제30주의 모든 HbA1c 측정치를 포함하였다. 환자가 제30주에 HbA1c 평가를 갖지 않는다면, 환자를 비-응답자로 처리하였다.

IMP 중단 또는 구제 요법의 도입 후에 발생하는 것들을 포함하는 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 발생하는 모든 문서로 입증된 증후성 저혈당증이 고려되었다.

[1599]

표 19 - 30주 공개 라벨 처리 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 수(%) - mITT 모집단

구제 요법을 필요로 함	고정비 조합물 (N=366)	인슐린 글라진 (N=365)
수	366	365
예	10 (2.7%)	22 (6.0%)
인슐린 글라진에 대한 비 차이(95% CI) ^a	-3.35% (-6.33% 내지 -0.36%)	-

^aCochran-Mantel-Haenszel(CMH) 가중치를 사용한 각 계층(제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층[8.0 미만, 8.0% 이상], 스크리닝시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[예, 아니오])으로부터의 처리군(고정비 조합물 및 인슐린 글라진) 간의 위험 차이의 가중 평균.

^b제5 방문(제-1주)시의 HbA1c의 무작위화 계층[8.0 미만, 8.0% 이상] 및 스크리닝시의 메트포르민 이용의 무작위화 계층[예, 아니오]에 의해 계층화되는 CMH 방법에 기초.

[1600]

[1601] 3.3 안전성

[1602] 증후성 저혈당증 사례가 특정 저혈당증 사례 형식에 문서화되고, AE CRF 페이지에 문서화되지 않았고, 이에 따

라 TEAE 요약에 포함시키지 않았다. 그들을 개별적으로 요약하였다(섹션 3.3.5 참조).

3.3.1 처리 후 발생 유해 사례

표 20 - 유해 사례 프로파일의 개요: 처리 후 발생 유해 사례 - 안전성 모집단

n (%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의 TEAE를 갖는 환자	195 (53.4%)	191 (52.3%)
임의의 심각한 TEAE를 갖는 환자	20 (5.5%)	18 (4.9%)
사망을 야기하는 임의의 TEAE를 갖는 환자	1 (0.3%)	2 (0.5%)
연구적인 처리 중단을 야기하는 임의의 TEAE를 갖는 환자	10 (2.7%)	3 (0.8%)

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례.

n (%) = 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

표 21 - 일차 SOC 및 PT에 의한 흔한 TEAE(들)(임의의 처리군에서 3% 이상의 PT)를 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의 TEAE	195 (53.4%)	191 (52.3%)
감염 및 침습	98 (26.8%)	112 (30.7%)
인플루엔자	15 (4.1%)	11 (3.0%)
비인두염	32 (8.8%)	32 (8.8%)
상기도 감염	13 (3.6%)	11 (3.0%)
신경계 장애	39 (10.7%)	19 (5.2%)
두통	21 (5.8%)	10 (2.7%)
위장 장애	62 (17.0%)	29 (7.9%)
설사	16 (4.4%)	10 (2.7%)
구역	38 (10.4%)	2 (0.5%)

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
구토	13 (3.6%)	2 (0.5%)

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표

적어도 하나의 군에서 3% 이상의 적어도 하나의 PT를 갖는 SOC만이 제시된다.

3.3.2 사망, 심각한 처리 후 발생 유해 사례

3명의 환자는 사망을 야기하는 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다: 조합물 군으로부터 1명, 인슐린 글라진군으로부터 2명:

• 조합물 군:

- 74세 남성 환자(ID 840519010)는 폐렴으로 사망하였다. 사례는 연구자에 의해 아마도 IMP와 관련될 것으로 여겨지지 않았다.

• 인슐린 글라진 군:

- 63세 여성 환자(ID 840550018)는 담낭암으로 사망하였다.

- 54세 남성 환자(ID 703504004)는 심폐부전으로 사망하였다. 환자의 병력에는 고혈압이 포함되었다. IMP의 처음의 투여 후 171일에, 환자는 심장 호흡 부전(세기 - 중증)을 경험하였으며, 같은 날 09:32시에 가정에서 사망하였다. 부검을 수행하였으며, 사망의 원인은 심장 호흡 부전, 심장 비대증 및 관상동맥 죽상경화증 III급으로 보고되었다. 임의의 다른 AE 또는 저혈당증이 연구 동안 보고되지 않았다.

[1614] 2명의 환자에 대한 이들 2건의 치명적인 사례는 연구자에 의해 IMP와 아마도 관련될 것으로 간주되지 않았다.

