



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월18일

(11) 등록번호 10-2614574

(24) 등록일자 2023년12월12일

(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 10-2017-7022646
(22) 출원일자(국제) 2016년01월15일
심사청구일자 2021년01월13일
(85) 번역문제출일자 2017년08월14일
(65) 공개번호 10-2017-0102550
(43) 공개일자 2017년09월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/050804
(87) 국제공개번호 WO 2016/113404
국제공개일자 2016년07월21일
(30) 우선권주장
15151488.2 2015년01월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
EP02324853 A1*
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01572649*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 프랑크푸르트 암 마인 (우편번호 65926) 브
뤼닝슈트라쎄 50
(72) 발명자
베르크만, 카린
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티
스 도이칠란트 게엠베하
앵셀랭-메리, 아네스
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 브레베 데
파르트망 사노피
잔, 크리스텔
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 브레베 데
파르트망 사노피
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이예리

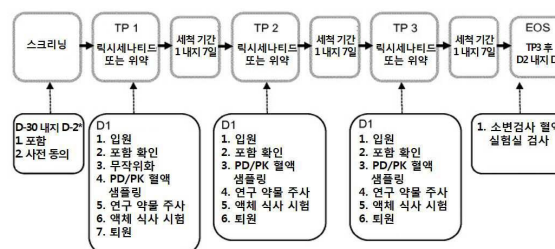
(54) 발명의 명칭 **릭시세나티드를 이용한 소아 제2형 당뇨병 환자의 치료**

(57) 요약

본 발명은 소아에 사용하기 위한 릭시세나티드에 관한 것이다.

대표도 - 도1

도표로 나타낸 실시예 1의 연구 설계



(52) CPC특허분류

A61K 38/28 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

Y10S 514/866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

소아과 치료를 필요로 하는 제2형 당뇨병 환자에 사용하기 위한, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 의약이며, 여기서 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 18세 미만인 의약.

청구항 2

제1항에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 부가 요법으로 투여되는 것인 의약.

청구항 3

제2항에 있어서, 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 경구 투여를 위해 제조되는 것인 의약.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자가 적어도 10세인 의약.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병이 적어도 3개월 전에 진단 받은 것인 의약.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병이 메트포르민 단독요법, 기저 인슐린 단독요법 또는 메트포르민과 기저 인슐린의 조합으로는 적절히 조절되지 않는 것인 의약.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자가 비만인 의약.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자가 적어도 30 kg/m^2 또는 적어도 31 kg/m^2 의 체질량지수를 나타내는 것인 의약.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아침식사 30분 전에 투여되는 것인 의약.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자가 적어도 8 mmol/L 또는 적어도 8.5 mmol/L 의 공복 혈장 포도당 농도를 나타내는 것인 의약.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자가 적어도 11.1 mmol/L 또는 적어도 12 mmol/L 의 식후 2시간 혈장 포도당 농도를 나타내는 것인 의약.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자가 적어도 3 mmol/L의 포도당 변동폭을 나타내며,

이때, 이러한 포도당 변동폭은 식후 2시간 혈장 포도당 농도와 식사 시험 30분 전의 혈장 포도당 농도의 차이인 의약.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자가 적어도 7 %, 적어도 7.5 %, 적어도 8 %, 적어도 8.5 %, 적어도 8.65 %, 또는 적어도 9 %의 HbA1c 값을 나타내는 것인 의약.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 대상은 소아에 사용하기 위한 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂(AVE0010, 릭시세나티드) 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 본 발명의 또 다른 대상은 소아에 사용하기 위한 약학적 조합물로서, 상기 조합물은 (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0002] 또 다른 양태는 소아 환자의 치료 방법으로, 상기 방법은, 필요로 하는 소아 환자에, 선택적으로 메트포르민과 병용하여, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

배경 기술

[0003] 건강한 사람에서 췌장에 의한 인슐린 분비는 혈당 농도와 엄격히 연결된다. 식사 후 나타나는 바와 같이, 증가된 혈당 수준은 각각의 인슐린 분비 증가에 의해 신속하게 상쇄된다. 공복 상태에서 혈장 인슐린 수준은 기저값까지 떨어지는데, 이때, 기저값은 인슐린에 민감한 기관 및 조직에 반드시 포도당이 지속적으로 공급되도록 하는 한편, 밤에는 간 포도당 생성을 낮은 수준으로 유지하기에 충분한 값이다.

[0004] 제1형 당뇨병과 대조적으로, 제2형 당뇨병은 일반적으로 인슐린 결핍은 없지만, 많은 사례, 특히 진행성 사례에서, 인슐린을 이용한 치료가, 필요한 경우 경구 투여되는 항-당뇨병 약물과 병용되는 가장 적합한 요법으로 간주된다.

[0005] 초기 증상 없이 수년에 걸쳐 증가된 혈당 수준은 상당한 건강상의 위험을 나타낸다. 미국에서의 대규모 DCCT 연구(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986)는 만성적으로 증가된 혈당 수준이 당뇨병 합병증 발병의 주요한 이유임을 명백하게 밝힐 수 있었다. 당뇨병 합병증의 예는 미세혈관 및 거대혈관 손상인데, 그 자체가 망막증, 신장병 또는 신경병을 나타낼 수 있고, 실명, 신부전 및 사지 손실을 야기하며, 심혈관 질환의 위험성 증가를 수반한다. 따라서, 개선된 당뇨병 치료법은 주로 가능한 한 혈당을 생리학적 범위에 가깝게 유지하는 것을 목적으로 해야 한다고 결론지을 수 있다.

[0006] 제2형 당뇨병으로 고통 받는 과체중 환자, 예를 들면, 체질량지수(BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 인 환자는 특히 위험하다. 이들 환자에서 당뇨병 위험은 과체중 위험과 중첩되고, 이는 예를 들면, 정상 체중의 제2형 당뇨병 환자와 비교하여, 심혈관 질환의 증가를 초래한다.

[0007] 최근까지 제2형 당뇨병(T2DM)은 거의 오로지 성인병이었다. 소아에서 비만 유병률이 증가함에 따라, 소아 및 청소년에서 T2DM의 발병률은 청소년기에 진단된 T2DM의 새로운 사례 전체의 3분의 1을 차지하는 지점까지 현저하

게 증가하였다.

- [0008] T2DM을 앓는 소아/청소년은 대개 GH/IGF-1 축의 생리적 변화 때문에 인슐린 저항성이 발달하는 때인 10세를 넘어 사춘기 중반 내지 후반에 진단된다. 성인과 마찬가지로, 소아/청소년의 제2형 당뇨병 발병률은 일부 인종 집단(예컨대, 아메리칸 인디언, 아프리카계 미국인, 아시아/태평양 섬 주민 및 라틴계)에서 가장 높다(Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Type 2 Diabetes in Children and Adolescents, 2008 Clinical Practice Guidelines, S162-S167).
- [0009] 당뇨병은 EMA 소아과 실무위원회가 소아용 의약품의 연구 및 개발이 수행되어야 한다고 생각하는 치료 분야이다. 제2형 당뇨병은 소아 환자에서 더 일찍, 더욱 공격적으로 진행될 수 있다. 따라서, 합병증을 발달시킬 위험이 더 높아 질병의 초기 단계에서 최고로 가능성 있는 혈당 조절이 필요하다.
- [0010] 소아의 T2DM은 잠재적인 치료에 중요한 영향을 미치는 여러 가지 면에서 성인과 상이하다. 사춘기는 소아의 제2형 당뇨병 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 사춘기 동안, 인슐린 작용에 대한 저항성이 증가하여 고인슐린혈증이 초래된다. 성장 호르몬은 사춘기 동안 인슐린 저항성을 유발하는 후보물질로 여겨졌다. 평균 성장 호르몬 수준은 사춘기 동안 인슐린 작용의 감소와 함께 일시적으로 증가한다. 이러한 정보를 감안할 때, 소아의 제2형 당뇨병 발현의 피크 연령이 사춘기 중간의 일반적인 연령과 일치한다는 점은 놀랍지 않다. 환경적인 위험 노출과 더불어, 인슐린 저항성에 대한 유전적 소인이 있는 개인에서, 사춘기 동안의 인슐린 저항성의 추가적인 부담은 정상적인 포도당 내성을 수반하는 보상성 고인슐린혈증 상태에서부터 부적절한 인슐린 분비 및 사춘기를 넘어 지속되는 포도당 과민증까지 상황을 바꿀 수 있다(American Diabetes Association, Diabetes Care 2000, 23(3): 381-389).
- [0011] 미국에서는, 제2형 소아 당뇨병 환자의 약 12%는 메트포르민 단일요법을 받았고, 약 34%는 인슐린 단일요법을 받았다(Dombrowsky and Barrett, Type II Diabetes Mellitus in Children: Analysis of Prevalence Based on the Pediatric Health Information System (PHIS) Database, American College of Clinical Pharmacology Annual Meeting September 22nd - 24th 2013, Bethesda, Maryland). 많은 소아 제2형 당뇨병 환자에서, 질병의 진행이 신속하여 최대 내성 용량의 메트포르민에서조차 고혈당증 조절이 불충분해질 수 있다.
- [0012] 그러나 소아 집단에서 GLP-1 유사체의 효능을 설명하는 연구는 보고된 바 없다.
- [0013] 메트포르민은식이 변경에 반응하지 않는 비 인슐린 의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 치료에 사용되는 혈당강하제인 비구아니드이다. 메트포르민은 인슐린 민감성을 증가시키고 포도당의 장내 흡수를 감소시켜 혈당 조절을 개선한다. 메트포르민은 보통 경구로 투여된다. 그러나 비만 환자에서는 메트포르민에 의한 제2형 당뇨병 조절이 불충분할 수 있다. 따라서, 이들 환자에서 제2형 당뇨병을 조절하기 위한 추가적인 조치가 필요할 수 있다.
- [0014] 메트포르민은 1,1-디메틸비구아니드(CAS 번호 657-24-9)의 국제일반명칭이다.
- [0015] 화합물 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂(AVE0010, 릭시세나티드)는 엑센딘-4의 유도체이다. AVE0010은 WO 01/04156에 서열 번호 93으로 개시되어 있다:
- [0016] **서열 번호 1: 릭시세나티드 (44개 아미노산)**
- [0017] H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-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
- [0018] **서열 번호 2: 엑센딘-4 (39개 아미노산)**
- [0019] H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-NH₂
- [0020] 엑센딘은 혈당 농도를 낮출 수 있는 펩티드 군이다. 엑센딘 유사체 릭시세나티드는 천연 엑센딘-4 서열의 C 말단 절단을 특징으로 한다. 릭시세나티드는 엑센딘-4에 존재하지 않는 6개의 C 말단 리신 잔기를 포함한다.
- [0021] 릭시세나티드는 des-38-프롤린-엑센딘-4(헬로더마 서스펙툼(*Heloderma suspectum*))-(1-39)-펩티딜펜타-L-리실-L-리신아미드(CAS 번호 320367-13-3)라고도 지칭된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0022] 본 발명의 목적은 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병을 앓고 있는 소아 및 청소년의 항당뇨병 치료의 개선에서 찾을 수 있다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명의 실시예 1과 2에서는, 표준화된 액체 아침식사 후, 8.65%의 평균 HbA_{1c} 및 84.7 kg의 평균 체중을 나타내는 제2형 당뇨병(T2DM)을 앓는 12명의 소아 환자에서, 위약과 비교하여 단일 용량의 릭시세나티드 5 및 10 μ g으로 혈장 포도당(교정된 혈장 포도당 AUC_{0:30h-4:30h} 및 혈장 포도당 AUC_{0:30h-4:30h})의 유의적이지 않은 감소가 관찰되었다. 이와 대조적으로, T2DM을 앓는 12명의 성인 환자에서는 위약과 비교하여 단일 용량의 릭시세나티드 5 및 10 μ g은 유의미하게 혈장 포도당(교정된 혈장 포도당 AUC_{0:30h-4:30h} 및 혈장 포도당 AUC_{0:30h-4:30h})을 감소시켰다. 릭시세나티드 노출은 평가 가능한 소아 환자에서는 두 용량군에 대해 비슷하였으나, 성인 환자에서는 릭시세나티드 노출이 용량에 비례하여 증가하였다. 소아 환자에서, 노출은 릭시세나티드 5 μ g의 경우 성인에서와 비슷하였으나, 릭시세나티드 10 μ g의 경우에는 더 낮았다. 단일 용량의 릭시세나티드 5 및 10 μ g은 짧은 기간의 이번 연구에서 소아 및 성인 환자에서 모두 안전하였고, 내약성이 좋았다.

[0024] 결론적으로, 실시예 1과 실시예 2는 5 μ g의 용량에서 소아 및 성인 환자에서 비슷한 약동학(PK) 및 약력학(PD) 프로파일을 보여주었을 뿐만 아니라, 예상하지 못한 안전성 결과가 없었음을 보여주었다.

[0025] 본 발명의 실시예 1과 실시예 2는 소아 및 청소년과 비교하여 성인 환자가 상이한 병태생리학을 나타냄을 확인시켜 준다. 표준화된 액체 아침식사에 대한 반응은 소아 제2형 당뇨병 환자에서 성인 환자의 반응과 상이했다. 소아 대조군 집단(위약군)에서, 피크 인슐린 농도는 시험식 약 1시간 후에 관찰되었고(도 12), 이후 급속히 감소했다. 성인 대조군 집단(위약군)에서는, 식후 인슐린 피크가 더 높았다. 피크 인슐린 농도는 시험식 약 2시간 후에 관찰되었다(도 11). 비슷한 차이가 식후 C-펩티드 농도에서 관찰되었다(도 13 및 도 14).

[0026] 이러한 결과와 일치하여, 성인 환자 집단에서 얻어진 효과와 비교하여 소아 환자에서 릭시세나티드 효과의 차이가 확인되었다. 또한, 위에 기술한, 위약군에서 발견된 식후 인슐린 및 C-펩티드 분비의 시간 경과상의 차이가 릭시세나티드 하에서도 관찰되었다.

[0027] 소아 환자 릭시세나티드에서 릭시세나티드 노출은 10 μ g의 용량에서 성인에서보다 작았다(도 15 및 도 16). 릭시세나티드 치료에 의한 식후 혈장 포도당(PPG)의 감소는 성인 환자에서보다 작았고, 환자 수가 적었기에 유의미하지 않았다(도 5 내지 도 8).

[0028] 놀랍게도, 5 μ g의 용량에서, 릭시세나티드는 성인 환자에서보다 더 큰 혈장 글루카곤 수준의 감소를 나타냈다(도 9 및 도 10).

[0029] 요약하자면, 실시예 2의 결과는 소아 제2형 당뇨병 환자와 성인 환자의 병태생리학의 차이를 나타낸다. 릭시세나티드가 소아 환자에서 식후 혈장 포도당, 식후 글루카곤 및 인슐린 분비를 감소시킬 수 있다는 사실은 릭시세나티드가 이러한 환자군의 치료에 효과적임을 나타낸다.

[0030] 본 발명의 실시예 3은 메트포르민 및/또는 기저 인슐린으로 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자에서 릭시세나티드의 안전성, 약동학 및 약력학에 대한 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 용량 증가 연구를 기술한다.

[0031] 본 발명의 제1 양태는 소아에 사용하기 위한 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0032] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 약학적 조합물로서, 상기 조합물은

[0033] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

[0034] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염

[0035] 을 포함한다.

[0036] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 약학적 조합물로서, 상기 조합물은

[0037] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

[0038] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

[0039] (c) 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염

- [0040] 을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 약학적 조합물로서, 상기 조합물은
- [0042] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0043] (b) 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0044] 을 포함한다.
- [0045] 본 설명에 사용된 "본 발명에 따라 치료되는", "본 발명에 따른 치료", 또는 "본 발명에 따른 소아과 치료"는 (i) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (ii) 본 설명에 기술된 약학적 조합물에 의한, 본 설명에 정의된 바와 같은, 소아 환자의 치료에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명에 따른 소아과 치료가 필요한 환자는 연령이 적어도 10세일 수 있다.
- [0047] 본 설명에 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 소아과 치료가 필요한 환자는 연령이 18세 미만일 수 있다.
- [0048] 본 설명에 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 소아과 치료가 필요한 환자는 연령이 (a) 적어도 10세, 그리고 (b) 18세 미만일 수 있음이 바람직하다.
- [0049] 본 설명에 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 소아과 치료가 필요한 환자는 제2형 당뇨병을 앓을 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 제2형 당뇨병을 앓는 대상자일 수 있는데, 이때, 제2형 당뇨병은 메트포르민 단독요법, 예를 들어, 적어도 1.0 g/일 메트포르민의 용량 또는 3개월 동안 적어도 1.5 g/일 메트포르민, 또는/및 3개월 동안 최대 2.0 g/일 메트포르민의 용량을 이용한 치료로 적절히 조절되지 않는다.
- [0051] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 제2형 당뇨병을 앓는 대상자일 수 있는데, 이때, 제2형 당뇨병은 기저 인슐린 또는/및 메트포르민, 예를 들어, 적어도 1.0 g/일 메트포르민의 용량 또는 3개월 동안 적어도 1.5 g/일 메트포르민, 또는/및 3개월 동안 최대 2.0 g/일 메트포르민의 용량을 이용한 치료로 적절히 조절되지 않는다.
- [0052] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 제2형 당뇨병을 앓는 대상자일 수 있는데, 이때, 제2형 당뇨병은 기저 인슐린 단독요법을 이용한 치료로 적절히 조절되지 않는다.
- [0053] 본 발명에서, 메트포르민 단독요법을 이용한 치료(오로지 메트포르민만을 이용한 치료)로 "적절히 조절되지 않는"은 메트포르민 단독요법이 당뇨병의 증상을 제거하기에 충분하지 않음을 의미한다. 특히, 메트포르민 단독요법을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"은 환자가 예를 들어, 식후 혈장 포도당 농도, 포도당 변동폭 (glucose excursion) 또는/및 공복 혈장 포도당 농도의 면에서 정상 혈당값에 이르지 않음을 의미한다.
- [0054] 본 발명에서, 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"은 이러한 치료법 단독은 당뇨병의 증상을 제거하기에 충분하지 않음을 의미한다. 특히, 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"은 환자가 예를 들어, 식후 혈장 포도당 농도, 포도당 변동폭 또는/및 공복 혈장 포도당 농도의 면에서 정상 혈당값에 이르지 않음을 의미한다.
- [0055] 본 발명에서, 기저 인슐린 단독요법을 이용한 치료(오로지 기저 인슐린만을 이용한 치료)로 "적절히 조절되지 않는"은 이러한 치료법 단독은 당뇨병의 증상을 제거하기에 충분하지 않음을 의미한다. 특히, 기저 인슐린 단독요법을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"은 환자가 예를 들어, 식후 혈장 포도당 농도, 포도당 변동폭 또는/및 공복 혈장 포도당 농도의 면에서 정상 혈당값에 이르지 않음을 의미한다.
- [0056] 특히 메트포르민 단독요법을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"이라는 용어는 본 발명에 따른 치료 개시 전의 기간과 관련이 있다. 메트포르민을 이용한 단독요법이 제2형 당뇨병을 적절히 조절하는지 여부는 본 발명에 따른 치료 개시 전에 진단할 수 있다. 예를 들어, 그러한 진단은 본 발명의 치료법 개시 전 1개월 이내, 2개월 이내 또는 3개월 이내에 수행될 수 있다.
- [0057] 특히 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"이라는 용어는 본 발명에 따른 치료 개시 전의 기간과 관련이 있다. 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 이용한 치료법이 제2형 당뇨병을 적절히 조절하는지 여부는 본 발명에 따른 치료 개시 전에 진단할 수 있다. 예를 들어, 그러한 진단은 본 발명의 치료법 개시 전 1개월 이내, 2개월 이내 또는 3개월 이내에 수행될 수 있다.
- [0058] 특히 기저 인슐린 단독요법을 이용한 치료로 "적절히 조절되지 않는"이라는 용어는 본 발명에 따른 치료 개시 전의 기간과 관련이 있다. 기저 인슐린 단독요법을 이용한 치료법이 제2형 당뇨병을 적절히 조절하는지 여부는

본 발명에 따른 치료 개시 전에 진단할 수 있다. 예를 들어, 그러한 진단은 본 발명의 치료법 개시 전 1개월 이내, 2개월 이내 또는 3개월 이내에 수행될 수 있다.

- [0059] 본 발명에 따른 치료에 의해, 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 소아 환자에서 제2형 당뇨병의 적절한 조절이 이루어질 수 있다.
- [0060] 본 발명에 따른 치료에 의해, 메트포르민 또는/및 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 소아 환자에서 제2형 당뇨병의 적절한 조절이 이루어질 수 있다.
- [0061] 본 발명에 따른 치료에 의해, 기저 인슐린 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 소아 환자에서 제2형 당뇨병의 적절한 조절이 이루어질 수 있다.
- [0062] 본 발명에 따라 치료되는 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자는 비만일 수 있다. 체질량지수가 적어도 30 kg/m^2 인 경우, 환자는 비만으로 간주될 수 있다. 본 발명에서, 비만 소아 환자는 적어도 30 kg/m^2 또는 적어도 31 kg/m^2 의 체질량지수를 나타낼 수 있다. 소아 환자가 적어도 31 kg/m^2 의 체질량지수를 나타내는 것이 바람직하다.
- [0063] 본 발명에 따라 치료되는 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자는 바람직하게는 인슐린 또는/및 관련 화합물에 의한 항당뇨 치료를 받지 않는다.
- [0064] 본 발명에 따라 치료되는 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자는 적어도 3개월 동안 제2형 당뇨병을 앓을 수 있다. 특히, 치료되는 소아 환자에서, 본 발명의 치료법 개시 전 적어도 3개월 동안 제2형 당뇨병이 진단된 적이 있다.
- [0065] 본 발명에서, 소아 환자는 7% 내지 10%, 또는 7% 내지 9.9% 범위의 HbA_{1c} 값을 나타낼 수 있다. 특히, 치료되는 소아 환자는 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5%, 적어도 약 8.65%, 또는 적어도 약 9%의 HbA_{1c} 값을 나타낼 수 있다.
- [0066] 특히, (특히, 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 메트포르민 단독요법을 받는 소아 환자에서, 7% 내지 10% 또는 7% 내지 9.9% 범위의 HbA_{1c} 값, 또는 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5%, 적어도 약 8.65%, 또는 적어도 약 9%의 HbA_{1c} 값은 제2형 당뇨병이 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.
- [0067] 특히, (특히, 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 받는 소아 환자에서, 7% 내지 10% 또는 7% 내지 9.9% 범위의 HbA_{1c} 값, 또는 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5%, 적어도 약 8.65%, 또는 적어도 약 9%의 HbA_{1c} 값은 제2형 당뇨병이 메트포르민 또는/및 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.
- [0068] 특히, (특히, 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 기저 인슐린 단독요법을 받는 소아 환자에서, 7% 내지 10% 또는 7% 내지 9.9% 범위의 HbA_{1c} 값, 또는 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5%, 적어도 약 8.65%, 또는 적어도 약 9%의 HbA_{1c} 값은 제2형 당뇨병이 기저 인슐린 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.
- [0069] 본 발명에서, 정상 혈당값은 특히 (3.3 내지 7.8 mmol/L에 상응하는) 60 - 140 mg/dl의 혈중 포도당 농도이다. 이러한 범위는 특히 공복 조건 및 식후 조건 하에서 혈중 포도당 농도에 관한 것이다.
- [0070] 제2형 당뇨병 진단 기준은
- [0071] - 공복 혈장 포도당 농도(FPG)가 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/dl), 또는
- [0072] - 물에 용해된 75 g 당량의 무수 포도당을 함유하는 포도당 부하를 이용하여 세계보건기구(Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva; 1999)가 기술한 바에 따라 수행한, 도전 후 (post challenge) 혈장 포도당 농도가 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl), 또는
- [0073] - 당뇨병 증상 및 평상시 혈장 포도당 $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L)
- [0074] 를 포함한다.

- [0075] 이들 기준은 소아 및 청소년 당뇨병에 대한 글로벌 IDF/ISPAD 지침(International Diabetes Federation, ISBN 2-930229-72-1)에 기술되어 있다.
- [0076] 제2형 당뇨병의 진단은 단일 혈장 포도당 농도를 기초로 해서는 안 된다. 진단은 공복 및/또는 식후 혈중 포도당 수준 및/또는 경구 포도당 내성 시험과 함께 지속적인 관찰을 필요로 할 수 있다.
- [0077] 크레이그(Craig, Pediatric Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 4-17)에 따르면, 공복 혈장 포도당(FPG)과 도전 후(부하 후) 포도당을 다음과 같이 분류할 수 있다:
 - [0078] - $FPG < 5.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) = 정상 공복 포도당 농도.
 - [0079] - $FPG \text{ } 5.6 \text{ 내지 } 6.9 \text{ mmol/L}$ ($100\text{--}125 \text{ mg/dL}$) = 손상된 공복 포도당 농도.
 - [0080] - $FPG \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/dL) = 당뇨병 잠정 진단(진단은 위에 기술된 바와 같이 확정되어야 한다).
- [0081] 경구 포도당 내성 시험(OGTT)이 이용될 때, 상응하는 카테고리는 다음과 같다:
 - [0082] - 부하 후 2시간 포도당 $< 7.8 \text{ mmol/L}$ (140 mg/dL) = 정상 포도당 내성.
 - [0083] - 부하 후 2시간 포도당 $7.8 \text{ 내지 } < 11.1 \text{ mmol/L}$ ($140\text{--}200 \text{ mg/dL}$) = 손상된 포도당 내성.
 - [0084] - 부하 후 2시간 포도당 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dL) = 당뇨병 잠정 진단(진단은 위에 기술된 바와 같이 확정되어야 한다).
- [0085] 손상된 포도당 내성(IGT) 및 손상된 공복 포도당 농도(IFG)는 정상 포도당 항상성과 당뇨병 사이의 탄수화물 대사 장애의 자연적인 이력에 있어서 중간 단계이다.
- [0086] 본 발명에서, 정상 혈당성의 포도당 농도는 본 설명에 기술된 바와 같은 손상된 포도당 농도를 포함할 수 있다.
- [0087] 본 발명에서, 공복 혈장 포도당의 정상 혈당값은 특히 $< 5.6 \text{ mmol/L}$ 또는 $< 7.0 \text{ mmol/L}$ 의 혈중 포도당 농도이다.
- [0088] 본 발명에서, 본 설명에 기술된 바와 같은 식후 혈장 포도당의 정상 혈당값은 특히 $< 7.8 \text{ mmol/L}$ 또는 $< 11.1 \text{ mmol/L}$ 의 혈중 포도당 농도이다.
- [0089] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 적어도 11.1 mmol/L , 적어도 12 mmol/L , 또는 적어도 13 mmol/L 의 식후 2시간 혈장 포도당 농도를 나타낼 수 있다. 이들 혈장 포도당 농도는 정상 혈당 농도를 초과한다.
- [0090] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료 개시 전에) 메트포르민 단독요법을 받는 소아 환자에서, 적어도 11.1 mmol/L , 적어도 12 mmol/L 또는 적어도 13 mmol/L 의 식후 2시간 혈장 농도는 제2형 당뇨병이 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.
- [0091] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료 개시 전에) 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 받는 소아 환자에서, 적어도 11.1 mmol/L , 적어도 12 mmol/L 또는 적어도 13 mmol/L 의 식후 2시간 혈장 농도는 제2형 당뇨병이 메트포르민 또는/및 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.
- [0092] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료 개시 전에) 기저 인슐린 단독요법을 받는 소아 환자에서, 적어도 11.1 mmol/L , 적어도 12 mmol/L 또는 적어도 13 mmol/L 의 식후 2시간 혈장 농도는 제2형 당뇨병이 기저 인슐린 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.
- [0093] "식후"는 당뇨병학 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 용어이다. 용어 "식후"는 음식 섭취 또는/및 실험 조건 하의 포도당에 대한 노출 후의 시기를 기술한다. 건강한 사람에서 이 시기는 혈중 포도당 농도의 증가 및 이후의 감소를 특징으로 한다. 식후 시기는 전형적으로 식사 또는/및 포도당에 대한 노출 후 최대 2시간에 끝난다.
- [0094] 식후 혈장 포도당의 결정은 잘 알려져 있다(예컨대, Crapo et al., Diabetes, 1977, 26(12):1178-1183 참조). 식사 시험에서 실험 조건 하의 포도당노출에 적합한 전형적인 표준화된 아침식사는 실시예 2의 부록에 기술되어 있다.
- [0095] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 적어도 3 mmol/L , 적어도 3.5 mmol/L 또는 적어도 3.65 mmol/L 의 포도당 변동폭을 나타낼 수 있다. 본 발명에서, 포도당 변동폭은 특히 식후 2시간 혈장 포도당 농도와 식사 시험 전 혈장 포도당 농도, 예컨대, 식사 시험 30분 전의 혈장 포도당 농도의 차이이다.
- [0096] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 메트포르민 단독요법을 받는 소아 환자에서, 적어도 3 mmol/L ,

적어도 3.5 mmol/L 또는 적어도 3.65 mmol/L의 포도당 변동폭은 제2형 당뇨병이 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.

[0097] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 받는 소아 환자에서, 적어도 3 mmol/L, 적어도 3.5 mmol/L 또는 적어도 3.65 mmol/L의 포도당 변동폭은 제2형 당뇨병이 메트포르민 또는/및 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.

[0098] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 기저 인슐린 단독요법을 받는 소아 환자에서, 적어도 3 mmol/L, 적어도 3.5 mmol/L 또는 적어도 3.65 mmol/L의 포도당 변동폭은 제2형 당뇨병이 기저 인슐린 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.

[0099] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 적어도 8 mmol/L, 또는 적어도 8.5 mmol/L의 공복 혈장 포도당 농도를 나타낼 수 있다. 이러한 혈장 포도당 농도는 정상 혈당 농도를 초과한다.

[0100] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 메트포르민 단독요법을 받는 소아 환자에서, 적어도 8 mmol/L, 또는 적어도 8.5 mmol/L의 공복 혈장 포도당 농도는 제2형 당뇨병이 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.

[0101] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 메트포르민 또는/및 기저 인슐린을 받는 소아 환자에서, 적어도 8 mmol/L, 또는 적어도 8.5 mmol/L의 공복 혈장 포도당 농도는 제2형 당뇨병이 메트포르민 또는/및 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.

[0102] 특히, (특히 본 발명에 따른 치료법 개시 전에) 기저 인슐린 단독요법을 받는 소아 환자에서, 적어도 8 mmol/L, 또는 적어도 8.5 mmol/L의 공복 혈장 포도당 농도는 제2형 당뇨병이 기저 인슐린 단독요법으로 적절히 조절되지 않음을 나타낸다.

[0103] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 공복 조건에서 적어도 1.2 nmol/L의 C-펩티드 혈장 농도를 나타낼 수 있다.

[0104] 본 발명에 따라 치료되는 소아 환자는 공복 조건에서 적어도 140 ng/L의 혈장 글루카곤 수준을 나타낼 수 있다.

[0105] 본 발명의 또 다른 양태에서, (i) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (ii) 본 설명에 기술된 바와 같은 조합물은 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자에서 식후 2시간 혈장 포도당을 개선하기 위해 (즉, 감소시키기 위해) 이용될 수 있다. 감소는 특히 식후 2시간 혈장 포도당 농도가 정상 혈당값에 도달하거나 이들 값에 적어도 근접함을 의미한다.

[0106] 본 발명의 또 다른 양태에서, (i) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (ii) 본 설명에 기술된 바와 같은 조합물은 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자에서 포도당 변동폭을 개선하기 위해 (즉, 감소시키기 위해) 이용될 수 있다. 감소는 특히 포도당 변동폭이 정상 혈당값에 도달하거나 이들 값에 적어도 근접함을 의미한다.

[0107] 본 발명의 또 다른 양태에서, (i) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (ii) 본 설명에 기술된 바와 같은 조합물은 제2형 당뇨병을 앓는 소아 환자에서 혈장 글루카곤 농도를 개선하기 위해 (즉, 감소시키기 위해) 이용될 수 있다.

[0108] 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 조합물은 본 설명에 기술된 의학적 징후 중 하나 이상의 치료에, 예를 들어, 본 설명에 기술된 바와 같이, 제2형 당뇨병 환자의 치료에, 또는 제2형 당뇨병과 관련된 조건을 위해, 예컨대, 포도당 변동폭의 개선을 위해, 식후 혈장 포도당 농도의 개선을 위해, 또는/및 혈장 글루카곤 농도의 개선을 위해 이용될 수 있다.

[0109] 본 설명에 사용된 혈장 글루카곤 농도는 특히 식후 혈장 글루카곤 농도이다.

[0110] 본 발명에서, 메트포르민은 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 당업자는 메트포르민의 적절한 약학적으로 허용 가능한 염을 알고 있다.

[0111] 본 발명에서, 메트포르민은 시판 허가 조건에 부합되게, 일반적으로 공지된 메트포르민의 투여 프로토콜에 따라 투여될 수 있다. 메트포르민은 10세부터의 환자에 투여될 수 있다. 예를 들어, 메트포르민은 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여될 수 있다. 특히, 본 설명에 개시된 치료법 개시 전에 적용되는 메트포르민 용량은 본 설명에 개시된 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 조합하여 계속된다.

- [0112] 본 발명에서, 메트포르민은 경구로 투여될 수 있다. 당업자는 경구 투여에 의해 제2형 당뇨병의 치료에 적합한 메트포르민의 제형을 알고 있다. 메트포르민은 치료 효과를 유도하기에 충분한 양으로, 이를 필요로 하는 소아 환자에 투여될 수 있다. 메트포르민은 적어도 1.0 g/일 또는 적어도 1.5 g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 최대 2.0 g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 1일 메트포르민 용량은 2회 또는 3회의 별도의 용량으로 나뉠 수 있다. 경구 투여를 위해, 메트포르민은 정제 또는 환제와 같은 고체 투여 형태로 제형화될 수 있다. 메트포르민은 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체, 애쥬번트, 또는/및 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0113] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 약학적으로 허용 가능한 염은 메트포르민 투여에 대해 부가 치료법으로 투여될 수 있다.
- [0114] 본 발명에서, 용어 "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 메트포르민 및 릭시세나티드를 이용한 본 발명에 따른 치료에 관한 것일 수 있다.
- [0115] 본 발명에서, 용어 "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 또한 기저 인슐린 또는/및 메트포르민, 그리고 릭시세나티드를 이용한 본 발명에 따른 치료에 관한 것일 수도 있다.
- [0116] 본 발명에서, 용어 "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 또한 기저 인슐린 및 릭시세나티드를 이용한 본 발명에 따른 치료에 관한 것일 수도 있다.
- [0117] 메트포르민, 릭시세나티드 또는/및 기저 인슐린 각각은 1일 1회 투여량으로 투여될 수 있다. 메트포르민, 기저 인슐린 및 릭시세나티드는 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다. 메트포르민은 경구로 투여될 수 있고, 릭시세나티드 및 기저 인슐린은 비경구로 투여될 수 있다.
- [0118] 특히, "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 본 설명에 개시된 바와 같은 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료 개시 전에 투여된 메트포르민의 용량이, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 계속됨을 의미한다.
- [0119] 특히, "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 본 설명에 개시된 바와 같은 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료 개시 전에 투여된 기저 인슐린의 용량이, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 계속됨을 의미한다. 대안적으로, 기저 인슐린의 용량은 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 조합에서 감소될 수 있다.
- [0120] 본 발명에서, 릭시세나티드는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 당업자는 적절한 약학적으로 허용 가능한 릭시세나티드의 염을 알고 있다. 본 발명에 사용되는 바람직한 약학적으로 허용 가능한 릭시세나티드의 염은 릭시세나티드의 아세트산염이다.
- [0121] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이를 필요로 하는 소아 환자에 치료 효과를 유발하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0122] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체, 애쥬번트, 또는/및 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0123] 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비경구적으로 예컨대, (근육 내 또는 피하 주사에 의한 것과 같은) 주사에 의해 투여될 수 있다. 적절한 주사 장치, 예컨대, 활성 성분을 포함하는 카트리지 및 주사 바늘을 포함하는 소위 "펜"이 알려져 있다. 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 양으로, 예를 들어, 용량당 5 μ g 내지 10 μ g 범위의 양으로 투여될 수 있다.
- [0124] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 5 내지 10 μ g 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다. 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일당 1회 주사로 투여될 수 있다. 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 아침식사 약 30분 전에 투여될 수 있다.
- [0125] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 액체 조성물 내에 제공될 수 있는데, 액체 조성물은 바람직하게는 수성 제형이다. 이러한 액체 조성물은 비경구 투여, 특히 주사에 적합한 것이 바람직하다. 당업자는 그러한 릭시세나티드의 액체 조성물을 알고 있다. 본 발명의 액체 조성물은 산성 또는 생리적 pH를 나타낼 수 있다. 산성 pH는 바람직하게는 pH 1 ~ 6.8, pH 3.5 ~ 6.8, 또는 pH 3.5 ~ 5의 범위이다. 생리적 pH는 바람직하게는 pH 2.5 ~ 8.5, pH 4.0 ~ 8.5, 또는 pH 6.0 ~ 8.5의 범위이다. pH는 약학적으로 허용 가능한 묽은 산(전형적으로 HCl) 또는 약학적으로 허용 가능한 묽은 염기(전형적으로 NaOH)에 의해 조정할 수 있다.