표 22 - 일차 SOC 및 PT에 의해 제시되는 심각한 TEAE(들)를 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의 심각한 TEAE	20 (5.5%)	18 (4.9%)
감염 및 침습	1 (0.3%)	3 (0.8%)
골수염	0	1 (0.3%)
폐렴	1 (0.3%)	1 (0.3%)
상처 감염	0	1 (0.3%)

[1615]

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 폴립 포함)	4 (1.1%)	2 (0.5%)
양성 유방 신생물	1 (0.3%)	0
양성 위 신생물	1 (0.3%)	0
유방암	1 (0.3%)	0
담낭암	0	1 (0.3%)
카포시 육종	0	1 (0.3%)
허의 편평 세포 암종	1 (0.3%)	0
대사 및 영양 장애	2 (0.5%)	1 (0.3%)
저혈당증	2 (0.5%)	1 (0.3%)
신경계 장애	3 (0.8%)	0
저혈당증 발작	1 (0.3%)	0
저혈당증 무의식	2 (0.5%)	0
눈 장애	0	1 (0.3%)
녹내장	0	1 (0.3%)
심장 장애	7 (1.9%)	2 (0.5%)
급성 심근 경색	2 (0.5%)	0
불안정 협심증	2 (0.5%)	0
관상 동맥 동맥경화증	1 (0.3%)	0
울혈성 심부전	0	1 (0.3%)
심폐부전	0	1 (0.3%)
심근 경색	1 (0.3%)	0
심실위 빈맥	1 (0.3%)	0
혈관 장애	0	1 (0.3%)
고혈압	0	1 (0.3%)
간담즙 장애	1 (0.3%)	1 (0.3%)
급성 담낭염	0	1 (0.3%)
만성 담낭염	1 (0.3%)	0
근골격 및 연결 조직 장애	2 (0.5%)	1 (0.3%)
추간판 돌출	0	1 (0.3%)
골관절염	1 (0.3%)	0
건염	1 (0.3%)	0
신장 및 비뇨 장애	0	1 (0.3%)
신장 장애	0	1 (0.3%)

[1616]

일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
생식계 및 유방 장애	0	1 (0.3%)
양성 전립선 비대증	0	1 (0.3%)
전신 장애 및 투여 부위 병증	0	3 (0.8%)
가슴 불편감	0	1 (0.3%)
비심장관련 흉통	0	2 (0.5%)
상해, 중독 및 수술 합병증	2 (0.5%)	1 (0.3%)
관혈관 손상	0	1 (0.3%)
홍터	1 (0.3%)	0
경막하 혈종	1 (0.3%)	0

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 적어도 하나의 심각한 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표

3.3.3 중단을 야기하는 유해 사례

표 23 - 일차 SOC 및 PT에 의한 영구적인 처리 중단을 야기하는 TEAE(들)를 경험하는 환자의 수(%)

일차 기관계별 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
영구적인 처리 중단을 야기하는 임의의 TEAE	10 (2.7%)	3 (0.8%)
감염 및 침습	1 (0.3%)	0
폐렴	1 (0.3%)	0
양성, 양성 및 상세불명 신생물(낭종 및 용종 포함)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
양성 위 신생물	1 (0.3%)	0
담낭암	0	1 (0.3%)
신경계 장애	2 (0.5%)	0
어지럼증	1 (0.3%)	0
저혈당성 무의식	1 (0.3%)	0
심장 장애	1 (0.3%)	1 (0.3%)
불안정 협심증	1 (0.3%)	0
심폐부전	0	1 (0.3%)

일차 기관계별 우선 용어 n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
위장 장애	4 (1.1%)	0
구역	4 (1.1%)	0
임신, 산후 및 주산기 조건	0	1 (0.3%)
임신	0	1 (0.3%)
연구	1 (0.3%)	0
체중 증가	1 (0.3%)	0

TEAE: 처리 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어.

MedDRA 18.0

n(%) = 영구적인 처리 중단을 야기하는 적어도 하나의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제적으로 동의된 순서 및 PT 알파벳 순서로 분류된 표.

3.3.4 기타 유의미한 유해 사례

[1622] 국소 내약성

표 24 - 처리 중 기간 동안 주사 부위 반응을 경험하는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

사례 근원 우선 용어	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의 주사 부위 반응	0	2 (0.5%)
연구자 보고 용어로부터 코딩되는 PT	0	2 (0.5%)
주사 부위 비대	0	1 (0.3%)
주사 부위 반응	0	1 (0.3%)

ARAC = 알러지 반응 평가 위원회, PT = 우선 용어.

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1623]

[1624] 알러지 반응

표 25 - 처리 중 기간 동안 ARAC에 의해 알러지 반응으로 확정된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

연구 처리와의 관계(ARAC에 의 함)	ARAC 진단 범주	ARAC 진단을 위한 MedDRA 코딩 용어(PT)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
-----------------------------	------------	---------------------------------	--------------------	--------------------

[1625]

연구 처리와의 관계(ARAC에 의 함)	ARAC 진단 범주	ARAC 진단을 위한 MedDRA 코딩 용어(PT)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
전부	임의의 범주	임의의 사례	0	1 (0.3%)
		알러지성 비염	0	1 (0.3%)
	기타		0	1 (0.3%)
IMP와 무관			0	1 (0.3%)
			0	1 (0.3%)
	기타		0	1 (0.3%)

ARAC = 알러지 반응 평가 위원회, IMP = 연구용 의약품.

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1626]

[1627] 췌장 사례

[1628] 사례가 PSAC에 의해 췌장염으로 확정되지 않았다. 또한, 췌장 신생물이 연구에서 보고되지 않았다.