- [0126] 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 액체 조성물은 적절한 보존제를 포함할 수 있다. 적절한 보존제는 페놀, m-크레졸, 벤질 알코올 및 p-하이드록시벤조산 에스테르로부터 선택될 수 있다. 바람직한 보존제는 m-크레졸이다.
- [0127] 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 액체 조성물은 등장화제를 포함할 수 있다. 적절한 등장화제는 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 포도당, NaCl, 칼슘 또는 마그네슘 함유 화합물, 예를 들면, CaCl₂로부터 선택될 수 있다. 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨 및 포도당의 농도는 100 ~ 250 mM의 범위일 수 있다. NaCl의 농도는 150 mM 이하일 수 있다. 바람직한 등장화제는 글리세롤이다.
- [0128] 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 액체 조성물은 0.5 µg/mL 내지 20 µg/mL, 바람직하게는 1 µg/mL 내지 5 µg/mL 메티오닌을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 액체 조성물은 L-메티오닌을 포함한다.
- [0129] 본 발명에서, 기저 인슐린은 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 당업자는 적절한 약학적으로 허용 가능한 염을 알고 있다.
- [0130] 본 발명에서, 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이를 필요로 하는 소아 환자에 치료 효과를 유발하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0131] 본 발명에서, 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체, 애췌르트, 또는/및 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0132] 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비경구적으로, 예컨대, (근육 내 또는 피하 주사에 의한 것과 같은) 주사에 의해, 투여될 수 있다. 적절한 주사 장치, 예컨대, 활성 성분을 포함하는 카트리지 및 주사 바늘을 포함하는 소위 "펜"이 알려져 있다.
- [0133] 본 발명의 추가적인 양태는 소아과 치료 방법으로, 상기 방법은 소아과 치료를 필요로 하는 환자에 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0134] 이 치료 방법에서, 소아 환자는 본 설명에 기술된 환자이다. 특히, 이러한 소아 환자는 본 설명에 기술된 바와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있다. 릭시세나티드는 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 비경구 투여에 적합한 액체 제형으로 제조된다.
- [0135] 본 발명의 또 다른 양태는 소아과 치료 방법으로, 상기 방법은 소아과 치료를 필요로 하는 환자에 약학적 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 조합물은
- [0136] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0137] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0138] 을 포함한다.
- [0139] 본 발명의 또 다른 양태는 소아과 치료 방법으로, 상기 방법은 소아과 치료를 필요로 하는 환자에 약학적 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 조합물은
- [0140] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0141] (b) 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0142] 을 포함한다.
- [0143] 본 발명의 또 다른 양태는 소아과 치료 방법으로, 상기 방법은 소아과 치료를 필요로 하는 환자에 약학적 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 조합물은
- [0144] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0145] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0146] (c) 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0147] 을 포함한다.
- [0148] 이들 치료 방법에서, 소아 환자는 본 설명에 기술된 환자이다. 특히, 이러한 소아 환자는 본 설명에 기술된 바

와 같이, 제2형 당뇨병을 앓고 있다. 릭시세나티드는 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 비경구 투여에 적합한 액체 제형으로 제조된다. 메트포르민은 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 경구 투여를 위해 제조된다. 기저 인슐린은 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 비경구 투여에 적합한 액체 제형으로 제조된다.

- [0149] 본 발명의 또 다른 양태는 포도당 변동폭의 개선, 식후 혈장 포도당 농도의 개선, 또는/및 혈장 글루카곤 농도의 개선을 위한 방법으로, 상기 방법은 본 설명에 기술된 바와 같이, 소아 환자에, (i) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (ii) 본 설명에 기술된 조합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0150] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 (소아과 치료용) 의약 제조를 위한 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도이다. 이러한 소아 환자는 본 설명에 기술된 환자이다. 특히, 이러한 의약은 본 설명에 기술된 바와 같이 제2형 당뇨병의 치료를 위한 것이다. 릭시세나티드는 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 비경구 투여에 적합한 액체 제형으로 제조된다.
- [0151] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 (소아과 치료용) 의약 제조를 위한 약학적 조합물의 용도로서, 상기 조합물은
- [0152] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0153] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0154] 을 포함한다.
- [0155] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 (소아과 치료용) 의약 제조를 위한 약학적 조합물의 용도로서, 상기 조합물은
- [0156] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0157] (b) 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0158] 을 포함한다.
- [0159] 본 발명의 또 다른 양태는 소아에 사용하기 위한 (소아과 치료용) 의약 제조를 위한 약학적 조합물의 용도로서, 상기 조합물은
- [0160] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0161] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0162] (c) 기저 인슐린 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0163] 을 포함한다.
- [0164] 이들 용도에서, 소아 환자는 본 설명에 기술된 환자이다. 특히, 이러한 의약은 본 설명에 기술된 바와 같이 제2형 당뇨병의 치료를 위한 것이다. 릭시세나티드는 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 비경구 투여에 적합한 액체 제형으로 제조된다. 메트포르민은 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 경구 투여를 위해 제조된다. 기저 인슐린은 본 설명에 기술된 바와 같이, 특히 비경구 투여에 적합한 액체 제형으로 제조된다.
- [0165] 본 발명의 또 다른 양태는 포도당 변동폭의 개선, 식후 혈장 포도당 농도의 개선, 또는/및 혈장 글루카곤 농도의 개선을 위한 의약 제조를 위한 (i) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 (ii) 본 설명에 기술된 조합물의 용도로, 이때, 치료되는 환자는 본 설명에 기술된 소아 환자이다.
- [0166] 본 발명을 다음의 실시예와 도면에 의해 추가로 설명한다.

도면의 간단한 설명

- [0167] 도 1: 도표로 나타난 실시예 1의 연구 설계. * 실험실 검사(예컨대, 항-IA2 및 항-GAD 자가 항체, 공복 C-펩티드)를 위한 의무적인 혈액 샘플링 D-30 내지 D-25. TP1, TP2, TP3 및 EOS에서 다음의 평가가 이루어질 것이다: 신체 검사 및 바이탈 사인, ECG 및 AE 평가(스크리닝 제외).
- 도 2: 주사를 위한 3개의 카트리지
- 도 3: 성별 체질량지수(BMI) 연령별 백분위수: 남아, 2세 내지 20세

- 도 4: 성별 체질량지수(BMI) 연령별 백분위수: 여아, 2세 내지 20세
- 도 5: 성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 평균 \pm SEM 혈장 포도당
- 도 6: 소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 평균 \pm SEM 혈장 포도당
- 도 7: 성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 포도당(mmol/L)
- 도 8: 소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 포도당(mmol/L)
- 도 9: 성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 글루카곤(ng/L)
- 도 10: 소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 글루카곤(ng/L)
- 도 11: 성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 인슐린(pmol/L)
- 도 12: 소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 인슐린(pmol/L)
- 도 13: 성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 C-펩티드 (nmol/L)
- 도 14: 소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 C-펩티드 (nmol/L)
- 도 15: 치료별 평균 (+SD) 릭시세나티드 혈장 농도(전체 PK 집단, 선형 스케일)
- 도 16: 치료별 평균 (+SD) 릭시세나티드 혈장 농도(평가 가능한 PK 집단, 선형 스케일)
- 도 17: 도표로 나타낸 실시예 3의 연구 설계. * 위약 용액 및 릭시세나티드 용액에 대응하여 주사되는 부피: 1 주차와 2주차 50 μ l(주사 장치 택티펜(Tactipen®), 3주차와 4주차 200 μ l(녹색 주사 장치 델타14(Delta14®), 5주차와 6주차 200 μ l(보라색 주사 장치 델타14(Delta14®).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 출원의 대상을 다음 항목으로 설명한다:

1. 소아에 사용하기 위한 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
2. 항목 1에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 부가 요법으로 투여되는 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
3. 항목 2에 있어서, 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여를 위해 제조되는 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
4. 항목 1 내지 항목 3 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 적어도 10세인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
5. 항목 1 내지 항목 4 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 18세 미만인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
6. 항목 1 내지 항목 5 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
7. 항목 6에 있어서, 제2형 당뇨병은 치료법 개시하기 적어도 3개월 전에 진단 받은 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
8. 항목 6 또는 항목 7에 있어서, 제2형 당뇨병은 메트포르민 단독요법, 기저 인슐린 단독요법 또는 메트포르민과 기저 인슐린의 조합으로 적절히 조절되지 않는 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
9. 항목 1 내지 항목 8 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 비만인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
10. 항목 1 내지 항목 9 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 적어도 30 kg/m^2 또는 적어도 31 kg/m^2 의 체질량지수를 나타내는, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한

염.

- [0179] 11. 항목 1 내지 항목 10 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드는 아침식사 약 30분 전에 투여되는 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0180] 12. 항목 1 내지 항목 11 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자는 적어도 8 mmol/L 또는 적어도 8.5 mmol/L의 공복 혈장 포도당 농도를 나타내는, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0181] 13. 항목 1 내지 항목 12 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자는 적어도 11.1 mmol/L 또는 적어도 12 mmol/L의 식후 2시간 혈장 포도당 농도를 나타내는, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0182] 14. 항목 1 내지 항목 13 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자는 적어도 3 mmol/L의 포도당 변동폭을 나타내며, 이때, 이러한 포도당 변동폭은 식후 2시간 혈장 포도당 농도와 식사 시험 30분 전의 혈장 포도당 농도의 차이인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0183] 15. 항목 1 내지 항목 14 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자는 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5 %, 적어도 약 8 %, 적어도 약 8.5 %, 적어도 약 8.65 %, 또는 적어도 약 9 %의 HbA1c 값을 나타내는, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0184] 16. 항목 1 내지 항목 15 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자는 적어도 140 ng/L의 혈장 글루카곤 수준을 나타내는, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0185] 17. 항목 1 내지 항목 16 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시할 때, 환자는 적어도 1.2 nmol/L의 C-펩티드 혈장 농도를 나타내는, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0186] 18. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비경구 투여를 위해 제조되는 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0187] 19. 항목 1 내지 항목 18 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드는 5 µg 내지 10 µg 범위에서 선택된 1일 용량으로 투여되는 것인, 상기 용도의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0188] 20. 항목 1 내지 항목 19 중 어느 한 항목에 있어서, 포도당 변동폭 개선용, 식후 혈장 포도당 농도 개선용, 또는/및 혈장 글루카곤 농도 개선용의 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0189] 21. 소아에 사용하기 위한 용도의 약학적 조합물로서, 상기 조합물은
- [0190] (a) 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및
- [0191] (b) 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0192] 을 포함하는, 약학적 조합물.
- [0193] 22. 항목 21에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비경구 투여를 위해 제조되는 것인, 상기 용도의 약학적 조합물.
- [0194] 23. 항목 21 또는 항목 22에 있어서, 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여를 위해 제조되는 것인, 상기 용도의 약학적 조합물.
- [0195] 24. 항목 21 내지 항목 23 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자인, 상기 용도의 약학적 조합물.
- [0196] 25. 항목 21 내지 항목 24 중 어느 한 항목에 있어서, 포도당 변동폭 개선용, 식후 혈장 포도당 농도 개선용, 또는/및 혈장 글루카곤 농도 개선용의 약학적 조합물.
- [0197] 26. 소아과 치료를 필요로 하는 환자에 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 소아과 치료 방법.

- [0198] 27. 항목 26에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비경구 투여를 위해 제조되는 것인 방법.
- [0199] 28. 항목 26 또는 항목 27에 있어서, 환자에 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.
- [0200] 29. 항목 28에 있어서, 메트포르민 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여를 위해 제조되는 것인 방법.
- [0201] 30. 항목 26 내지 항목 29 중 어느 한 항목에 있어서, 소아과 치료를 필요로 하는 환자는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 환자인, 방법.
- [0202] 31. 소아용 의약 제조를 위한 릭시세나티드 또는/및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [0203] 실시예 1
- [0204] 소아(10세~17세) 및 성인 제2형 당뇨병 환자에서 릭시세나티드의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험

제목	소아(10세~17세) 및 성인 제2형 당뇨병 환자에서 릭시세나티드의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험
임상시험자/시험 장소	다기관(multi-center)
연구 목적	<p>1차 목적:</p> <ul style="list-style-type: none"> 제2형 당뇨병 소아 집단(10세~17세)과 대조군으로서 성인에서, 표준화된 액체 식사(아침식사) 후 혈장 포도당 농도 곡선 아래 면적(AUC)으로 평가한 식후 포도당(PPG) 감소에 대해, 위약과 비교한 5 μg 및 10 μg의 단일 피하 릭시세나티드 용량의 효과 조사 <p>2차 목적:</p> <ul style="list-style-type: none"> 소아 집단과 성인 집단에서 점차 늘려가는 단일 피하 용량 후 혈장에서 릭시세나티드의 약동학 파라미터 표준화된 아침식사 후 최대 PPG 변동폭 및 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 혈장 농도 변화 안전성 및 내약성 평가
연구 설계	<p>소아 및 성인 제2형 당뇨병 환자에서의 제1상, 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 단일 용량, 3개 기간, 3회 치료, 6개 시퀀스 교차혼합 연구(섹션 6.1 참조)</p> <p>이번 연구는 활성 치료제 대 위약과 관련하여 이중 맹검이다. 연구 약물 부피(즉, 5 μg 및 10 μg의 활성 약물 또는 대응하는 위약의 용량)는 맹검처리되지 않으나, 위약은 1:1 비율로 5 μg 및 10 μg에 부피를 대응시킨다.</p>
연구 집단 주요 선택 기준	<p>포함 기준:</p> <ul style="list-style-type: none"> (무작위화 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량의) 메트포르민을 받거나 받지 않는, 스크리닝 방문 시 적어도 3개월 진단된, WHO가 정의한 남성 및 여성 제2형 당뇨병 환자(T2DM)(공복 혈장 포도당 ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) 또는 식후 2시간 혈장 포도당 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)) 스크리닝 시 HbA1c $\geq 7\%$ 및 $\leq 10\%$ 스크리닝 시 공복 C-펩티드 > 0.6 ng/mL 항-섬세포 항체(또는 인슐린중 관련 단백질(IA2)) 및 항-글루탐산 탈카복실화효소(GAD) 자가항체에 대한 음성 검사

[0205]

	<p>소아 집단:</p> <ul style="list-style-type: none">• 적어도 3명의 15세 미만 환자가 있고 ≥ 16세 인 3명의 환자로 제한된 ≥ 10세 및 <18세의 남성 및 여성, BMI>성별 및 연령별 85 백분위수 (체중 > 50 kg) <p>성인 집단:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 18세 및 ≤ 65세이고, BMI > 25 kg/m² 및 ≤ 37 kg/m²인 남성 및 여성 환자 <p>제외 기준:</p> <ul style="list-style-type: none">• T2DM 이외의 당뇨병• 메트포르민 이외의 항고혈당 의약품(들)의 사용• 원인불명의 췌장염 병력• 갑상선 수질암(MTC) 또는 MTC에 취약한 유전적 조건(예컨대, 다발성 내분비샘 종양 증후군)의 개인력 또는 가족력• 스크리닝 시 칼시토닌 ≥ 20 pg/mL (5.9 pmol/L)												
총 예상 환자수:	12명의 소아 및 12명의 성인 제2형 당뇨병 환자												
임상시험자/시험장소	전 세계												
연구 치료													
임상시험용 의약품 제형:	<table><tr><th>화합물</th><th>용량</th><th>형태</th><th>투여 경로</th></tr><tr><td>릭시세나티드</td><td>50 μL 내 5 μg</td><td>주사용 용액 100 μg/mL</td><td>피하 주사</td></tr><tr><td>릭시세나티드</td><td>100 μL 내 10 μg</td><td>주사용 용액 100 μg/mL</td><td>피하 주사</td></tr></table> <p>릭시세나티드는 3-mL 유리 카트리지에 피하 (s.c.) 주사를 위한 멸균 수용액으로 제공된다. 위약은 3-mL 수용액으로 (카트리지에) 제공된다. 양자는 옵티클릭(OptiClik®) 자동 주사기 장치로 주입된다.</p> <p>불편을 최소화하기 위해 가는 바늘이 이용될 것이다.</p> <p>s.c.</p> <p>각각 2일 지속되는 3개의 치료 기간. 각각의 치료 기간에 환자들은 피하 주사되는 단일 용량의 5 μg 또는 10 μg 리ksi세나티드(5 μg이 10 μg 용량 수준보다 선행함) 또는 부파를 대응시킨 위약(50 μL 또는 100 μL)을 받는다.</p> <p>임상시험용 의약품은 표준화된 액체 식사(아침 식사) 30분 전 공복 상태에서 투여될 것이다.</p> <p>해당 없음</p>	화합물	용량	형태	투여 경로	릭시세나티드	50 μ L 내 5 μ g	주사용 용액 100 μ g/mL	피하 주사	릭시세나티드	100 μ L 내 10 μ g	주사용 용액 100 μ g/mL	피하 주사
화합물	용량	형태	투여 경로										
릭시세나티드	50 μ L 내 5 μ g	주사용 용액 100 μ g/mL	피하 주사										
릭시세나티드	100 μ L 내 10 μ g	주사용 용액 100 μ g/mL	피하 주사										
투여 경로:													
투약 계획:													
비 임상시험용 의약품:													
1차 종점 및 주요 2차 종점	<p>약력학:</p> <p>1차 종점:</p> <ul style="list-style-type: none">• 혈장 포도당: GLU- AUC_{0-30-4:30h}: 표준화된 아침 식사 시작 시점(IMP 주사 30분 후 = T0.5)으로 부터 4시간 후(T4.5)까지 식사 전 값 T0.5h를 빼고 계산한 혈장 포도당 농도 시간 프로파일에 대한 곡선 아래 면적												

[0206]

	<p>2차 종점:</p> <ul style="list-style-type: none"> •식사 후 포도당 변동폭($PPG_{0:30-4:30h}$): 표준화된 아침식사 시작 시점(IMP 주사 30분 후 = T0.5)으로부터 4시간 후(T4.5)까지 식후 혈장 포도당의 최대 변화 •인슐린, C-펩티드 및 글루카곤($AUC_{0:30-4:30h}$): 표준화된 아침식사 시작 시점(IMP 주사 30분 후 = T0.5)으로부터 4시간 후(T4.5)까지 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 농도 시간 프로파일에 대한 곡선 아래 면적 •약동학: 리시세나티드 혈장 농도, PK 파라미터 (C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC) •안전성: 임상 실험실, ECG 파라미터, 바이탈 사인, 현지 내약성 및 유해 사건
평가 스케줄	<p>약력학:</p> <p>GLU- $AUC_{0:30-4:30h}$을 위한 3개의 치료 기간 각각의 1일차에 포도당 평가를 위해 표준화된 아침 식사 30분 전 IMP 주사 바로 직전에, 그 다음으로 표준화된 아침식사 직전에, 그리고 그 후 30분, 60분, 90분, 120분, 180분 및 240분에 혈액 샘플을 취할 것이다.</p> <p>안전성을 비롯한 2차 종점에 대해서는 연구 및 기간 흐름도 참조.</p>
통계적 고려사항	<p>모든 교차혼합은 별도로 분석될 것이다. 두 집단 사이의 결과는 기술적으로 비교할 것이다.</p> <p>약력학:</p> <p>집단 분석:</p> <p>약력학 집단은 무작위화되고 치료된, 그리고 신뢰할 수 있는 평가를 위한 혈액 샘플이 있는 환자들로 이루어질 것이다.</p> <p>각각의 교차혼합 내에서, 1차 약력학 종점의 분석은 약력학 집단을 기초로 하여 이루어질 것이다. 시퀀스, 기간 및 치료 효과와 임의 효과로서 시퀀스 내 환자를, 그리고 공변량으로 T0.5h 혈장 포도당 농도를 이용한 선형 혼합 모형을 이용하여 $Glu-AUC_{0:30-4:30h}$을 분석할 것이다. 치료군 사이의 최소 제곱 평균 차이와 상응하는 90% 신뢰 구간(CI)은 이러한 선형 및 혼합 모형 프레임워크 내에서 계산될 것이다. $p < 0.05$의 유의 수준이 이용될 것이다.</p> <p>2차 약력학 파라미터는 상응하는 T0.5h 값을 공변량으로 이용하는, 위에 기술된 동일한 통계 모형을 이용하여 분석할 것이다.</p> <p>약동학:</p> <p>로그 변환된 리시세나티드 약동학 파라미터인 C_{max}, AUC_{last} 및 AUC는 시퀀스, 치료에 대한 고정 조건과 시퀀스 내 환자에 대한 임의 조건을 이용하는 선형 혼합 효과 모형을 이용하여 분석할 것이다. 5 μg 리시세나티드 대 10 μg 리시세나티드의 기하 평균 비율에 대한 추정치 및 90% CI는 선형 혼합 효과 모형 프레임워크 내의 치료 평균 사이의 차이에 대한 추정치 및 90% CI를 계산한 다음, 본래의 규모로의 역대수 변환에 의해 비율로 전환하여 얻을 것이다.</p>

[0207]

	<p>안전성: 안전성 분석은 개별적인 값(임상적으로 유의미한 비정상)을 검토한 것과 치료별 기술 통계학(해당하는 경우 요약 표와 그래프)을 기초로 할 것이다. 치료 유발성 유해 사건(TEAE: Treatment-emergent adverse event)은 신체기관계별 분류(system-organ classes)와 우선 용어로 분류하고, 환자의 수와 백분율 및 TEAE의 수로 요약하였다. 개별적인 임상 실험실 데이터, 바이탈 사인 및 ECG 데이터를 열거하고, 잠재적으로 임상적으로 유의미한 비정상(PCSA: potentially clinically significant abnormalities)을 표시하고, 임상 실험실 하한 및 상한에 대해 표시하였다. 치료별 각 유형의 파라미터에 대해, 비정상 및 PCSA를 나타내는 환자의 빈도를 요약할 것이다.</p>
연구 지속 기간(환자당)	<p>스크리닝: 포함 전 D-30 내지 D-2, 최소 25일의 기간 연구 기간: 각각 1일간 지속되는 3개 기간(D-1 저녁에 입원할 경우 최대 2일)(각 기간의 D1의 오후에 퇴원) EOS: 마지막 투약 후 1일 내지 6일(기간 3 이후 D2 내지 D7)</p>

[0208]

[0209]

[0210]

- 1. 흐름도
- 1.1 도표로 나타낸 연구 설계

[0211] 도표로 나타낸 실시예 1의 연구 설계를 도 1에 나타냈다.

1.2 연구 흐름도

단계	스크리닝(e)	연구 치료 기간 1	기간 1과 2 사이의 의 세척 기간	연구 치료 기간 2	기간 2와 3 사이의 의 세척 기간	연구 치료 기간 3	연구 종료 방문
일	D-30 내지 D-2	D1	1일 ~ 7일	D1	1일 ~ 7일	D1	기간 3의 D2 내지 D7
사전 동의	X						
입원		X (a)		X (a)		X (a)	
퇴원	X	X		X		X	
병력/수술 이력	X	X		X (b, e)		X (b, e)	
사전/동시 투약	X	X		X		X	X
신장	X						
체중	X	X		X		X	X
소변 약물 스크린, 알코올 검사 (c)	X	X		X		X	
혈청화 (d)	X						
항-리시세나티드 항체		X (e)					
자가항체 검사 (f)	X						
무작위화 (g)		X					
IXRS 전화 (h)	X	X				X	X
표준화된 식사 시험(아침식사)		X		X		X	
IMP 투여		X		X		X	
안전성							
신체 검사	X	X		X		X	X
혈압/심박동수 (i)	X	X		X		X	X
체온	X	X (e)		X (e)		X (e)	X

단계	스크리닝(e)	연구 치료 기간 1	기간 1과 2 사이의 의 세척 기간	연구 치료 기간 2	기간 2와 3 사이의 의 세척 기간	연구 치료 기간 3	연구 종료 방문
일	D-30 내지 D-2	D1	1일 ~ 7일	D1	1일 ~ 7일	D1	기간 3의 D2 내지 D7
12 유도 BCG (j)	X	X		X		X	X
혈액 실험실 검사 (k)	X						X
임신 검사 (l)	X	X (e)		X (e)		X (e)	
소변검사 (m)	X						X
AE/SAE 수집	X	X	X	X	X	X	X
약동학							
PK 샘플		X		X		X	
약리학 (n)							
HbA1c	X						
인슐린, C-펩티드, 글루카곤, 혈장 포도당	X (o)	X		X		X	

[0213]

[0214]

단계	스크리닝(e)	연구 치료 기간 1	기간 1과 2 사이의 세척 기간	연구 치료 기간 2	기간 2와 3 사이의 세척 기간	연구 치료 기간 3	연구 종료 방문
일	D-30 내지 D-2	D1	1일 ~ 7일	D1	1일 ~ 7일	D1	기간 3의 D2 내지 D7

- a IMP 전에 이루어져야 하는 시험과 검사를 포함하여 기간당 예정된 오로지 1회의 방문(1일) 또는 환자의 편의와 임상시험 장소의 가능성에 따라, IMP 투어 전에 이루어져야 하는 모든 검사와 시험을 시작하기 위해 -1일 오후/저녁에 입원이 계획될 수 있다.
- b 기간 2와 3은 단지 IMP 투어 전의 감염 부재 및 연구 제한 사항에 대한 준수를 확인한다.
- c 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비류페이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편제
- d B형 간염 항원, C형 간염 항체, 항-HIV1 및 항-HIV2 항체.
- e 연구 약물 투어 전
- f 무작위화 전 자가항체(항-IA2 및 항-GAD) 검사 결과를 얻기 위하여 혈액 샘플링은 늦어도 -25일에 이루어져야 한다.
- g 중앙집중식 치료 배경 시스템을 이용한 환자의 치료군의 무작위화 및 배경
- h 스크리닝 시, 환자의 번호 배정 -- 1일(기간 1), 환자가 사용할 치료 키트의 배정 및 약물 목록의 추적 -- 기간 3에서, 치료 기간의 종료 및 EOS 연구 종료 시 -- 스크리닝 실패에 대해 또는 중도 하차(중재할 경우)에 대해 IVRS에 연락.
- i 바로 누운 자세로 적어도 10분 후에 측정된 바이탈 사인(심박수 및 혈압)
- j 바로 누운 자세로 적어도 10분 후에 12 유도 ECG가 기록될 것이다. 자동 판독이 수행될 것이다.
- k 혈액학: 적혈구 수, 적혈구 용적, 헤모글로빈, 개별 백혈구 수(호중구, 림프구, 단핵구, 호염기구, 호산구), 혈소판; 혈청 화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, 칼슘, AST, ALT, 알칼리 포스파타제, 감마-글루타밀기 전달효소(GGT), 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈, 요소, 크레아티닌, 포도당, 알부민, 총 단백질, 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 크레아티닌 포스포키나제(CPK), 아밀라제, 리파제) 및 스크리닝에서만 모든 환자에 대해 칼시토닌.
- l 생식능이 있는 여성(태니 단계 ≥ 3)에서, 스크리닝 시에는 혈청 베타-HCG만, 그리고 각각의 치료 기간에서는 소변 임신 검사
- m 소변 검사: 단백질, 포도당, 혈액(적혈구/백혈구), 케톤체, pH
- n 중앙 실험실 약력학 파라미터
- o 27가지 검사만: 공복 조건에서 혈장 포도당 및 C-펩티드

[0215]

1.3 기간 1 흐름도

시간당 일		D1-기간 1									
시계 표시 시간 (a)	IMP 상대 시간(이론적) (b)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00	14:00	
입원 (c)		T0	T0.5	T1	T1.5	T2	T2.5	T3.5	T4.5	T6.5	
←-----											
퇴원 (d)										X	
포함/제외 기준		X (k)									
신체검사		X (k)								X	
←-----											
동시 투약											
체중		X (k)									
소변 약물 스크린 (e)		X (k)									
알코올 검사		X (k)									
항력시제나티드 항체 (f)		X (k)									
무각위화 (g)		X (k)									
IXRS 전파 (h)		X (k)									
식사			BR (i)						LU		
임상시험용 의약품 피하 투여		X									
안전성											
혈압/심박동		X (k)				X				X	
체온		X (k)									
12 유도 ECG (j)		X (k)								X	
혈액 실험											
소변 검사											
소변 임신 검사 (l)		X (k)									
AE/SAE 수집		←-----									

[0216]

시간당 일		D1-기간 1									
시계 표시 시간 (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00		14:00	
IMP 상대 시간(이론적) (b)	T0	T0.5	T1	T1.5	T2	T2.5	T3.5	T4.5		T6.5	
약동학(PK)											
PK 샘플	X (k)	X	X	X		X	X	X		X	
약력학 (m)											
혈장 포도당	X (k)	X	X	X	X	X	X	X			
인슐린, C-펩티드 및 글루카곤	X (k)	X	X	X		X	X	X			

- a 시계 표시 시간은 투약 타이밍, 절차 및 평가에 관한 명확한 이해를 제공하기 위해 사용되는 대략적인 시간이다. 첫 번째 시험 및 검사는 07:30부터 9:00 사이에 시작될 수 있고, 다음 시점들은 프로토콜당 시간 간격(즉, T0.5, T1...)과 관련하여 조정될 것이다.
- b 시간(실진법으로 나타낸 시간)은 IMP 투여와 관련하여 표현한 것이다.
- c IMP 전에 이루어져야 하는 시험과 검사를 포함하여 시간당 예정된 오토지 1회의 방문(1일) 또는 환자의 편의와 임상시험 장소의 가능성에 따라, IMP 투여 전에 이루어져야 하는 모든 검사와 시험을 시작하기 위해 -1일 오후/저녁에 입원이 계획될 수 있다.
- d 임상시험자의 승인을 받고 퇴원한 환자
- e 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편제
- f 혈액 샘플링만
- g 중앙집중식 치료 배정 시스템을 이용한 환자의 치료군의 무작위화 및 배정
- h 환자가 사용할 치료 키트의 배정 및 약물 목록의 추적
- i 표준화된 액체 식사
- j 바로 누운 자세로 적어도 10분 후에 12 유도 ECG가 기록될 것이다. 자동 판독, 모든 시점에 대해 디지털화, T0의 기저선에 대해 3반복(triplicate).
- k 연구 약물 투여 전
- l 생식능이 있는 여성(태너 단계 ≥ 3)에서
- m 모든 파라미터는 중앙 실험실에서 측정된다.

1.4 기간 2/3 흐름도

기간당 일		D1-기간 2/3									
시계 표시 시각 (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00			14:00
IMP 상대 시간(이론적) (b)	T0	T0.5	T1	T1.5	T2	T2.5	T3.5	T4.5			T6.5
입원 (c)	←										
퇴원 (d)											X
포함/제외 기준	X (k)										
신체검사	X (k)										X
동시 투약	←										
체중	X (k)										
소변 약물 스크린 (e)	X (k)										
알코올 검사	X (k)										
무작위화 (g)											
IXRS 전파 (h)											X
식사		BR (g)						LU			
임상시험용 의약품 투여	X										
안전성											
혈압/심박동	X (k)				X						X
체온	X (k)										
I2 유도 ECG (h)	X (k)										X
혈액 실험											
소변 검사											
소변 임신 검사 (i)	X (k)										
AE/SAE 수집	←										

[0217]

기간당 일		D1-기간 2/3									
시계 표시 시간 (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00	14:00		
IMP 상대 시간(이론적) (b)	T0	T0.5	T1	T1.5	T2	T2.5	T3.5	T4.5	T6.5		
약동학(PK)											
PK 지표	X (k)	X	X	X		X	X	X	X		
약력학 (j)											
혈장 포도당	X (k)	X	X	X	X	X	X	X			
인슐린, C-펩티드 및 글루카곤	X (k)	X	X	X		X	X	X			

a 시계 표시 시간은 투약 타이밍, 절차 및 평가에 관한 명확한 이해를 제공하기 위해 사용되는 대략적인 시간이다. 첫 번째 시험 및 검사는 07:30부터 9:00 사이에 시작될 수 있고, 다음 시점들은 프로토콜당 시간 간격(즉, T0.5, T1...)과 관련하여 조정될 것이다.

b 시간(실진법으로 나타낸 시간)은 IMP 투여와 관련하여 표현한 것이다.

c IMP 전에 이루어져야 하는 시험과 검사를 포함하여 기간당 예정된 오로지 1회의 방문(1일) 또는 환자의 편의와 임상시험 장소의 가능성에 따라, IMP 투여 전에 이루어져야 하는 모든 검사와 시험을 시작하기 위해 -1일 오후/저녁에 임원이 계획될 수 있다.

d 임상시험자의 승인을 받고 퇴원한 환자

e 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편제

f 기간 3에서만 (또는 중도하차의 경우 조기에) IXRS에 전화

g 표준화된 액체 식사

h 바로 누운 자세로 적어도 10분 후에 12 유도 ECG가 기록될 것이다. 자동 판독, 모든 시점에 대해 디지털화, T0의 기저선에 대해 3회 반복.

i 생식능이 있는 여성(태너 단계 ≥ 3)에서

j 모든 PD 파라미터는 중앙 실험실에서 측정된다.

k 연구 약물 투여 전

2. (빈 칸)

3. 약어표

약동학적 파라미터 정의는 섹션 9.3.5에 제공한다.

AE: 유해 사건

ARAC: 알레르기 반응 평가 위원회

ARAC: 알레르기 반응 평가 위원회

BMI: 체질량지수

CRF: 증례기록서

CV: 심혈관의

- [0228] ECG: 심전도
- [0229] FSH: 난포 자극 호르몬
- [0230] GAD: 글루탐산 탈카르복실화효소
- [0231] GLP-1: 글루카곤 유사 펩티드-1
- [0232] IA2: 인슐린종 관련 단백질
- [0233] IMP: 임상시험용 의약품
- [0234] IXRS: 대화형 음성 및 웹 응답 시스템
- [0235] MTC: 갑상선 수술암
- [0236] PPG: 식후 포도당
- [0237] SD: 표준 편차
- [0238] SEM: 평균의 표준 오차
- [0239] SU: 설폰닐우레아
- [0240] T2DM: 제2형 당뇨병
- [0241] **4. 서론 및 이론적 근거**
- [0242] **4.1 서론**
- [0243] 릭시세나티드는 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 수용체에 대해 효현 활성을 나타내는 액센딘 유사체이다. T2DM 환자에서 혈중 포도당을 낮추는 릭시세나티드의 주요 치료 가능성은 임상적 연구에서 확립된 바 있다. 사노피-아벤티스는 유럽 연합의 공동체 허가 절차(Centralized Procedure)에 의한 시판 허가 신청서(Marketing Authorization Application, MAA) 제출을 비롯한 세계적인 등록 제출을 개시하고 있다. 24건의 제1상 연구, 5건의 제2상 연구 및 13건의 제3상 연구를 포함하는 총 42건의 임상 연구가 수행되었거나 진행 중이다.
- [0244] 48개국 및 대략 900개 지점에 걸쳐 수행된 대규모 제3상 프로그램("GetGoal" 임상시험 프로그램)이 릭시세나티드의 안전성 및 효능을 평가하고자 시작되었다. GetGoal 프로그램은 4500명이 넘는 성인 T2DM 환자들을 등록했다(그들 중 2700명 이상이 릭시세나티드를 받고 있음). 이 프로그램은 12주 내지 76주를 초과하는 기간의 10개 연구를 포함한다. GetGoal 프로그램 이외에도, 한 건의 제3b상 연구가 완료된 바 있고, 제2의 제3b상 연구와 릭시세나티드를 이용한 치료 중 심혈관 결과를 평가하기 위한 대규모 위약 대조 연구가 진행 중이다.
- [0245] 현재까지 완료되고 분석된 제3상 연구[AVE0010 임상시험자 브로슈어(Clinical Investigator's Brochure), 최신판]에서는:
- [0246] * 혈당 조절에 미치는 릭시세나티드의 효능이 확인되었다
- [0247] * 릭시세나티드는 안전하고 내약성이 좋았다:
- [0248] - GLP-1 수용체 효현제에 대해 예상된 바와 같이, 가장 빈번한 유해 사건은 사실상 위장관성, 주로 메스꺼움이었고, 낮은 비율의 구토와 설사를 수반하였다. 이러한 사건 대부분은 일시적이고, 강도 면에서 경도와 중등도 사이였고, 후유증 없이 자발적으로 해결되었다.
- [0249] - 보고된 저혈당 사건은 대부분 그 강도가 경도와 중등도 사이였다. 릭시세나티드가 단독요법으로 이용되었을 때 발병률은 위약과 비슷했다. 환자의 70%가 설폰닐우레아(SU)와 조합된 기저 인슐린을 이용한 배경 치료를 받는 EFC10887 연구에서, 증후성 저혈당 환자의 백분율은 위약(23.6%) 대비 릭시세나티드에서 더 높았다(42.9%). 그러나 SU로 치료되지 않는 하위군의 환자에서, 증후성 저혈당 환자의 발생률은 위약군과 릭시세나티드군에서 비슷했다(릭시세나티드 32.6% 및 위약 28.3%).
- [0250] - 액세나티드(10 µg 1일 2회) 대비 비교 연구에서, 릭시세나티드 20 µg 1일 1회로 치료한 환자들에서 증후성 저혈당 사건을 유의미하게 적게 경험했다(릭시세나티드군 5.0% 대 액세나티드군 14.6%). 또한, 릭시세나티드는 더 나은 위장관 내약성을 제공하였으며, 더 적은 수의 환자가 메스꺼움이나 구토를 겪었다.
- [0251] 오늘의 시점에서 릭시세나티드로 수행한 소아과 임상시험은 없었다.

- [0252] 더욱 상세한 정보는 임상시험자 브로슈어(1)에 제공되어 있다.
- [0253] **4.2 이론적 근거**
- [0254] **4.2.1 연구 근거**
- [0255] 최근까지 T2DM은 거의 오로지 성인병이었다. 소아에서 비만 유병률이 증가함에 따라, 소아 및 청소년에서의 T2DM의 발병률이 청소년기에 진단된 T2DM의 새로운 사례 전체의 3분의 1을 차지하는 지점까지 현저하게 증가하였다.
- [0256] T2DM을 앓는 소아/청소년은 대개 GH/IGF-1 축의 생리적 변화 때문에 인슐린 저항성이 발달하는 때인 10세를 넘어 사춘기 중반 내지 후반에 진단된다. 성인과 마찬가지로, 소아/청소년의 제2형 당뇨병 발병률은 일부 인종 집단(예컨대, 아메리칸 인디언, 아프리카계 미국인, 아시아/태평양 섬 주민 및 라틴계)에서 가장 높다(2).
- [0257] 당뇨병은 EMA 소아과 실무위원회가 소아용 의약품의 연구 및 개발이 수행되어야 한다고 생각하는 치료 분야이다. 제2형 당뇨병은 소아 환자에서 더 일찍, 더욱 공격적으로 진행될 수 있다. 따라서, 합병증을 발달시킬 위험이 더 높아 질병의 초기 단계에서 가능한 최고의 혈당 조절이 필요하다.
- [0258] 오늘날, 메트포르민은 식이요법과 운동요법 외에 10세 이상의 소아 및 청소년에 있어서 T2DM을 관리하는 데 첫 번째 약물요법으로 흔히 선택된다(5, 6, 7). 이 약물은 실제로 이 집단에서 수행된 무작위 대조 시험에서 안전하고 효과적인 것으로 밝혀졌다(8). 그럼에도 불구하고, 여러 환자에서, 진행이 신속하여, 최대 내약 용량의 메트포르민에서조차 고혈당증 조절이 불충분해질 수 있다.
- [0259] 따라서, 본 발명자들은 소아 집단에서 릭시세나티드의 약동학, 약력학 및 안전성/효능을 평가할 것을 제안한다.
- [0260] **4.2.2 연구 대상 집단**
- [0261] 연구되는 집단은 소아 집단의 경우 10세 내지 17세이고 성인 집단의 경우 18세 내지 65세인, 안정적인 메트포르민 치료를 수반하거나 그렇지 않은, 식이요법과 운동요법 중인 제2형 당뇨병 환자를 포함한다. BMI는 $> 25 \text{ kg/m}^2$ (성인)이거나 BMI $>$ 연령 및 성별에 대해 85 백분위수(소아 집단)일 것이다.
- [0262] **4.2.3 설계 근거 및 위험도 평가**
- [0263] 교차혼합, 맹검 및 무작위 설계는 환자 변동성 사이의 영향을 피할 수 있게 하는 한편, 각 참여자 내에서 릭시세나티드와 위약 사이의 차이를 분석함으로써, 민감도를 향상시켜 정확한 효과를 평가할 수 있게 한다.
- [0264] (무작위화 전에 적어도 4주 동안 안정적인 용량 $\pm 10\%$ 의) 배경 메트포르민 요법을 받는 제2형 당뇨병을 앓는 대상자가 포함될 수 있으며, 그들의 메트포르민 요법은 연구 전반에 걸쳐 바뀌지 않을 것이다. 인슐린을 분비하는 치료(예컨대, 설폰닐우레아)는 긴 세척 기간을 요하므로, 인슐린 분비촉진제 대상자는 참가 요청을 받지 않을 것이다.
- [0265] $10 \mu\text{g}$ 의 용량은 주사 후 약 2시간에 약 50 pg/mL 의 평균 피크 혈장 농도를 초래한다(1).
- [0266] 제1상 연구에서, $3 \mu\text{g}$ 부터 단일 용량의 릭시세나티드는 T2DM 환자에서 PPG를 낮추지만, 적어도 $10 \mu\text{g}$ 릭시세나티드가 투약 1시간 후에 투여된 표준화된 액체 식사에 의해 유도된 혈장 포도당 상승을 명확히 약화시켰다(연구 AVE0010A/01-016, 임상시험자 브로슈어 (1)의 상세한 내용 참조).
- [0267] 성인 T2DM 환자에 투여된 릭시세나티드의 제거 반감기는 약 3 내지 4시간이다. 흡수가 완료될 때 순환으로부터 릭시세나티드가 신속히 사라지므로 1일이라는 짧은 세척기간이 가능하다. 그 결과, 연구 종료 방문은 일주일 내에 일어날 수 있다.
- [0268] 릭시세나티드는 제2형 당뇨병을 앓는 대상자에서 연구된 바 있으며, 추가적인 단일 용량 실험을 가능하게 하는 안전성 및 내약성에 대한 기록이 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 단일 용량 투여 시 가장 흔한 부작용은 두통, 메스꺼움 및 주사 부위 반응이었다. GLP-1 매개성 인슐린 분비는 혈장 포도당 농도에 따라 다르고, 더 낮은 포도당 농도를 나타내며 결핍될 때까지 감소하므로, 저혈당 위험은 매우 제한적이다.
- [0269] 1일에 입원하고 연구부서의 전문 직원이 면밀히 감독하면 예기치 못한 유해 사건의 결과로부터 최대한 보호할 수 있다.
- [0270] **4.2.4 용량, 요법 및 치료 기간의 근거**

- [0271] 진행 중인 제3상 프로그램에서 평가된 최대 용량은 20 μg QD이고, 선행하는 시작 용량은 10 μg 이다. 이렇게 계획된 연구(PKD11475)에서 5 μg 의 용량은 성인에서의 시작 용량의 50%에 상응한다. 무작위화는 임의의 환자에게서 최초의 릭시세나티드 치료가 5 μg 의 용량 수준일 것임을 확실하게 할 것이다.
- [0272] 시험 식사 후 PPG 감소와 같은 릭시세나티드의 약력학적 효과는 심지어 최초의 용량 후에도 증명될 수 있으므로, 단일 용량 연구는 성인 및 소아 집단 사이에서 약력학적 효과를 비교하기에 적합하다고 여겨진다.
- [0273] **4.2.5 특정 파라미터의 근거**
- [0274] **4.2.5.1 표준화된 아침식사 후 식후 혈장 포도당**
- [0275] 릭시세나티드는 포도당 의존성 인슐린 분비의 증진, 글루카곤 분비의 감소, 식품 섭취의 감소 및 위 배출 둔화를 포함하는 포도당 조절 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 식사 후, 위장관은 탄수화물과 영양소가 흡수되는 속도를 조절하며, 췌장으로부터 인슐린 분비를 자극하는 조절 펩티드를 방출한다고 알려져 있다. 위 배출 속도는 인슐린 분비에 직접적으로 영향을 미치지 않지만, 소장에서의 영양소 전달을 조절하므로, 혈중 포도당 변동폭의 타이밍과 규모에 크게 영향을 미쳐, 인슐린 분비를 간접적으로 조절한다.
- [0276] 따라서, 연구 목적은 표준화된 식사 후의 식후 혈장 포도당(1차 종점) 평가 이외에 인슐린, 글루카곤 및 C-펩티드의 분비에 미치는 릭시세나티드의 영향 평가를 포함한다.
- [0277] **4.2.5.2 특정 안전성 파라미터**
- [0278] 아밀라제 및 리파제: 시판 GLP-1 효현제의 경우 일부 급성 췌장염 사례가 보고된 바 있으므로(7), 스크리닝 시 정상 상한치의 3배를 초과하는 아밀라제와 리파제를 나타내는 환자는 연구로부터 제외될 것이며, 아밀라제와 리파제가 모니터링될 것이다.
- [0279] **5. 연구 목적**
- [0280] **5.1 1차**
- [0281] * 제2형 당뇨병 소아 집단(10세-17세)과 대조군으로서 성인에서, 표준화된 액체 식사(아침식사) 후 혈장 포도당 농도 곡선 아래 면적(AUC)으로 평가한 식후 포도당(PPG) 감소에 대해, 위약과 비교한 5 μg 및 10 μg 의 단일 피하 릭시세나티드 용량의 효과 조사
- [0282] **5.2 2차**
- [0283] 소아 집단과 성인 집단에서
- [0284] * 점차 늘려가는 단일 피하 용량 후 혈장에서 릭시세나티드의 약동학 파라미터
- [0285] * 표준화된 아침식사 후 최대 PPG 변동폭 및 인슐린, 프로-인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 혈장 농도 변화
- [0286] * 안전성 및 내약성
- [0287] 평가
- [0288] **6. 연구 설계**
- [0289] **6.1 프로토콜 설명**
- [0290] 도표로 나타난 연구 설계/흐름도 - 섹션 1의 흐름도 참조.
- [0291] 이것은 소아 및 성인 제2형 당뇨병 환자에서의 제1상, 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 단일 용량, 3개월 기간, 3회 치료, 6개 시퀀스 교차혼합 연구이다.
- [0292] 이번 연구는 활성 치료제 대 위약과 관련하여 이중 맹검이다. 연구 약물 부피(즉, 5 μg 및 10 μg 의 활성 약물 또는 대응하는 위약의 용량)는 맹검 처리되지 않는다.
- [0293] 1-7일 간격의 3회 치료 기간이 있는데, 각 기간은 아침에 일찍 시작하여 오후 시작까지의 오직 하루(1일) 지속된다. 그러나 임상시험 장소의 가능성에 따라, 그리고 환자의 편의상, 이러한 기간은 IMP 투여 전 및 표준화된 아침식사(액체 식사) 전에 이루어져야 하는 모든 검사와 시험을 위해 -1일(오후/저녁)에 시작할 수 있다. -1일의 저녁식사 후, 환자는 표준화된 아침식사 시험 식사까지 적어도 8시간 동안 공복 상태를 유지해야 한다(물을 제외한 음식과 음료가 허용되지 않음).

[0294] 각각의 치료 기간에 환자들은 표준화된 시험 식사 전에 피하로 주사되는 단일 용량의 5 μg 또는 10 μg 릭시세나티드(5 μg 이 10 μg 용량 수준보다 선행함) 또는 부피를 대응시킨 위약(50 μL 또는 100 μL)을 받을 것이다.

[0295] 표 1에 기술된 바와 같이, 3개의 치료 기간, 릭시세나티드 5 μg , 릭시세나티드 10 μg , 위약 대조군(50 μL 또는 100 μL 의 부피)의 6개 시퀀스가 있다.

[0296] [표 1]

연구 집단(소아/성인)당 무작위화 스케줄

시퀀스	환자 수	기간 1 치료	기간 2 치료	기간 3 치료
1	2	릭시세나티드 5 μg (50 μL) 즉, 5 단위*	릭시세나티드 10 μg (100 μL) 즉, 10 단위	위약 (100 μL) 즉, 10 단위*
2	2	릭시세나티드 5 μg (50 μL) 즉, 5 단위*	릭시세나티드 10 μg (100 μL) 즉, 10 단위	위약 (50 μL) 즉, 5 단위*
3	2	위약 (50 μL) 즉, 5 단위*	릭시세나티드 5 μg (50 μL) 즉, 5 단위*	릭시세나티드 10 μg (100 μL) 즉, 10 단위*
4	2	위약 (100 μL) 즉, 10 단위*	릭시세나티드 5 μg (50 μL) 즉, 5 단위*	릭시세나티드 10 μg (100 μL) 즉, 10 단위*
5	2	릭시세나티드 5 μg (50 μL) 즉, 5 단위*	위약 (50 μL) 즉, 5 단위*	릭시세나티드 10 μg (100 μL) 즉, 10 단위
6	2	릭시세나티드 5 μg (50 μL) 즉, 5 단위*	위약 (100 μL) 즉, 10 단위*	릭시세나티드 10 μg (100 μL) 즉, 10 단위*

* 옵티클릭(Opticlick®) 장치에 표시된 단위 수

[0297]

[0298] 6.1.1 스크리닝 기간

[0299] 전반적으로, 스크리닝 기간은 치료 기간 시작 전 -30일 내지 -2일에 시작할 수 있다. 그러나 실험실 혈액 샘플링은 1일 전에 결과(즉, 항-GAD 및 항-IA2 항체)를 얻기 위하여 -30일부터 -25일까지 수행되어야 한다.

[0300] 제2형 당뇨병 환자는 -30일부터 -2일까지 먼저 스크리닝되며(스크리닝 단계), 모든 포함 기준을 충족하는 이들은 연구 현장에서 1일(또는 -1일)의 최종 선택 대상이 된다(포함 단계). 본 연구에 등록될 환자는 스크리닝 방문 시점 전에 성인의 경우 적어도 1년, 소아 집단의 경우 적어도 3개월 진단된 제2형 당뇨병 환자이고, 무작위화(1일) 전에 적어도 4주 동안 안정적인 용량($\pm 10\%$)의 메트포르민 이외의 고혈당증 치료제로 치료받지 않은 환자이다(섹션 7.2 참조).

[0301] 환자들의 포함 기준을 확인하기 위해 HbA1c, 혈장 포도당 및 C-펩티드의 최초 측정치를 반드시 확보해야 한다.

[0302] 포함 기준 전부를 충족하고 어떠한 제외 기준도 제시하지 않는 환자는 1일에 시작하는 치료 기간의 대상이 될 수 있다.

[0303] 6.1.2 치료 기간

[0304] 환자의 편의상 그리고 임상시험 센터의 가능성에 따라, 환자는 -1일의 오후 또는 저녁부터 1일 오후가 시작될 때까지 입원할 수 있다.

[0305] 각 치료 기간의 -1일 저녁 식사 후, 환자들은 각 치료 기간의 1일에 IMP를 투여하기 전에 적어도 8시간 동안 금식해야 한다(물을 제외한 음식과 음료가 허용되지 않는다).

[0306] 치료 기간 1의 1일에 환자는 최종 포함 검사를 거칠 것이고, 기저선 안전성 평가는 최초의 IMP 투여 전, 그리고

표준화된 아침식사 시험식 전에 실시될 것이다.

[0307] 각 기간 1의 1일에, 환자는 각 기간 사이에 있는 적어도 1일에서 최대 7일의 세척 기간으로 분리되는, 3개 기간 교차혼합으로 이루어지는 여섯 가지 치료 시퀀스 중 하나에 임의로 배정될 것이다(상세한 내용은 섹션 6.1.1 참조).

[0308] 연구 수행 도중에 임상 팀의 맹검 해제(un-blinding)를 방지하기 위해 '독자적 개인'이 IMP 투여를 위해서만 임상시험센터에 배정될 것이다. 그러나 예컨대, 임상 팀이 작성한 양식의 데이터 입력, EGG 전극의 위치 확인 등 어떠한 편견도 갖게 하지 않는 활동들은 허용되어야 한다.

[0309] 각 치료 기간에 다음 치료 중 하나의 단일 SC 용량이 투여될 것이다:

[0310] * 1회분 5 µg 용량의 릭시세나티드(50 µL, 옵티클릭에 표시된 5 단위)

[0311] * 1회분 10 µg 용량의 릭시세나티드(100 µL, 옵티클릭에 표시된 10 단위)

[0312] * 50 µL 위약 용액(옵티클릭에 표시된 5 단위) 또는 100 µL 위약용액(옵티클릭에 표시된 10 단위)

[0313] 각 치료 기간에 환자는 IMP 투여 후 6.5h까지 8-포인트 혈장 포도당 프로파일, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤의 7-포인트 프로파일 및 8-포인트 약동학 프로파일뿐만 아니라, CRO 또는 임상시험센터를 떠나기 전 안전성 평가를 거칠 것이다.

[0314] 6.1.3 연구 종료 방문

[0315] 연구 종료 방문은 기간 3의 D2 내지 D7에 예정되어 있어야 한다.

[0316] 임상시험 의약품을 이용한 치료가 조기에 영구적으로 중단되는 경우, 이어지는 절차에 관해서는 섹션 11 참조.

[0317] 6.2 연구 참여 기간

[0318] 6.2.1 각 환자의 연구 참여 기간

[0319] * 스크리닝 기간: 25일(자가 항체 검사를 위한 혈액 샘플링) 내지 30일

[0320] * 3가지 치료 기간: 각각 오직 1일(1 치료일) 내지 2일(환자가 -1일에 도착할 경우)

[0321] * 각 기간 사이의 세척 기간: 적어도 1일에서 최대 7일

[0322] * 연구 종료: 마지막 투약 후 1일 내지 6일(기간 3 이후 D2 내지 D7)

[0323] * 환자당 스크리닝으로부터 전체 연구 기간: 4주 내지 최대 7주

[0324] 그러나 안전 문제의 경우 환자 참여가 연장될 수 있다(섹션 10.3.3.1 참조).

[0325] 6.2.2 임상시험 종료 결정(모든 환자)

[0326] 임상시험의 종료는 마지막 환자가 프로토콜에 계획된 자신의 마지막 방문을 완료한 날로 정의된다.

[0327] 6.3 연구 위원회

[0328] 6.3.1 알레르기 반응 평가 위원회

[0329] 릭시세나티드는 잠재적으로 알레르기 반응을 발생시킬 수 있는 펩티드이므로, 알레르기 반응 평가 위원회(ARAC)가 설치되었다. ARAC는 연구 중에 발생할 수 있는 알레르기 반응 또는 알레르기 유사 반응을 평가하기 위해 구현된 것으로, 후원자와 임상연구자와는 독립적인, 알레르기 분야의 전문가로 이루어진 위원회이다. ARAC의 사명은 모든 알레르기 사건 또는 가능성 있는 알레르기 사건을 시기 적절한 방식으로 판정하는 것이다. ARAC는 연구 치료에 관해 맹검 처리된다.

[0330] 간혹 일시적인, 성질상 자극적인, 주사 부위 반응이 일어날 수 있는데, 중재가 필요 없고, 모호한 의미를 나타낸다. 이들 반응은 알레르기 반응으로 간주되지 않는다.

[0331] CRF의 "알레르기 반응 보완 양식"에 열거된 거의 모든 증상은 성질상 알레르기성일 수 있고, 알레르기 이외의 다른 원인을 제외하고는 의학적 판단 후에 해결될 필요가 있을 수 있는, 가능성 있는 유해 반응이다.

[0332] 알레르기 반응을 구성할 수 있는 유해 사건(예컨대, 일반적인 가려움증, 코의 가려움, 주사 부위의 부어 오름, 홍조, 두드러기, 입술, 눈, 얼굴, 혀, 손, 발의 부어 오름, 목메임, 연하 곤란, 천막소리, 음성 변화, 실어증,

씩씩거림, 흉부 압박감, 천명 등)은 알레르기 반응 보완 양식에 기록되는 것으로 간주해야 한다.

[0333] 명백히 알레르기 기원이 아닌 유해 사건(예컨대, 국소 주사 부위 반응)은 알레르기 반응 보완 양식에 기록되어서는 안 된다.

[0334] ARAC는 기록된 증례를 검토하여 사건의 성질을 결정하고, 임상시험자가 기록한 정보를 기초로 알레르기 성질 또는 대안적인 진단을 확인한다. 세부 설립 조항에서 ARAC 절차를 설명하고 있다.

[0335] 7. 환자의 선택

[0336] 7.1 계획된 환자의 수

[0337] 열두(12) 명의 소아 환자와 12명의 성인 당뇨병 환자가 최종 약력학 평가에 등록되어야 한다.

[0338] 7.2 포함 기준

[0339] 다음 기준 전부를 충족하는 환자는 연구 등록 대상으로 간주될 것이다:

[0340] 인구통계학

[0341] I 01. 소아 집단의 연령 적격: ≥ 10 세 및 < 18 세, 적어도 3명의 환자는 15세 미만이고, 3명 이내의 환자는 16세에서 18세 사이임(아래 표 2 참조)

[0342] [표 2]

소아 집단의 부분 집합 정의

연령 범위(세)	소아 환자의 수(n=12)
연령 범위 ≥ 10 세 및 < 15 세	3명 내지 10명
연령 범위 ≥ 15 세 및 < 16 세	1명 내지 8명
연령 범위 ≥ 16 세 및 < 18 세	1명 내지 3명

[0344] 성인의 연령 적격: ≥ 18 세 및 ≤ 65 세

[0345] I 02. BMI > 소아의 성별 연령별 백분위수 85, 체중 > 50 kg(부록 A); 성인은 BMI > 25 kg/m² 및 ≤ 37 kg/m²

[0346] 건강 상태

[0347] I 03. 메트포르민(무작위화 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량 $\pm 10\%$)을 받거나 받지 않는, 스크리닝 방문 시에 성인의 경우 적어도 1년 동안, 소아 집단의 경우 적어도 3개월 동안 진단된, WHO가 정의한 남성 및 여성 제2형 당뇨병 환자(공복 혈장 포도당 ≥ 7 mmol/l(126 mg/dl) 또는 식후 2시간 혈장 포도당 ≥ 11.1 mmol/l(200 mg/dl))

[0348] I 04. 스크리닝에서 HbA1c $\geq 7\%$ 및 $\leq 10\%$

[0349] I 05. 스크리닝에서 공복 C-펩티드 > 0.6 ng/mL

[0350] I 06. 항-인슐린중 관련 단백질(IA2) 및 항-글루탐산 탈카르복실화효소(GAD) 자가항체에 대한 음성 검사

[0351] I 07. 월경 중인 여성은 포함을 위해서는 음성 임신(혈청 베타 HCG) 검사를 받아야 한다(태너 단계 ≥ 3)

[0352] I 08. 스크리닝 시점 전 적어도 3개월에 불임 수술을 받았거나 폐경인 경우를 제외하고 (성적으로 활발한 여성을 포함하는) 가임 여성은 임상시험자가 판단한 바에 따라 연구 전반에 걸쳐 이중 피임법을 이용해야 한다. 허용된 이중 피임법으로는 다음의 피임 옵션 중 하나에 더하여 매우 효과적인 피임법(자궁 내 장치 또는 호르몬에 의한 피임)을 이용하는 것을 포함한다: (1) 콘돔; (2) 다이어프램 또는 경부 캡/볼트 캡; (3) 살정제(CPMP/ICI 1/286/95, 수정)

[0353] 비고: 폐경은 60세 이상의 연령, 또는 45세에서 60세이고 혈장 FSH 수준 > 30 UI/L의, 최소 2년 동안 무월경인 것으로 정의된다.

[0354] 규정

[0355] I 09. 성인 환자는 임의의 연구 관련 절차를 수행하기 전에 서면 사전 동의 제공, 미성년자는 환자의 부모(들)/

법정 대리인이 서명한 사전 동의서 제출. 또한, 미성년자 환자가 서명한 승낙서 또는 (지역 법이 정의한) 자주 적이거나 성숙한 미성년자가 서명한 사전 동의서 제출.

[0356] I 10. 적용 가능한 경우 건강 보험 제도에 의해, 및/또는 생물 의학 연구와 관련하여 시행 중인 국내법의 권고 사항에 따라(필요한 경우 국가별로 조정되도록 함) 다루어짐.

[0357] I 11. 임의의 행정 또는 법률 감독 하에 있지 않음.

[0358] 7.3 제외 기준

[0359] 7.3.1 연구 방법론과 관련된 제외 기준

[0360] E 01. 여성의 경우, (양성 소변 임신 검사로 정의된) 임신, 모유 수유

[0361] E 02. 제2형 당뇨병 이외의 당뇨병

[0362] E 03. 스크리닝 전 1년 이내에 당뇨병성 케톤산증을 포함한 대사성 산증의 병력

[0363] E 04. 헤모글로빈혈증 또는 용혈성 빈혈

[0364] E 05. 스크리닝 시점 전 6개월 이내에 입원 치료를 요하는 심근 경색, 뇌졸중 또는 심부전의 병력, 임상적으로 유의미한 당뇨병성 망막증의 병력 또는 존재, 연구 기간 내에 레이저 치료가 필요할 수 있는 황반 부종의 병력 또는 존재.

[0365] E 06. 심혈관, 간, 신경계, 내분비질환, 활동성 악성 종양 또는 기타 주요 전신 질환 또는 프로토콜의 구현 또는 연구 결과의 해석을 어렵게 하는 짧은 기대 수명의 환자(대체요법을 받는 정상 갑상선 기능 환자는 티록신의 투여량이 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 안정적인 경우 포함될 것이다)

[0366] E 07. 성인의 경우, 각각 비활동 수축기 또는 확장기 혈압이 > 160 mmHg 또는 > 95 mmHg인, 스크리닝 시점에 조절되지 않거나 부적절하게 조절된 고혈압

[0367] E 08. 소아의 경우, 연령별, 성별 및 신장 백분위수에 대해 조정한 90 백분위수 이상의 비정상적인 혈압 수준 (부록 B)

[0368] E 09. 인슐린종 관련 단백질(IA2) 및 글루탐산 탈카르복실효소(GAD) 자가항체에 대한 양성 검사

[0369] E 10. 스크리닝 시의 신체검사, 실험실 검사 또는 바이탈 사인으로 확인된, 임상시험자 또는 임의의 하위 임상시험자가 연구를 안전하게 완결할 수 없게 한다고 판단하는, 임의의 임상적으로 유의미한 비정상

[0370] E 11. 스크리닝 시점 전 3개월 이내의 혈액 또는 혈장 제품의 수혈

[0371] E 12. 임상시험자 또는 임의의 하위 임상시험자, 약사, 연구 조정자, 임의의 연구 직원 또는 프로토콜의 수행에 직접적으로 관련된 이의 관계자

[0372] E 13. 임상시험자 또는 임의의 하위 임상시험자가 임의의 이유(예컨대, 특정 프로토콜 요건, 예를 들어, 예정된 방문, 자가 주사를 놓을 수 있음 등을 충족시킬 가능성 없음)로 본 연구에 부적절하다고 간주한 환자

[0373] E 14. 스크리닝 시점 전 3개월 이내의 메트포르민 이외의 기타 경구 또는 주사 가능한 항당뇨병제 또는 저혈당제(예컨대, 알파 글루코시다제 억제제, 엑세나티드, DPP-IV 억제제, 인슐린 등)의 사용

[0374] E 15. 스크리닝 시점 전 3개월 이내에 1주일 이상 (국소 도포 또는 흡입형을 제외한) 전신성 글루코코르티코이드의 사용

[0375] E 16. 소아의 경우, 국소 마취제(예컨대, 엠라(Emla®), 엘라맥스(Elamax®) 크림, 염화에틸)에 대한 알려진 알레르기

[0376] E 17. 스크리닝 단계 및 치료 단계 도중 임상시험 프로토콜에 의해 허용되지 않은 약물을 이용한 치료를 필요로 할 가능성

[0377] E 18. 스크리닝 전 3개월 이내의 임의의 임상시험 약물의 사용

[0378] 7.3.2 렉시세나티드 및/또는 메트포르민에 대한 현재 지식과 관련된 제외 기준

[0379] 렉시세나티드와 관련된 제외 기준:

- [0380] E 19. 스크리닝 시점 전 6개월 이내의, 의학적 치료를 요하는 위 마비 및 위식도 역류 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는, 장기간의 메스꺼움 및 구토와 관련된 위장관 질환의 임상적으로 관련 있는 병력
- [0381] E 20. 렉시세나티드를 이용한 임의의 이전의 치료
- [0382] E 21. 과거의 임의의 GLP-1 효현제(예컨대, 엑세나티드, 리라글루티드)에 대한 알레르기 반응 또는 메타크레졸에 대한 알레르기 반응
- [0383] E 22. 원인 불명의 췌장염, 만성 췌장염, 췌장 절제술, 위 수술, 염증성 장 질환의 병력
- [0384] E 23. 갑상선 수질암(MTC) 또는 MTC에 걸리기 쉬운 유전적 조건(예컨대, 다발성 내분비 신생물 증후군)의 개인력 또는 가족력
- [0385] E 24. 스크리닝 시점 전 6개월 이내의 약물 또는 알코올 남용의 공지된 이력
- [0386] E 25. 스크리닝 시의 실험실 결과:
- [0387] * 성인
- [0388] - ALT > 정상 실험실 범위의 상한의 3배
- [0389] - 총 빌리루빈: 정상 실험실 범위의 상한의 1.5배(길버트 증후군의 경우는 제외)
- [0390] - 헤모글로빈 < 11 g/dL 및/또는 호중구 < 1,500/mm³ 및/또는 혈소판 < 100,000/mm³
- [0391] * 소아:
- [0392] - > 연령별 정상 상한치(ULN)의 2배의 신장(혈청 크레아티닌 > 1.0 mg/dL) 및/또는 간(ALT, AST 및/또는 빌리루빈)의 혈액 검사에서의 상승.
- [0393] - 헤모글로빈 < 11 g/dL 및/또는 호중구 < 1,500/mm³ 및/또는 혈소판 < 100,000/mm³
- [0394] * 성인/소아:
- [0395] - 칼시토닌 ≥ 20 pg/mL
- [0396] - 상한치의 3배를 초과하는 아밀라제 및/또는 리파제
- [0397] - 다음 검사 중 임의의 것에 대한 양성 결과: B형 간염 표면(HBs Ag) 항원, 항-C형 간염 바이러스(항-HCV) 항체, 항-인간 면역결핍증 바이러스 1 및 2 항체(항-HIV1 및 항 HIV2 Ab).
- [0398] E 26. 양성 알코올 검사.
- [0399] **배경 요법(즉, 메트포르민)과 관련된 제외 기준:**
- [0400] E 27. 콕크로프트-골트 식을 이용한 크레아티닌 청소율 < 60 mL/분으로 정의된 성인의 신장 손상(부록 C 참조)
- [0401] 환자는 2회 이상(즉, 무작위로 2회) 본 연구에 등록되지 않을 수 있다.
- [0402] **8. 치료**
- [0403] **8.1 식이요법과 운동요법**
- [0404] 스크리닝 시점 전에 제공된 생활양식 및 식이요법은 본 연구 중에 비슷한 방식으로 계속되어야 한다. 식이요법과 생활양식 상담은 등록된 영양사 또는 기타 자격을 갖춘 영양 전문가(예컨대, 당뇨병 교육자 등)가 제공해야 하며, (탄수화물, 단백질 및 지방 사이의 칼로리 분배, 운동 등에 관하여) 제2형 당뇨병 환자를 위한 국제적 또는 지역의 지침의 권고 사항과 일치해야 한다.
- [0405] 각각의 3회의 치료 기간에 성인 및 소아 환자는 공복 및 식후 포도당을 평가하기 위하여 IMP 투여 30분 후에 표준화된 식사 시험을 섭취할 것이다.
- [0406] 성인 및 소아의 경우, 표준화된 아침식사는 400 mL 음료(인슈어 플러스(Ensure Plus®) 음료, 애보트(Abbott))이다. 그것은 600 kcal를 함유하고, 53.8% 탄수화물, 16.7% 단백질 및 29.5% 지방으로 이루어진다(상세 사항은 부록 D 참조).
- [0407] 표준화된 식사의 조성 및 양은 각 치료 기간에서 동일해야 한다.

- [0408] 모든 성인 및 소아 환자의 표준화된 식사는 15분 이내에 섭취되어야 한다.
- [0409] **8.2 임상시험 의약품**
- [0410] **8.2.1 릭시세나티드/위약**
- [0411] * 릭시세나티드 약제 형태: 활성 성분 300 μg (즉, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 글리세롤, 아세트산 나트륨 3수화물, 메티오닌, 메타-크레졸, HCL/NaOH 및 주사용수를 함유하는, 3-mL 유리 카트리지 내의 피하(s.c.) 주사용 멸균 수용액.
- [0412] * 대조군 약물: 대응하는 위약, 피하 주사용 수용액
- [0413] * 투여 경로 및 투여 방법: 펜 타입 주사기(옵티클릭(OptiClik®))를 이용한 피하 주사. 릭시세나티드 주사는 s.c. 경험이 있는 사람에 의해 임상 부서에서 수행될 것이다. 왼쪽과 오른쪽의 전외측 및 왼쪽과 오른쪽의 후외측 복벽 사이에서 번갈아가며 심층부 피하로 투여할 것이다. 주어진 영역 내에서, 주사 부위 피부 반응을 방지하기 위하여 각 시간에 위치를 바꾸어야(회전시켜야) 한다.
- [0414] * 투여당 릭시세나티드 임상시험 의약품(IMP)의 용량: 각 기간의 1일 아침에 1회 주사
- [0415] * 타이밍: 릭시세나티드는 공복 조건에서 아침 약 07:30에 투여될 것이다(아침식사는 주사를 놓고 30분 후에 섭취될 것이다)
- [0416] * 릭시세나티드와 위약 부피의 정확한 투약을 위해, 옵티클릭 펜의 단위를 표 1에 기술된 바와 같이 설정해야 한다.
- [0417] * 릭시세나티드 IMP는 후원자가 제공할 것이다.
- [0418] **8.2.2 주사 장치 옵티클릭(OptiClik®)에 대한 설명**
- [0419] 입소메드(Ypsomed)의 옵티파인(Optifine) 8TM (8 mm x 31G) 바늘을 장착한 펜 타입 주사기(옵티클릭)가 적용 가능한 규정 요건에 따라 본 연구용으로 특별히 표지되어("릭시세나티드"), 릭시세나티드 또는 그 위약의 주사를 위해 각각의 임상시험센터에 제공된다. 펜 타입 주사기의 취급 절차 및 릭시세나티드의 투여 기법은 소정의 매뉴얼에 제공된다.
- [0420] 펜 장치 또는 카트리지와 관련된 문제(기능 장애)는 별도의 매뉴얼에 기술된 제품 기술 불만사항(PTC) 형식 상의 절차에 의해 후원자 또는 병원(Wharehouse)에 보고해야 한다.
- [0421] **8.2.3 투여량 스케줄**
- [0422] 무작위화 스케줄(섹션 6.1)에 따라, 주사당 릭시세나티드 용량 또는 위약 부피(1일)가 아침식사 30분 전에 투여되며, 정확한 투약을 위해, 옵티클릭 펜의 단위가 다음과 같이 투여될 것이다:
- [0423] * 5 μg 릭시세나티드 = 옵티클릭에 표시된 05 단위(= 50 μL)
- [0424] * 10 μg 릭시세나티드 = 옵티클릭에 표시된 10 단위(= 100 μL)
- [0425] * 50 μL (0.05 mL) 위약 = 옵티클릭에 표시된 05 단위
- [0426] * 100 μL (0.10 mL) 위약 = 옵티클릭에 표시된 10 단위
- [0427] **8.3 비 임상시험 의약품**
- [0428] 가능한 배경 요법(즉, 메트포르민 단독)은 비 임상시험 의약품으로 간주되지 않는다.
- [0429] **8.4 맹검 방법의 설명**
- [0430] 릭시세나티드 임상시험 제품과 위약은 구별이 안 된다.
- [0431] (각 기간의 1일에 이루어지는) 치료 배정은 이중 맹검 처리될 것이고, 무작위화 목록에 따라 이루어질 것이다. 치료 코드는 사노피-아벤티스 절차에 따라 생성될 것이다.
- [0432] 따라서, 맹검 처리 목적을 위해, 릭시세나티드 또는 그 위약의 현장 투여는 CRO 또는 임상시험 장소에서 임상 연구 팀의 구성원이 아닌 독자적인 개인에 의해 수행될 것이다. 이러한 "맹검 해제된" 개인은 치료 배정에 대한 지식(예컨대, AE 평가, 약력학적 데이터에 대한 접근)에 의해 편향될 수 있는 활동에 개입해서는 안 된다. 그러나, 어떠한 편견도 갖게 하지 않는 활동(예컨대, 혈액 샘플링, 바이탈 사인, ECG 기록 등)은 허용되어야 한다.

- [0433] 옵티클릭 펜에는 릭시세나티드 또는 위약을 함유하는 카트리지가 현장에서 장착될 것이다. 나아가, 릭시세나티드 또는 그의 위약은 상이한 부피를 초래하는 상이한 용량으로 투여될 것이다. 주사되는 부피(섹션 8.2.3 참조)는 옵티클릭 펜에 설정되어야 하며, 주사를 담당하는 "맹검 해제된" 사람이 볼 수 있어야 한다. 투여를 담당하는 "맹검 해제된" 사람은 주사 직후 옵티클릭 펜에 주사될 부피를 설정할 것이다.
- [0434] ARAC 구성원은 알레르기 반응 또는 알레르기 유사 반응을 맹검 방식으로 검토하고 판정할 것이다.
- [0435] 릭시세나티드 치료 기간 중에 수집된 샘플만 혈장 농도에 대해 분석될 것이다. 따라서, 릭시세나티드 혈장 농도 결정을 담당하는 사노피-아벤티스의 생물분석자(들)는 무작위화 코드에 대해 맹검 해제될 것이다. 긴급한 안전성 문제를 제외하고는, 연구가 진행 중일 때에는 이들 평가 결과가 연구 요원에게 제공되지 않을 것이다.
- [0436] **8.5 환자를 치료군에 배정하는 방법**
- [0437] 스크리닝 방문 시, 환자 번호를 배정하는 절차는 등록되는 성인 환자에 의해 서면 사전 동의가 제공되거나 등록되는 환자의 부모(들)/환자의 법정 대리인이 서명한 사전 동의서의 제공, 또한 승낙서 또는 소아의 부모가 서명한 사전 동의서의 제공 후에만 시작될 것이다(포함 기준 I09 참조).
- [0438] 그런 다음, 임상시험자 또는 지명자는 IXRS에 연락해야 하며, 시스템에 일부 정보(예컨대, 환자의 생년월일/연령, 메트포르민 이외의 배경 경구 또는 주사 가능한 항당뇨병제: 예/아니오, ...)를 제공해야 한다. 대화형 음성 및 웹 응답 시스템(IXRS)은 10세에서 15세의 적어도 3명의 소아 환자, 15세에서 16세의 적어도 1명의 소아 환자 및 16세 이상의 최대 3명의 소아 환자를 모집해야 하는 의무와 관련하여 소아의 등록이 통제될 것임을 확실히 할 것이다(포함 기준 I 01).
- [0439] 기준이 위의 진술과 일치하는 경우, IXRS는 포함의 연대순에 따라 증가하는 환자 번호를 배정할 것이다. 환자 번호는 3가지 구성요소가 조합된 9자리의 환자 번호(XXX-001-XXX)일 것인데, 이의 첫 번째 3자리는 국가 번호(예컨대, 독일의 경우: 276; 멕시코: 484; 남아프리카: 710; UK: 826; US 장소: 840), 가운데 3자리는 (001로 시작하는) 장소 번호, 마지막 3자리는 그 장소 내의 환자 증가 번호이다. 환자 번호는 연구 중에 변경되지 않으며, 전체 연구 기간 동안 환자를 식별할 수 있게 한다.
- [0440] 기간 1의 1일에 임상시험자 또는 지명자는 IXRS에 연락할 것이며, 다음의 정보를 시스템에 제공해야 한다: 환자 번호, 연령 및 항-GAD 및 항-IA2 항체에 대한 음성 검사: 예/아니오. 환자가 모든 포함/제외 기준을 준수하면, 이 환자는 무작위화된 것으로 간주될 것이다. 무작위화된 환자는 등록되고, 모든 포함/제외 기준을 준수하는 환자로 정의되고, 그/그녀의 치료 키트 번호가 배정된다.
- [0441] 무작위화 치료 키트 번호 목록은 사노피에서 중앙 집중식으로 생성한다. 무작위화 목록은 사노피가 IXRS 공급업체에 제공할 것이다. 치료 키트 번호를 환자에 배정하는 것은 IXRS가 수행할 것이다. 환자들은 그들의 무작위화 치료 키트 번호에 따라 IMP를 받게 될 것이다.
- [0442] 무작위화 비율은 2가지 릭시세나티드 용량 수준(5 µg 및 10 µg)에 대해 1:1이고, 위약 부피(50 µL 및 100 µL)에 대해 1:1, 그리고 각각의 릭시세나티드 용량 대 각각의 위약 부피에 대해 2:1일 것이다.
- [0443] 무작위화 계획에 의해 정의된 바와 같이 3가지 연구 약물(5 µg 릭시세나티드, 10 µg 릭시세나티드, 100 µL 위약 또는 50 µL 위약)의 투여 순서는 최초의 IMP 주사 전의 안전성 평가 후의 최초의 기간의 1일에 중앙집중식 치료 배정 시스템(IXRS)을 이용하여 정의된다. "독자적 개인"(섹션 6.1.2 참조)이 IXRS가 받은 서면 정보와 관련하여 각 연구 기간의 1일에 최초의 연구 치료제를 투여할 것이다. CRO 또는 임상시험 장소는 마지막 기간의 종료 시에 IXRS에 전화할 것이다.
- [0444] 잠재적인 교체 환자는 상이한 식별 번호를 가질 것이다(즉, 500 + 교체된 환자의 수). 각각의 환자는 동일한 치료 시퀀스를 받을 것이다(철회된 환자와 동일한 치료 순서).
- [0445] 비교: 환자의 무작위화는 IMP의 최초 투여와 가능한 한 가깝게 일어나야 한다. 기저선 파라미터는 무작위화 전에 가장 가깝게 이용할 수 있는 파라미터일 것이다.
- [0446] **8.6 포장 및 라벨링**
- [0447] 카트리지(즉, 옵티클릭의 일회용 부품)는 각 치료 기간에 1회 이용될 것이며, 여러 개의 치료 상자에 포장된다. 환자당 각각의 상자는 주사를 위해 3개의 카트리지를 함유할 것이다(단일 투여를 위해 치료 기간당 1개의 카트리지가 이용된다).