[1629] 주요 심혈관 사례

표 26 - 처리 중 기간 동안 CAC에 의해 주요 심혈관 사례로 판정되는 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

n(%)	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의	5 (1.4%)	4 (1.1%)
심혈관 사망	0	1 (0.3%)
치명적이지 않은 심근 경색	2 (0.5%)	0
치명적이지 않은 뇌졸중	0	0
불안정 협심증으로 입원	0	0
심부전증으로 입원	0	1 (0.3%)
관상동맥 재개통술	5 (1.4%)	3 (0.8%)

CAC = 심혈관 사례 판정 위원회

n(%) = CAC에 의해 주요 심혈관 사례로서 확정된 사례를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1630]

[1631] **증가된 칼시토닌**

표 27 - 처리 중 기간 동안 증가된 칼시토닌(20 ng/ℓ 이상)에 대한 AE 서식에 보고된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

우선 용어	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의	0	2 (0.5%)
혈중 칼시토닌 증가	0	2 (0.5%)

n(%) = 보충 서식과 함께 20 ng/ℓ 이상의 증가된 칼시토닌에 대하여 AE 서식에 보고된 임의의 사례를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1632]

[1633] **증가된 ALT**

표 28 - 처리 중 기간 동안 ALT 증가에 대하여 AE 서식에 보고된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

우선 용어	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의	1 (0.3%)	2 (0.5%)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	0	2 (0.5%)
간 효소 증가	1 (0.3%)	0

n(%) = 보충 서식과 함께 ALT 증가에 대하여 AE 서식에 보고된 임의의 사례를 갖는 환자의 수 및 백분율

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1634]

[1635] **벤-관련 사례**

표 29 - 처리 중 기간 동안 벤-관련 사례 설문에 보고된 사례를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
임의의 벤-관련 사례	11 (3.0%)	15 (4.1%)
임상 사례와 관련	0	0
임상 사례와 무관	11 (3.0%)	15 (4.1%)

임상 사례 = 벤-관련 설문에서 수집된 증후성 저혈당증 사례, 고혈당증 유해 사례 또는 기타 유해 사례.

주의: 처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 3일까지의 시간으로 정의된다.

[1636]

[1637]

3.3.5 기타 안전성 관찰 - 증후성 저혈당증

표 30 - 전용 eCRF에 보고되고, 처리 중 기간 동안 프로토콜 정의를 만족시키는 증후성 저혈당증의 요약
- 안전성 모집단

	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
총 환자 노출 년수	201.9	208.6
증후성 저혈당증		
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	152 (41.6%)	161 (44.1%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.75	0.77
사례의 수	639	910
환자 년수 당 사례의 수 ^b	3.17	4.36
분서화된 증후성 저혈당증(70 mg/dL[3.9 mmol/L] 이하의 혈장 포도당)		
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	146 (40.0%)	155 (42.5%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.72	0.74
사례의 수	612	880
환자 년수 당 사례의 수 ^b	3.03	4.22
분서화된 증후성 저혈당증(60 mg/dL[3.3 mmol/L] 미만의 혈장 포도당)		
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	89 (24.4%)	83 (22.7%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.44	0.40
사례의 수	229	235
환자 년수 당 사례의 수 ^b	1.13	1.13
가능성 있는 증후성 저혈당증		
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	13 (3.6%)	20 (5.5%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.06	0.10
사례의 수	22	29
환자 년수 당 사례의 수 ^b	0.11	0.14
중증 증후성 저혈당증		
사례를 갖는 환자의 수, n(%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)
환자 년수 당 사례를 갖는 환자의 수 ^a	0.02	<0.01
사례의 수	5	1

[1638]

	고정비 조합물 (N=365)	인슐린 글라진 (N=365)
환자 년수 당 사례 수 ^b	0.02	<0.01

IMP: 연구 의약품, eCRF: 전자 증례 보고서.

노출 환자 년수: IMP의 처음의 주사부터 IMP의 마지막 주사까지의 시간 + 1일로 계산됨.

^a: 사례를 갖는 환자의 수를 총 노출 환자 년수로 나누어 계산.

^b: 사례의 수를 총 노출 환자 년수로 나누어 계산.