- [0448] 3개의 카트리지를 함유하는 치료 상자가 도 2에 나타나 있다.
- [0449] 분배 계획은 연구 흐름도에 기술되어 있다(섹션 1.3 및 섹션 1.4 참조).
- [0450] 라벨링 내용은 지역의 규정 설명서 및 요건을 따른다.
- [0451] **8.7 보관 조건 및 유통기한**
- [0452] 모든 연구 약물 상자는 임상시험자 또는 기타 권한을 부여 받은 사람(예컨대, 약사)의 책임 하에 적절하고 안전한, 잠긴 방에 보관될 것이며, 권한을 부여 받은 직원만 접근할 수 있어야 한다.
- [0453] 최초 사용 전에 임상시험 제품(카트리지)은 빛으로부터 보호된 +2℃ 내지 +8℃(36°F 내지 46°F)에 보관되어야 하며, 얼리지 말아야 한다.
- [0454] 사용시, 카트리지를 보관해야 한다. 각각의 치료 기간의 1일에는 새로운 카트리지로 교체해야 한다. 환자당 하나의 옵티클릭 펜이 3회의 단일 주사를 위해 이용될 것이다.
- [0455] **8.8 연구 기간 중 무작위화 암호 해독**
- [0456] 섹션 9.5 참조.
- [0457] 유해 사건(AE)의 경우, IMP에 대한 지식이 환자를 치료하는 데 필수적인 상황을 제외하고는 암호는 해독되지 않을 것이다. 가능하다면, 암호 해독 전에 후원자의 모니터링 팀 또는 의료 전문가와 연락을 개시해야 한다.
- [0458] 어떠한 암호 해독 자료도 임상시험자에게 제공되지 않는다. 각각의 환자를 위해, IXRS 시스템에 전화하는 임상시험자가 암호 해독을 수행할 수 있다.
- [0459] 또한, 암호 해독 자료는 "24시간 경보 시스템"을 담당하는 회사에도 보관된다. 그러나 이 시스템은 매우 예외적인 경우(즉, IXRS 시스템을 사용할 수 없거나 임상시험자 및/또는 현장 직원에게 연락할 수 없음)에만 사용되어야 한다. 사노피-아벤티스 임상 모니터링 팀이 지역 암호 해독 자료의 이용 가능성에 대해 임상시험자에게 알릴 것이다.
- [0460] 관련이 있는 "24시간 경보 시스템" 전화번호를 포함한 환자 카드가 연구에 참여하는 모든 환자에게 제공될 것이다.
- [0461] 맹검이 해제되는 경우, 임상시험자는 개방 날짜와 소스 데이터의 암호 해독 이유를 기록할 것이다.
- [0462] 맹검 암호가 해독되는 경우, 릭시세나티드(또는 위약) 임상시험 제품을 이용한 치료는 영구적으로 중단되어야 하고, 섹션 11.4에 기술된 절차에 따라 환자를 다루어야 한다. 임상시험자는 암호 해독 날짜, 시간 및 이유를 기록해야 한다. SAE의 경우, SAE 기록을 위한 지침을 따라야 한다(섹션 10.2.2 참조).
- [0463] **8.9 책임**
- [0464] 임상시험자, 임상 현장 약사, 또는 릭시세나티드, 그의 위약 및 (임상시험 의약품이 적용된) 주사기 펜 옵티클릭을 보관하고 제공하도록 허용된 기타 직원은 임상시험에 사용된 IMP가 후원자가 명시한 대로, 그리고 적용 가능한 규제 요건에 따라, 안전하게 유지됨을 확실히 할 책임이 있을 것이다.
- [0465] 모든 IMP는 임상시험자의 처방에 따라 제공될 것이고, 문제가 되어 반송된 IMP에 대한 정확한 기록은 보존된다는 점을 확실히 하는 것은 임상시험자의 책임이다.
- [0466] 후원자가 제공한 릭시세나티드 및 이의 위약 또는 옵티클릭의 수령 또는 사용으로 알게 된 임의의 품질 문제(상태, 포장, 외관, 관련 문서, 라벨링, 유효 기간 등의 결함)는 즉시 후원자에게 통보되어야 하며, 후원자는 불만 사항 절차를 개시할 것이다.
- [0467] 후원자가 제공한 IMP의 품질에 있어서의 잠재적인 결함은 후원자에 의한 리콜 절차가 개시되게 할 수 있다. 이러한 경우, 임상시험자는 IMP를 리콜하고 잠재적인 위험을 제거하기 위해 후원자가 한 임의의 요청을 즉시 해결할 책임이 있을 것이다.
- [0468] 어떠한 상황에서도 임상시험자는 후원자가 제공한 릭시세나티드 및 이의 위약을 제3자에 제공하지 않을 것이고, 후원자가 제공한 IMP를 본 임상시험 프로토콜이 지시한 바와 달리 이용하거나, 후원자가 제공한 IMP를 임의의 기타 방식으로 처분하지 않을 것이다.
- [0469] **8.10 동시 치료**

- [0470] 연구 전에 진행 중인 및/또는 연구 중에 처방되거나 변경된 특정 치료는 CRF 및 소스 데이터에 기록되어야 한다 (섹션 12.2 참조).
- [0471] **8.10.1 동시적인 당뇨병 치료**
- [0472] 무작위화 전에 적어도 4주 동안 안정적인 용량($\pm 10\%$)으로 메트포르민 배경 요법을 받는 환자가 등록될 수 있다. 메트포르민 용량은 연구 전반에 걸쳐 변경되지 않아야 한다. 그것은 승인된 라벨에 따라 투여되어야 한다.
- [0473] **8.10.2 금지되는 동시 요법**
- [0474] (이미 제외 기준으로 열거된) 다음의 약물(섹션 7.3 참조)은 연구 중에 (연구 종료 방문시까지) 허용되지 않는다:
- [0475] 1. 메트포르민 이외의 임의의 기타 임의의 경구 또는 주사 가능한 항당뇨병 또는 저혈당제(예컨대, 알파 글루코 시다제 억제제, 엑세나티드, DPP-IV 억제제, 인슐린, TZD, SU 등)
- [0476] 2. 1주일 이상 투여된 (국소 도포 또는 흡입 형태를 제외한) 전신성 글루코코르티코이드는 스크리닝 시점 전 3 개월 이내에 중단되어야 한다.
- [0477] **8.10.3 허용되는 동시 요법**
- [0478] 위에 기술된 금지되는 동시 요법 이외의 임의의 치료법은 허용되며, 소스 데이터(섹션 12.2 참조) 및 e-CRF에 기록되어야 한다.
- [0479] **비고: 피임약(정제) 및 항생제와 같이, 효능을 위한 역치 농도에 의존하는 경구 치료의 경우, 연구 약물 주사 전 적어도 1시간 또는 연구 약물 주사 후 약 11시간에 그러한 치료를 받도록 환자에게 권고해야 한다.**
- [0480] **8.11 치료 책임 및 준수**
- [0481] 임상시험 장소에서 설계한 독자적 개인(섹션 8.4 참조)은 릿시세나티드 및 위약의 각각의 자가 주사 날짜, 시간 및 용량, 그리고 메트포르민의 경구 1일 용량(존재할 경우)을 기록할 것이고, 적절한 "치료 일지 양식"을 완성 할 것이다.
- [0482] 그러면 연구를 담당하는 모니터링 팀이 그것들을 IMP의 날짜 및 시간과 비교하여 CRF 데이터를 확인한다.
- [0483] **8.12 치료제의 반납 및/또는 파기**
- [0484] 임상시험 의약품 조정은 치료 일지 양식을 이용하여 약사 또는 기타 허용된 직원 및 모니터링 팀이 현장 또는 CRO에서 수행해야 하고, 약사/임상시험자 및 모니터링 팀이 부서한 센터 IMP 목록에 기록해야 한다.
- [0485] 일단 IMP 조정이 이루어지면 임상시험 팀이 파기에 대해 서면 승인을 제공할 것이다. 이러한 파기는 IMP 특성 및 지역 요건에 따라 현장에서 수행될 수 있거나, 파기를 위해 IMP가 후원자에게 반납될 수 있다.
- [0486] **9. 임상시험 의약품의 평가**
- [0487] **9.1 약리학**
- [0488] 모든 약리학 파라미터는 중앙 실험실에서 수행할 것이다. 샘플 추출, 관리 및 분석에 대한 상세한 정보가 제공 될 것이다.
- [0489] * 혈장 포도당 농도
- [0490] * 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 혈장 농도
- [0491] (상세한 평가 스케줄에 대해서는 연구 및 기간 흐름도 참조).
- [0492] **9.1.1 평가 방법**
- [0493] 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤은 소정의 시기에 샘플링되어 특정한 검증된 분석법으로 결정된다. 정확한 샘플 수집 시간은 CRF 상에 기록되어야 한다. 약리학 샘플의 보관 및 수송에 대한 특별한 절차는 중앙 실험실이 제공한 별도의 기술 매뉴얼에 설명될 것이다.
- [0494] **9.1.2 약리학 파라미터**

- [0495] **9.1.2.1 1차 파라미터(들)**
- [0496] * 위약과 비교한 각각의 릭시세나티드 용량(5 μ g, 10 μ g) 후의 GLU-AUC_{0:30-4:30}
- [0497] GLU-AUC_{0:30-4:30h}: 식사 전 값을 뺀, 표준화된 아침식사 시작 시간(IMP 주사 후 30분 및 식사 전 혈장 포도당 = T0.5)으로부터 4시간 후까지(T4.5) 혈장 포도당 농도 시간 프로파일 하의 면적. AUC는 사다리꼴 규칙을 이용하여 계산될 것이다.
- [0498] **9.1.2.2 2차 파라미터(들)**
- [0499] * 위약과 비교한 각각의 릭시세나티드 용량 투여(5 μ g, 10 μ g) 후의 식후 혈장 포도당(PPG) 변동폭
- [0500] PPG 변동폭은 표준화된 아침식사 후와 점심식사 전의 최대값 마이너스 식사 전 혈장 포도당(T0.5) 사이의 차로 부터 계산될 것이다.
- [0501] * 위약과 비교한 각각의 릭시세나티드 용량(5 μ g, 10 μ g) 후의 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 농도의 AUC_{0:30-4:30}.
- [0502] 표준화된 아침식사 시작 시간(IMP 주사 후 30분 및 식사 전 혈장 포도당 = T0.5)으로부터 4시간 후까지(T4.5) 농도 시간 프로파일 하의 면적. AUC는 사다리꼴 규칙을 이용하여 계산될 것이다.
- [0503] **9.1.3 평가 스케줄**
- [0504] 평가 타이밍은 기간 흐름도에서 찾아볼 수 있다(섹션 1.3 및 섹션 1.4 참조).
- [0505] [표 3]

샘플의 수

	혈장 포도당	인슐린, C-펩티드	글루카곤
환자별/스크리닝	1	1 ^a	0
기간당 환자별	8	7	7
환자별 총계	25	22	21
연구에 대한 총계, n=환자 24명 ^b	600	528	504

^a C-펩티드만 - ^b 교체 환자가 있을 경우, 추가됨.

- [0506]
- [0507] **9.2 안전성**
- [0508] **9.2.1 기저선 인구통계학 특징:**
- [0509] 기저선 인구통계학 특징은 다음으로 이루어질 것이다:
- [0510] 1. 연령(세)
- [0511] 2. 신장(cm)
- [0512] 3. 체질량지수
- [0513] 4. 성별
- [0514] 5. 태너 단계 분류(스크리닝만)
- [0515] 태너 단계는 소아, 청소년 및 성인의 신체 발달의 단계(5개 단계)이다(9, 10). 이들 단계는 외부의 1차 및 2차 성장, 예컨대, 가슴, 생식기의 크기 및 음모의 발달을 기초로 한 발달의 신체적 척도를 정의한다. 자연적인 변이 때문에, 개개인은 특히 사춘기의 타이밍에 따라, 상이한 속도로 태너 단계를 통과한다. 태너 단계는 스크리닝 신체검사 중에 가임 여성을 정의하는 데 도움이 될 것이다.
- [0516] 6. 다음을 포함하는 당뇨병 이력:
- [0517] - 제2형 당뇨병 진단 날짜

- [0518] - 메트포르민이 공동 투여되는 경우, 메트포르민을 이용한 치료의 시작 날짜, 기저선에서의 메트포르민의 1일 용량
- [0519] **9.2.2 기저선 및 연구 중의 안전성 평가**
- [0520] 기저선 및 연구 중의 내약성 조사는 다음으로 구성될 것이다:
- [0521] 1. 신체검사(심장 및 호흡기 청진; 말초 동맥 맥박; 동공, 무릎, 아킬레스건 및 족저 반사; 말초 림프절 및 복부 검사:를 최소한으로 포함한다)
- [0522] 2. 체중(kg);
- [0523] 3. 체온(℃);
- [0524] 4. 바이탈 사인(심박수, 바로 누워 안정을 취하는 자세로 10분 후에 측정된 수축기 및 이완기 혈압);
- [0525] 5. (혈액 샘플을 위하여 공복 조건에서) 실험실 검사:
- [0526] * 혈액학: 적혈구 수, 적혈구 용적, 헤모글로빈, 감별 백혈구 수(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 림프구), 혈소판
- [0527] * 생화학:
- [0528] - 혈장/혈청 전해질: 나트륨, 칼륨, 염화물, 칼슘
- [0529] - 간 기능: AST, ALT, 알칼리 포스파타제, 감마-글루타밀기 전달효소, 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈
- [0530] - 신장 기능: 요소, 크레아티닌
- [0531] - 대사: 포도당, 알부민, 총 단백질, 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드
- [0532] - 잠재적인 근육 독성: 크레아틴 포스포키나제
- [0533] - 췌장: 아밀라제, 리파제
- [0534] - 스크리닝에서만 칼시토닌(갑상선 세포 종양 마커)
- [0535] 6. 생식능이 있는 여성(태너 단계 ≥ 3)에서, 스크리닝 시에만 혈청 β -HCG;
- [0536] 7. 각 치료 기간 전에 월경 중인 여성에 대한 소변 임신 검사;
- [0537] 8. 폐경 상태를 확인하기 위하여 스크리닝 시, 적용 가능한 경우, 혈장 난포 자극 호르몬(FSH);
- [0538] 9. 혈청학 검사: B형 간염 항원, C형 간염 항체, 항-HIV1 및 항-HIV2 항체;
- [0539] 10. 스크리닝 시에만: 섬세포 항체 및 글루탐산 탈카르복실화효소(GAD) 항체, 공복 C-펩티드 및 HbA1c에 대한 혈청 검사;
- [0540] 11. 소변검사: 단백질, 포도당, 적혈구, 백혈구, 케톤체 및 pH.
- [0541] - 정성적: 시약 스트립을 이용하여 정성적 검출을 위해 갓 배출된 시료에 대해 딥스틱을 수행해야 한다.
- [0542] - 정량적: 포도당, 단백질, 적혈구 및 백혈구 수의 정량적 측정은 소변 샘플 검사가 소변 딥스틱에 의해 위의 파라미터 중 임의의 것에 대해 양성인 경우에 필요할 것이다(예컨대, 정량적 측정에 의해 임의의 양성 딥스틱 파라미터를 확인하기 위하여).
- [0543] 12. 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인 및 아편제.
- [0544] 13. 알코올 호흡 검사.
- [0545] 14. 환자가 자발적으로 보고하거나 임상시험자가 관찰한 유해 사건이 모니터링될 것이다;
- [0546] 15. 심전도 장치를 이용하여 바로 누운 자세로 적어도 10분 후에 표준 12 유도 ECG가 기록된다. 연구 전반에 걸쳐 각각의 ECG 기록에 대해 동일한 장소에 전극이 배치될 것이다(유도의 부착 위치는 지워지지 않는 펜으로 표시될 것이다).
- [0547] 각각의 ECG는 동시에 12 유도를 10초간 기록한 것으로 구성되며, 다음으로 이어진다.

[0548] * 날짜, 시간, 환자의 이름 첫 글자와 번호, 연구 의사의 서명 및 각각의 유도에 대해 적어도 3개의 군 (complex)을 포함하는, 심박수, PR, QRS, QT, (ECG 장치에 의한) QTc 자동 보정 평가가 있는 단일 12 유도 ECG(25 mm/s, 10mm/mV) 출력물. 임상시험자의 의학적 견해 및 자동값은 e-CRF에 기록될 것이다. 이 출력물은 현장에 보관될 것이다.

[0549] 각 기간에서의 주의점: 약동학, 약력학, 또는 안전성에 대한 바이탈 사인, ECG 및 혈액 샘플의 측정이 동시에 일어날 때마다 다음 순서가 준수될 것이다: ECG, 바이탈 사인, 약력학, 약동학, 그리고 나서 안전성 샘플. 약동학 샘플의 정확한 타이밍을 준수하기 위해(약력학 및 약동학 샘플에 대한 시간 창 참작을 위해서는 흐름도 참조), 다른 측정은 예정된 시간에 앞서 이루어질 것이다. 평가 스케줄은 연구 설계에 맞추어 조정되어야 한다.

[0550] **9.2.3 항-릭시세나티드 항체**

[0551] 모든 환자들로부터의 혈장 샘플을 수집하여 최초 연구 약물 투여 전 기간 1의 1일에만 항-릭시세나티드 항체를 결정할 것이다. 수집, 보관 및 수송 절차는 별도의 매뉴얼에 제공될 것이다.

[0552] [표 4]

항-릭시세나티드 항체에 대한 혈장 샘플의 수

항-릭시세나티드 항체	
환자별 총 수(D1/P1 1회)	1
환자(n=24)에 대한 총 수	24

[0553]

[0554] [표 5]

생물분석법

피분석물	항-릭시세나티드 항체
기질	혈장
분석 기법	비아코어(BIAcore)
정량 하한	컷-오프
분석 범위	관계 없음
분석 부피	100 μ L
생물분석 장소	프랑크푸르트 사노피 아벤티스 DSAR과 (Dept. of Disposition, Safety and Animal Research)
방법 참조번호	RPSMPK-DOH0754-BM1-EN-E01

[0555]

[0556] **9.3 약동학**

[0557] **9.3.1 샘플링 시간**

[0558] 혈액 수집을 위한 샘플링 시간은 기간 흐름도에서 찾아볼 수 있다(섹션 1.3 및 섹션 1.4 참조).

[0559] **9.3.2 약동학 샘플의 수**

[0560] [표 6]

AVE0010 PK를 위한 혈장 샘플의 수

AVE0010	
환자별 기간별	8
환자별(x 3개 기간) 총 수	24
환자 n=24 (최대 36명)에 대한 총 수	24*24 = 576 (최대 864)

[0561]

[0562] **9.3.3 약동학 샘플을 위한 샘플 취급 절차**

[0563] 수집, 보관 및 수송 절차는 별도의 매뉴얼에 제공될 것이다.

[0564] **9.3.4 생물분석법**

[0565] 릭시세나티드를 받은 환자로부터의 모든 릭시세나티드 혈장 샘플을 정량 하한과 함께 표 7에 기술된 바와 같이 분석하였다.

[0566] [표 7]

생물분석법 요약

피분석물	릭시세나티드
기질	혈장
분석 기법	이중-항체 샌드위치 ELISA
정량 하한	5.5 pg/mL
분석 부피	120 µL
생물분석 장소	프랑크푸르트, 사노피 아벤티스, DSAR, 바이오마커/생물학적 제제
방법 참조번호	DOH1154

[0567]

[0568] **9.3.5 약동학 파라미터**

[0569] 미리 정의된 시점에서의 릭시세나티드 혈장 농도가 문서화될 것이다. 약동학 파라미터는 단일 용량 후 릭시세나티드 혈장 농도에 대한 비 구획 방법을 이용하여 계산될 것이다. 파라미터는 다음을 포함할 것이나, 이에 한정되지 않을 수 있다.

[0570] [표 8]

약동학 파라미터 목록 및 정의

파라미터	약물/피분석물	기질	정의/계산
C_{max}	AVE0010	혈장	관찰된 최대 혈장 농도
t_{max}	AVE0010	혈장	C_{max} 에 도달하는 시간
AUC_{last}	AVE0010	혈장	0시간부터 실제 시간까지 사다리꼴 방법을 이용하여 계산된 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적
AUC	AVE0010	혈장	<p>다음 식에 따라 무한대까지 외삽되는 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 면적:</p> $AUC = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$ <p>(C_{last}는 마지막의 정량 가능한 농도, λ_z는 마지막 단계의 속도 상수)</p> <p>외삽 백분율 > 20%인 값은 기술 통계학에 고려되지 않을 것이다</p>

[0571]

[0572] **9.4 샘플링된 혈액 부피**

[0573] 소아에서 총 샘플링된 혈액 부피 근사치는 144 mL이다(각 기간에서 카테터가 설치될 때 버려지는 혈액으로 인한 근사치). 방문당 혈액 부피의 양은 46 mL을 초과하지 않을 것이다(기간 1에서 최고치). 성인에서 총 샘플링된 혈액 부피 근사치는 144 mL이다(각 기간에서 카테터가 설치될 때 버려지는 혈액으로 인한 근사치).

[0574] **9.5 시험의 맹검을 보호하기 위한 조치**

[0575] IMP 분배와 투여 및 PK와 항-릭시세나티드 항체 샘플의 생물분석 평가의 목적을 위해, 다음의 사람들은 맹검 해제될 것이다(CRO/임상시험 센터의 현장의 독자적 개인에 제한된 IMP 분배 절차에 대해서는 섹션 8.8 참조). 무작위화 목록의 사본은 릭시세나티드 농도 측정을 담당하는 생물분석자에게만 제공될 것이다.

[0576] 유해 사건의 경우, 임상시험자는 임상시험 제품에 대한 지식이 환자를 치료하는 데 필수적인 예외적인 상황에서만 암호를 해독해야 한다(섹션 8.8 참조).

[0577] 그럼에도 불구하고, 안전상의 이유로, 치료 코드는 보건 당국에 임의의 예상하지 못한 중대한 이상 반응(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR), 즉, (임상시험자의 브로슈어에 따라) 예상하지 못한, 그리고 임상시험자 및/또는 후원자의 판단에 따라 IMP의 사용과 합리적으로 관련된, 임의의 중대한 유해 사건을 보고하기 위하여 맹검 해제될 수 있다.

[0578] ARAC는 알레르기 및 알레르기 유사 사례의 판정을 위해 맹검 처리된다(섹션 6.3.1도 참조).

[0579] 실험실 및 궁극적으로는 약리학 평가자를 포함한, 사노피-아벤티스 및 연구에 관련된 임의의 CRO의 모든 사람들은 무작위화 코드에 대해 맹검 처리될 것이다.

[0580] **10. 환자의 안전**

[0581] 임상시험자는 안전성 문제에 대해 임상적으로 관련 있는 모든 결정을 내리는 1차적인 책임자이다.

[0582] 필요하다고 판단되는 경우, 전문가의 의견을 시기 적절하게 고려해야 한다(예컨대, 급성 신부전, 경련, 피부 발진, 혈관부종, 심정지, 심전계 수정 등).

[0583] 피부 병변의 경우, 신속한 피부과 의사의 조언 외에 사건의 실현이 적극 권장된다.

[0584] **10.1 유해 사건 모니터링**

[0585] 모든 사건은 모든 적용 가능한 규정에 따라 관리되고 보고될 것이며, 최종 임상 연구 보고서에 포함될 것이다.

[0586] **10.2 유해 사건의 정의**

[0587] **10.2.1 유해 사건(Adverse event)**

[0588] 유해 사건(AE)은 의약품을 투여한 환자에서의 임의의 바람직스럽지 못한 의학적 사건으로, 반드시 이러한 치료와 인과관계를 나타내야만 하는 것은 아니다.

[0589] * 경등 = 일상적인 활동을 수정하지 않으며, 의무적인 교정/증상 치료를 요하지 않는다.

[0590] * 중등 = 정상적인 일상 활동을 방해하고/방해하거나 의무적인 교정/증상 치료를 요한다.

[0591] * 중증 = 일상 활동을 방해하고 의무적인 교정/증상 치료를 요한다.

[0592] **10.2.2 중대한 유해 사건(Serious adverse event)**

[0593] **중대한 유해 사건(SAE)**은 임의의 용량에서

[0594] * 사망을 초래, 또는

[0595] * 생명을 위협, 또는

[0596] 비고: "중대한"의 정의에서 용어 "생명을 위협하는"은 환자가 사건 당시 사망할 위험에 처해 있었던 사건을 지칭한다. 그것은 더 중증이었을 경우, 가정적으로 사망을 초래했을 수도 있는 사건을 지칭하지 않는다.

[0597] * 입원 치료 또는 기존 입원 치료의 연장을 요구, 또는

[0598] * 영구적 또는 중요한 장애/무능을 초래, 또는

[0599] * 선천성 이상/선천성 기형, 또는

[0600] * 의학적으로 중요한 사건:

[0601] - 곧바로 생명을 위협하거나 사망 또는 입원 치료를 초래하지 않을 수 있지만 환자를 위태롭게 할 수 있거나 위의 정의에 열거된 다른 결과들 중 하나를 방지하기 위한 중재를 필요로 할 수 있는 중요한 의학적 사건과 같이,

다른 상황에서 긴급 보고가 적절한지를 결정하는 데 있어서 의학적 및 과학적 판단이 발휘되어야 한다.

[0602] 비교: 그러한 사건의 예는 알레르기성 기관지 경련, 혈액병, 경련, ALT > 3 x ULN + 총 빌리루빈 > 2 x ULN 또는 무증상 ALT 증가 > 10 x ULN, 또는 약물 의존성의 발현 또는 약물 남용에 대한 응급실 또는 집에서의 집중적인 치료이다.

[0603] 하는/인 임의의 바람직스럽지 못한 의학적 사건이다.

[0604] 후원자에 의한 SUSAR의 맹검 해제는 섹션 9.5에 기술되어 있다.

[0605] 10.3 안전성 기록에 관한 임상시험자의 의무

[0606] 10.3.1 유해 사건 기록에 대한 일반 지침

[0607] 사전 동의서 서명에서부터 프로토콜에 의해 정의된 바와 같은 연구의 종료까지 아우르는, 중대성 또는 IMP와의 관련성과는 상관없이, 모든 AE는 포함된 환자들을 위한 증례기록서의 상응하는 페이지(들) 또는 스크린(들)에 기록되어야 한다. 스크리닝에 실패한 환자들의 경우, 증례기록서는 스크리닝 기간 중에 발생하는 SAE의 경우에, 또는 일부 스크리닝 절차가 환자를 안전 위험에 노출시킬 때(예컨대, 사전 치료로서 또는 표현형 검사를 위해 투여된 임의의 물질, 수행된 침습성 시험 또는 중단된 만성 치료) AE의 경우에만 기록된다.

[0608] 가능하면, 증상 대신 진단 또는 단일 증후군을 기록해야 한다. 임상시험자는 발병 날짜, 강도(섹션 10.2.1의 정의 참조), 주어진 IMP 교정 치료/요법과 관련하여 취한 조치, 수행된 추가적인 조사(예컨대, 피부 병변의 경우, 사진이 필요하다), 결과 및 AE가 IMP에 의해 유발되었다는 합리적인 가능성이 있는지에 관한 임상시험자의 의견을 명시해야 한다.

[0609] 환자의 안전을 보장하기 위해, 임상시험자는 임상 회복이 완료되고 실험실 결과가 정상으로 복귀되었을 때까지, 또는 진행이 안정화되었을 때까지, 또는 사망할 때까지 모든 AE를 이해하기 위한 적절한 수단을 취해야 한다. 이것은 프로토콜당 마지막으로 예정된 방문을 넘어 관찰이 계속될 것, 그리고 추가적인 조사가 모니터링 팀에 의해 요청될 수 있음을 의미할 수 있다.

[0610] 치료가 조기 중단될 때, 프로토콜에 의해 정의된 바와 같이 그 환자에 대한 연구가 종료될 때까지 환자를 관찰하는 것은 계속될 것이다.

[0611] 실험실, 바이탈 사인, 또는 ECG 비정상

[0612] * 증후성, 및/또는

[0613] * 교정 치료 또는 상담을 요함, 및/또는

[0614] * IMP/NIMP 중단 또는 투약 수정을 초래함, 및/또는

[0615] * 중대성 기준을 충족, 및/또는

[0616] * AESI로 정의됨

[0617] 인 경우에만 AE로 기록되어야 한다.

[0618] 10.3.2 중대한 유해 사건 기록 지침

[0619] SAE의 경우, 임상시험자는 즉시 해야 한다:

[0620] 종이 증례 기록서가 이용되는 경우, 이러한 첫 번째 4개의 해결책이 적용 가능할 것이다.

[0621] * e-CRF의 적절한 스크린에 중대한 유해 사건과 관련된 정보를 입력한다; 시스템이 e-CRF 내에서 임상시험자에 의한 승인 후 또는 표준적인 지연 후 모니터링 팀에 자동으로 통지를 보낼 것이다.

[0622] * 수행된 모든 검사의 복사본 및 이러한 검사가 수행된 날짜를 이름, 팩스 번호 및 전자메일 주소가 임상시험 프로토콜에 나와 있는 모니터링 팀의 대표에게 (바람직하게는 팩스 또는 전자메일로) 전송한다. 환자의 신원이 보호되고, 임상시험에서의 환자의 식별자가 후원자에게 제공된 원문서의 임의의 사본에 올바르게 언급되도록 주의해야 한다. 실험실 결과의 경우, 실험실의 정상 범위를 포함할 것.

[0623] * 모든 추가적인 데이터 업데이트는 적절하게 e-CRF에 기록되어야 하며, 추가적인 문서뿐만 아니라 (실험실 데이터, 수반되는 약물, 환자 상태 등을 위한) 추가적인 정보도 인식한 1 근무일 이내에 모니터링 팀에게 (팩스 또는 전자메일로) 전송되어야 한다. 또한, 치명적이거나 생명을 위협하는 임의의 중대한 유해 사건을 처음 통지

한 후 1주일(7일) 이내에 추가 서류 작성을 위해 노력해야 한다.

[0624] * e-CRF 시스템이 작동하지 않을 때 (종이 흐름을 이용하는) 백업 계획이 이용된다.

[0625] e-CRF가 백업 계획을 위해 이용되는 경우, 이러한 다음의 3개의 해결책이 적용 가능할 것이다.

[0626] * 증례기록서에서 서명이 되었고 날짜가 기록된 상응하는 페이지(들)를 이름, 팩스 번호 및 전자메일 주소가 임상시험 프로토콜에 나와 있는 모니터링 팀의 대표에게 (바람직하게는 팩스 또는 전자메일로) 전송한다.

[0627] * 수행된 모든 검사의 복사본 및 이들 검사가 수행된 날짜를 첨부한다. 환자의 신원이 보호되고, 임상시험에서의 환자의 식별자가 후원자에게 제공된 원문서의 임의의 사본에 올바르게 언급되도록 주의해야 한다. 실험실 결과의 경우, 실험실의 정상 범위를 포함할 것.

[0628] * 모든 추가적인 문서는 인식한 1 근무일 이내에 모니터링 팀에게 전송되어야 한다. 또한, 치명적이거나 생명을 위협하는 임의의 중대한 유해 사건을 처음 통지한 후 1주일(7일) 이내에 추가 서류 작성을 위해 모든 노력을 기울여야 한다.

[0629] * 환자에 대한 연구가 종료된 후 언제라도 임상시험자의 주의를 끌었고, 임상시험자가 합리적인 가능성으로 IMP에 의해 유발되었다고 간주하는 임의의 SAE는 모니터링 팀에 보고되어야 한다.

[0630] 10.3.3 특별 관심 대상의 유해 사건의 기록 지침

[0631] AESI의 특수 모니터링, 문서화 및 관리의 필요성을 이 섹션에서 설명한다.

[0632] 각각 정의된 특별 관심 대상의 유해 사건의 경우, 다음과 같은, 연구 및/또는 증례기록서 설계에 영향을 미치는, 추가적인 특정 정보를 수집할 필요성을 주의 깊게 고려할 것:

[0633] * 유해 사건에 대해, 관심 있는 기존의 관련된 상태 또는 생활양식(예컨대, 습관, 심혈관 위험 인자 등)

[0634] * 관련된 징후 및 증상의 예상 목록

[0635] * 교정 조치(예컨대, 치료 중단, 동시 치료 등)

[0636] * 진단 조치(예컨대, 검사(들) 또는 절차(들) 결과 등)

[0637] * 추가적인 설명적 요인

[0638] * 후유증

[0639] 10.3.3.1 즉각적인 통지를 수반하는 특별 관심 대상 유해 사건의 기록

[0640] 즉각적인 통지를 수반한 AESI의 경우, 후원자는 심지어 중대성 기준이 충족되지 않았더라도 (전송되는) 증례기록서의 상응하는 페이지 또는 e-CRF의 스크린을 이용하여 섹션 10.3.2에 기술된 SAE 통지 지침에 따라 즉시(즉, 1 근무일 이내에) 통지를 받아야 한다.

[0641] * $\geq 2 \times \text{ULN}$ 인 ALT 증가(부록 A의 관련된 결정 차트 참조)

[0642] * $\text{QTc} \geq 500 \text{ ms}$

[0643] QT 교정을 위해 프리데리시아(Fridericia) 식을 이용하여 임상시험자 또는 임상시험자가 위임한 의사가 수동으로 판독하여 확인한 $\geq 500 \text{ ms}$ 인 QTc 간격(자동 측정치)이 연장되는 경우, 환자는 전문화된 환경에서 감독 하에 있어야 한다. 임상시험 의약품 투여는 중지되어야 하고, 적절한 혈액 샘플이 수집되어야 한다. 그런 다음, 후원자의 동의와 함께 임상시험자가 결정한 바에 따라 QTc 간격이 안전한 값으로 돌아갈 때까지 환자의 후속적인 ECG 모니터링이 정기적이고 임상적으로 책임감 있게 수행되어야 한다.

[0644] * 임신

[0645] - 임상시험에 포함된 여성 환자에서 발생하는 임신: 임신은 모든 사례에서 즉각적인 통보를 수반하는 특별 관심 대상 유해 사건으로 기록될 것이다. 그것은 중대성 기준 중 하나를 만족하는 경우에만 중대한 유해 사건의 자격이 주어질 것이다.

[0646] - 임신 시, IMP는 중단되어야 한다.

[0647] - 그 결과가 결정될 때까지 임신 추적은 의무적일 것이다.

- [0648] * 증후성 IMP 과잉 투여
- [0649] - (우발적이거나 의도적인) IMP 과잉 투여는 임상시험자가 의심한 사건으로, 시험하는 약물에 따라 조정된, 의도된 치료 간격 내에서 의도했던 용량의 적어도 2배로 정의되는 사건이다.
- [0650] **10.3.3.2 즉각적인 통보를 수반하지 않는 특별 관심 대상 유해 사건의 기록**
- [0651] * 무증후성 IMP 과잉 투여(섹션 10.3.3.1 참조)
- [0652] * 수반하는 **혈장 포도당이 < 60 mg/dL (3.3 mmol/L)**이거나, 어떠한 혈장 포도당 측정치도 이용할 수 없을 경우 경구 탄수화물 투여 후의 즉시 회복과 관련된 증후성 저혈당(아래의 정의 참조).
- [0653] 증후성 저혈당은 저혈당 증상의 발현으로부터 기인하는 것으로 간주되는 임상적 증상(예컨대, 발한, 심계항진, 배고픔, 초조, 불안, 피로, 과민성, 두통, 집중력 상실, 졸림, 정신적 또는 시각 장애, 일시적인 감각 장애 또는 운동 장애, 혼란, 경련 또는 혼수 상태)을 수반하는 사건으로 정의된다.
- [0654] 관련된 혈중 포도당 측정치가 ≥ 60 mg dL (3.3 mmol/L)인 증상은 저혈당으로 보고되어서는 안 된다.
- [0655] 본 연구에서, 자가 측정된 혈중 포도당(SMBG)의 가능성은 환자가 저혈당 증상을 느낄 때마다 가능할 것이다. 환자는 포도당 투여 또는 탄수화물 섭취 전에 혈장 포도당 수준을 측정하도록 지시 받아야 한다.
- [0656] 증후성 저혈당은 유해 사건으로 기록해야 한다. 그것은 증후성 저혈당에 대한 소정의 AE 양식의 CRF에 기록되어야 한다. 추가적인 정보는 소정의 증후성 저혈당 사건 보완 양식에 수집되어야 한다.
- [0657] * 중증의 증후성 저혈당
- [0658] 중증의 증후성 저혈당은 저혈당 사건으로부터 직접적으로 기인하는 급성 신경성 장애로 인해 환자가 스스로를 치료할 수 없기 때문에 다른 사람의 도움이 필요했던 저혈당으로부터 기인하는 것으로 간주되는 임상적 증상 및 다음 중 하나를 수반하는 사건으로 정의된다:
- [0659] - 이러한 사건은 **36 mg/dL (2.0 mmol/L) 미만의 혈장 포도당 수준**과 관련이 있었다.
- [0660] - 어떠한 혈중 포도당 측정치도 이용할 수 없는 경우, 이러한 사건은 경구 탄수화물, 정맥 내 포도당, 또는 글루카곤 투여 후의 즉시 회복과 관련이 있었다.
- [0661] 중증의 증후성 저혈당의 정의는 신경성 장애가 자가 치료를 막을 정도로 충분히 중증이어서, 환자를 그 자신이나 타인에게 해를 끼칠 위험에 처하게 만드는 것으로 여겨졌던 모든 에피소드를 포함한다. "도움이 필요하다"는 것은 환자가 자조할 수 없음을 의미함에 주의할 것. 필요하지 않을 때 자발적으로 환자를 돕는 친절한 사람은 "도움이 필요하다"로서 자격을 얻지 못한다.
- [0662] 중증의 증후성 저혈당은 그것이 SAE 기준을 충족할 경우에만 SAE로서 인정될 것이다.
- [0663] * 의심되는 췌장염
- [0664] 메스꺼움, 구토, 발열 및 백혈구 증가증 발생 가능성을 수반하며 종종 특징적인 위치상의 특성과 함께 등으로 뻗어나갈 수 있는 중증의 지속적인 복통의 경우, 추가적인 아밀라제 및 리파제 측정이 수행되어야 한다. 복통의 다른 원인들이 배제되고(즉, 담낭 질환 등), 상승된 아밀라제/리파제가 관찰되며, 나아가, 췌장 변화가 초음파 및/또는 CT 또는 (적절히, 대조 있는) MRI 상에서 관찰되는 경우에도 췌장염의 진단이 고려될 수 있다.
- [0665] 췌장 효소(아밀라제, 리파제)는 반드시 측정해야 한다.
- [0666] -> 2배의 ULN을 초과하는 아밀라제와 리파제 값은 7일 이내에 반복되어야 한다.
- [0667] -> 3배의 ULN을 초과하는 아밀라제와 리파제 값은 48시간 이내에 반복되어야 한다.
- [0668] 이러한 값이 2배의 ULN을 초과하여 유지되면, 2배의 ULN 미만일 때까지 매주 반복되어야 한다. 관련된 임상 증상이 없는 아밀라제 및 리파제 상승은 적절히, 추가적인 영상화와 함께 위장병 평가를 받아야 한다. 모든 실험실 또는 임상 문서는 수집되어야 한다. 의심되는 췌장염과 관련된 징후, 증상 및 의심되는 췌장염을 탐색하는 조사 결과(예컨대, 실험실 결과, 영상화 보고서, 위장병 전문의의 평가 등)가 발생하면 바로 임상시험자는 그것들을 소정의 e-CRF 양식으로 문서화하여 보고해야 한다.
- [0669] 급성 췌장염의 임의의 진단이 있으면, 이러한 임상시험 치료 및 기타 잠재적으로 의심되는 약물은 중지해야 하고, 환자는 더 임상적으로

- [0670] * 알레르기 또는 알레르기 유사 반응
- [0671] 을 추적해야 한다.
- [0672] 환자가 알레르기 반응 또는 알레르기 유사 반응을 경험하는 경우, 이것은 유해 사건으로 보고되어야 한다. 추가적인 정보는 특수한 알레르기 반응 양식에 수집된다. 알레르기, 또는 가능한 알레르기 반응은 알레르기 반응 평가 위원회(ARAC, 섹션 6.3.1)에 의해 판정된다.
- [0673] **10.3.4 특정 실험실 비정상 관리 지침**
- [0674] 일단 환자가 임상시험에 포함되면, 다음의 실험실 비정상을 모니터링하고, 문서화하고, 관리해야 한다.
- [0675] * 호중구 감소증
- [0676] * 혈소판 감소증
- [0677] * 급성 신부전증
- [0678] * 횡문근 용해 의심
- [0679] **10.4 후원자의 의무**
- [0680] 연구 과정 중, 후원자는
- [0681] * 예상 외의 것이자 IMP(SUSAR)와 적어도 합리적으로 관련된 모든 SAE를 보건 당국, 적절히 IRB/IEC 및 임상시험자에게
- [0682] * 예상되는 것이고, IMP와 적어도 합리적으로 관련된 모든 SAE를 지역 규정에 따라 보건 당국에
- [0683] 신속히 보고할 것이다.
- [0684] **11. 환자 철회 처리**
- [0685] 치료 철회 이유의 근거를 확인해야 한다.
- [0686] **11.1 치료 철회 기준 목록**
- [0687] 섹션 10.3 참조
- [0688] 임신은 모든 경우에 영구적인 치료 중단으로 이어질 것이다(섹션 10.3.3.1).
- [0689] **11.2 치료 철회의 이유**
- [0690] 환자는 그들이 그렇게 하기로 결정하면 언제든지, 그리고 어떠한 이유라도 치료를 철회할 수 있거나, 이것은 임상시험자의 결정일 수 있다.
- [0691] **11.3 환자의 교체**
- [0692] 집단당 가능한 한 12명의 완료 환자를 얻기 위해, 기저선 기간 개시 후 조기에 치료 연구 참여를 마치며 연구 약물을 받은 환자는 교체될 수 있다. AE 발생으로 인한 중단의 경우, 임상시험자와 후원자 사이에서 교체가 논의될 수 있다. 교체 환자는 모든 포함 및 제외 기준을 충족해야 한다.
- [0693] 교체 환자는 교체된 환자의 번호에 500을 더함으로써 상이한 환자 번호를 가질 것이다.
- [0694] **11.4 치료 철회에 대한 후속 절차**
- [0695] 모든 연구 치료 철회는 확인된 것으로 간주되었을 때 e-CRF를 위한 적절한 증례기록서 페이지 또는 스크린 상에 임상시험자가 기록해야 한다.
- [0696] 가능하다면, 환자는 적절한 경우, 약동학 샘플을 포함하여, 연구 종료 방문에 대해 계획된 절차를 이용하여 평가되어야 한다.
- [0697] 현장으로 복귀하지 못하는 임의의 환자의 경우, 임상시험자는 환자를 다시 접촉(예컨대, 환자의 가족 또는 개인 의사를 접촉, 이용 가능한 레지스트리 또는 의료 서비스 데이터베이스를 검토)하기 위해, 그리고 최소한 환자의 생명 유지와 관련된 상태를 포함한, 건강 상태를 결정하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 환자와 접촉하기 위한 시도는 환자의 기록에 문서화해야 한다(예컨대, 시도한 전화 연락의 시간과 날짜, 등기우편 발송 영수증).

- [0698] 연구로부터 철회된 환자는 연구에 다시 포함되어서는 안 된다. 그들의 포함 및 치료 번호는 재사용되어서는 안 된다.
- [0699] **12. 연구 절차**
- [0700] **12.1 방문 스케줄**
- [0701] 본 연구는 최대 4주간의 스크리닝 기간에 이어, 무작위, 이중 맹검, 1~7일 간격의 3가지 교차혼합 치료 기간으로 구성된다. 각 기간은 오직 하루만 지속될 것이다(그러나 1일에 투여하기 전에 수행되는 모든 검사와 시험이 가능하지 않은 경우, 환자의 편의 및 임상시험 장소의 가능성에 따라 -1일(오후)에 방문(예컨대, 각 기간의 1일 전 하룻밤 동안 입원/숙박)).
- [0702] 각각의 치료 기간에 환자들은 피하로 주사되는 단일 용량의 5 µg 또는 10 µg 리시세나티드(5 µg 이 10 µg의 용량 수준에 선행함) 또는 부피를 대응시킨 위약(50 µL 또는 100 µL)을 받을 것이다. 연구 종료 방문은 치료 기간 3의 2일 내지 7일 사이에 예정된다.
- [0703] 모든 병원 내 (1일) 방문은 아침에 대략 동일한 시간에 이루어져야 한다.
- [0704] **12.1.1 스크리닝 절차**
- [0705] 스크리닝 절차는 포함 전 30일 이내에 수행될 것이나, 혈액 샘플링은 무작위화(1일) 전에 결과를 얻기 위해 **늦어도 -25일에는 이루어져야** 한다.
- [0706] 소아 연구 집단의 경우:
- [0707] 이러한 첫 번째 접촉에서, 본 연구는 환자의 부모 또는 법적 보호자(이하 "부모")에게 설명될 것이다. 부모는 본 연구의 목적과 방법, 제약사항과 위험 및 연구 기간에 관하여 구두 정보를 받을 것이다. 임의의 조사 전에 부모가 서면 사전 동의에 서명해야 한다. 또한, 미성년자의 부모가 승낙서 조항에 서명하거나, (지역 법이 정의한) 자주적이거나 성숙한 미성년자가 사전 동의서에 서명할 것이다.
- [0708] 성인 연구 집단의 경우:
- [0709] 환자는 임상시험자로부터 연구 목적(들)과 절차에 대한 정보를 받을 것이다. 성인 환자는 연구와 관련된 임의의 조치 전에 사전 동의서에 서명해야 할 것이다.
- [0710] 모든 환자의 경우, 스크리닝 방문은 다음의 조사를 포함할 것이다(섹션 9.2 참조):
- [0711] 1. 인구통계학: 연령, 성별, 인종, 신장, 체중(kg), BMI[체질량지수 = 체중(kg)/신장(cm)²];
- [0712] 2. 소아 집단: 태너 단계 분류(스크리닝만).
- [0713] 3. 갑상선 수질암(MTC)의 개인력 또는 가족력 또는 MTC에 취약한 유전적 조건을 포함하는 관련 있는 병력, 환자의 알레르기 병력, 체장염에 대한 위험 인자[예컨대, 알코올 섭취 습관(없음, ≤ 2잔/일 또는 > 2잔)] 및 수술 이력;
- [0714] 4. 신체 검사(심혈관계, 가슴 및 폐, 갑상선, 복부, 신경계, 피부와 점막, 근골격계);
- [0715] 5. 제2형 당뇨병 이력(당뇨병 진단 날짜);
- [0716] 6. 연구 참가 전 마지막 3개월 내 항당뇨병 치료를 포함한 동시 및 이전 투약, 메트포르민이 투여되는 경우 메트포르민 치료 개시일, 기저선에서 메트포르민의 1일 용량(섹션 7.2, 포함 기준 I01 참조);
- [0717] 7. ECG(표준 12-유도), 바이탈 사인 측정치(심박수, 바로 누운 자세로 10분 휴식 후 측정된 수축기 및 이완기 혈압);
- [0718] 8. 체온
- [0719] 9. 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인 및 아편제;
- [0720] 10. 알코올 검사;
- [0721] 11. 혈청, 항체 검사(항-IA2 및 항-GAD), 공복 C-펩티드, HbA1c, 공복 혈장 포도당, 칼시토닌을 포함한 혈액학 및 임상 화학과 함께 공복 조건에서의 실험실 검사, 혈청학(B형 간염 항원, C형 간염 항체, 항-HIV1 및 항-HIV2 항체), 소변검사, 생식능이 있는 여성(태너 단계 ≥ 3)에서만 β-HCG 혈액 검사, (성인 여성에서, 적용 가능하

다면, 폐경 상태를 확인하기 위해) 혈청 FSH;

- [0722] 12. 각 센터는 연구 등록 순서에 해당하는 환자의 증가하는 식별 번호를 받기 위해 IXRS에 전화할 것이다(섹션 8.5 참조);
- [0723] 포함 기준 전부를 충족하고, 제외 기준의 어떤 것도 충족하지 않는 환자는 포함 방문(1일)에 적격이 있을 것이다.
- [0724] **12.1.2 방문 유형별 설명**
- [0725] **12.1.2.1 치료 기간 1**
- [0726] **포함 절차**
- [0727] 포함 방문은 포함일(1일)에 수행될 것이고, 다음의 조사를 포함할 것이다(섹션 9.2 참조):
- [0728] 1. 안전상 및 실용적인 이유로, 소아 집단의 경우, 환자, 특히 소아의 통증을 감소시키기 위하여, 혈액 샘플링을 위한 카테터가 놓이게 될 자리에 정맥 천자하기 대략 1시간 전에 크림의 국소 도포 또는 기타 마취제 국소 적용(예컨대, 엠라(EMLA®))이 팔뚝에 적용될 수 있다.
- [0729] 2. 신체 검사: 병력, 체중 및 체온;
- [0730] 3. ECG 및 바이탈 사인 측정;
- [0731] 4. 생식능이 있는 여성(태너 단계 ≥ 3)에서 소변 임신 검사;
- [0732] 5. 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비투레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인 및 아편제;
- [0733] 6. 알코올 검사;
- [0734] 임의의 기준선 파라미터를 다시 체크하는 것은 측정치가 정확한 조건에서 얻어지지 않았을 때를 제외하고는 1회로 한정된다. 최종값은 기저선 값으로 간주되어, 증례기록서에 기록되어야 한다. 기저선의 파라미터가 특정 포함 기준의 일부본인 경우, 다시 체크하는 것은 허용되지 않는다. 하나의 비정상 값은 제외의 원인이다.
- [0735] 포함 기준 전부를 충족하고, 제외 기준 중 어떠한 것도 충족하지 않는 환자는 본 연구에 포함될 자격이 있을 것이다. 최종 포함 및 무작위화는 1일에 IMP 투여 직전에 수행될 것이다.
- [0736] 안전상 및 실용적인 이유로, 혈액 채혈하기 대략 15분 전에, 혈액 샘플을 얻기 위해 팔뚝의 말초 혈관에 유치 카테터가 삽입될 수 있다. 샘플링 사이에 이러한 카테터는 맨드릴로 고정될 것이다. (약물/항체 분석을 방해할 수 있는 헤파린에 의한 임의의 잠재적인 오염을 피하기 위해) 채혈하는 동안 헤파린 사용은 허용되지 않는다. 수집 카테터를 세척하기 위하여 0.9% 식염수를 이용할 수 있다. 유치 카테터를 통한 혈액 샘플 수집 전에, 희석을 피하기 위해 0.5 mL의 혈액을 뽑아 버려야 한다.
- [0737] 환자의 연구 참여가 확실해졌을 때, 치료 기간은 다음의 조사를 포함할 것이다(섹션 9.2 참조):
- [0738] 1. 섹션 8.5에 기술된 절차에 따라, 약사 또는 독자적 개인이 치료 키트 번호 배정을 받기 위해 IXRS에 전화할 것이다.
- [0739] 2. IMP 투여 전 항-릭시세나티드 항체 검사를 위한 혈액 샘플링;
- [0740] 3. 의학적으로 자격이 있는 지명자의 관찰 하에, 아침식사 0.5h 전에, 5 μ g(옵티클릭에 표시된 5 단위) 또는 10 μ g QD(옵티클릭에 표시된 10 단위) 용량의 릭시세나티드 또는 위약(50 μ L 또는 100 μ L)의 자가 주사. 그러나 맹검 목적을 위해, 릭시세나티드 또는 그 위약의 현장 투여는 CRO 또는 임상시험 장소에서 임상 연구팀의 구성원이 아닌 독자적인 사람에 의해 수행될 것이다;
- [0741] 4. 사전 지정된 시간 T0.5h에 상응하는, 최초의 혈액 약력학 샘플링 후 30분에 제공된 표준화된 아침식사(섹션 8.4 참조, 부록 D);
- [0742] 5. 대략 07:30 내지 09:00(연구 약물 투여 전 T0) 사이에 시작하며, 7개(혈장 포도당의 경우 8개)의 사전 지정된 시점: T0, T0.5(아침식사 직전), T1, T1.5, T2(혈장 포도당만), T2.5, T3.5 및 T4.5(점심식사 전)의 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 평가를 위한 혈액 샘플링;
- [0743] 6. 대략 07:30 내지 09:00(T0, 연구 약물 투여 전) 사이에 시작하며, 투여 후 7개의 사전 지정된 시점: T0.5(아

침식사 직전), T1, T1.5, T2, T3.5, T4.5(점심식사 전) 및 T6.5의 PK를 위한 혈액 샘플링;

[0744]

7. T2.5 및 T6.5에서의 바이탈 사인 측정

[0745]

8. 퇴원 전(T6.5) 신체 검사 및 ECG;

[0746]

9. 유해 사건 및 동시 투약이 존재할 경우 이의 기록;

[0747]

10. 환자는 임상시험자가 이용 가능한 안전성 데이터를 완전히 검토한 후에 퇴원하게 될 것이다;

[0748]

11. 환자는 8일 이내(2일 내지 8일 사이)에 연구 장소에 다시 오도록 지시 받게 될 것이다;

[0749]

12.1.2.2 치료 기간 2 및 치료 기간 3

[0750]

치료 기간은 다음의 조사를 포함할 것이다(섹션 9.2 참조):

[0751]

1. 안전상 및 실용적인 이유로, 소아 집단의 경우, (환자가 명확하게 선택되는 경우) 환자, 특히 소아의 통증을 감소시키기 위하여, 혈액 샘플링을 위한 카테터가 놓이게 될 자리에 정맥 천자하기 대략 1시간 전에 크림 또는 패치(예컨대, 엠라(EMLA®))의 국소 도포.

[0752]

2. 안전상 및 실용적인 이유로, 혈액 샘플링하기 대략 15분 전에, 혈액 샘플을 얻기 위하여 유치 카테터가 팔뚝의 말초 혈관에 삽입될 수 있다. 샘플링 사이에, 카테터는 맨드릴로 고정될 것이다. (약물/항체 분석을 방해할 수 있는 헤파린에 의한 임의의 잠재적인 오염을 피하기 위해) 채혈하는 동안 헤파린 사용은 허용되지 않는다. 수집 카테터를 세척하기 위하여 0.9% 식염수를 이용할 수 있다. 유치 카테터를 통한 혈액 샘플 수집 전에, 희석을 피하기 위해 0.5 mL의 혈액을 뽑아 버려야 한다.

[0753]

3. 유해 사건 및 동시 투약이 존재할 경우 이의 기록;

[0754]

4. 소변 약물 스크린: IMP 투여 전 암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인 및 아편제;

[0755]

5. IMP 투여 전 알코올 검사;

[0756]

6. IMP 투여 전 체중, 체온 및 연구 제한 사항의 준수 사항을 포함한 신체검사;

[0757]

7. IMP 투여 전 ECG 및 바이탈 사인 측정;

[0758]

7. IMP 투여 전 생식능이 있는 여성(태너 단계 ≥ 3)에서 소변 임신 검사;

[0759]

8. 의학적으로 자격이 있는 지명자의 관찰 하에, 아침식사 0.5h 전에, 5 μ g(옵티클릭에 표시된 5 단위) 또는 10 μ g QD(옵티클릭에 표시된 10 단위) 용량의 릭시세나티드 또는 위약(50 μ L 또는 100 μ L)의 자가 주사. 그러나 맹검 목적을 위해, 릭시세나티드 또는 그 위약의 현장 투여는 CRO 또는 임상시험 장소에서 임상 연구팀의 구성원이 아닌 독자적인 사람에 의해 수행될 것이다;

[0760]

9. 사전 지정된 시간 T0.5h에 상응하는, 최초의 혈액 약력학 샘플링 후 30분에 제공된 표준화된 아침식사(섹션 8.1 참조);

[0761]

10. 대략 07:30 내지 09:00(연구 약물 투여 전 T0) 사이에 시작하며, 7개(혈장 포도당의 경우 8개)의 사전 지정된 시점: T0, T0.5(아침식사 직전), T1, T1.5, T2(혈장 포도당만), T2.5, T3.5 및 T4.5(점심식사 전)의 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 평가를 위한 혈액 샘플링;

[0762]

11. 대략 07:30 내지 09:00(T0, 연구 약물 투여 전) 사이에 시작하며, 투여 후 7개의 사전 지정된 시점: T0.5(아침식사 직전), T1, T1.5, T2, T3.5, T4.5(점심식사 전) 및 T6.5의 PK를 위한 혈액 샘플링;

[0763]

12. T2 및 T6.5에서의 바이탈 사인 측정

[0764]

13. T6.5에 수행된 ECG 및 신체 검사;

[0765]

14. 유해 사건 및 동시 투약이 존재할 경우 이의 기록;

[0766]

15. 환자는 임상시험자가 이용 가능한 안전성 데이터를 완전히 검토한 후에 퇴원하게 될 것이다;

[0767]

16. 기간 3에서, 각각의 센터는 주어진 환자에 대해 모든 치료제가 투여되었음(치료 기간의 종료)을 알리기 위해 IXRS에 전화할 것이다;

- [0768] 17. 환자는 8일 이내(2일 내지 8일 사이)에 연구 장소에 다시 오도록 지시 받게 될 것이다;
- [0769] **외래 기간**
- [0770] 연구 중에 임의의 원인 불명의 증상 또는 임의의 예상치 못했던 효과 또는 사건 발생의 경우, 연구 도중, 환자는 임상시험자 또는 임상 부서 관리자 중 한 명에게 즉시 연락해야 한다. 이런 이유로, 환자는 하루 24시간 전 화로 임상 부서에 연락할 수 있음을 통지 받을 것이다. 환자는 응급 상황에서 연락할 수 있는 전화번호를 임상 시험자에게 제공해야 한다. 환자는 외래 연구 기간 동안 환자 번호 및 연구 장소에서 제공된 긴급 전화 번호를 나타내는 환자 카드를 휴대해야 한다.
- [0771] **12.1.2.3 연구 종료 방문**
- [0772] 연구 종료 방문은 마지막 투여 후 1일 내지 6일(기간 3 후 D2 내지 D3) 사이에 수행될 것이다. 연구 종료 방문은 다음의 조사를 포함할 것이다(섹션 9.2 참조):
- [0773] 1. 체중을 포함한 신체 검사;
- [0774] 2. ECG 및 바이탈 사인 측정;
- [0775] 3. 혈액학 및 임상 화학과 함께 공복 조건에서의 실험실 검사;
- [0776] 4. 소변 검사;
- [0777] 5. 유해 사건 및 동시 투약이 존재할 경우 이의 기록;
- [0778] 6. 주어진 환자를 위한 연구 종료에 대한 IXRS 전화;
- [0779] **12.1.3 연구 제한 사항**
- [0780] 전날 밤에 섭취한 탄수화물의 혈당 지수(GI)가 그 후 아침에 섭취한 표준 시험식(아침식사)에 대한 혈당 반응에 미치는 영향은 기술된 바 있다(11, 12). 가능한 한, 각 기간의 1일 전의 저녁에 파스타 코스를 섭취하도록 환자에게 권장될 것이다.
- [0781] -1일에 저녁식사 후, 환자는 표준화된 시험식까지 적어도 8시간 동안 공복 상태를 유지해야 한다(물 이외의 음식과 음료는 허용되지 않는다).
- [0782] 각 현장 방문 시, 각 기간의 1일에는, 환자는 알코올, 차, 커피, 초콜릿, 퀴닌, 또는 카페인 함유 음료를 삼가야 한다. 치료 기간 중(각 기간의 1일)에 감귤류 및 그 주스의 섭취는 금지된다. 흡연 및 담배 사용은 입원 전 1일부터 연구 종료 방문까지 연구 기간 전체에 걸쳐 허용되지 않을 것이다. 환자는 표준화된 식사 시험을 받게 될 것이다(아침식사용 액체 시험)(섹션 8.1 참조).
- [0783] 환자는 연구 종료 시까지 연구 기간 동안 **강도 높은 신체 활동이 없는** 안정적인 생활양식을 따르도록 요청 받을 것이다.
- [0784] **12.2 소스 데이터의 정의**
- [0785] 증례기록서에 기록되는 모든 평가는 적절하게 확인된 출처의 문서에 의해 뒷받침되어야 한다.
- [0786] * 연구 확인을 언급하는 사전 동의서의 동의 및 서명,
- [0787] * 환자 확인, 임상시험에의 마지막 참여, 병력, 관련 질병 및 연구된 병리학에 관련된 데이터,
- [0788] * 출산 잠재력이 있는 여성의 경우, 피임법,
- [0789] * 이전 및 동시 투약,
- [0790] * 연구 확인,
- [0791] * 릿시세나티드 또는 위약의 투여날짜와 용량,
- [0792] * 환자가 메트포르민으로 치료되는 경우, 메트포르민의 시작일 및 스크리닝 시의 1일 용량,
- [0793] * 방문 날짜 및 검사 보고서를 포함한 평가 날짜,
- [0794] * 바이탈 사인, 신장, 체중,

- [0795] * 실험실 평가, ECG;
- [0796] * 약리학 및 약동학 시점
- [0797] * 식사의 시작/종료
- [0798] * 서명하고 날짜가 기입된 ECG 기록,
- [0799] * 유해 사건 및 후속 조치:
- [0800] * SAE의 경우, 현장은 (적절한 경우) 입원 치료 보고서의 적어도 사본 및 SAE의 후속 조치를 문서화하는 임의의 관련 검사 보고서를 소스 문서에 제출해야 한다.
- [0801] * 조기 연구 중단이 있을 경우, 그 날짜와 이유.
- [0802] 소스 문서는 다음에서 찾아볼 수 있다:
- [0803] * 환자의 신원,
- [0804] * 병력,
- [0805] * 간호일지,
- [0806] * 의사의 노트,
- [0807] * 환자의 일기.
- [0808] * ECG의 시작/종료

[0809] **13. 통계적 고려사항**

[0810] 임상시험 프로토콜의 섹션 13의 자료는 연구를 위한 통계적 분석 계획을 구성한다. 임상시험 프로토콜 수정안을 수용하기 위해 또는 연구 실행 및 계획된 분석에 영향을 미치는 데이터의 예상치 못한 문제에 적응하기 위해 이 계획이 개정을 필요로 할 경우, 통계적 분석 계획은 데이터베이스 잠금 전에 나올 것이다.

[0811] **13.1 샘플 크기 결정**

[0812] 검정력 계산은 제2형 당뇨병 환자에서 수행된 이중 맹검, 위약 대조, 단일 용량, 연구 AVE0010/01-016의 결과를 기초로 하였다. 다음 표(표 11)는 혈장 포도당의 AUC1-5h에 대하여 단일 용량의 3 µg 및 10 µg 릿시세나티드를 위약과 비교한 결과를 요약한 것이다. 5 µg의 효과가 3 µg에서보다 더 현저함을 추정할 수 있다.

[0813] [표 11]

연구 AVE0010 / 01-016으로부터의 결과 - 혈장 포도당에 대한 곡선 아래 면적의

통계적 분석: 용량군 3 및 5 µg 대 위약 사이의 쌍별 비교

용량	N	위약에 대한 평균 차이 (mg/dl)	표준 오차 (mg/dl)
3 µg	4	154	50
10 µg	4	347	50

[0814]

[0815] 성인에서보다 소아에서 가능한 더 높은 변이 정도를 고려하기 위해, 70, 100 및 150 mg.h/dL의 상이한 표준 편차에 대한 활성 치료제와 위약 사이의 평균 차이에 대해 2-그룹 t-검정(크로스오버 ANOVA)에 대한 검정력 계산을 수행하였다. 제1종 오류 알파 = 5% 및 본페로니 교정 알파 = 2.5%를 검정력 계산에 이용했다.

[0816] [표 12]

혈장 포도당 AUC에 대한 검정력 계산 - 알파 = 5 %

혈액 포도당 AUC에 대해 알파 = 5%로 12명의 환자에 대한 검정력 계산						
용량 수준						
	5 μ g	10 μ g	5 μ g	10 μ g	5 μ g	10 μ g
환자 내 표준 편차 (mg.h/dL)	70	70	100	100	150	150
평균 차이 (mg.h/dL)	155	350	155	350	155	350
검정력(%)	99	99	92	99	62	99
총 N	12	12	12	12	12	12

[0817]

평균 차이에 대한 양측 t-검정(크로스오버 ANOVA)

[0818] [표 13]

혈액 포도당 AUC에 대한 검정력 계산 - 알파 = 2.5 %

혈장 포도당 AUC에 대해 알파 = 2.5%로 12명의 환자에 대한 검정력 계산						
용량 수준						
	5 μ g	10 μ g	5 μ g	10 μ g	5 μ g	10 μ g
환자 내 표준 편차 (mg.h/dL)	70	70	100	100	150	150
평균 차이 (mg.h/dL)	155	350	155	350	155	350
검정력(%)	99	99	85	99	48	99
총 N	12	12	12	12	12	12

[0819]

평균 차이에 대한 양측 t-검정(크로스오버 ANOVA)

[0820]

총 12명의 환자로, 크로스오버 설계는 0.05 양측 유의 수준의 2-그룹 t-검정을 이용하여 5.55 mmol.h/L (100 mg.h/dL)의 군내 표준 편차를 상징하는 19.43 mmol.h/L (350 mg.h/dL)의 릭시세나티드와 위약 사이의 평균 교정된 혈장 글루코스-AUC_{0:30h-4:30h} 차이를 검출하는 데 99% 검정력을 나타낼 것이고, 8.60 mmol.h/L (155 mg.h/dL)의 평균 차이를 검출하는 데 92% 검정력을 나타낼 것이다. 추가적인 상세 사항은 16-1-1-프로토콜 [13]에 제공된다.

[0821]

13.2 환자 설명

[0822]

13.2.1 환자의 성향

[0823]

무작위화되고 치료된(즉, 무작위화 번호를 배정받았고, 임상시험 의약품(IMP)을 적어도 1회 투여 받은) 환자의 총 수, 그리고 중단된 주요 이유와 함께 중단한 사람 및 치료 중단을 요청한 사람을 포함하는 환자 책임에 대한 상세한 설명이 집단별(소아 및 성인), 그리고 집단 내 치료군별로 생성될 것이다.

[0824]

마지막 연구 약물 섭취 날짜와 함께 연구 종료 시의 환자의 상태(생사 여부), 마지막 이용 가능한 정보의 날짜 및 접촉 방법, EOS 방문 날짜, 중단 이유, 및 중단 시 현장에서 맹검이 해제되었는지 여부를 포함하는, 연구 종료(EOS) 방문에서의 환자 성향은 집단별 및 시퀀스 내 환자별로 정렬한 명단으로 제시될 것이다. IMP 투여 시 또는 IMP 투여 후 발생하는, 연구로부터의 모든 철회는 CSR의 본문에 모두 문서화될 것이다.

- [0825] 현장에서 의학적 및 우발적인 이유로 해독된 압호의 경우, 이유(AE/SAE 또는 기타), 압호 해독 날짜와 시간 및 압호를 해독한 사람을 명시하는 관련된 환자의 명단이 제공될 것이다.
- [0826] 임상시험 제품 순응도와 관련된 e-CRF 상의 언급 및 투약, 안전성(유해 사건, 실험실, 바이탈 사인 및 ECG 데이터) 또는 기타 언급의 목록이 제공될 것이다.
- [0827] **13.2.2 프로토콜 편차**
- [0828] 데이터베이스를 검토하는 동안, 포함 및 제외 기준, 치료 순응도, 금지된 요법 및 계획된 평가의 타이밍 및 이용 가능성과 관련하여, 프로토콜 순응도가 조사될 것이다. 프로토콜 편차는 데이터베이스 잠금 전에 연구팀에 의해 확인되어, 누락된 데이터 및 연구 약물 중단을 포함하는 데이터 검토 및 감시 보고서에 기록되고, 중요 또는 기타 편차로 분류될 것이다.
- [0829] 임상시험자가 보고한 포함 및 제외 기준에 대한 개별적인 편차가 기록될 것이다.
- [0830] 중요한 편차는, 존재할 경우, 집단별(소아, 성인) 및 환자별로 기록될 것이고, 임상시험 보고서의 본문에 설명될 것이다.
- [0831] **13.3 분석 집단**
- [0832] 각 분석 집단(약리학, 약동학 및 안전성)에 포함된 환자의 총 수에 대한 요약 표는 집단별(소아 및 성인)로, 그리고 집단 내 치료별로 제공될 것이다. 임의의 분석 집단으로부터의 모든 제외는 CSR에 전부 문서화될 것이다.
- [0833] **안전성 집단**
- [0834] (투여된 치료의 양에 무관하게) IMP에 노출된 모든 무작위화 환자는 안전성 집단에 포함될 것이다.
- [0835] **약동학 집단**
- [0836] 두 개의 약동학(PK) 집단이 고려될 것이다.
- [0837] - 연구 약물 투여와 관련된 임의의 주요 편차 없는, 그리고 임의의 약동학 파라미터를 이용할 수 있는 모든 환자를 포함하는 전체 분석 집단.
- [0838] - 프로토콜에 따라 모든 릿시세나티드 치료를 완료하였고 신뢰할 수 있는 평가를 위한 혈액 샘플이 있는 전체 분석 집단으로부터의 환자를 포함하는 평가 가능한 집단.
- [0839] 1차 PK 집단은 평가 가능한 집단이다. 전체 분석 집단은 평가 가능한 환자의 수가 3 이상(≥ 3) 차이 나는 경우에만 분석될 수 있다.
- [0840] 위약 치료 기간은 고려될 수 없다.
- [0841] **약리학 집단**
- [0842] 두 개의 약리학(PD) 집단이 고려될 것이다:
- [0843] - 1차 PD 데이터가 충분하고 해석 가능하다고 간주되는, IMP 투여와 관련된 임의의 중요 편차가 없는, 모든 무작위화되고 치료된 환자를 포함하는 전체 분석 집단.
- [0844] - 프로토콜에 따라 모든 3개의 치료 기간을 완료하고, 신뢰할 수 있는 평가를 위한 혈액 샘플이 있는 전체 분석 집단으로부터의 환자를 포함하는 평가 가능한 PD 집단.
- [0845] 환자는 치료된 것으로 분석될 것이다. 1차 PD 집단은 평가 가능한 집단이다. 전체 분석 집단은 평가 가능한 환자의 수가 3 이상(≥ 3) 차이 나는 경우에만 분석될 것이다.
- [0846] **13.4 인구통계학 및 기저선 특징**
- [0847] **13.4.1 환자 인구통계학 특징, 병력 및 진단**
- [0848] 연속 변수(연령, 체중, BMI, 당뇨병 지속기간, 항당뇨병 치료 지속기간, 당뇨병 발병 시의 연령) 및 정성적 변수(성별, 인종, 사춘기 단계)는 집단(소아, 성인) 내 치료군에 의한 기술 통계학에 의해, 그리고 안전성 집단의 경우 모든 환자를 위해 그리고 관련된 경우, PD 및/또는 PK 집단을 위해, 요약될 것이다.
- [0849] 모든 인구통계학 데이터는 기록될 것이다.

[0850] **13.4.2 기저선 약력학 파라미터**

[0851] 기저선은 각 파라미터의 1일 사전 용량 측정치일 것이다.

[0852] **13.4.3 기저선 안전성 파라미터**

[0853] 안전성 파라미터를 위한 기저선은 바이탈 사인 파라미터의 경우, 그리고 ECG 파라미터의 경우, 각 기간에서 -1 일/1일의 최초의 투약 전, 그리고 이에 가장 가까운, 마지막의 이용 가능하고 평가 가능한 파라미터 값으로, 실험실 데이터의 경우 스크리닝 중의 마지막의 이용 가능하고 평가 가능한 파라미터 값으로 정의될 것이다.

[0854] 각각의 유형의 안전성 파라미터에 특수한 기저선 정의는 상응하는 섹션 13.8.3.2 내지 섹션 13.8.5에 상세히 나올 것이다.

[0855] **13.5 연구 치료 노출의 정도 및 순응도**

[0856] 치료 노출(즉, 투여 종료 날짜 - 투여 시작 날짜 +1로 정의된 IMP의 지속 기간(일))을 나타내는 요약 표는 안전성 집단에서, 집단 내 치료군별로 제공될 것이다.

[0857] 다음의 목록이 제공될 것이다:

[0858] * 약물 투약 상세내용(실제로 받은 치료, IMP 섭취 날짜 및 시간, 투여 경로, 의도했던 용량 및 실제로 받은 용량)

[0859] * 소정의 배치로부터 IMP를 받고 있는 환자

[0860] * 무작위화 계획

[0861] * 식사 데이터 목록.

[0862] **13.6 이전/동시 투약/요법**

[0863] 이전의 투약법 및 동시 치료법은 세계보건기구-약물 사전(WHO-DD, 이용할 수 있는 최종 버전)에 따라 암호화될 것이다. 최초의 IMP 투약 전에 중지된 약물을 복용한 환자 및/또는 IMP와 동시 치료를 받은 환자가 나열될 것이다. 또한, 이전의 해당노병 약물의 목록이 별도로 제공될 것이다.

[0864] **13.7 약력학 변수의 분석**

[0865] **13.7.1 약력학 변수(들)에 대한 설명**

[0866] 약력학 데이터는 중앙 실험실에 의해 수집되고 관리될 것이다. 약력학 파라미터는 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 농도를 이용하여 유래될 것이다.

[0867] 모든 약력학 분석은 평가 가능한 PD 집단을 이용하여 수행될 것이다. 평가 가능한 PD 집단이 3명 이상(≥ 3)의 환자만큼 차이 나는 경우, 전체 분석 집단이 추가로 분석될 것이다.

[0868] 소아 및 성인 집단은 별도로 분석될 것이다. 결과는 소아와 성인 간에 기술적으로 비교될 것이다.

[0869] **13.7.1.1 1차 변수**

[0870] 다음의 PD 변수가 1차 변수로 고려될 것이다:

[0871] - 식사 전 값 T0.5를 뺀, 아침식사 시작 시간(IMP 주사 후 30분, 즉 T0.5h)부터 4시간 후(T4.5h)까지 혈장 포도당 농도 시간 곡선 아래의 면적으로 계산된 ($GLU-AUC_{0:30-4:30h}$).

[0872] AUG를 계산하는 데 사다리꼴 규칙이 이용될 것이다.

[0873] **13.7.1.2 2차 변수**

[0874] 다음의 변수는 약력학 분석을 위한 2차 변수로 이용될 것이다:

[0875] - 식후 혈장 포도당(PPG) 변동폭: PPG 변동폭은 표준화된 아침식사 후 및 점심식사 전 사이의 최대값 빼기 식사 전 혈장 포도당(T0.5)의 차로부터 계산될 것이다.

[0876] - 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 농도의 $AUC_{0:30-4:30}$: 표준화된 아침식사 시작 시간(IP 주사 후 30분 및 식사 전 혈장 포도당 = T0.5)부터 4시간 후(T4.5)까지 농도 시간 프로파일 아래의 면적. AUG는 사다리꼴 규칙을 이용

하여 계산할 것이다.

13.7.2 1차 분석

SAS® PROC MIXED 절차를 이용하여 치료(릭시세나티드 5 µg과 10 µg 및 두 가지 위약 제형을 엇갈리게 가져온 위약), 시퀀스(6개 시퀀스), 기간(1, 2, 및 3)을 고정 효과로, 시퀀스 내 환자를 임의 효과로, T0.5h 혈장 포도당 농도를 공변량으로 갖는 공분산(ANCOVA) 모형의 다음 분석을 이용하여 GLU-AUC0:30-4:30h를 분석할 것이다:

$$\text{GLU-AUC0:30-4:30h} = \text{치료} + \text{기간} + \text{시퀀스} + \text{환자(시퀀스)} + \text{혈장 포도당 T0.5} + \text{오차}$$

적어도 하나의 시퀀스 내의 환자의 수가 너무 작은 경우, 이 모형은 시퀀스 효과를 제거하여 조정되도록 해야 한다.

치료군들 사이의 최소 제곱 평균 차이 및 상응하는 90% 신뢰 구간(CI)은 선형 혼합 모형 프레임워크 내에서 계산될 것이다. $p < 0.05$ 의 유의 수준이 이용될 것이다. 다원성에 대한 어떠한 조정도 이루어지지 않을 것이다.

13.7.3 2차 분석/2차 변수의 분석

상응하는 T0.5h 값을 공변량으로 갖는, 위에 기술된 동일한 통계 모형을 이용하여, 2차 약력학 파라미터인 PPG 및 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤의 AUC가 분석될 것이다.

GLU-AUC0:30-4:30h, PPG 및 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤의 AUC는 소아 및 성인 집단 사이에서 기술적으로 비교될 것이다.

혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤의 개별적 및 평균(\pm SEM) 프로파일은 집단별 및 치료군별로 그래프화될 것이다.

미가공 데이터 및 유래된 파라미터가 열거될 것이다.