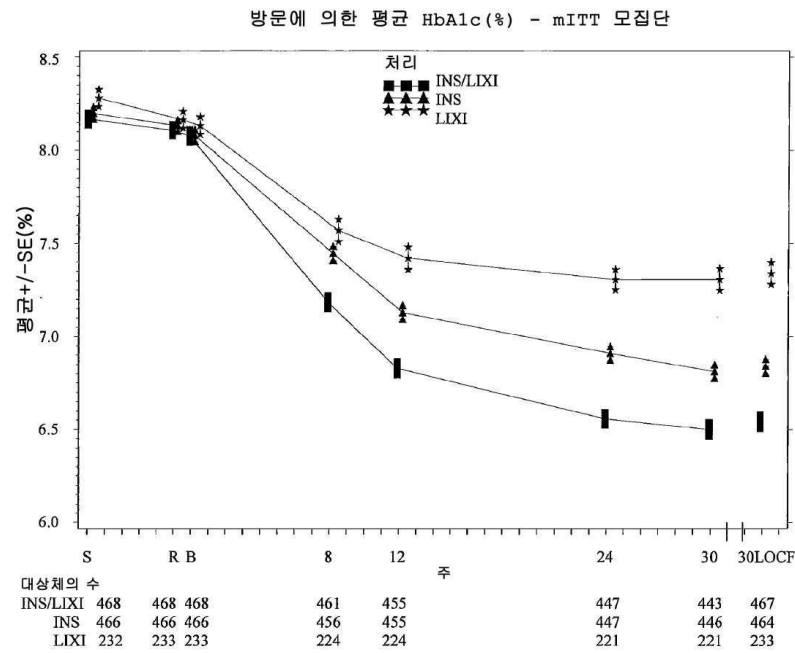
증후성 저혈당증 = 중증 또는 분서화된 또는 가능성 있는 증후성 저혈당증에 대한 프로토콜 정의를 만족시키는 전용 eCRF에 기록된 증후성 저혈당증

처리 중 기간은 구제 요법의 도입과 상관 없이, IMP의 처음의 주사로부터 IMP의 마지막 주사 후 증후성 저혈당증을 위한 1일까지의 시간으로 정의된다.

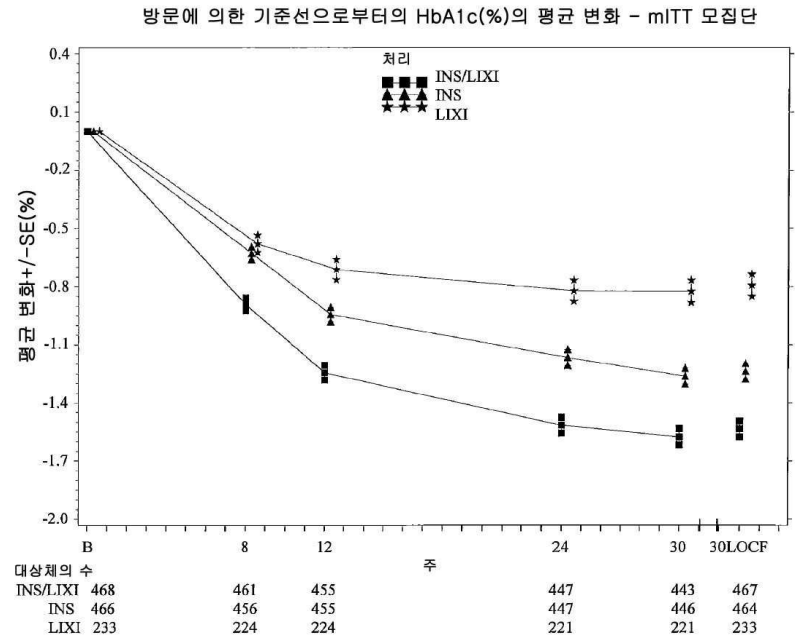
[1639]