13.8 안전성 데이터의 분석

안전성 평가를 개별적인 값(임상적으로 유의미한 비정상)의 검토 내용, 기술 통계학(요약 표, 그래프), 그리고 필요한 경우, 1상 연구의 보고를 위한 사노피-아벤티스 지침 "임상 약학 시험 데이터 요약 및 보고"에 따라, 통계 분석(적절한 추정치, 신뢰 구간)을 기초로 할 것이다. 모든 안전성 분석은 안전성 집단을 이용하여 수행될 것이다.

모든 안전성 데이터의 경우, 관찰 기간은 세 가지 세그먼트로 나뉘는 것이다:

- * 환자가 사전 동의서를 제공한 시기와 최초의 IMP 투여 사이의 시기로 정의된 치료 전 단계.
- * 최초 IMP 투여로부터 최종 IMP 투여 후 24시간(포함)까지의 시기로 정의된 치료 중 단계.
- * 치료 후 단계는 치료 중 단계 후의 시기로 정의될 것이다.

모든 분석은 치료 중 단계를 기초로 할 것이다.

성인의 경우, "잠재적 임상적 유의미한 비정상(Potentially Clinical Significant Abnormalities, PCSAs)"을 정의하는 사노피-아벤티스의 소정의 기준 목록이 통계 분석 및 실험실 파라미터, 바이탈 사인 및 ECG 데이터의 제시에 이용될 것이다. 데이터베이스 잠금 시에 이용할 수 있는 PCSA의 정의에 대한 최종 버전이 이용될 것이다.

13.8.1 유해 사건

유해 사건은 규제 활동을 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, 최종 이용 가능한 버전)에 따라 암호화될 것이다.

유해 사건은 시간순의 기준에 따라 사전 정의된 표준 카테고리 분류될 것이다:

- * 치료 전 AE는 치료 전 단계 동안에 발생, (임상시험자 견해에 따라) 악화, 또는 중대해진 AE로 정의된다.
- * 치료 유발성 AE(TEAE)는 치료 중 단계 동안에 발생, 악화, 또는 중대해진 AE로 정의된다.

- [0900] * 치료 후 AE는 치료 후 단계 동안에 발생, 악화, 또는 중대해진 AE로 정의된다.
- [0901] 치료 유발성 유해 사건은 AE 발병 시에 받은 치료군으로 배정될 것이다.
- [0902] AE의 시작 날짜(또는 시간)가 불완전하거나 누락된 경우, 이러한 AE는 부분적인 날짜(또는 시간)가 그것을 치료 전 또는 치료 후 사건으로 나타내지 않는 한 TEAE로 간주될 것이다. TEAE가 한 기간에 발달하여 다음 기간에 악화되면, 그것은 두 기간 동안 치료 유발성인 것으로 간주될 것이다.
- [0903] 본 연구에 보고된 모든 AE는 집단(소아, 성인) 및 환자별, 발병 날짜와 시간별로 열거되고 정렬될 것이다. 그럼에도 불구하고, AE의 분석은 TEAE에 초점을 둘 것이다.
- [0904] **13.8.1.1 치료 유발성 유해 사건**
- [0905] 다음의 TEAE 빈도 분포(발생 표)는 안전성 집단에 대해 전체 치료 중 기간 동안 집단 내 치료별로 제공될 것이다:
- [0906] * TEAE 개요: 적어도 하나의 TEAE, 중증의 TEAE, 중대한 TEAE, 치료 중단을 초래하는 TEAE 및 만약 발생했다면, 사망을 초래하는 TEAE를 겪는 환자의 수와 백분율
- [0907] * 1차 신체기관계별 분류(system organ class) 및 우선 용어에 의한 치료 유발성 유해 사건의 요약 - 적어도 하나의 TEAE를 겪는 환자의 수와 백분율
- [0908] * 1차 신체기관계별 분류 및 우선 용어에 의한 치료 유발성 유해 사건의 요약 -환자의 수와 백분율 및 사건의 수
- [0909] * 집단, 치료, 신체기관계별 분류 및 우선 용어에 의한 치료 유발성 유해 사건을 나타내는 환자의 목록
- [0910] **13.8.1.2 사망, 중대한 유해 사건 및 기타 유의미한 유해 사건**
- [0911] 사망, 중대한 AE 및 기타 (예컨대, 특수 실험실 비정상과 관련된) 유의미한 AE가 개별적으로 열거될 것이고, 연구 보고서에 상세히 기술될 것이다.
- [0912] **13.8.1.3 치료 중단을 초래하는 유해 사건**
- [0913] 임의로 발생하는 경우, 치료 중단을 초래하는 모든 유해 사건에 대해 개별적인 환자 목록이 생성될 것이다.
- [0914] **13.8.1.4 알레르기 반응**
- [0915] **알레르기 반응의 목록**
- [0916] 임의의 알레르기 반응의 증례는 상세한 보완 정보와 함께 유해 사건으로 기록될 것이다. 치료 중 단계의 정의와 상관 없이, 유해 사건에 대한 특수한 설명, 유해 사건의 증상, 가능성 있는 병인, 취한 조치, (처음, 반응 도중 및 회복 시의) 바이탈 사인 측정치 및 알레르기 사건 또는 알레르기 유사 사건에 대한 설명을 포함하는, (모든 유해 사건의 목록으로부터 분리된) 개별적인 데이터 목록이 제공되어, 환자별, 발병 날짜와 시간별로 정렬될 것이다.
- [0917] 또한, 특히, 보고된 사건이 알레르기 반응을 구성하는지, 만약 그렇다면, 그 진단 및 중증도 등급을 포함하는, 알레르기 반응 평가 위원회(ARAC)에 의한 이들 증례 전부에 대한 평가도 열거될 것이다.
- [0918] 모든 증례는 CSR에 상세하게 기술될 것이다.
- [0919] **알레르기 병력 및 가족 병력**
- [0920] 잠재적인 알레르기 반응의 임의의 발생이 있는 환자의 경우, 알레르기 병력 및 가족 병력이 문서화되어야 하고, MedDRA 사전(데이터베이스 잠금 시 사용 중인 최종 버전)에 따라 암호화될 것이다. 알레르기 병력 및 알레르기 가족 병력에 대한 모든 상세 사항은 개별적으로 열거될 것이다.
- [0921] **13.8.1.5 채장염**
- [0922] 임의의 채장염 증례는 상세한 보완 정보와 함께 유해 사건으로 문서화될 것이다. 특히, 유해 사건에 대한 설명, 아밀라제와 리파제 값, 위장병 전문의의 평가 및 채장염의 잠재적인 원인을 포함하는, (모든 유해 사건의 목록으로부터 분리된) 개별적인 데이터의 목록이 제공되어, 환자별, 발병 날짜와 시간별로 정렬될 것이다. 모든 증례는 임상 연구 보고서에 상세하게 설명될 것이다.

- [0923] **13.8.1.6 저혈당증**
- [0924] 증후성 저혈당은 모든 유해 사건과 함께 보고될 것이다.
- [0925] **13.8.2 임상 실험실 평가**
- [0926] **13.8.2.1 생화학, 혈액학 및 응고 데이터**
- [0927] **기저선 정의**
- [0928] 기저선으로 사용되는 값들은 스크리닝 평가 중에 수집된 값들일 것이다. 예정된 기저선 시험 중 임의의 것이 임의의 환자에 대해 반복되는 경우, 최초의 IMP 투여 전에, 그리고 동일한 조건(예컨대, 포도당을 위한 공복)에서 이루어졌다면, 마지막으로 다시 확인한 값이 기저선으로 간주될 것이다.
- [0929] **비정상 분석**
- [0930] 실험실 범위 및/또는 비정상 기준이 있는 파라미터의 경우, 모든 계획하지 않은 값과 다시 확인한 값을 포함하는, 치료 중 단계 동안 이루어진 모든 기준선 후(post-baseline) 평가를 이용하여 "치료 중" 분석이 수행될 것이다. 스크리닝 및 연구 종료 방문(EOS) 중에 실험실 평가가 수행될 것이므로, 어떠한 치료 중 측정도 사전에 계획되지 않고, 치료 중 단계 동안 예정되지 않은 값들만 발생할 수 있다.
- [0931] 데이터는 기술 통계를 이용하여 정량적으로 분석할 것이고, 후원자 또는 규제 기준을 이용하는 임상 비정상을 표로 만들어 정성적으로 분석할 것이다.
- [0932] 적절한 경우, 집단별 및 치료군별로 나타낸, 정상 실험실 범위를 벗어난 값을 나타내는 환자의 총 수는 정상 및 비정상 기저선으로부터 기저선 후 비정상까지의 변화를 보여주는 요약 표로 제공될 것이다. 정상 실험실 범위를 벗어나는 값에 대해 동일한 유형의 요약 표가 제공될 것이다. 이러한 표는 정상/비정상 상태 및 (만일 존재할 경우) 기저선에서의 누락된 값에 의해 나뉜다.
- [0933] **기술 통계학 및 도표**
- [0934] ALT, AST, ALP, 호중구, 혈소판 및 크레아티닌, 아밀라제, 리파제에 대해, 미가공 데이터 및 기저선(크레아티닌에 대한 백분율 변화)으로부터 EOS까지의 변화는 기술 통계학으로, 집단별 및 치료군별로 요약될 것이다.
- [0935] **목록**
- [0936] 재확인한 값들을 포함하는, 계획된 소변검사, 혈액학 및 생화학에 대한 모든 개별적인 데이터는 생물학적 기능에 의해 열거될 것이다. 존재할 경우, 예정되지 않은 실험실 검사로부터의 데이터 또한 열거될 것이다. 이들 목록에서, 개별적인 데이터는, 실험실 하한 또는 상한보다 낮거나 높을 때 및/또는 후원자 또는 규제 기준의 절대적인 한계(정의되었을 때)에 도달했을 때, 표시를 하게 될 것이다. 또한, 정상을 벗어나는 범위의 정의에 대한 목록도 제공될 것이다.
- [0937] 다음 상황 중 적어도 하나를 겪는 환자들에 대한 간 기능 데이터 목록은 본문 안에 있는 표로 제공될 것이다:
- [0938] * 연구 기간 중 ALT > 3 ULN 및 총 빌리루빈 > 2 ULN, 그것들 중 적어도 하나는 치료 중 단계의 정의와 상관없이, 최초 용량 후임.
- [0939] * 치료 중 단계에 대한 정의와 상관없이, 최초 용량 후의 동일한 샘플에서, 결합 빌리루빈 > 총 빌리루빈의 35% 및 총 빌리루빈 > 1.5 ULN.
- [0940] (존재할 경우) 특히, IMP 섭취, 병력 및 수술 이력, 알코올 습관, 촉발 요인, ALT 값이 있는 사건 세부사항, 관련된 징후 및 증상을 포함하는, ALT 증가 ≥ 2 ULN과 관련된 목록이 제공될 것이다.
- [0941] **13.8.2.2 소변검사**
- [0942] 재확인한 값을 포함하여, 모든 정성 소변 검사 결과(딥스틱)와 소변 임신 검사로부터의 결과가 나열될 것이다.
- [0943] **13.8.3 바이탈 사인**
- [0944] **13.8.3.1 혈압 및 심박수**
- [0945] 심박수(HR)와 수축기 및 이완기 혈압(SBP 및 DBP)은 미가공 파라미터 값 및 기저선으로부터의 변화(바로 누운 자세의 경우에만)로, 그리고 기립성 파라미터(적용 가능한 경우, 기립-양와 파라미터 값)로 분석될 것이다.

- [0946] 기저선으로 사용되는 값은 각 기간의 1일의 용량 전 측정치일 것이다. 예정된 기저선 검사들 중 임의의 것이 임의의 환자에 대해 반복되는 경우, 마지막으로 재확인된 값은 그것들이 IP 투여 전에 이루어지지만 하면 기저선으로 간주된다.
- [0947] 데이터는 기술 통계를 이용하여 정량적으로 분석할 것이고, 후원자 또는 규제 기준을 이용하는 임상 비정상을 표로 만들어 정성적으로 분석할 것이다.
- [0948] 심박수 및 혈압의 경우, 미가공 데이터 및 각각의 기저선으로부터 EOS까지(바로 누운 자세의 경우에만)의 변화가 각각의 측정 유형에 대해, 집단별, 치료군별로 기술 통계학으로 요약될 것이다.
- [0949] **13.8.3.2 체중 및 체질량지수**
- [0950] 기저선으로 이용되는 값들은 -1일 값일 것이다. 체중은 미가공 파라미터 값 및 기저선으로부터 백분율 변화로 분석될 것이다. 개별적인 BMI는 임의의 기저선 후 체중 평가 시점에 대해 계산될 것이다.
- [0951] 체중의 경우, 재확인된 값들을 포함하는, 치료 중 기간 동안 이루어진 모든 기저선 후 평가를 사용하여 "치료 중" 분석이 수행될 것이다.
- [0952] 체중 및 BMI 데이터에 대한 개별적인 데이터가 나열될 것이다.
- [0953] **13.8.4 심전도**
- [0954] 12 유도 ECG의 자동 판독으로부터 얻어진 ECG 파라미터가 안전성 분석을 뒷받침하는 데 이용된다.
- [0955] 기저선으로 이용되는 값들은 각 기간의 1일 용량 전 값일 것이다. 예정된 기저선 검사 중 임의의 것이 임의의 환자에 대해 반복되는 경우, 그것들이 기간의 최초 약물 투여 전에 이루어졌다면, 재확인된 값들이 기저선으로 고려될 것이다.
- [0956] HR, PR-, QRS-, QT, 및 교정된 QT-간격(QTc)이 미가공 파라미터 값 및 기저선으로부터 EOS까지의 변화로서 분석될 것이다.
- [0957] 데이터는 기술 통계를 이용하여 정량적으로 분석할 것이고, 후원자 또는 규제 기준을 이용하는 임상 비정상을 표로 만들어 정성적으로 분석할 것이다.
- [0958] 모든 파라미터에 대해, 미가공 데이터 및 기저선으로부터 EOS까지의 변화가 기술 통계학으로 집단별, 파라미터별, 집단별 및 치료군별로 요약될 것이다.
- [0959] 재확인된 값들을 포함하는, 모든 파라미터에 대한 개별적인 데이터가 나열될 것이다.
- [0960] 또한, 연장된 QTc (>450 ms) 및/또는 기저선으로부터의 변화 QTc >60 ms를 나타내는 환자가 모든 용량 후 시점을 이용하여 별도로 나열될 것이다.
- [0961] 첫번째 투약 후 정성 평가에서 적어도 하나의 비정상(예컨대, 비정상적인 ECG)을 나타내는 환자의 목록 또한 제공될 것이다.
- [0962] **13.8.5 기타 관련된 안전성 파라미터**
- [0963] **13.8.5.1 항-AVE0010 항체**
- [0964] 기저선에서 항-릭시세나티드 항체에 대해 환자 목록이 제공될 것이다. 적절한 경우, 빈도 분포가 제공될 것이다.
- [0965] **13.9 약동학 데이터 분석**
- [0966] **13.9.1 약동학 파라미터**
- [0967] 약동학 파라미터의 목록은 섹션 9.3.5에 열거되어 있다.
- [0968] **13.9.2 통계 분석**
- [0969] 릭시세나티드의 약동학 파라미터는 사노피 DSAR(Drug Disposition, Safety and Animal Research)의 책임 하의 각 치료에 대해, 기술 통계학(예컨대, 평균, 기하 평균, 중앙값, 표준 편차(SD), 평균의 표준 오차(SEM), 변동 계수(CV), 집단별 (최소값, 및 최대값))으로 요약될 것이다. 아래에 기술된 기타 통계적 분석이 사노피의 생물통계과의 책임 하에 이루어질 것이다.

- [0970] 1차 분석은 평가 가능한 집단을 기초로 할 것이다.
- [0971] 치료, 시퀀스, 기간에 대한 고정 조건 및 시퀀스 내 환자에 대한 임의 조건을 이용하는 선형 혼합 효과 모형을 이용하여 로그 변환된 릭시세나티드 약동학 파라미터인 C_{max} , AUC_{last} 및 AUG 가 분석될 것이다. 시퀀스당 환자의 수가 너무 적으면, 이 모형은 시퀀스 효과를 제외하여 맞추어질 것이다.
- [0972] 5 μg 릭시세나티드 대 10 μg 의 릭시세나티드의 기하 평균 비율에 대한 추정치 및 90% CI는, 선형 혼합 효과 모형 프레임워크 내에서 치료 평균 사이의 차에 대해 추정치 및 90% CI를 계산하고, 본래의 규모로의 역대수 변환에 의해 비율로 전환하여 얻어질 것이다.
- [0973] **13.10 약동학/약력학 분석**
- [0974] 적절한 경우, 릭시세나티드 농도 대 약력학의 탐구적 PK/PD 분석이 수행될 것이다.
- [0975] **13.11 중간 분석**
- [0976] 어떠한 중간 분석도 계획되지 않는다.
- [0977] **14. 윤리적 및 규제 기준**
- [0978] **14.1 윤리적 원칙**
- [0979] 이 임상시험은 제18차 세계의사총회(World Medical Assembly, 1964년 헬싱키)가 선언한 원칙 및 세계의사총회가 선언한 모든 적용 가능한 개정안 및 임상시험 관리 기준(GCP)에 대한 ICH 지침에 따라 수행될 것이다.
- [0980] 사노피-아벤티스 정보공개 약속에 따라, 이 임상시험은 공개 등록 웹사이트(예컨대, 최초 환자의 등록 전에 clinicaltrials.gov)에 보고될 것이다. 이 등록은 시험에 등록하는 방법을 관심 있는 환자들(및 그들의 건강관리 전문가)에게 알리기에 충분한, 시험에 대한 기초 정보를 함유할 것이다.
- [0981] **14.2 법률 및 규정**
- [0982] 이 임상시험은 모든 국제 지침, 국내법 및 임상시험이 수행되는 국가의 규정뿐만 아니라, 성인 및 소아를 위한 임의의 적용 가능한 지침에 따라 수행될 것이다.
- [0983] **14.3 사전 동의**
- [0984] (적용 가능한 규정의 요건에 따라) 임상시험자 또는 임상시험자가 지명한 임상시험자 책임 아래에 있는 사람은 윤리위원회(IRB/IEC) 및 (지역 규정에 따라) 보건 당국에 의한 승인/승낙성 견해를 제공하는 서면 정보를 포함한 임상시험의 모든 관련 있는 측면들을 환자에게 전부 알려야 한다. 모든 참여자는 연구에 대해 가능한 최대한의 정도로 그들이 이해할 수 있는 언어와 용어로 고지를 받아야 한다.
- [0985] 환자가 임상시험에 참여하기 전에, 사전 동의서에 서명하고, 이름을 기입하고, 환자 또는 환자의 법적으로 허용되는 대리인 및 사전 동의 논의를 한 사람이 직접 날짜를 기입해야 한다. 서명하고 날짜가 기입된 사전 동의서 사본은 환자에게 제공될 것이다.
- [0986] 소아 참여를 위해, 한 부모/후견인 또는 양 부모/후견인의 동의가 필요한지에 대해 결정할 때 지역 법을 준수해야 한다. 한 명의 부모나 후견인만 동의서에 서명하는 경우, 임상시험자는 부모 또는 후견인의 서명이 하나만 있는 이유를 문서화해야 한다.
- [0987] 또한, 참여자는 아래에 상술되는 바와 같이 승낙하거나, 윤리위원회(IRB/IEC)가 승인한 각각의 참여 센터의 소아 참여자를 위한 표준 관행을 따를 것이다(IRB/IEC가 결정하거나 지역 요건과 부합하는 승낙 연령):
- [0988] 승낙서를 읽을 수 있는 참여자는 승낙서에 이름을 쓰고 날짜를 기입하거나 서명하고 날짜를 기입하기 전에 그렇게 할 것이다.
- [0989] 쓸 수는 있으나 읽을 수 없는 참여자는 승낙서에 이름을 쓰기 전에 승낙서를 그들에게 읽어주게 할 것이다.
- [0990] **14.4 임상시험심사위원회(INSTITUTIONAL REVIEW BOARD, IRB)/독립윤리위원회(INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE, IEC)**
- [0991] 지역 규정이 요구하는 바에 따라, 임상시험자 및/또는 후원자는 적절한 IRB/IEC 및 (지역 규정에 따라) 보건 당국에 이 임상시험 프로토콜을 제출해야 하고, (IRB/IEC 구성원과 함께 회장이 서명한) 윤리 위원회(IRB/IEC) 및 (지역 규정에 따라) 보건 당국의 날짜가 기입된 승인서/승낙성 견해서의 사본을 각 상대방에게 전달하는 것이

필요하다.

- [0992] 임상시험(연구 번호, 임상시험 프로토콜 제목 및 버전 번호), 검토된 문서(임상시험 프로토콜, 사전 동의서, 임상시험자의 브로슈어, 임상시험자의 이력서 등) 및 검토 날짜는 IRB/IEC 및 (지역 규정에 따라) 보건 당국의 승인서/승낙성 견해서에 명백히 기재되어야 한다.
- [0993] 임상시험 의약품은 연구 장소에서 공개되지 않을 것이며, 임상시험자는 임상시험자와 후원자가 날짜가 기입된 승인서/승낙성 견해서를 받기 전에는 연구를 시작하지 않을 것이다.
- [0994] 임상시험 중, 임상시험 프로토콜에 대한 임의의 수정 또는 변경은, 이러한 변화가 환자에 대한 즉각적인 위험을 제거하는 데 필수적이지 않다면, 시행 전에 IRB/IEC 및 (지역 규정에 따라) 보건 당국에 제출되어야 한다. 이러한 변화가 환자에 대한 즉각적인 위험을 제거하는 데 필수적인 경우에는 가능한 한 빨리 IRB/IEC에 고지해야 한다. 또한, 환자의 안전성 또는 임상시험의 지속적인 수행, 특히 임의의 안전성 변화에 영향을 미칠 수 있는 임의의 사건도 고지해야 한다. 임상시험자의 브로슈어에 대한 모든 업데이트는 IRB/IEC에 보내질 것이다.
- [0995] 진행 보고서는 적어도 매년, 그리고 임상시험의 종료 시에는 임상시험 결과의 요약본이 IRB/IEC 및 (지역 규정에 따라) 보건 당국에 보내진다.
- [0996] **참고 문헌**
- [0997] 1. Investigator's Brochure Lixisenatide, Edition No. 8, 01st April 2011
- [0998] 2. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet United States, 2003: general information. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet.htm>. Accessed June 6, 2008.
- [0999] 3. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008;S161-S167. <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>
- [1000] 4. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. Pediatric Diabetes 2007;8(9): 16-27
- [1001] 5. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000; 23(3): 381-389.
- [1002] 6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005
- [1003] 7. Exenatide (marketed as Byetta) information; <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>
- [1004] 8. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park J-S, Tomlinson MJ: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 25:89-94, 2002
- [1005] 9. Tanner JM, Davies, PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American, children. J Pediatr 1985; 107(3):317-329.
- [1006] 10. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch Dis Child. 1966;41(220):613-635
- [1007] 11. Wolever TMS, Jenkins D. JA, Ocana A.M, Rao VA, Collier G.C. Second-meal effect: low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. Am J Clin Nutr 1988;48: 1041-7.
- [1008] 12. Nilsson A, Oestman E, Preston T and Bjoerck. Effects of Gi vs content of cereal fibre of the evening meal on glucose tolerance at a subsequent standardized breakfast. Eur. J Clin Nutr.2008 62, 712-720.
- [1009] 성별 체질량지수(BMI) 연령별 백분위수를 부록 A라고도 지칭한, 도 3 내지 도 4에 나타냈다. 도 3은 2세 내지 20세의 남아에 대한 체질량지수 연령별 백분위수를 나타낸다. 도 4는 2세 내지 20세의 여아에 대한 체질량지수

연령별 백분위수를 나타낸다.

부록 B. 성별, 연령별 및 신장 백분위수에 따른 혈압 수준

신장 백분위수에 따른 2세 내지 17세 남아의 90 백분위수 혈압

신장 백분위수에 대한 90th % 수축기 BP:						신장 백분위수에 대한 90th % 이완기 BP:					
연령	5 th	25 th	50 th	75 th	95 th	5 th	25 th	50 th	75 th	95 th	
2	98	100	102	104	105	55	56	57	58	59	
4	102	105	107	109	110	62	63	64	65	66	
6	105	108	110	111	113	67	69	70	70	71	
8	107	110	112	114	115	71	72	73	74	75	
10	110	113	115	117	118	73	74	75	76	77	
12	115	117	119	121	123	75	76	77	78	78	
14	120	123	125	126	128	76	77	78	79	80	
16	125	128	130	132	133	79	80	81	82	83	
17	128	131	133	134	136	81	82	83	84	85	

신장 백분위수에 따른 2세 내지 17세 여아의 90 백분위수 혈압

신장 백분위수에 대한 90th % 수축기 BP:						신장 백분위수에 대한 90th % 이완기 BP:					
연령	5 th	25 th	50 th	75 th	95 th	5 th	25 th	50 th	75 th	95 th	
2	99	100	102	103	104	57	58	58	59	60	
4	101	103	104	106	107	63	64	65	65	66	
6	104	106	107	109	110	67	68	69	69	70	
8	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	
10	112	114	115	116	117	73	73	74	75	76	
12	116	118	119	120	121	75	76	76	77	78	
14	119	121	122	124	125	77	78	79	79	80	
16	122	123	125	126	127	79	79	80	81	82	
17	122	124	125	126	128	79	79	80	81	82	

부록 C. 콕크로프트 및 골트에 의한 크레아티닌 청소율 계산

$$\text{남성: 크레아티닌 청소율 [mL/분]} = \frac{(140 - \text{연령 [세]}) \times \text{체중 [kg]}}{\text{크레아티닌 [mg/dL]} \times 72}$$

$$\text{여성: 크레아티닌 청소율 [mL/분]} = \frac{(140 - \text{연령 [세]}) \times \text{체중 [kg]} \times 0.85}{\text{크레아티닌 [mg/dL]} \times 72}$$

부록 D: 식사 시험(표준화된 아침식사)

엔슈어 플러스(Ensure Plus) 차세대 바닐라

성분 목록(내림차순):

물, 말토덱스트린, 가수분해된 옥수수 전분, 설탕, 우유 단백질 분리물, 카놀라유, 카세인염(카세인 칼슘, 카세인 나트륨), 옥수수유, 미네랄(시트르산 나트륨, 시트르산 칼륨, 염화 마그네슘, 염화 칼륨, 제2인산 마그네슘, 제3인산 칼슘, 제2인산 칼륨, 황산 제1철, 황산 아연, 황산 망간, 황산 제2구리, 폴리브텐산 나트륨, 요오드화 칼륨, 염화 크롬, 셀렌산 나트륨), 대두 단백질 분리물, 향료, 대두 레시틴, 셀룰로스, 비타민(염화 콜린, 아스코르브산, d1-알파 토크페릴 아세트산, 나이아신아미드, 판토텐산 칼슘, 염산 피리독신, 염산 티아민, 리보플라빈, 비타민 A 팔미트산염, 베타 카로틴, 엽산, 필로퀴논, 비오틴, 비타민 D3, 시아노코발라민), 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 젤란 검.

함유할 수 있음: 염화나트륨.

[1019] 근사 분석

	단위	200 ML 당
에너지 EU kcal	Kcal	300
에너지 EU	kJ	1263
단백질	g	12.50
지방	g	9.84
탄수화물	g	40.40
물	g	154.86
비타민		
비타민 A(팔미트산염)	mcg RE	175
비타민 A(팔미트산염)	IU	584
비타민 A(β -카로틴)	mcg RE	58
비타민 A(β -카로틴)	IU	584
비타민 D ₃	mcg	4.0
비타민 D ₃	IU	160
비타민 E	IU	6.4
비타민 K ₁	mcg	24
비타민 C	mg	24
엽산	mcg	80
비타민 B ₁	mg	0.40
비타민 B ₂	mg	0.54
비타민 B ₆	mg	0.54
비타민 B ₁₂	mcg	1.1
나이아신 당량	mg	5.2
판토텐산	mg	2.2
비오틴	mcg	12

[1020]

콜린	mg	110
미네랄		
나트륨	mg	184
칼륨	mg	320
염화물	mg	220
칼슘	mg	120
인	mg	200
마그네슘	mg	60
철	mg	4.2
아연	mg	3.6
망간	mg	1.0
구리	mcg	360
요오드	mcg	44
셀레늄	mcg	17
크롬	mcg	15
몰리브데늄	mcg	32

[1021]

[1022]

실시예 2

[1023]

소아(10세-17세) 및 성인 제2형 당뇨병 환자에서 렉시세나티드의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험

후원자/회사: 사노피	
약물: 렉시세나티드 (AVE0010)	
연구 제목: 소아(10세-17세) 및 성인 제2형 당뇨병 환자에서 렉시세나티드의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험	
연구 센터: 4개 국가의 6개 센터(멕시코, 남아프리카 및 미국[US]의 4개 센터에서 소아 환자 및 US 및 영국의 2개 센터에서 성인 환자)	
연구 기간: 첫 번째 환자 등록 날짜: 2012년 5월 24일 마지막 환자 완료 날짜: 2014년 3월 4일	
개발 단계: 제1상	
목적: 1차 목적: <ul style="list-style-type: none"> 제2형 당뇨병 소아 집단(10세-17세)과 대조군으로서 성인에서, 표준화된 액체 식사(아침식사) 후 혈장 포도당 농도 곡선 아래 면적(AUC)으로 평가한 식후 혈장 포도당(PPG) 감소에 있어서, 위약과 비교한 5 µg 및 10 µg의 단일 피하(SC) 렉시세나티드 용량의 효과 조사 2차 목적: 소아 집단과 성인 집단에서 <ul style="list-style-type: none"> 점차 늘려가는 단일 SC 용량 후 혈장에서 렉시세나티드의 약동학(PK) 파라미터 표준화된 아침식사 후 최대 PPG 변동폭 및 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 혈장 농도 변화 안전성 및 내약성 평가	
방법론: 소아 및 성인 제2형 당뇨병(T2DM) 환자에서의 다기관(Multicenter), 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 단일 용량, 3개 기간, 3회 치료, 6개 시퀀스 교차혼합 연구	

[1024]

환자의 수: 계획한 환자: 12명의 소아 환자/12명의 성인 환자 무작위화된 환자: 12명의 소아 환자/13명의 성인 환자 치료된 환자: 12명의 소아 환자/12명의 성인 환자 평가된 환자:		
연구 집단 개요		
	소아 환자	성인 환자
다음에 대한 환자의 수:		
평가 가능한 약력학 집단(N)	9 ^a	12
전체 분석 약력학 집단(N)	12	12
평가 가능한 약동학 집단(N)	8 ^b	10 ^b
전체 분석 약동학 집단(N)	12	12
안전성 집단(N)	12	12
^a 세 명의 환자가 제외되었다: 환자 2명은 표준화된 식사 시험 후 4시간 이내에 구토하였고, 환자 1명은 표준화된 식사 시험의 절반만 섭취하였다. ^b 네 명의 소아 환자와 2명의 성인 환자가 제외되었다: 렉시세나티드 혈장 농도가 적어도 한 기간의 모든 샘플에서 정량 하한(LL0Q) 아래이거나, 3개 이내의 연속된 샘플이 적어도 1개 기간에서 LL0Q를 초과.		
진단 및 포함 기준: (무작위화 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량의) 메트포르민을 받거나 받지 않는, 남성 및 여성 T2DM 환자; 스크리닝 시 HbA1c $\geq 7\%$ 및 $\leq 10\%$; 스크리닝 시 공복 C-펩티드 >0.6 ng/mL; 항-인슐린종 관련 단백질 및 항-글루타산 탈카르복실화효소 자가항체에 대한 음성 검사. 소아 집단: 적어도 3명 환자는 15세 미만이고, 3명 이내의 환자는 ≥ 16 세 및 <18 세인, ≥ 10 세 및 <18 세의 남성 및 여성 환자, 체질량지수(BMI) $>$ 성별 및 연령별 85 백분위수, 및 BMI ≤ 50 kg/m ² (체중 > 50 kg) 성인 집단: ≥ 18 세 및 ≤ 65 세이고, BMI > 25 kg/m ² 및 ≤ 37 kg/m ² 인 남성 및 여성 환자		
연구 치료 임상시험용 의약품: 렉시세나티드 및 위약 제형: 3-mL 유리 카트리지에 주사용 용액으로 제공된, 렉시세나티드(100 µg/mL) 및 위약 투여 경로: 펜 타입 주사기(옵티클릭)를 이용한 SC 주사 용량 계획: 각 3개의 치료 기간에 환자들은 공복 조건에서, 표준화된 액체 아침식사 30분 전에, 단일 용량의 5 µg 렉시세나티드 또는 10 µg 렉시세나티드(5 µg이 10 µg 용량 수준보다 선행함) 또는 위약(50 µL 또는 100 µL)를 투여 받는다.		
치료 기간: 3개의 치료 기간, 각각은 1일간 지속된다(-1일 저녁에 입원하는 경우 최대 2일). 관찰 기간: 최대 28일의 스크리닝 기간, 1일 내지 7일의 세척 기간으로 각각 분리되는 최대 2일의 3개 치료 기간 및 마지막 임상시험 의약품(IMP) 투여 후 1 내지 6일에 연구 종료 방문을 포함하여, 각 환자에 대해 최대 7주.		

[1025]

<p>평가 기준:</p> <p>약력학:</p> <p>1차 종점:</p> <ul style="list-style-type: none"> 혈장 포도당: 교정된 혈장 포도당-AUC_{0:30-4:30h}: 표준화된 아침식사 시작 시점(IMP 주사 30분 후 및 식사 전 혈장 포도당 = T0H30)으로부터 4시간 후(T4H30)까지 식사 전 값(T0H30)을 빼고 계산한 혈장 포도당 농도-시간 프로파일에 대한 곡선 아래 면적 <p>2차 종점:</p> <ul style="list-style-type: none"> PPG 변동폭_{0:30-4:30h}: 표준화된 아침식사 시작 시점(IMP 주사 30분 후 = T0H30)으로부터 4시간 후(T4H30)까지 PPG의 최대 변화 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤의 AUC_{0:30-4:30h}: 표준화된 아침식사 시작 시점(IMP 주사 30분 후 = T0H30)으로부터 4시간 후(T4H30)까지 혈장 포도당, 인슐린, C-펩티드 또는 글루카곤 농도-시간 프로파일에 대한 곡선 아래 면적 <p>안전성: 환자가 보고하거나 임상시험자가 주목한 유해 사건(AE), 신체검사, 체온, 표준 임상 실험실 평가, 바이탈 사인 및 심전도(ECG) 파라미터를 통해 환자의 안전성을 모니터링하였다.</p> <p>약동학: 렉시세나티드 혈장 농도, PK 파라미터(관찰된 최대 혈장 농도 [C_{max}], C_{max}에 도달하는 시간 [t_{max}], 0시부터 실제 시간까지 사다리꼴 방법을 이용하여 계산한 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 면적 [$AUC_{0-∞}$], 무한대까지 외삽한 혈장 농도 대 시간 곡선 하의 면적 [AUC], 시간 T0H30부터 T4H30까지 사다리꼴 방법을 이용하여 계산한 혈장 농도 대 시간 아래의 면적 [$AUC_{0:30-4:30h}$]).</p>
<p>약동학/약력학 샘플링 시간 및 생물분석법:</p> <p>약력학(PD) 분석을 위한 혈액 샘플을 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드 평가를 위해 각각의 치료 기간에 수집하였다: 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드 측정치에 대한 AUC_{0:30-4:30h}를 위해 표준화된 아침식사 30분 전이자 투약 전(T0), 그 다음 표준화된 아침식사 직전(T0H30 시간), 그리고 그 후, T1, T1H30, T2, T2H30, T3H30 및 T4H30(즉, 아침식사 후 30, 60, 90, 120, 180 및 240분)에 혈액 샘플을 채취하였다.</p> <p>독일, 만하임, 로슈 디아그노스틱스(Roche Diagnostics)의 포도당을 위한 글루코-퀀트(Gluco-quant) 포도당/헥소키나제 분석법을 이용하여 혈장 포도당의 정량 분석을 평가하였다. 이러한 방법의 범위는 3~1000 mg/dL이었는데, 검출 한계(LOD)는 1 mg/dL, 정량 한계(LLOQ)는 3 mg/dL, 정량 상한은 1000 mg/dL이었다.</p> <p>인간 C-펩티드에 대한 정량 분석법을 독일, 만하임, 로슈 디아그노스틱스의 전기화학발광 면역분석법(Electro Chemiluminescence Immuno Assay, ECLIA)을 이용하여 평가하였다. 이 방법의 범위는 0.2~25 ng/mL이었고, LLOQ는 0.2 ng/mL이고, LOD는 0.07 ng/mL이었다.</p> <p>글루카곤의 정량 분석법은 스웨덴, 말뫼, 유로-디아그노스틱스(Euro-Diagnostica)의 방사성면역분석법(RIA)을 이용하여 평가하였다. 이 방법의 범위는 4.7~150 pmol/L이었다.</p> <p>인슐린의 정량 분석법은 독일, 만하임, 로슈 디아그노스틱스 도이칠란드 게엠바하의 ECLIA 분석법을 이용하여 평가하였다. 이 방법의 범위는 1~875 mIU/L이었고, LLOQ는 1 mIU/L이고, LOD는 0.3 mIU/L이었다.</p> <p>렉시세나티드 혈장 농도 결정을 위해 각 치료 기간에 PK 분석용 혈액 샘플을 수집하였다. 표준화된 아침식사 30분 전이자 투여 전(T0), 그리고 그 후, T0H30, T1, T1H30, T2H30, T3H30, T4H30 및 T6H30에 혈액 샘플을 취하였다.</p> <p>5.5 pg/mL의 LLOQ를 나타내는 검증된 이중 항체 샌드위치 효소 연결 면역흡착분석법을 이용하여 렉시세나티드 혈장 농도를 결정하였다.</p> <p>항-렉시세나티드 항체 상태 및 양성인 경우, 항-렉시세나티드 항체 농도를 연구에 특수한, 따라서 예측성 있게 결정되지 않은 컷오프를 LLOQ로 갖는, 검증된 비아코어(Biacore) 기법을 이용하여 결정하였다. 최초 IMP 투여 전 기간 1의 1일에만 혈액 샘플을 채취하였다.</p>

[1026]

통계 방법:

소아 환자와 성인 환자를 별도로 분석하였다. 2 집단 사이의 결과를 기술적으로 비교하였다.