도면

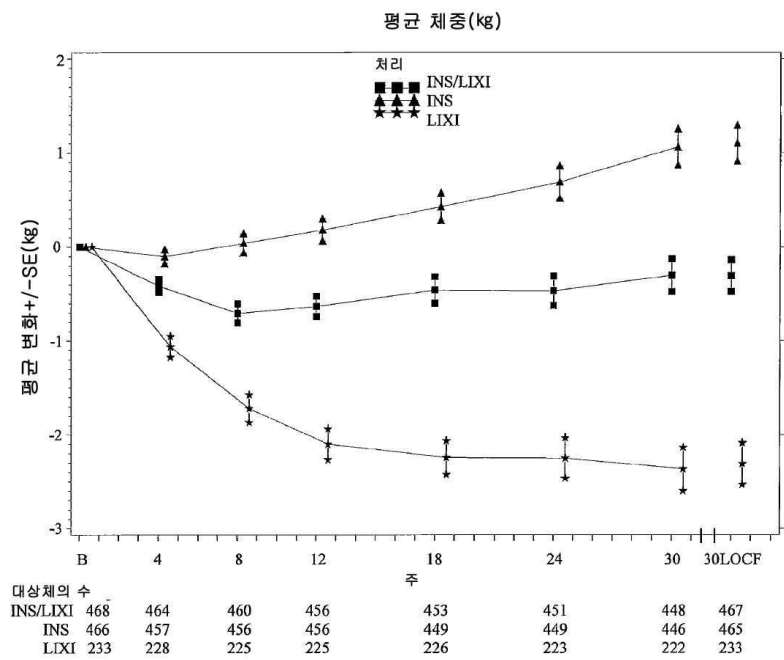
도면1



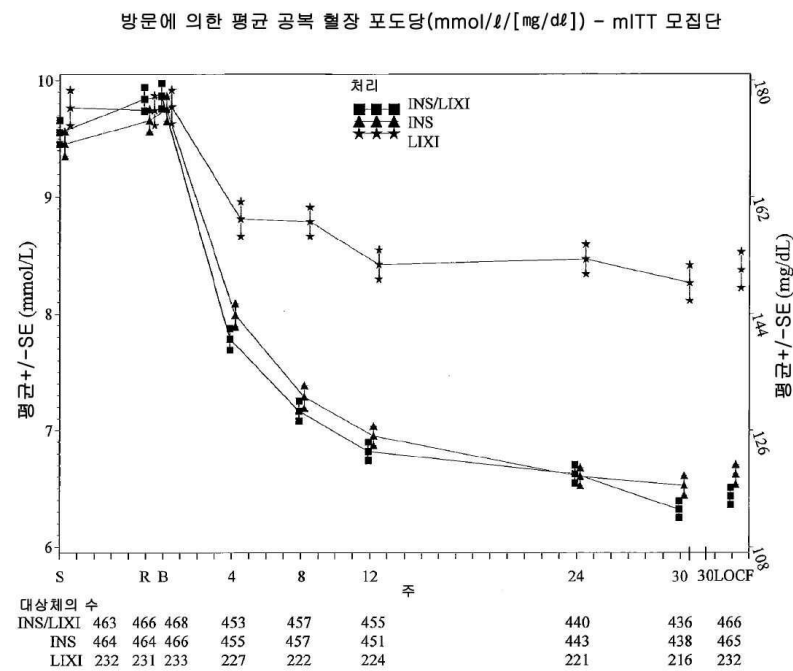
도면2



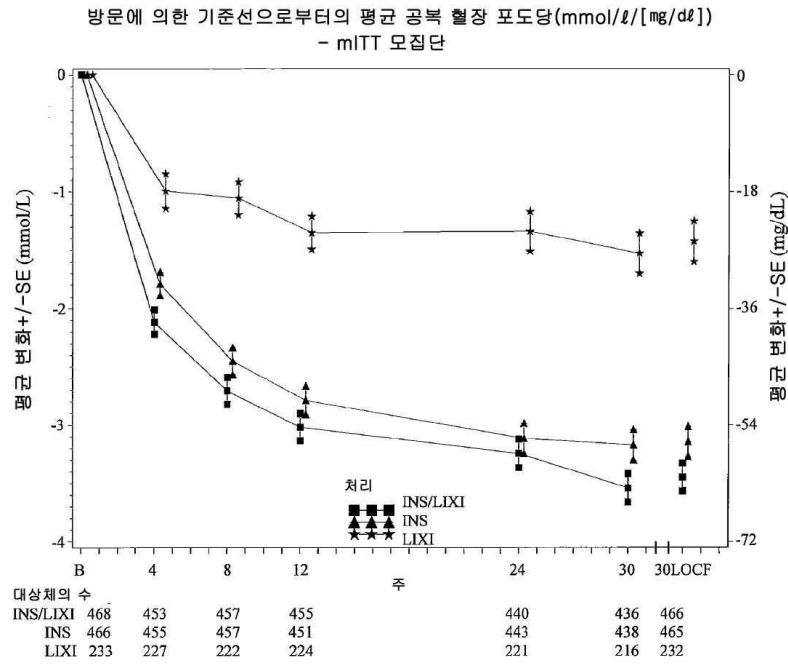
도면3



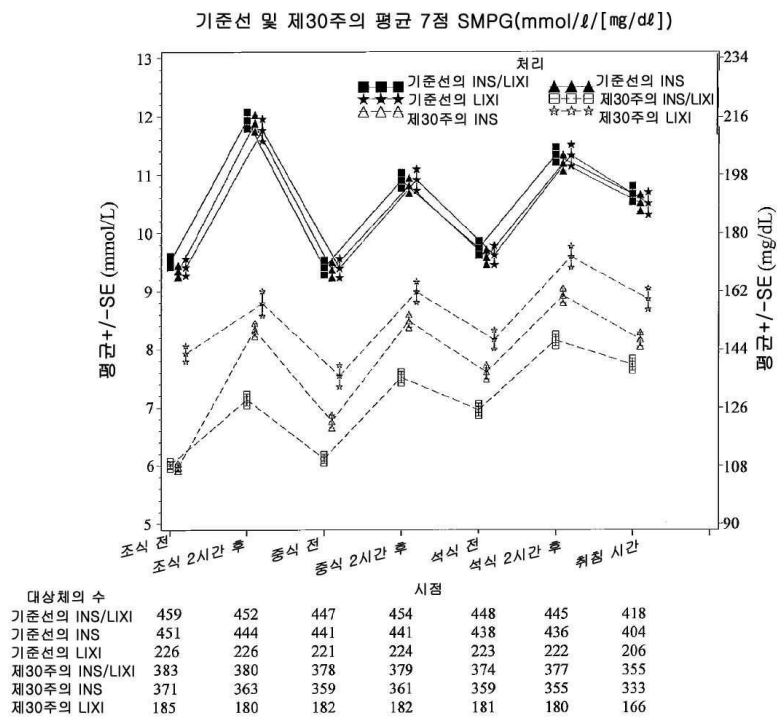
도면4



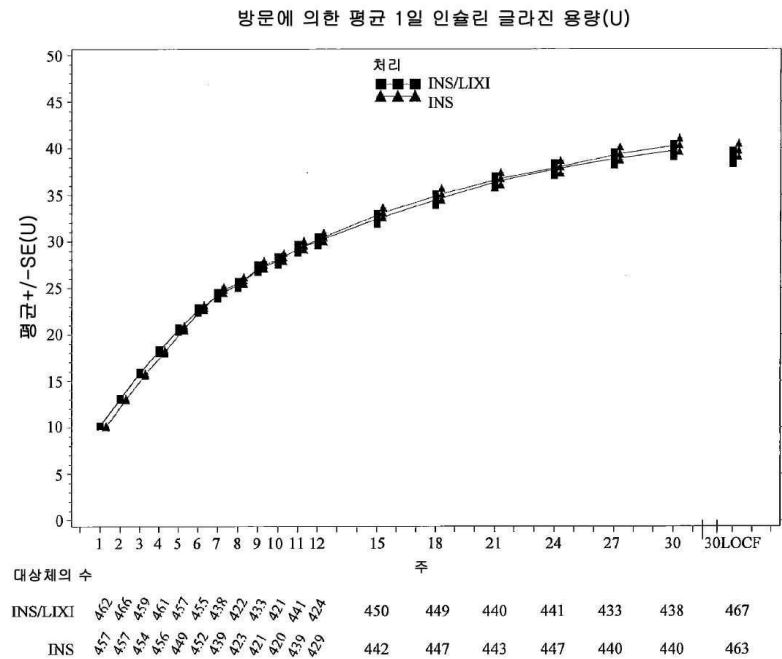
도면5



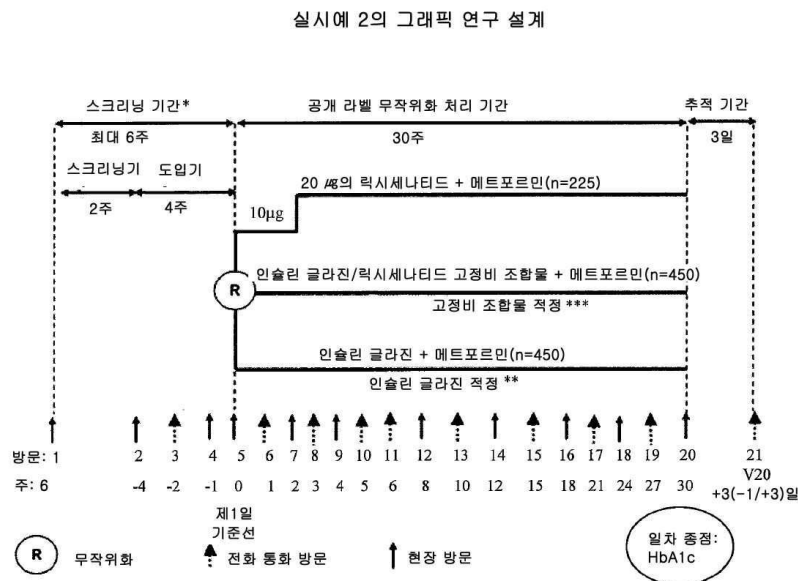
도면6



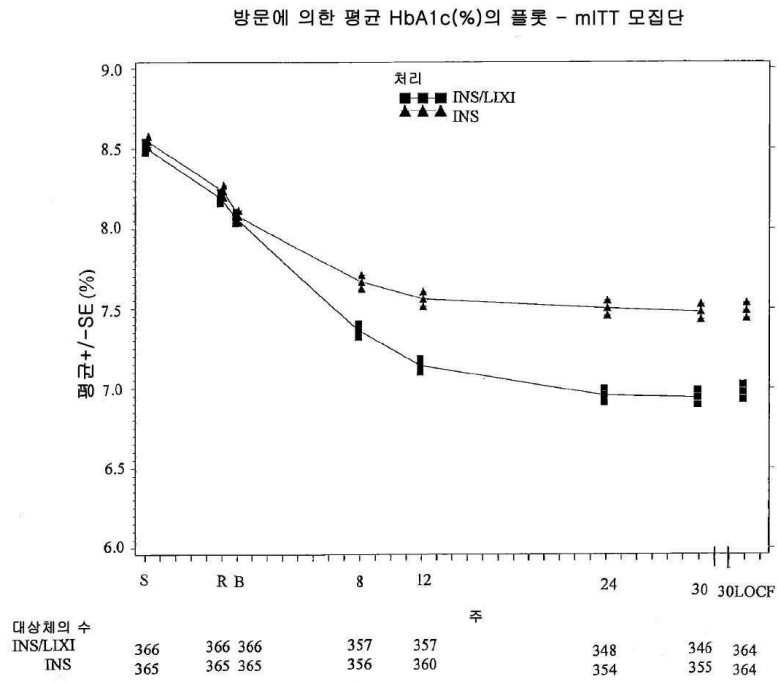
도면7



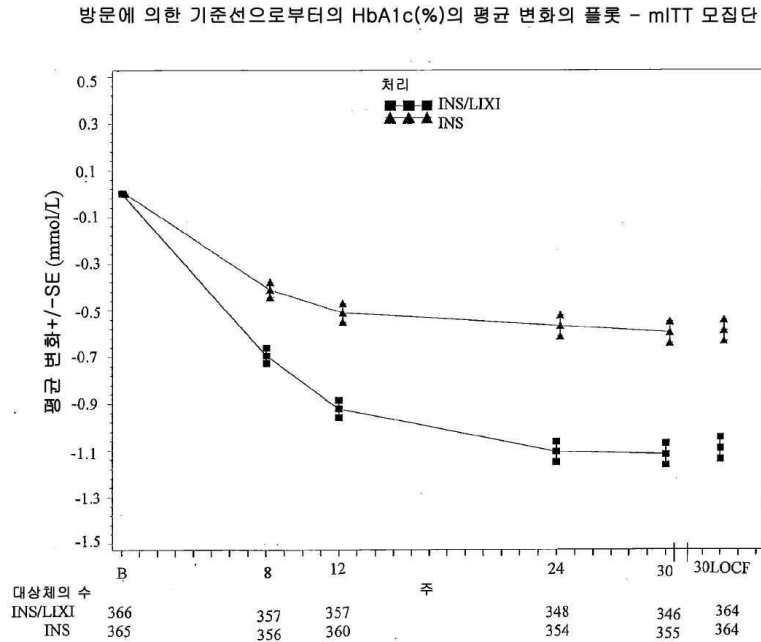
도면8



도면9

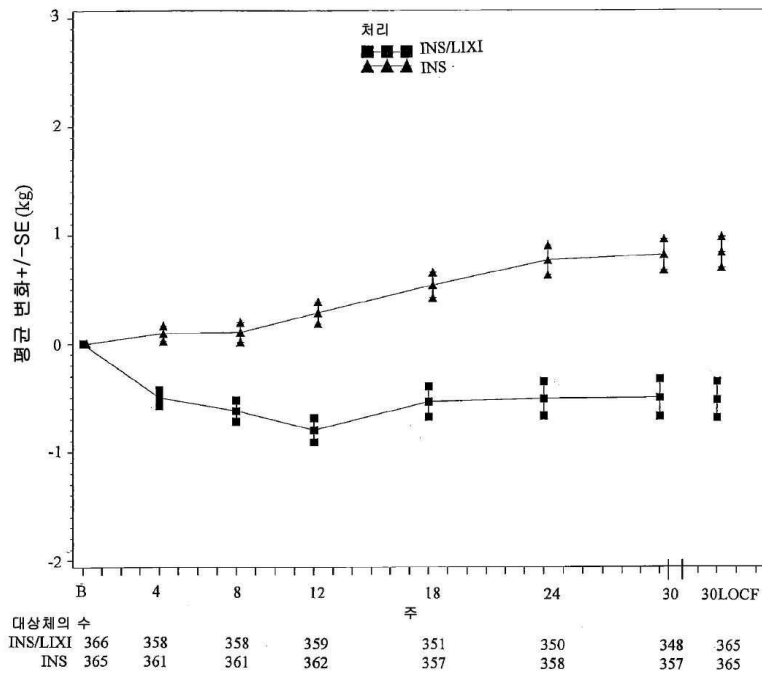


도면10



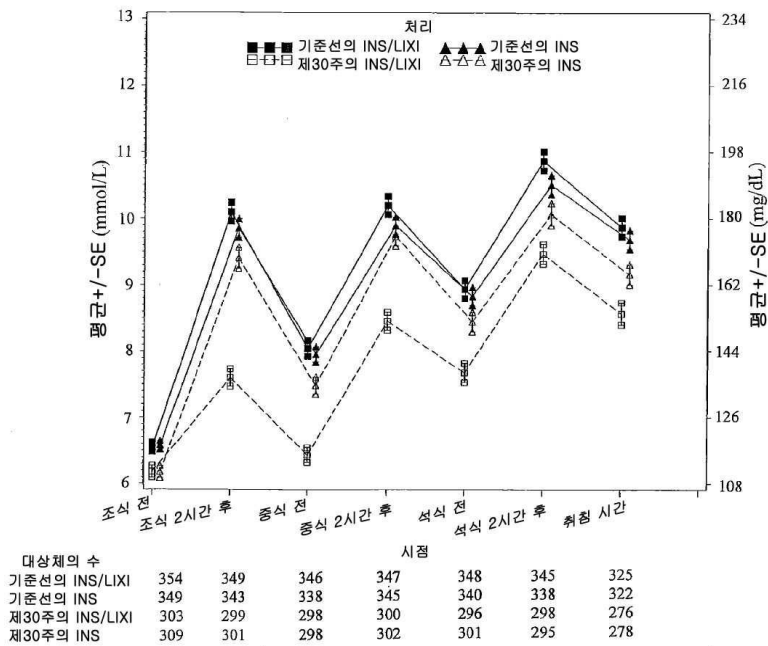
도면11

방문에 의한 기준선으로부터의 체중(kg)의 평균 변화의 플롯 - mITT 모집단