약력학:

각각의 교차혼합 내에서, 뒷받침하는 분석으로 전체 분석 PD 집단을 이용하여, 평가 가능한 PD 집단을 기초로 1차 PD 종점의 분석을 수행하였다. 고정 효과로서, 시퀀스, 기간 및 치료 효과를, 임의 효과로서 시퀀스 내 환자를, T0H30 혈장 포도당 농도를 공변량으로 갖는 선형 혼합 효과 모형을 이용하여 교정된 혈장 포도당 $AUC_{0-30-4:30h}$ 를 분석하였다. 치료군 사이의 최소 제곱(LS) 평균 차이와 상응하는 95% 신뢰 구간(CI)을 선형 혼합 모형 프레임워크 내에서 추정하였다. $p < 0.05$ 의 유의 수준을 이용하였다.

상응하는 T0H30 값들을 공변량으로 갖는, 위에 기술된 것과 동일한 통계 모형을 이용하여 2차 PD 파라미터를 분석하였다.

약동학:

뒷받침하는 분석으로 전체 분석 PK 집단을 이용하여, 평가 가능한 PK 집단에 대해 PK 파라미터의 통계 분석을 수행하였다.

시퀀스, 치료에 대한 고정 조건 및 시퀀스 내 환자에 대한 임의 조건을 갖는 선형 혼합 효과 모형을 이용하여 로그 변환된 렉시세나티드 PK 파라미터인 C_{max} , AUC_{last} 및 $AUC_{0-30-4:30h}$ 를 분석하였다. 렉시세나티드 10 μg 대 렉시세나티드 5 μg 의 기하 평균 비율에 대한 추정치 및 90% CI는, 선형 혼합 효과 모형 프레임워크 내에서 치료 평균 사이의 차에 대해 추정치 및 90% CI를 계산하고, 본래의 규모로의 역대수 변환에 의해 비율로 전환하여 얻었다.

안전성:

안전성 분석은 개별적인 값(임상적으로 유의미한 비정상)의 검토 내용 및 치료에 의한 기술 통계학(적절한 경우, 요약 표 및 도표)을 기초로 하였다.

신체기관계별 분류(SOC) 및 우선 용어로 분류한 치료 유발성 유해 사건(TEAE)을 환자의 수와 백분율 및 TEAE의 수로 요약하였다. 개별적인 임상 실험실 데이터, 바이탈 사인 및 ECG 데이터를 열거하고, 임상적으로 유의미한 비정상(PCSA)을 표시하고, 임상 실험실 하한 및 상한에 대해 표시하였다. 치료에 의한 각 유형의 파라미터에 대해, 비정상을 나타내는 환자 및 치료 중 PCSA를 나타내는 환자의 빈도를 요약하였다.

[1027]

요약:**집단 특징:**

12명의 소아 및 12명의 성인 T2DM 환자를 무작위화하고, 치료하였다. 한 명의 추가적인 성인 환자가 무작위화되었으나, 치료되지는 않았다(이 환자는 최초의 IMP 투여 전에 개인적인 이유로 연구로부터 철회하였다). 모든 환자들은 치료 중에 메트포르민 동시 요법 중이었다.

소아 및 성인 환자에 대한 인구통계학 및 기저선 특징을 아래 표에 요약하였다.

안전성 집단, 소아 및 성인 환자의 기저선에서의 인구통계학, 환자 및 질병 특징

	소아 환자	성인 환자
N	12	12
평균 연령(세)[최소-최대]	13.9[10~17]	51.3[41~60]
연령군(세)(n, %)		
[10~15]	7(58.3%)	
[15~16]	2(16.7%)	
[16~18]	3(25.0%)	
[18~50]		5(41.7%)
[50~65]		7(58.3%)
성별 (n[%])		
남성	6(50%)	9(75%)
여성	6(50%)	3(25%)
인종(n[%])		
백인	1(8.3%)	6(50%)
아시아인/동양인		1(8.3%)
기타 ^a	11(91.7%)	5(41.7%)
평균 체중(kg)[최소-최대]	84.69[56.0~129.0]	92.58[74.7~135.3]
평균 BMI(kg/m ²)[최소-최대]	31.42[22.7~44.1]	31.79[27.0~36.1]
당뇨병 지속기간(년):		
중양값[최소-최대]	1.56[0.5~7.9]	4.45[1.9~20.4]
메트포르민 치료 기간(년): 중		
양값[최소-최대]	1.56[0.5~7.6]	2.13[0.4~7.4]
평균 HbA _{1c} (%)[최소-최대]	8.65[7.0~9.9]	8.43[7.2~9.1]

^a 11명의 소아 환자 중, 7명은 라틴 아메리카계라고 자가 보고하였고, 4명은 남아프리카의 혼혈인(유럽인과 아프리카인의 혼혈) 집단이라고 자가 보고하였다. 다섯 명의 성인 환자는 라틴 아메리카계라고 자가 보고하였다.

[1028]

약력학 결과:

1차 약력학 중점:

소아 평가 가능한 PD 집단에서, 교정된 혈장 포도당-AUC_{0:30-4:30h}는 위약과 비교하여 단일 용량의 렉시세나티드 5 및 10 µg에 의해 감소되었으나, 위약과의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 1차 종점(교정된 혈장 포도당-AUC_{0:30-4:30h})의 경우, 렉시세나티드 5 µg 용량과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -3.92 mmol.h/L; 95% CI: -8.17 내지 0.34 mmol.h/L, p=0.0681(-70.56 mg.h/dL; 95% CI: -147.15 내지 6.04 mg.h/dL)였다. 렉시세나티드 10 µg 용량과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -1.52 mmol.h/L; 95% CI: -5.59 내지 2.56 mmol.h/L, p=0.4359(-27.33 mg.h/dL; 95% CI: -100.75 내지 46.10 mg.h/dL)였다(아래 표 참조).

소아 환자 - 치료군당 혈장 포도당 식사 전 교정된 AUC_{0:30-4:30h} (mmol.h/L) 및 렉시세나티드 5 µg 및 10 µg의 위약과의 차이 - 평가 가능한 PD 집단

치료군	N	최소 제곱 평균 (SE) ^a		차이의 95% CI [mmol.h/L]	p값
		교정된 혈장 포도당-AUC _{0:30-4:30h} [mmol.h/L]	교정된 혈장 포도당-AUC _{0:30-4:30h} 위약과의 차이 [mmol.h/L]		
위약	9	9.63 (3.95)			
렉시세나티드 5 µg	9	5.72 (3.99)	-3.92 (1.97)	(-8.17; 0.34)	0.0681
렉시세나티드 10 µg	9	8.11 (4.08)	-1.52 (1.89)	(-5.59; 2.56)	0.4359

^a SE (표준 오차)

소아 환자 - 치료군당 혈장 포도당 식사 전 교정된 AUC_{0:30-4:30h} (mg.h/dL) 및 렉시세나티드 5 µg 및 10 µg의 위약과의 차이 - 평가 가능한 PD 집단

치료군	N	최소 제곱 평균 (SE) ^a		차이의 95% CI [mg.h/dL]	p값
		교정된 혈장 포도당-AUC _{0:30-4:30h} [mg.h/dL]	교정된 혈장 포도당-AUC _{0:30-4:30h} 위약과의 차이 [mg.h/dL]		
위약	9	173.51 (71.24)			
렉시세나티드 5 µg	9	102.96 (71.81)	-70.56 (35.46)	(-147.15; 6.04)	0.0681
렉시세나티드 10 µg	9	146.19 (73.44)	-27.33 (34.00)	(-100.75; 46.10)	0.4359

^a SE (표준 오차)

소아 환자와는 대조적으로, 성인 평가 가능한 PD 집단에서는, 단일 용량의 렉시세나티드 5 및 10 µg은 위약과 비교하여 교정된 혈장 포도당-AUC_{0:30-4:30h}으로 평가한 PPG를 유의미하게 감소시켰다. 렉시세나티드 5 µg 용량과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -8.57 mmol.h/L; 95% CI: -14.91 내지 -2.23 mmol.h/L, p=0.0104(-154.41 mg.h/dL; 95% CI: -268.60 내지 -40.21 mg.h/dL)였다. 렉시세나티드 10 µg 용량과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -15.48 mmol.h/L; 95% CI: -21.59 내지 -9.38 mmol.h/L, p<0.0001(-278.93 mg.h/dL; 95% CI: -388.96 내지 -168.90 mg.h/dL)이었다(아래 표 참조). 렉시세나티드 10 및 5 µg의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다.

[1029]

성인 환자 - 치료군당 혈장 포도당 식사 전 교정된 $AUC_{0:30-4:30h}$ (mmol.h/L) 및 릭시세나티드 5 μg 및 10 μg 의 위약과의 차이 - 평가 가능한 PD 집단					
최소 제곱 평균 (SE) ^a					
치료군	N	교정된 혈장 포도당- $AUC_{0:30-4:30h}$ [mmol.h/L]	교정된 혈장 포도당- $AUC_{0:30-4:30h}$ 위약과의 차이 [mmol.h/L]	차이의 95% CI [mmol.h/L]	p값
위약	12	16.60 (2.46)			
릭시세나티드 5 μg	12	8.03 (2.95)	-8.57 (3.05)	(-14.91; -2.23)	0.0104
릭시세나티드 10 μg	12	1.11 (2.85)	-15.48 (2.93)	(-21.59; -9.38)	<0.0001
^a SE (표준 오차)					
성인 환자 - 치료군당 혈장 포도당 식사 전 교정된 $AUC_{0:30-4:30h}$ (mg.h/dL) 및 릭시세나티드 5 μg 및 10 μg 의 위약과의 차이 - 평가 가능한 PD 집단					
최소 제곱 평균 (SE) ^a					
치료군	N	교정된 혈장 포도당- $AUC_{0:30-4:30h}$ [mg.h/dL]	교정된 혈장 포도당- $AUC_{0:30-4:30h}$ 위약과의 차이 [mg.h/dL]	차이의 95% CI [mg.h/dL]	p값
위약	12	299.01 (44.36)			
릭시세나티드 5 μg	12	144.60 (53.18)	-154.41 (54.99)	(-268.60; -40.21)	0.0104
릭시세나티드 10 μg	12	20.08 (51.37)	-278.93 (52.81)	(-388.96; -168.90)	<0.0001
^a SE (표준 오차)					
2차 약력학 중점:					
<p>소아 평가 가능한 PD 집단에서, 혈장 포도당 $AUC_{0:30-4:30h}$에 대한 결과는 1차 종점(교정된 혈장 포도당-$AUC_{0:30-4:30h}$)에 대한 결과와 일치했다. 단일 용량의 릭시세나티드 5 μg은 위약과 비교하여 최대 PPG 변동폭을 유의미하게 감소시켰다: 릭시세나티드 5 μg과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -1.50 mmol/L; 95% CI: -2.94 내지 -0.07 mmol/L, $p=0.0415$(-27.08 mg/dL; 95% CI: -52.95 내지 -1.22 mg/dL)였다. 릭시세나티드 10 μg과 위약 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다: LS 평균 차이는 -1.13 mmol/L; 95% CI: -2.50 내지 0.25 mmol/L, $p=0.1005$(-20.30 mg/dL; 95% CI: -45.09 내지 4.50 mg/dL)였다.</p> <p>소아 평가 가능한 PD 집단에서, 릭시세나티드 5 μg으로 증가한 인슐린을 제외하고는, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 $AUC_{0:30-4:30h}$는 위약과 비교하여 릭시세나티드 5 및 10 μg으로 감소하였다. 그러나 변동성이 높았다(아래 표 참조). 릭시세나티드 10 μg에 의한 글루카곤의 감소를 제외하고는, 릭시세나티드 5 또는 10 μg과 위약과의 차이는 이들 종점 중 임의의 것에 대해 통계적으로 유의미하지 않았다. 소아 평가 가능한 PD 집단에서 임의의 2차 종점에 대해 릭시세나티드 용량들 사이에서는 어떠한 통계적으로 유의미한 차이도 관찰되지 않았다.</p> <p>성인 평가 가능한 PD 집단에서, 혈장 포도당 $AUC_{0:30-4:30h}$에 대한 결과는 1차 종점(교정된 혈장 포도당-$AUC_{0:30-4:30h}$)에 대한 결과와 일치하였다. 단일 용량의 릭시세나티드 5 및 10 μg은 위약과 비교하여, 표준화된 아침식사 후 4시간까지의 식후 기간 동안 최대 PPG 변동폭을 유의미하게 감소시켰다. 릭시세나티드 5 μg과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -2.78 mmol/L; 95% CI: -4.29 내지 -1.27 mmol/L, $p=0.0010$(-50.06 mg/dL; 95% CI: -77.27 내지 -22.86 mg/dL)였고, 릭시세나티드 10 μg과 위약 사이의 LS 평균 차이는 -4.32 mmol/L; 95% CI: -5.77 내지 -2.87 mmol/L, $p<0.0001$(-77.85 mg/dL; 95% CI: -103.95 내지 -51.76 mg/dL)였다.</p>					

[1030]

성인 평가 가능한 PD 집단에서, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 $AUC_{0:30-4:30h}$ 는 위약과 비교하여 렉시세나티드 5 및 10 μg 모두에 의해 감소하였고, 이들 감소는 렉시세나티드 10 μg 의 경우에 통계적으로 유의미하였다(아래 표 참조). 글루카곤 및 C-펩티드에 대한 $AUC_{0:30-4:30h}$ 의 감소는 렉시세나티드 용량들 사이에서 통계적으로 유의미하지 않았다. 렉시세나티드 5 μg 과 비교한, 렉시세나티드 10 μg 에 의한 인슐린에 대한 $AUC_{0:30-4:30h}$ 의 감소는 통계적으로 유의미했다; LS 평균 차이는 -378.97 pmol.h/L; 95% CI: -711.56 내지 -46.38 pmol.h/L, $p=0.0277$ (-63.16 mcIU.h/mL; 95% CI: -118.59 내지 -7.73 mcIU.h/mL)였다.

소아 환자 - 치료군당 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 $AUC_{0:30-4:30h}$ 및 렉시세나티드 5 및 10 μg 의 위약과의 차이(SI 단위) - 평가 가능한 PD 집단

최소 제곱 평균 (SE) ^a						
파라미터	치료군	N	$AUC_{0:30-4:30h}$	위약과의 차이	차이의 95% CI	p-값
혈장 포도당 (mmol.h/L)	위약	9	44.5(3.91)			
	렉시세나티드 5 μg	9	40.53(3.94)	-3.97 (1.93)	(-8.13;0.19)	0.0599
	렉시세나티드 10 μg	9	42.94(4.03)	-1.56 (1.85)	(-5.55;2.43)	0.4147
글루카곤 (pg.h/L)	위약	9	664.83(19.92)			
	렉시세나티드 5 μg	8	652.63(22.22)	-12.20 (21.35)	(-58.05;33.65)	0.5769
	렉시세나티드 10 μg	9	621.43(20.77)	-43.35 (18.30)	(-83.25; -3.45)	0.0356
인슐린 (pmol.h/L)	위약	7	1843.81 (237.88)			
	렉시세나티드 5 μg	8	1973.88 (243.52)	130.07 (372.42)	(-668.69; 928.83)	0.7321
	렉시세나티드 10 μg	8	1602.80 (239.93)	-241.01 (365.37)	(-1024.64; 542.63)	0.5202
C-펩티드 (pmol.h/L)	위약	8	9.92(0.55)			
	렉시세나티드 5 μg	8	9.88(0.59)	-0.04 (0.80)	(-1.79;1.71)	0.9555
	렉시세나티드 10 μg	8	9.21(0.58)	-0.70 (0.74)	(-2.35;0.94)	0.3631

^a SE (표준 오차)

소아 환자 - 치료군당 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 $AUC_{0:30-4:30h}$ 및 렉시세나티드 5 및 10 μg 의 위약과의 차이(US 단위) - 평가 가능한 PD 집단

최소 제곱 평균 (SE) ^a						
파라미터	치료군	N	$AUC_{0:30-4:30h}$	위약과의 차이	차이의 95% CI	p-값
혈장 포도당 (mg.h/dL)	위약	9	801.63(70.40)			
	렉시세나티드 5 μg	9	730.11(70.95)	-71.52 (34.71)	(-145.51;3.47)	0.0600
	렉시세나티드 10 μg	9	773.56(72.53)	-28.04 (33.29)	(-99.92;43.84)	0.4147
글루카곤 (pg.h/mL)	위약	9	664.83(19.92)			
	렉시세나티드 5 μg	8	652.63(22.22)	-12.20 (21.35)	(-58.05;33.65)	0.5769
	렉시세나티드 10 μg	9	621.43(20.77)	-43.35 (18.30)	(-83.25; -3.45)	0.0356
인슐린 (mcIU.h/mL)	위약	7	307.30 (49.65)			
	렉시세나티드 5 μg	8	328.98 (40.59)	21.68 (62.07)	(-111.45; 154.80)	0.7321
	렉시세나티드 10 μg	8	267.13 (39.99)	-40.17 (60.89)	(-170.77; 90.44)	0.5202
C-펩티드 (pg.h/mL)	위약	8	29.76(1.69)			
	렉시세나티드 5 μg	8	29.65(1.76)	-0.13 (2.41)	(-5.39;5.12)	0.9555
	렉시세나티드 10 μg	8	27.67(1.76)	-2.11 (2.22)	(-7.05;2.82)	0.3631

^a SE (표준 오차)

[1031]

성인 환자 - 치료군당 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 AUC _{0:30-4:30h} 및 릭시제나티드 5 및 10 μ g의 위약과의 차이(SI 단위) - 평가 가능한 PD 집단						
최소 제곱 평균 (SE) ^a						
파라미터	치료군	N	AUC _{0:30-4:30h}	위약과의 차이	차이의 95% CI	p-값
혈장 포도당 (mmol.h/L)	위약	12	54.32(2.46)			
	릭시제나티드 5 μ g	12	45.75(2.95)	-8.57 (3.05)	(-14.91;-2.23)	0.0104
	릭시제나티드 10 μ g	12	38.83(2.85)	-15.48 (2.93)	(-21.59;-9.38)	<0.0001
글루카곤 (ng.h/L)	위약	12	628.98(26.47)			
	릭시제나티드 5 μ g	12	612.44(27.90)	-16.54 (18.48)	(-55.53;22.46)	0.3834
	릭시제나티드 10 μ g	12	575.30(27.95)	-53.68 (18.59)	(-92.89; -14.46)	0.0102
인슐린 (pmol.h/L)	위약	12	1276.36 (85.63)			
	릭시제나티드 5 μ g	11	1181.62 (103.75)	-94.74 (124.99)	(-356.57; 167.09)	0.4579
	릭시제나티드 10 μ g	12	802.65 (104.20)	-473.71 (126.74)	(-738.96; -208.45)	0.0014
C-펩티드 (nmol.h/L)	위약	12	8.90(0.48)			
	릭시제나티드 5 μ g	11	8.42(0.56)	-0.47 (0.64)	(-1.81;0.87)	0.4701
	릭시제나티드 10 μ g	12	6.81(0.56)	-2.09 (0.63)	(-3.40;-0.77)	0.0036
^a SE (표준 오차)						
성인 환자 - 치료군당 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 AUC _{0:30-4:30h} 및 릭시제나티드 5 및 10 μ g의 위약과의 차이(US 단위) - 평가 가능한 PD 집단						
최소 제곱 평균 (SE) ^a						
파라미터	치료군	N	AUC _{0:30-4:30h}	위약과의 차이	차이의 95% CI	p-값
혈장 포도당 (mg.h/dL)	위약	12	978.50(44.36)			
	릭시제나티드 5 μ g	12	824.10(53.18)	-154.41 (54.99)	(-268.60; -40.21)	0.0104
	릭시제나티드 10 μ g	12	699.58(51.37)	-278.93 (52.81)	(-388.96; -168.90)	<0.0001
글루카곤 (pg.h/mL)	위약	12	628.98(26.47)			
	릭시제나티드 5 μ g	12	612.44(27.90)	-16.54 (18.48)	(-55.53;22.46)	0.3834
	릭시제나티드 10 μ g	12	575.30(27.95)	-53.68 (18.59)	(-92.89; -14.46)	0.0102
인슐린 (mcIU.h/ mL)	위약	12	212.73 (14.27)			
	릭시제나티드 5 μ g	11	196.94 (17.29)	-15.79 (20.83)	(-59.43; 27.85)	0.4579
	릭시제나티드 10 μ g	12	133.77 (17.37)	-78.95 (21.12)	(-123.16; -34.74)	0.0014
C-펩티드 (ng.h/mL)	위약	12	26.71(1.45)			
	릭시제나티드 5 μ g	11	25.30(1.69)	-1.42 (1.92)	(-5.43;2.60)	0.4701
	릭시제나티드 10 μ g	12	20.45(1.67)	-6.27 (1.88)	(-10.21;-2.32)	0.0036
^a SE (표준 오차)						

[1032]

약동학 결과:

릭시세나티드 10 µg으로 치료한 2명의 소아 환자와 릭시세나티드 5 µg으로 치료한 1명의 성인 환자의 모든 샘플에서 릭시세나티드 혈장 농도가 LL0Q 미만이었다. 릭시세나티드 5 µg으로 치료한 1명의 소아 환자와 1명의 성인 환자, 그리고 릭시세나티드 10 µg으로 치료한 1명의 소아 환자의 경우, 3개 이내의 연속적인 샘플들이 LL0Q를 초과하였으므로, 이들 환자는 PK 분석에 대해 평가 가능하지 않았다.

소아 평가 가능한 PK 집단에서, 릭시세나티드 노출은 두 가지 용량군에서 비슷했다. 릭시세나티드 10 µg에서 높은 변동성이 관찰되었다. C_{max} 의 경우, 변동 계수(CV%)는 릭시세나티드 5 µg의 경우 47.7%, 릭시세나티드 10 µg의 경우 74.3%였다. AUC_{last} 의 경우, CV%는 릭시세나티드 5 µg의 경우 78.2%였고, 릭시세나티드 10 µg의 경우 101.1%였다. 소아 평가 가능한 PK 집단에서, C_{max} 에 대한 치료 비율(릭시세나티드 10 µg 대 릭시세나티드 5 µg)의 점 추정치는 1.04 (90% CI: 0.71 내지 1.51)였고, AUC_{last} 의 경우, 0.88(90% CI: 0.51 내지 1.49)이었다.

소아 전체 PK 집단에서, 노출은 릭시세나티드 5 µg을 이용한 치료에 비해, 릭시세나티드 10 µg으로 치료한 환자에서 약간 더 높았다. 높은 변동성이 두 용량군에서 관찰되었다. C_{max} 의 경우, 변동 계수(CV%)는 릭시세나티드 5 µg의 경우 61.7, 릭시세나티드 10 µg의 경우 72.1이었다. AUC_{last} 의 경우, CV%는 릭시세나티드 5 µg의 경우 92.5였고, 릭시세나티드 10 µg의 경우 97.4였다.

성인 환자에서 단일 용량 SC 투여 후, 릭시세나티드의 노출은 용량과 함께 증가했으며, 평가 가능한 PK 집단과 전체 PK 집단의 경우, 용량에 비례했다.

소아 환자에서, 노출은 릭시세나티드 5 µg으로 치료한 성인 환자에서의 노출과 비슷하였으나, 릭시세나티드 10 µg으로 치료한 성인에서보다는 낮았다.

혈장에서 릭시세나티드에 대한 약동학 파라미터 - 평가 가능한 PK 집단

평균 ± SD (기하 평균)[CV%]	소아		성인	
	릭시세나티드 5 µg	릭시세나티드 10 µg	릭시세나티드 5 µg	릭시세나티드 10 µg
N	8	8	10	10
C_{max} (pg/mL)	29.7 ± 14.2 (26.3)[47.7]	34.3 ± 25.4 (27.2)[74.3]	26.0 ± 15.4 (22.8)[59.4]	56.9 ± 21.3 (53.3)[37.5]
t_{max}^a (h)	1.25 (0.48 ~ 3.50)	0.49 (0.48 ~ 3.55)	1.50 (0.42 ~ 3.50)	2.50 (0.42 ~ 3.50)
$t_{1/2z}$ (h)	3.19 ± 1.12 (3.01)[35.1] ^b	2.52 ± 0.775 (2.41)[30.8] ^c	3.10 ± 1.22 (2.89)[39.3]	2.79 ± 1.35 (2.59)[48.1]
AUC_{last} (pg·h/mL)	99.4 ± 77.7 (76.9)[78.2]	108 ± 109 (67.4)[101.1]	101 ± 58.0 (90.8)[57.3]	242 ± 90.0 (228)[37.2]
AUC_{0-4h} (pg·h/mL)	82.5 ± 54.6 (67.4)[66.2] ^b	88.0 ± 76.0 (64.3)[86.4] ^c	77.2 ± 42.4 (70.0)[54.9]	181 ± 71.9 (168)[39.6]

^a 중앙값 (최소값 - 최대값)

평가 가능한 소아 집단 대상자: 484001004 - 006, 484001008, 484001010, 710002001, 710002005, 710002009

^b N= 7, 대상자 710002005 누락으로 계산할 수 없었음.

^c N= 7, 대상자 710002009 누락으로 계산할 수 없었음.

평가 가능한 성인 집단: 대상자 826001004, 826001021, 840005006, 840005010-011, 840005014, 840005016 - 017, 840005020-021

소스 = PKS 연구:PKD11475; 시나리오:P-D-A-EV-0D, 버전 1, P-D-A-EV-0D-E02, 버전 3

릭시세나티드 10 µg 대 5 µg의 치료 비율의 점 추정 - 평가 가능한 PK 집단		
점 추정 비율 [90% CI]	소아	성인
N	8	10
C_{max}	1.04 [0.71 ~ 1.51]	2.34 [1.85 ~ 2.95]
AUC_{last}	0.88 [0.51 ~ 1.49]	2.51 [1.90 ~ 3.30]
AUC_{0-4h}	0.93 [0.57 ~ 1.50]	2.41 [1.88 ~ 3.08]

안전성 결과:

연구 도중, 어떠한 중대한 AE도 보고되지 않았고, 어떠한 환자도 TEAE 때문에 연구를 중단하지 않았다. 소아 집단에서, 4명의 환자(위약 주사 후 1명, 렉시세나티드 5 μ g 후 1명 및 렉시세나티드 10 μ g 후 2명)가 6가지 TEAE를 겪었다(위장관 장애 SOC 5명 및 감염 및 체내 침입 SOC 1명). 이들 환자 중, 1명은 위약 주사 후 43분(표준화된 액체 아침식사 후 5분)에 경증도의 구토를 겪었고, 또 다른 환자는 렉시세나티드 5 μ g 주사 후 3시간 15분(표준화된 액체 아침식사 후 2시간 31분)에 수반되는 메스꺼움과 함께 경증도의 구토를 겪었다. 한 환자는 렉시세나티드 10 μ g 주사 후 설사 및 수반되는 메스꺼움을 경험했다. TEAE의 발생률은 성인 집단에서 낮았다(1명의 위약 치료한 환자에서 1건의 설사). 모든 TEAE는 경증도 내지 중증도였다. 모든 환자는 교정 치료로, 또는 교정 치료 없이, 후유증 없이 회복되었다.

소아 집단에서, IMP 또는 투여한 용량과는 관계 없이 혈압에 대해 몇몇 PCSA가 있었다. 소수의 환자들은 렉시세나티드와 위약 사이에 관련성 있는 차이 없이, ECG 파라미터(연장된 PR, QRS, 및 QTc)에 대해 PCSA를 나타냈다.

성인 집단에서 (치료 중 기간 동안) 혈압 또는 ECG 파라미터에 대하여 어떠한 PCSA도 없었다.

1명의 성인을 제외한 모든 환자는 연구 참가 시에 항-렉시세나티드 항체 음성이었다.

결론:

배경 요법으로 메트포르민으로 치료되는 8.65%의 평균 HbA_{1c} 및 84.7 kg 평균 체중의 10세 내지 18세 미만의 T2DM 소아 환자 12명에서 표준화된 액체 아침식사 후, 위약과 비교하여, 단일 용량의 렉시세나티드 5 및 10 μ g으로 혈장 포도당(교정된 혈장 포도당 AUC_{0:30-4:30h} 및 혈장 포도당 AUC_{0:30-4:30h})의 유의미하지 않은 감소가 관찰되었다. 대조적으로, 위약과 비교하여, 단일 용량의 렉시세나티드 5 및 10 μ g은 12명의 환자에서 혈장 포도당(교정된 혈장 포도당 AUC_{0:30-4:30h} 및 혈장 포도당 AUC_{0:30-4:30h})을 유의미하게 감소시켰다. 렉시세나티드 10 μ g으로 치료된 성인 환자에서의 이러한 PPG 저하 효과는, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드 농도의 통계적으로 유의미한 감소와 동일한 기간에 걸쳐 관련이 있었다. 이러한 PD 효과는 렉시세나티드 5 μ g으로는 더 적은 정도로 발생했다. 소아 환자에서, 글루카곤 및 C-펩티드에 대한 AUC_{0:30-4:30h}는 위약과 비교하여 렉시세나티드 5 및 10 μ g으로 감소하였고, 그 효과는 렉시세나티드 10 μ g에서 더욱 뚜렷했다(글루카곤 감소의 경우 p=0.04). 중요하게도, 큰 변동성이 주로 인슐린에 대한 AUC_{0:30-4:30h}에 대해 관찰되었는데, 인슐린에 대한 AUC_{0:30-4:30h}는 렉시세나티드 5 μ g으로 증가했고, 렉시세나티드 10 μ g으로 감소했다.

단일 피하 투여 후, 렉시세나티드 노출은 평가 가능한 소아 환자에서 두 용량군에 대해 비슷하였던 반면, 성인 환자에서, 렉시세나티드 노출은 용량에 비례하여 증가하였다. 전체 소아 PK 집단에서, 렉시세나티드 노출은 더 높은 10 μ g 용량에 대해 약간 더 높았다. 소아 환자에서, 노출은 렉시세나티드 5 μ g의 경우, 성인에서와 비슷하였으나, 렉시세나티드 10 μ g의 경우, 더 낮았다.

소아 및 성인 환자에서 단일 용량의 렉시세나티드 5 및 10 μ g은 안전하였고, 내약성이 좋았다.

[1035]

뒷받침하는 PD 및 PK 데이터

성인 환자 - 평가 가능한 PD 집단 - 치료군당 혈장 포도당 식사 전 교정된 AUC _{0:30-4:30h} (mmol*h/L)에 대한 기술 통계학				
치료군	N	교정된 GLU-AUC _{0:30-4:30h} [mmol*h/L]에 대한 기술 통계학		
		평균	중앙값	(최소;최대)
위약	12	17.51 (4.98)	16.50	(9.7;25.7)
렉시세나티드 5 μ g	12	10.60 (6.83)	12.08	(-5.1;18.6)
렉시세나티드 10 μ g	12	1.89 (8.36)	1.01	(-15.9;16.3)
소아 환자 - 평가 가능한 PD 집단 - 치료군당 혈장 포도당 식사 전 교정된 AUC _{0:30-4:30h} (mmol*h/L)에 대한 기술 통계학				
치료군	N	교정된 GLU-AUC _{0:30-4:30h} [mmol*h/L]에 대한 기술 통계학		
		평균	중앙값	(최소;최대)
위약	9	10.10 (9.57)	7.89	(-2.1;21.7)
렉시세나티드 5 μ g	9	6.24 (8.53)	3.77	(-3.2;19.9)
렉시세나티드 10 μ g	9	8.76 (8.12)	4.63	(-0.3;24.1)

[1036]

성인 환자 - 평가 가능한 PD 집단 - 치료군당 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 AUC_{0-30-4:30h}에 대한 기술 통계학

		AUC _{0-30-4:30h} 에 대한 기술 통계학			
파라미터	치료군	N	평균(SD)	중앙값	최소-최대
혈장 포도당 (mmol·h/L)	위약	12	57.18(12.06)	56.63	(37.4;77.7)
	릭시제나티드 5 μg	12	47.60(11.02)	49.08	(29.9;71.2)
	릭시제나티드 10 μg	12	38.37(11.37)	35.10	(22.5;58.5)
글루카곤 (ng·h/L)	위약	12	647.39(132.49)	616.77	500.3;908.0)
	릭시제나티드 5 μg	12	628.56(191.49)	591.56	(442.2;1163.8)
	릭시제나티드 10 μg	12	564.83(148.93)	513.67	(417.7;950.6)
인슐린 (pmol·h/L)	위약	12	1488.52(512.03)	1342.19	(763.6;2859.4)
	릭시제나티드 5 μg	11	1314.15(306.08)	1268.09	(879.7;1841.0)
	릭시제나티드 10 μg	12	1015.12(261.87)	1051.94	(641.6;1317.8)
C-펩티드 (pmol·h/L)	위약	12	8.73(1.91)	8.82	(6.0;13.3)
	릭시제나티드 5 μg	11	8.08(1.24)	8.65	(5.9;9.7)
	릭시제나티드 10 μg	12	7.08(1.24)	7.25	(4.7;9.1)

¹SE (표준 오차)

소아 환자 - 평가 가능한 PD 집단 - 치료군당 혈장 포도당, 글루카곤, 인슐린 및 C-펩티드에 대한 AUC_{0-30-4:30h}에 대한 기술 통계학

		AUC _{0-30-4:30h} 에 대한 기술 통계학			
파라미터	치료군	N	평균(SD)	중앙값	최소-최대
혈장 포도당 (mmol·h/L)	위약	9	45.57(19.78)	42.81	(19.4;75.9)
	릭시제나티드 5 μg	9	39.60(14.27)	41.03	(20.7;55.9)
	릭시제나티드 10 μg	9	44.60(17.44)	48.87	(17.9;64.4)
글루카곤 (ng·h/L)	위약	9	685.37(130.00)	695.60	(456.9;918.5)
	릭시제나티드 5 μg	8	616.84(119.74)	592.97	(428.4;763.9)
	릭시제나티드 10 μg	9	644.06(117.88)	622.34	(444.1;824.9)
인슐린 (pmol·h/L)	위약	7	2152.06(942.87)	2587.48	(801.6;3335.7)
	릭시제나티드 5 μg	8	2208.53(1566.96)	1724.15	(405.7;5330.2)
	릭시제나티드 10 μg	8	2143.02(1393.59)	1691.69	(506.2;4693.3)
C-펩티드 (pmol·h/L)	위약	8	9.70(1.75)	10.14	(6.6;11.6)
	릭시제나티드 5 μg	8	9.68(2.74)	9.18	(5.3;14.5)
	릭시제나티드 10 μg	8	9.55(3.00)	9.42	(5.3;14.3)

¹SE (표준 오차)

[1037]

혈장에서 렉시세나티드에 대한 PK 파라미터 (전체 PK 집단)

평균 ± SD (기하 평균) [CV%]	성인		소아	
	렉시세나티드 5 µg	렉시세나티드 10 µg	렉시세나티드 5 µg	렉시세나티드 10 µg
N	10 ^{a,*}	12	10 ^{b,**}	9 ^{***,****,+}
C _{max} (pg/mL)	26.0 ± 15.4 (22.8) [59.4]	52.8 ± 21.7 (48.8) [41.1]	25.3 ± 15.6 (20.4) [61.7]	33.3 ± 24.0 (27.0) [72.1]
t _{max} ^a (h)	1.50 (0.42 ~ 3.50)	2.50 (0.42 ~ 4.50)	1.50 (0.48 ~ 4.50)	0.50 (0.48 ~ 3.55)
AUC _{last} (pg·h/mL)	101 ± 58.0 (90.8) [57.3]	228 ± 89.0 (213) [39.0]	83.0 ± 76.8 (57.1) [92.5]	105 ± 102 (68.9) [97.4]
AUC _{0-4.5} (pg·h/mL)	77.2 ± 42.4 (70.0) [54.9]	169 ± 72.4 (155) [43.0]	74.7 ± 55.2 (57.9) [73.9] ^b	86.8 ± 71.2 (65.6) [82.1]

^a중앙값(최소값-최대값)

^{*}826001011; ^{**}484001001, ^{***}710002007 모든 샘플이 LLQ 미만이었다.

^b840003002, ^{*}826001020; ^{*}484001003 3개 이하의 연속적인 샘플들이 LLQ를 초과하였으므로, PK 분석에 대해 평가할 수 없었다.

^bN=8, 환자 710002005, 710002007에 대해 계산할 수 없었기에, 요약 통계에는 포함시키지 않았다.