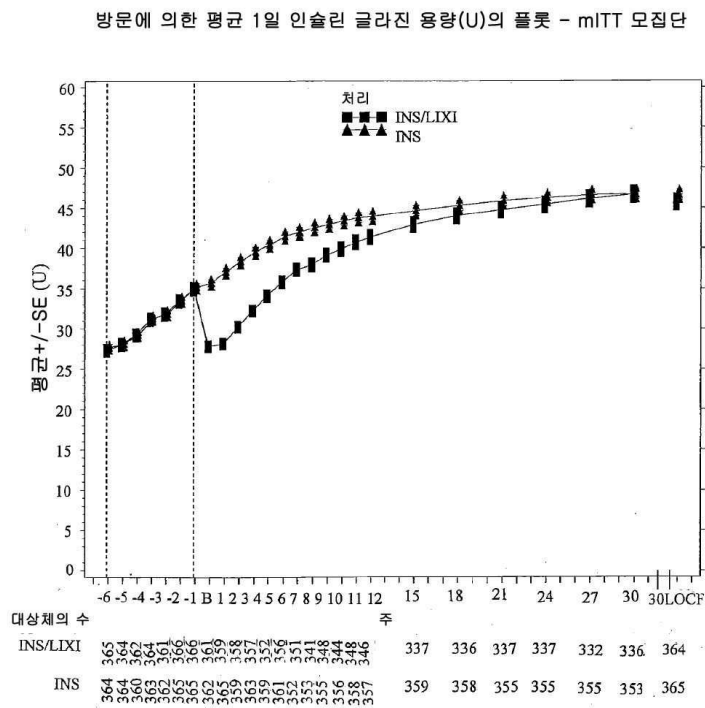


도면12

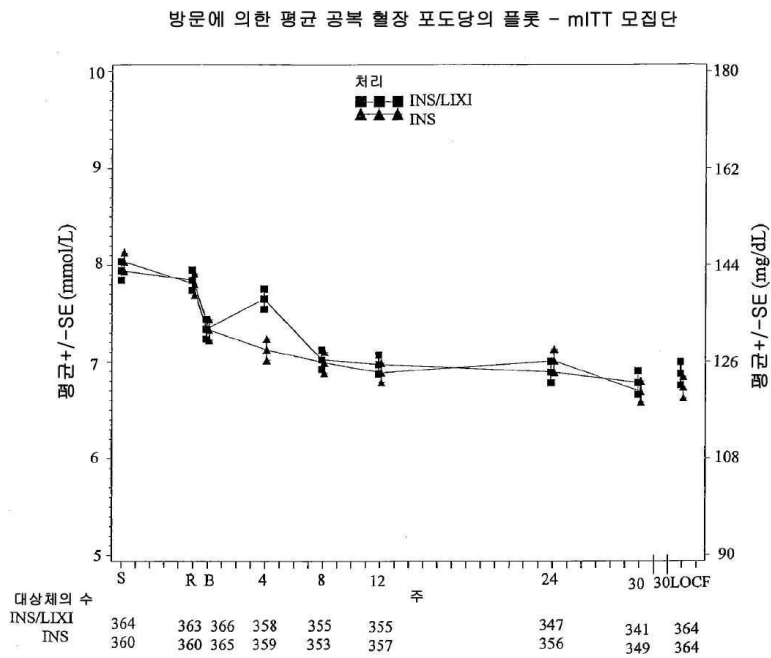
기준선 및 제30주의 평균 7점 SMPG의 플롯 - mITT 모집단



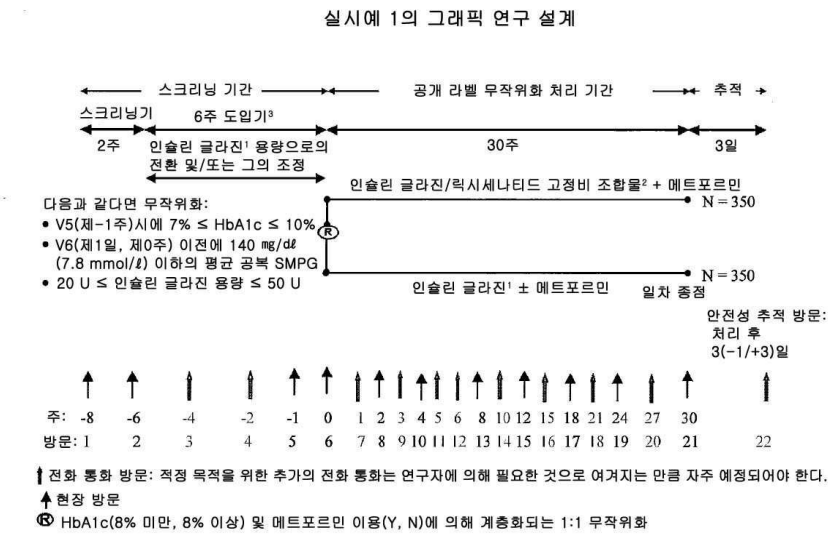
도면13



도면14



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<120> Insulin glargine/lixisenatide fixed ratio formulation

<130> 58469P EP-1

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> desPro36-Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys

35 40

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35