소스 = PKS 연구: PKD11475;; P-D-A-EV-OD 버전 1, P-D-A-EV-OD-E02, 버전 3

실시예 3

메트포르민 및/또는 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 소아 환자에서 렉시세나티드의 안전성, 약동학 및 약력학에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 증가 연구

[1041] 임상시험 요약

제목	메트포르민 및/또는 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 소아 환자에서 릭시세나티드의 안전성, 약동학 및 약력학에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 증가 연구
임상시험자/시험 장소	다국적, 다기관
연구 목적	1차 목적: <ul style="list-style-type: none"> 제2형 당뇨병 소아 환자에서 위약과 비교하여 14일의 반복된 릭시세나티드 용량 5 µg, 10 µg 및 20 µg의 안전성 증명 2차 목적: <ul style="list-style-type: none"> 제2형 당뇨병 소아 환자에서 5 µg, 10 µg 및 20 µg의 반복된 용량 후 릭시세나티드의 혈장 농도 및 혈장에서 20 µg의 반복된 릭시세나티드 용량의 약동학 파라미터 평가 위약과 비교한, 반복된 용량의 릭시세나티드 5 µg, 10 µg 및 20 µg 후 표준화된 식사 시험 중의 식후 혈장 포도당 농도의 기저선까지의 변화 평가
연구 설계	제1상, 다기관, 무작위화(3:1), 이중 맹검, 위약 대조, 용량 증가 연구 본 연구는 <ul style="list-style-type: none"> 최대 3주의 스크리닝 기간 2개 병행군(위약군/릭시세나티드군) 및 릭시세나티드 용량 증가(5 µg, 10 µg 및 20 µg) 또는 대응되는 위약에 대한 2주간의 증량식 순차적 단계를 수반하는 6주의 무작위화 이중 맹검 치료 기간 3일의, 치료 후 후속기간을 포함한다.
연구 집단 주요 선택 기준:	<ul style="list-style-type: none"> 무작위화 전 8주 동안 안정적인 요법 및/또는 무작위화 전 12주 동안 안정적인 기저 인슐린 단독 또는 조합의 메트포르민 용량 ≥ 1000 mg/일 (또는 임상시험자의 판단에 따른 최대 내약 용량)으로 불충분하게 조절되는 문서화된 제2형 당뇨병을 앓는 남성 및 여성 환자 ≥ 10세 및 < 18세 (적어도 4명의 환자는 16세 미만임) HbA1c $> 6.5\%$ 및 $\leq 11\%$ 연령 및 성별에 대해 체질량지수(BMI) > 85 백분위수 및 BMI ≤ 50 kg/m²: 스크리닝 시 공복 C-펩티드 > 0.6 ng/mL 항-인슐린중 관련 단백질(IA2) 및 항-글루탐산 탈카르복실화 효소(GAD) 자가항체에 대한 음성 검사:

[1042]

예상 총 환자 수: 예상 장소 수	총 24명의 완료 환자 추후 결정
연구 치료 임상시험 의약품 제형: 투여 경로: 투약 계획:	<ul style="list-style-type: none"> • 14일 동안 릭시세나티드 5 μg 또는 대응하는 위약을 이용한 이중 맹검 치료 기간의 첫 번째 부분 동안: 시험 약물: 릭시세나티드 5 μg 릭시세나티드는 300 μg의 활성 성분(즉, 100 $\mu\text{g/mL}$), 글리세롤, 아세트산 나트륨 삼수화물, 메티오닌, 메타크레졸, HCL/NaOH, 주사용수를 함유하는 3-mL 부피 내에 피하(s.c.) 주사용 3 mL의 멸균 수용액을 함유하는 1회용 사전 충전된 펜, 즉, 자가 주사기 장치(택티펜)로 제공될 것이다. 대조 약물: 릭시세나티드에 대응하는 위약 릭시세나티드에 대응하는 위약은 멸균 3-mL 수용액으로 제공될 것이다. 릭시세나티드 및 대응하는 위약 둘 다는 펜 자가 주사기 장치로 1일 1회 주사되며, 주사되는 부피는 50 μL일 것이다. 투여 경로: s.c. • 14일 동안 릭시세나티드 10 μg 또는 대응하는 위약을 이용한 이중 맹검 치료 기간의 두 번째 부분 동안: 시험 약물: 릭시세나티드 10 μg 릭시세나티드는 150 μg의 활성 성분(즉, 50 $\mu\text{g/mL}$), 글리세롤, 아세트산 나트륨 삼수화물, 메티오닌, 메타크레졸, CL/NaOH, 주사용수가 있는 s.c. 주사용 멸균 수용액 3 mL을 함유하는 녹색 1회용 사전 충전된 펜, 즉, 자가 주사기 장치(델타 14)로 제공된다. 릭시세나티드 펜 주사기는 200 μL의 14 고정 용량을 분배한다. 대조 약물: 릭시세나티드에 대응하는 위약 릭시세나티드에 대응하는 위약은 멸균 3-mL 수용액으로 제공될 것이다. 릭시세나티드 및 대응하는 위약 둘 다는 펜 자가 주사기 장치(녹색의 델타 14)로 1일 1회 주사되며, 주사되는 부피는 200 μL일 것이다. 투여 경로: s.c. • 14일 동안 릭시세나티드 20 μg 또는 대응하는 위약을 이용한 이중 맹검 치료 기간의 세 번째 부분 동안: 시험 약물: 릭시세나티드 20 μg 릭시세나티드는 300 μg의 활성 성분(즉, 100 $\mu\text{g/mL}$), 글리세롤, 아세트산 나트륨 삼수화물, 메티오닌, 메타크레졸, HCL/NaOH, 주사용수가 있는 s.c. 주사용 멸균 수용액 3 mL을 함유하는 보라색의 1회용 자가 주사기 장치(델타 14)로 제공된다. 릭시세나티드 펜 주사기는 200 μL의 14 고정 용량을 분배한다. 대조 약물: 릭시세나티드에 대응하는 위약 릭시세나티드에 대응하는 위약은 멸균 3-mL 수용액으로 제공될 것이다.

[1043]

	<p>릭시세나티드 및 대응하는 위약 둘 다는 펜 자가 주사기 장치(보라색의 델타 14)로 1일 1회 주사되며, 주사되는 부피는 200 μL 일 것이다.</p> <p>투여 경로: s.c.</p> <p>각 용량 증가 단계를 시작하기 전에, 환자 및/또는 그의 부모는 현장 직원/간호사에 의해 새로운 용량의 리크시세나티드 또는 위약의 1일 피하 주사를 시작하기 전에 적절하게 각 유형의 주사기 펜을 사용하도록 훈련받게 될 것이다. 나아가, 필요한 경우, 환자의 성숙도에 따라, 우수한 순응도를 보장하기 위하여 최초 3회 주사(또는 필요한 경우 그 이상) 동안, 가정 간호 서비스가 제안될 수 있다. 가정에서는, 아침식사 전 1시간 이내에 1일 1회 주사가 수행되어야 한다. 현장 방문 시, 주사는 표준화된 아침식사를 시작하기 전 대략 30분에 1일 1회 수행되어야 한다.</p> <p>배경 항당뇨 치료법은 보통 이루어지는 것과 대략 동일한 시계 시간에 매일 투여될 것이다. 기저 인슐린 용량의 조정은 임상시험자 또는 의학적 지명자의 감독에 따라 필요할 수 있다.</p>
<p>비 임상시험용 의약품 (적용 가능한 경우) 제형: 투여 경로: 투약 계획</p>	<p>해당 없음</p>
<p>1차 종점 및 주요 2차 종점</p>	<p>1차 종점: 안전성: 유해 사건(AE)/치료 유발성 유해 사건(TEAE), 바이탈 사인, 12 유도 ECG 파라미터, 체온 및 신체검사를 포함하는 임상 실험실(혈액학, 생화학, 리파제 및 아밀라제, 소변검사) 평가.</p> <p>2차 종점 약동학:</p> <ul style="list-style-type: none"> 42일에 20 μg으로 14일의 반복된 투여 후 PK 파라미터(C_{max}, T_{max}, $AUC_{0-4.5}$) 14일, 28일 및 42일에 5 μg, 10 μg 및 20 μg으로의 14일의 반복된 투여 후, IMP 주사 후 0, 0.5, 1.5 및 2.5 시간, 즉, IMP 전 T0, T0.5, T1.5 및 T2.5의 리크시세나티드 혈장 농도 <p>약력학:</p> <ul style="list-style-type: none"> 42일에 20 μg으로 14일의 반복된 투여 후 혈장 포도당 $AUC_{0-4.5}$의 기저선까지의 변화 14일, 28일 및 42일에 5 μg, 10 μg 및 20 μg으로의 14일의 반복된 투여 후, 식사 시험 1H 후 및 식사 시험 2H 후의 식후 혈장 포도당 변동폭, 즉 차이 T1.5-T0 및 T2.5-T0의 기저선까지의 변화 <p>항-릭시세나티드 항체: 방문 2(-1일)에서의 최초 투여 전, 그리고 5 μg, 10 μg 및 20 μg으로의 14일의 반복된 투여 후 평가</p> <p>기타 종점 기저선에서의 체중, HbA1c 및 20 μg으로의 14일의 반복된 투여 후의 체중, HbA1c</p>

[1044]

평가 스케줄	<p>스크리닝 기간: -3주부터 -1주까지</p> <p>방문 2(-1일): IMP 펜 주사기, 혈당 측정기 사용, 일지 기록 사용, 저혈당 인식 및 관리 교육에 대한 환자 및/또는 부모의 대면 훈련; 존재할 경우, 적절한 용량 투여를 담당하는, 주어진 조건별 가정 간호 서비스를 위한 IMP 피하 주사 훈련(현장 방문 시를 제외한 외래 환자 절차)</p> <p>표준 아침식사 섭취 0.5시간 전(즉, T0)에 혈액 샘플링과 함께 기저선 약력학 평가. 그런 다음, 혈액 샘플링은 아침식사 후 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3.5시간 및 4.5시간에 수행될 것이다(즉, T1, T1.5, T2, T2.5, T3.5 및 T4.5).</p> <p>14일마다 용량 증가(5 μg, 10 μg 및 20 μg 또는 대응하는 위약)와 함께 무작위화, 이중 맹검 위약 대조 치료 기간</p> <p>2주마다 현장 방문: 안전성, 약력학 및 약동학 평가를 위해 방문 3(14일), 방문 4(28일) 및 방문 5(42일)</p> <p>이들 현장 방문은 환자들이 IMP 주사 전(표준 아침식사 시작 대략 30분 전, 즉 T0)에 혈액 샘플링을 위해 공복 조건에 있을 것을 요한다. 그런 다음, 혈액 샘플링은 다음의 시점에 수행될 것이다:</p> <ul style="list-style-type: none"> 방문 3(14일) 및 방문 4(28일)의 0(IMP 주사 직전), IMP 주사 후 0.5(PK만), 1.5 및 2.5시간(즉, T0, T0.5, T1.5 및 T2.5) 방문 5(42일)의 0, 0.5(PK만), 1, 1.5, 2, 2.5, 3.5 및 4.5분(즉, T0, T0.5, T1, T1.5, T2, T2.5, T3.5 및 T4.5) <p>안전성: 신체검사, 체온 및 바이탈 사인, 12 유도 ECG 및 실험실 평가에 대한 연구 흐름도 참조. 연구 전반에 걸쳐: 유해 사건 기록</p>
통계적 고려사항	<p>모든 분석은 예비적인 방식으로 해석될 것이고, 확인적 분석은 이루어지지 않을 것이다.</p> <p>안전성:</p> <p>(투여된 치료제의 양과는 무관하게) 적어도 하나의 용량의 IMP를 받은 모든 무작위화된 환자들이 안전성 집단에 포함될 것이다.</p> <p>개별적인 값(임상적으로 유의미한 비정상) 및 기술통계학(적절한 경우 요약 표와 도표)을 기초로 하여 안전성 집단에 대해 안전성 분석이 수행될 것이다. 개별적인 값은 잠재적, 임상적으로 유의미한 비정상(PCS A)에 대해 표시될 것이고, TEAE는 표로 작성될 것이다(총 수와 백분율). 기술통계학은 선택된 관심 대상 파라미터에 대한 용량 수준/치료별로 생성될 것이다.</p> <p>바이탈 사인, 실험실 파라미터 및 ECG 파라미터 및 (적절한 경우) 기준선과 비교한 변화는 기술통계학을 이용하여 용량 수준/치료에 의해 분석될 것이다.</p> <p>항체 상태 음성/양성과 함께 환자의 수 및 백분율이 용량 수준에 의해 요약될 것이다.</p>

	<p>약동학(PK):</p> <p>기술통계학을 이용하여 각 용량 수준에 대한 항체 상태별로 혈장 AVE 0010 농도가 요약될 것이다. PK 파라미터(C_{max}, t_{max}, $AUC_{0-4.5}$)는 기술통계학을 이용하여 20 μg 용량 수준에 대한 항체 상태에 의해 요약될 것이다.</p> <p>약력학(PD):</p> <p>미가공 데이터 및 기저선으로부터의 변화에 대해 기술통계학 및 그래프가 제공될 것이다. 분석은 용량 수준/치료별로 이루어질 것이다.</p> <p>PK와 PD 사이의 관계는 20 μg 용량 수준에서 그래프로 탐구될 것이다.</p> <p>PK 모형화 및 PK/PD 분석으로부터의 결과는 별도로 보고될 것이다.</p> <p>기타 분석:</p> <p>HbA1c 및 체중에 대한 미가공 데이터 및 기저선으로부터의 절대적인 변화에 대해 기술통계학 및 그래프가 제공될 것이다.</p>
연구 지속 기간 (환자당)	<p>한 명의 환자에 대한 연구 각 부분의 지속 기간:</p> <ul style="list-style-type: none"> 스크리닝: -21일부터 -1일까지(-1일부터 1일까지 일박 병원 체류 또는 2회의 단일 방문) 치료 기간: 2주마다 용량 증가 전 현장 방문과 함께 6주간(1일부터 42일까지) 후속 조치 및 연구 종료: 45일 총 연구 지속 기간: 최대 10주

1. 흐름도

1.1. 도표로 나타낸 연구 설계

[1049] 도표로 나타낸 실시예 3의 연구 설계를 도 17에 나타냈다.

1.2 연구 흐름도

단계	스크리닝		치료 기간						연구 종료 (BOS)
	W-3 내지 W-2 D-21 내지 D-7	W-1 D-1	W2 D14	W3 D15	W4 D28	W5 D29	W6 D42	W7 D45	
주 일									
방문 창 (일)									
방문	1	2	3	4	5	6	7		
사전 동의서	X								
일박 병원 체류 또는 2회의 단일 방문 *									
퇴원									
임상 현장 방문 ²	X								
병력/수술 이력	X								
이전/동시 투약		X							
신장	X								
태너 단계	X								
자가항체 검사 ^c	X								
C-펩티드	X								
소변 약물 스크린, 알코올 검사 ^d	X								
포함/제외 기준	X								
IRI 진화 ^e	X								
포함/무작위화 ^f	X								
공복 조건에서 표준화된 식사 섭취 ^g	X								
연구 치료제 투여									
펜 주사기 키트/사용에 대한 설명 ^h									
IMP 분배 ⁱ									
IMP 투여 ^j									
기타 항당뇨병 화합물 ^k	X								
분배된 기타 자료									
혈당 측정기 및 일지 설명서									
혈당 측정기									
일지 ^l									

[1050]

단계		스크리닝			치료 기간							연구 종료(EOS)	
주	일	W-3 내지 W-2	W-1	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7			
방문 창(일)		D-21 내지 D-7	D-1	D1	D14	D15	D28	D29	D42	D45			
			-2		+3		+3		+3				
		1	2	3	4		5		6	7			
안전성													
	신체검사	Y	Y		Y ^{ab}		Y ^{ab}		Y ^{ab}	Y			
	체중	Y	Y		Y ^{ab}		Y ^{ab}		Y ^{ab}	Y			
	체온	Y	Y							Y			
	혈압 ^a	Y	Y		Y ^{ab}		Y ^{ab}		Y ^{ab}	Y			
	심박수 ^a	Y	Y							Y			
	12 유도 ECG ^o	Y	Y							Y			
	혈청학 검사 ^p	Y											
	혈액학, 생화학, 소변검사 ^q	Y								Y			
	β-HCG 혈액 검사(적용 가능한 경우) ^r	Y								Y			
	소변 임신 검사(적용 가능한 경우) ^s		Y ^{ab}		Y ^{ab}		Y ^{ab}		Y ^{ab}	Y			
	체장 효소 검사 ^t		Y		Y		Y		Y				
	항-리시제나티드 항체		AB00		AB01 ^{ab}		AB02 ^{ab}		AB03 ^{ab}				
<----->													
유해 사건/SAE 수집													
약동학					Y		Y		Y				
리시제나티드 약동학 혈장 샘플 ^u													
약력학													
혈장 포도당 ^v			Y		Y		Y		Y				
HbA1c		Y								Y			

[1051]

단계		스크리닝			치료 기간							연구 종료(EOS)
주		W-3 내지 W-2	W-1	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7		
일		D-21 내지 D-7	D-1	D1	D14	D15	D28	D29	D42	D45		
방문 창 (일)			-2		+3		+3		+3	+3		
방문		1	2	3	4		5		6	7		
약동학												
력시제나티드 약동학 혈장 샘플 "					X		X		X			
약력학												
혈장 포도당 "			X				X		X			
HbA1c		X								X		

a 환자/부모의 동의서 및 임상시험 장소의 기능성에 따라 -1일부터 1일까지 일박 평원 제류 또는 단일 방문 2회
b 예정된 단일 방문만
c 무작위화 전에 자가항체(항-IL2 및 항-GAD) 검사 결과를 얻기 위하여 늦어도 -15일에는(추후 확정) 이루어져야 함
d 소변 약물 스크린 : 암페타민/메타암페타민, 바비류데이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편제
e 각 방문 시 IR(대화형 응답 장비)에 전화: V1: 스크리닝 시 환자의 번호 배정; V2, V3, V4: 본 방문 다음날(즉, 각각 1일, 15일, 29일)로부터 2주 동안 사용되는 환자의 치료 키트 번호 배정; V6: 치료 종료를 위해, 및 EOS 시, 또는 스크리닝 실패 또는 치료 기간 중 만일 존재할 경우 종료 하차의 경우
f IR을 이용한 무작위화
g 의료진이 제공하고 감독한 액체 표본 식사 시험의 섭취
h 각 치료 기간을 시작하기 전에 환자/부모 및 간호사에게 데모 키트를 보여줌
i 본 방문 다음날 시작하는 2주간의 치료 기간을 위한 펜 주사기를 활용하는 새로운 키트가 분배됨
j 아침식사 전 대략 30분에 IMP 피하 주사(방문 V3, V4 시 주사 시간 및 아침식사 섭취를 eCRF에 정확하게 기록함)
k (마지막 혈액 샘플링 후) 점심식사 시간에 V3, V4 및 V5를 제외하고 정상식처럼 메트로프딘 투여; 1일부터 7까지 인슐린은 항상 IMP 주사와 동일한 시간에 또는 저녁에 환자/간호사가 평상시에 하듯 대략 동일한 시계 시간에 매일 1회 투여한다; 필요한 경우 가져 인슐린 용량 조정
l 연구 안쪽 투여 전 또는 V2 시, 아침식사 전
m 바로 누워 안정을 취하는 자세로 10분 후에 측정된 바이탈 사인(심박수와 혈압)
n 18세 미만 자제로 적어도 12 후에 EOS가 기록될 것이다. 다음 판독이 수행될 것이다.
o 혈당: 적혈구 수, 적혈구 용적
p ALT, 알칼리 포스파타제, 감마글루타미크 전단효소(GGT), 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈, 요소, 크레아티닌, 포도당, 알부민, 총 단백질을, 트리글리세라이드, 크레아티닌, 포스파타제(CPK), 아밀라제, 리파제) 및 스크리닝 시에서만 실시되는 혈청 베타-HCG만.
r 생식능이 있는 여성(태아 검사
s 모든 여성에서 소변 임신
t 리파제 및 아밀라제 검사
u 약동학 프로파일: 중앙 실험실에서 분석
v 약력학 프로파일: 중앙 실험실에서 분석

[1052]

1.3 기간 흐름도
1.3.1 -1일부터 1일까지 일반 병원 채류

단계 주 일	스크리닝 종료													치료 기간 시작			
	W-1													W1			
	D-1													D1			
V2																	
방문	0 H T0	0.5 H T0.5	1 H T1	1.5 H T1.5	2 H T2	2.5 H T2.5	3 H T3.5	4.5 H T4.5	5 H	0 H T0	0.5 H T0.5	1 H T1					
시간(시간/분)																	
시계 표시 시작 ^a	8:00 am	8:30 am	9:00 am	9:30 am	10:00am	10:30am	11:30am	12:30am		8:00am	8:30am	9:00am					
임상 장소에서 일반 병원 채취 또는 2회 단일 방문 ^b	→																
퇴원 ^c	→																
병력/수술 이력 ^d	Y																Y
이전/동시 투약																	
소변 약물 스크린, 알코올 검사 ^e	Y																
포함/제외 기준	Y																
IRT 전화/포함/무작위화 ^f	Y																
공복 조건에서 표준화된 식사 시험 ^g		Y															
연구 치료제 투여																	
펜 주사기 키트/사용에 대한 설명 ^h					Y												Y
IMP 배정 ⁱ																	Y
IMP 투여 ^j																	Y
기타 항당뇨병 화합물 ^k	Y ^{ka}																
설명서와 함께 문배된 기타 자료																	Y ^{ka}
혈당 측정기 및 입지 설명서															Y		
혈당 측정기	Y																
입지	Y																
안전성																	
신체검사	Y																
체중	Y																
체온	Y																
혈압/심박수 ^l	Y																Y
소변 입지 검사(적용 가능한 경우) ^m	Y																

단계	스크리닝 종료	치료 기간 시작											
주입일		W-1		D-1									
방문		V2											
시간(시각/분)		0 H T0	0.5 H T0.5	1 H T1	1.5 H T1.5	2 H T2	2.5 H T2.5	3 H T3.5	4.5 H T4.5	5 H T5	0 H T0	0.5 H T0.5	1 H T1
시계 표시 시작 #		8:00 am	8:30 am	9:00 am	9:30 am	10:00am	10:30am	11:30am	12:30am		8:00am	8:30am	9:00am
최장 호소 검사 #		X											
항-리시제나티드 항체		AE00											
유해 사건 수집		<-->											
악력학		X		X	X	X	X	X	X	X			
혈장 포도당*													
a	시계 표시 시간은 투약 타이밍, 절차 및 평가에 관한 명확한 이해를 제공하기 위해 사용되는 대략적인 시간이다. 첫 번째 시험 및 검사는 07:30부터 9:00 사이에 시작될 수 있고, 다음 시험들은 프로토콜당 시간 간격과 관련하여 조정될 것이다.												
b	환자/부모의 편의상 및 임상시험 장소의 가능성에 따라 -1일부터 1일까지 일박 병원 체류 또는 단일 방문 2회												
c	1일에 아침식사하고 적어도 1시간 이후 및 연구 자료와 설명서 제공 후 퇴원												
d	마지막 방문으로부터 업데이트												
e	소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비투레이드, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편제												
f	IRRT를 이용한 무작위화 및 환자의 치료 키트 번호 배정(1일부터 2주 동안 사용될 키트). 또는 스크리닝 실패가 존재할 경우, 이에 대해 IRRT에 전하.												
g	의료진이 제공하고 감독한 액체 표준 식사 시험의 설치												
h	환자/부모 및 간호사에게 투여 조건(자리를 번갈아가며 길게 피하 주사, 아침식사하기 대략 30분 전)과 함께 데모 키트를 보여줌												
i	1일에 시작하는 2주간의 치료 기간을 위한 펜 주사기를 활용하는 IMP 치료 상자가 분배됨(키트 번호는 IRRT에 의해 전달되었음)												
j	아침식사하기 대략 30분 전에 IMP 피하 주사(주사 시간과 아침식사 설치는 eCRF에 정확히 보고됨)												
k	1일에 메토프로틴은 마지막 혈액 샘플링 후에 투여되었고, 기저 인슐린은 항상 연구 전반에 걸쳐 IMP 주사와 같은 시간에 또는 저녁에 환자/부모/간호사가 평상시에 하듯 대략 동일한 시계 시간에 매일 1회 투여된다; 1일에: 필요한 경우 (임상시험자 또는 지명자에 의한) 기저 인슐린 용량의 조정.												
l	1 바로 누워 안정을 취하는 자세로 10분 후에 측정된 바이탈 사인(심박수와 혈압)												
m	여성에서, 소변 임신 검사												
n	아밀라제 및 리파제 검사												
o	악력학 프로파일(7회의 혈액 샘플링): 중앙 실험실에서 분석												

[1055]

1.3.2 14일과 28일의 단일 방문

단계	치료 기간							
주	W2/W4							
일	D14/D28							
방문	+3일							
방문	V3/V4							
시간(시간/분)	0H	0H30	1H	1H30	2H	2H30	3H	
시간(시간)	T0	T0.5	T1	T1.5	T2	T2.5		
시계 표시 시각 ^a	8:00 am	8:30 am	9:00 am	9:30 am	10:00 am	10:30 am	11:00 am	
임상 장소 단일 방문 ^b	<----->							
퇴원 ^c							Y	
이전/동시 투약	<----->							
IRT 전화 ^d							Y	
공복 조건에서 표준화된 식사 시험 ^e		Y						
연구 치료제 투여								
IMP 준수/목록	Y							
IMP 투여 ^f	Y							
IMP 배정 ^g							Y	
기타 항당뇨 화합물 ^h							Y ^A	
기타 확인한 자료							Y	
혈당 측정기							Y	
일지 ⁱ	Y ^j						Y	
안전성								
신체검사	Y ^j							
체중	Y ^j							
혈압 ^k	Y ^j		Y				Y	
소변 임신 검사(적용 가능한 경우) ^l	Y ^j							
체장 호소 검사 ^m	Y ^j							
항-릭시제나티드 항체	Y ^j							
유해 사건 수집	<----->							

단계	치료 기간									
주	W2/W4									
일	D14/D28									
방문 장	+3일									
방문	V3/V4									
시간(시간/분)	0H T0	0H30 T0.5	1H T1	1H30 T1.5	2H T2	2H30 T2.5	3H			
시간(시간)	8:00 am	8:30 am	9:00 am	9:30 am	10:00 am	10:30 am	11:00 am			
시계 표시 시각 ^a										
약동학										
약시제나트드 약동학 혈장 샘플 ^a	P00	P01						P02		P03
약력학										
혈장 포도당 ^o	X							X		X

- a 시계 표시 시간은 투약 타이밍, 절차 및 평가에 관한 명확한 이해를 제공하기 위해 사용되는 대략적인 시간이다. 첫 번째 시험 및 검사는 07:30부터 9:00 사이에 시작될 수 있고, 다음 시점들은 프로토콜당 시간 간격과 관련하여 조정될 것이다.
- b 아침 내내 병원에 체류
- c 마지막 샘플 후 대략 30분 및 연구 자료와 설명서 제공 후 퇴원
- d 이루어진 방문(또는 존재할 경우, 중도 하차)에 대해 IMP에 전화 및 각 방문 시 약물 목록의 추적; V3 및 V4 시: IMP를 이용하여 환자의 치료 키트 번호 배정(본 방문 다음날부터 2주 동안 사용되는 키트).
- e 의료가 제공하고 감독한 액체 표준 식사 시험의 섭취
- f 아침식사하기 대략 30분 전에 IMP 피하 주사(주사 시간과 아침식사 섭취는 eCRF에 정확하게 보고됨)
- g V3 및 V4 시: 본 방문 다음날 시작하는 2주간의 치료 기간을 위한 펜 주사기를 함유하는 새로운 IMP 치료 상자가 분배됨.
- h V3 및 V4 시: 메트포르민은 마지막 혈액 샘플링 후 투여되었고, 기저 인슐린은 항상 연구 전반에 걸쳐 IMP 주사와 같은 시간에 또는 저녁에 환자/부모/간호사가 평상시에 하듯 대략 동일한 시계 시간에 매일 1회 투여된다; 필요한 경우 (임상시험자 또는 지명자에 의한) 기저 인슐린 용량의 조정.
- i 일지는 IMP 투여 전에 확인되고, 환자/부모에게 다시 돌려준다.
- j 연구 약을 투여 전
- k 바로 누워 안정을 취하는 자세로 10분 후에 측정된 바이탈 사인(심박수와 혈압)
- l 여성에서, 방문 시 소변 임신 검사
- m 아밀라제, 리파제 검사
- n 약동학 프로파일(4회의 혈액 샘플링): 중앙 실험실에서 분석
- o 약력학 프로파일(3회의 혈액 샘플링): 중앙 실험실에서 분석

[1057]

1.3.3 42일의 단일 방문

단계	치료 기간											
주	W6											
일	D42											
방문 창	43일											
방문	V5											
시간(시간/분) ^a	0H T0	0H30 T0.5	1H T1	1H30 T1.5	2H T2	2H30 T2.5	3H30 T3.5	4H30 T4.5	5H			
시계 표시 시간	8:00 am	8:30 am	9:00 am	9:30 am	10:00 am	10:30 am	11:30 am	12:30 am	13:00			
임상 장소 단일 방문 ^b	<----->											
퇴원 ^c											Y	
이전/동시 투약	<----->											
IRT 전화 ^d											Y	
공복 조건에서 표준화된 식사 시험 ^e		Y										
연구 치료제 투여												
IMP 준수/목록	Y											
IMP 투여 ^f	Y										Y ^g	
기타 항암요 화합물 ^g												
기타 확인한 자료												
혈당 측정기												
일지 ^h	Y ¹											
안전성												
신체검사	Y ¹											
체중	Y ¹											
혈압 ⁱ	Y ¹		Y								Y	
소변 임신 검사(적용 가능한 경우) ^k	Y ¹											
체장 호소 검사 ^l	Y ¹											
항-릭시세나티드 항체	Y ¹											
유해 사건 수집	<----->											

단계	치료 기간										
주	W6										
일	D42										
방문 창	+3일										
방문	W5										
시간(시간/분) ^a	0H T0	0H30 T0.5	1H T1	1H30 T1.5	2H T2	2H30 T2.5	3H30 T3.5	4H30 T4.5	5H		
시계 표시 시간	8:00 am	8:30 am	9:00 am	9:30 am	10:00 am	10:30 am	11:30 am	12:30 am	13:00		
약동학											
릭시세나티드 약동학 혈장 샘플 ^b	P00	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07			
약력학											
혈장 포도당 ^c	X		X	X	X	X	X	X			
HbA1c	X										

a 시계 표시 시간은 투약 타이밍, 절차 및 평가에 관한 명확한 이해를 제공하기 위해 사용되는 대략적인 시간이다. 첫 번째 시험 및 검사는 07:30부터 9:00 사이에 시작될 수 있고, 다음 시점들은 프로토콜당 시간 간격과 관련하여 조정될 것이다.

b 아침 내내 5H00 투약 후까지 병원 체류

c 마지막 샘플 이후 대략 30분 후에 퇴원

d 치료 종료(또는 존재할 경우, 중도 하차)에 대해 IRT에 연락

e 의료가 제공되고 감독한 액체 표준 식사 시험의 섭취

f 아침식사하기 대략 30분 전에 IMP 피하 주사(주사 시간과 아침식사 섭취는 eCRF에 정확하게 보고됨)

g 메트포르민은 마지막 혈액 샘플링 후에 투여되었고, 기저 인슐린은 항상 연구 전반에 걸쳐 IMP 주사와 같은 시간에 또는 저녁에 환자/부모/간호사가 예상시에 하트 대략 동일한 시계 시간에 매일 1회 투여된다; 필요한 경우 (임상시험자 또는 지명자에 의한) 기저 인슐린 용량의 조정.

h 일지는 IMP 투여 전에 확인

i 연구 약물 투여 전

j 바로 누워 안정을 취하는 자세로 10분 후에 측정된 바이탈 사인(심박수와 혈압)

k 여성에서, 방문 시 소변 임신 검사

l 아밀라제, 리파제 검사

m 약동학 프로파일(8회의 혈장 샘플링); 중앙 실험실에서 분석

n 약력학 프로파일(7회의 혈액 샘플링); 중앙 실험실에서 분석

2. 서론 및 이론적 근거

2.1 서론

릭시세나티드는 강력하고 선택적인 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 수용체 효현제이다. GLP-1 수용체는 베타 세포로부터의 포도당 의존성 인슐린 분비를 강화하고 췌장의 알파 세포로부터의 글루카곤 분비를 억제하는 내인성 인크레틴 호르몬인 천연 GLP-1의 표적이다. 내인성 GLP-1과 유사하게, 릭시세나티드의 작용은 췌장의 알파 및 베타 세포 상의 GLP-1 수용체를 포함한 GLP-1 수용체와의 특이적인 상호 작용을 통해 매개된다. 식사 후, 릭시세나티드는 다음의 개별적인 생리적 반응을 활성화한다:

- * 포도당 의존적인 방식으로 β -세포에 의한 인슐린 분비를 향상시킨다
- * α -세포에 의한 글루카곤 분비를 억제한다
- * 위 배출을 지연시킨다.

- [1065] 릭시세나티드는 혈중 포도당이 증가될 때에만 인슐린 분비를 자극하고, 저혈당의 위험을 제한하는 정상 혈당에 서는 그렇지 않다. 동시에, 글루카곤 분비는 억제된다. 저혈당의 경우, 글루카곤 분비의 구제 메커니즘이 보존 된다. 또한, 릭시세나티드는 위 배출을 늦추어, 식사에서 유래된 포도당이 혈액 순환에 나타나는 속도를 감소시 킨다. 위 배출에 미치는 영향은 체중 감소의 원인이 될 수 있다.
- [1066] 나아가, 릭시세나티드는 동물에서 인슐린 생합성 증진 및 베타 세포 증식의 촉진을 포함하는, 인슐린 친화 (insulinotropic) 활성 경향을 보여주었고, 베타 세포 기능을 보존하고 분리된 인간 췌장 섬세포에서 세포 사망 (세포자멸사)을 방지하는 것으로 밝혀졌다.
- [1067] 요약하자면, 릭시세나티드는 강력한 GLP-1 효현제 활성을 나타내는 엑센딘 유사체이다. 성인 T2DM 환자에서 혈 중 포도당을 낮추는 릭시세나티드의 주요 치료 가능성은 임상적 연구에서 확립된 바 있다.
- [1068] 릭시세나티드(릭수미아(Lyxumia[®]))는 유럽 연합, 일본, 멕시코 및 세계 다른 지역에서 T2DM 환자의 치료를 위해 2013년부터 승인되어, 경구 포도당 강하 의약품 및/또는 기저 인슐린이 식이요법 및 운동요법을 동반하여도 적 절한 혈당 조절을 제공하지 않을 때 이것들과 조합하여 혈당 조절을 달성하였다. 표시 내용은 릭시세나티드가 승인된 국가마다 약간씩 다를 수 있다.
- [1069] 제품 특성 요약서에 따르면, 10 μ g 용량은 위장관의 내약성을 향상시키고자한 시작 용량이다. 10 μ g QD로 2주 후, 15일부터 용량을 20 μ g QD까지 증가시켜야 한다. 20 μ g 용량 QD는 고정 유지 용량이다.
- [1070] 여태껏 미국에서 현재 승인된 GLP-1 수용체 효현제의 안전성 및 효능은 18세 미만의 환자용으로는 확립된 바 없 다. 따라서, 이러한 작용제를 투여하는 소아 및 성인 T2DM 환자 사이에서 예상되는 치료상의 유사점 또는 차이 점에 대한 논의의 근거에 대해서는 임상적 증거가 거의 없다.
- [1071] 12세 내지 16세의 제2형 당뇨병 환자 13명에서 엑세나티드로 수행한 단일 용량의 약동학 연구에서, 엑세나티드 의 투여(5 μ g, 성인에서 초기 용량)는 성인에서 관찰된 것들과 비교하여 약간 더 낮은 평균 AUC(16% 낮음) 및 Cmax(25% 낮음)를 가져왔다(12). 릭시세나티드와 엑세나티드의 구조적 유사성을 기초로, 이들 결과는 릭시세나 티드로 제안한 임상 연구를 설계할 때 고려될 수 있다.
- [1072] 제2형 당뇨병 소아 및 청소년(10세부터 17세까지) 및 (대조군으로) 제2형 당뇨병 성인에서의 이전의 PK/PD 연구 (실시에 2)는 무작위화, 이중 맹검 교차혼합 설계에 따라 릭시세나티드 5 μ g, 10 μ g와 위약을 단일 피하 투여 한 후에 PK, 안전성/내약성 및 PD 파라미터를 평가하는 다기관 연구였다. 모든 포함된 환자들은 이전에는 메트 포르민으로 치료되었다. 12명의 소아 환자에서, 위약과 비교하여 단일 용량의 릭시세나티드 5 및 10 μ g에서 표 준화된 액체 아침식사 후 혈장 포도당(혈장 포도당 AUC_{0:30h-4:40h})의 유의미하지 않은 감소가 관찰되었다. 이와 대 조적으로, 이들 단일 용량의 릭시세나티드는 T2DM을 앓는 12명의 성인 환자들에서 위약과 비교하여 혈장 포도당 을 유의미하게 감소시켰다. 릭시세나티드 노출은 평가 가능한 소아 환자의 두 용량군에서 유사하였으나, 성인 환자에서는, 릭시세나티드 노출이 용량에 비례하여 증가하였다. 소아 환자에서는, 노출이 릭시세나티드 5 μ g의 경우 성인에서와 비슷하였으나, 릭시세나티드 10 μ g의 경우는 더 낮았다. 단일 용량의 릭시세나티드 5 및 10 μ g는 짧은 기간의 본 연구에서 소아 및 성인 환자 모두에서 안전하고 내약성이 좋았다.
- [1073] 결론적으로, 실시에 2는 5 μ g의 용량에서 소아 및 성인 환자에서 비슷한 PK 및 PD 프로파일을 보여주었을 뿐만 아니라, 예상하지 않았던 안전성 결과도 없음을 보여주었다. 그러나 10 μ g의 용량(성인의 시작 용량)으로 관찰 한 결과는 단정적이지 않다. 20 μ g의 용량(성인에서 유지 용량)은 본 연구에서 평가하지 않았다.
- [1074] 따라서 그 결과, 예상했던 치료적 용량으로 대규모의 제3상 연구를 수행하기 전에 5, 10 및 20 μ g의 용량으로 PK, PD 및 안전성을 더 평가하기 위하여 이러한 반복 용량 연구가 수행될 것이다.
- [1075] 릭시세나티드(AVE0010)에 대한 더욱 상세한 정보는 임상시험자의 브로슈어에 제공된다.
- [1076] **2.2 이론적 근거**
- [1077] **2.2.1 연구 근거**
- [1078] 본 연구의 목표는 소아 제2형 당뇨병 환자(10-17세)에서 릭시세나티드(5 μ g, 10 μ g 및 20 μ g) 대 위약의 반 복된 피하 QD 용량 투여의 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하는 것이다.
- [1079] 소아 및 청소년에서의 T2DM은 전 세계적으로 점점 더 중요한 공중 보건 문제가 되어 왔다. T2DM은 인슐린 분비 가 인슐린 저항성에 의해 제기된 증가된 수요를 충족시키기에는 불충분할 때 발생하여 상대적인 인슐린 결핍을

초래하고(1), 인슐린 저항성을 특징으로 하는 기타 대사 이상(이상지질혈증, 고혈압, 다낭성 난소 증후군, 지방간)과 흔히 관련이 있다(2).

[1080] 소아에서 비만 유병률이 증가함에 따라, 소아 및 청소년에서의 T2DM의 발병률은 현저하게 증가하였다. 비만은 인슐린 민감성에 영향을 미치며 소아 환자에서 T2DM을 초래하는 주요한 위험 인자이다.

[1081] 소아 및 청소년에서의 T2DM의 병태생리학은 성인에서와 비슷한 것으로 보인다. 더 어린 집단에서의 당뇨병의 증가는 이 집단에서의 비만의 증가와 관련이 있을 가능성이 높다.

[1082] 한 연구는 성인들 중에서 T2DM의 진단 시 체질량지수와 연령 사이의 역의 상관관계를 발견했으며, 언제 당뇨병이 발달할 것인지는 비만 정도가 결정한다는 것도 가능하다. 그러면 체중 감량과 관련된 혈당 강하제가 소아 집단에 효과적일 것이라고 추정하는 것은 합리적이다. 그러나 일부 인자, 예컨대, 상이한 연령군에서 관련된 동반 질병의 수, 그리고 성인과 비교한 소아/청소년의 관리 차이는 이들 두 집단 사이의 T2DM에서 치료 효과의 유사점과 차이점 추정을 어렵게 만든다.

[1083] 현재, 메트포르민과 인슐린은 소아 당뇨병 치료를 위해 대부분의 국가에서 규제 승인을 받은 유일한 약물이다. T2DM을 앓는 청소년의 대략 절반은 메트포르민을 단독으로 또는 생활양식 중재와 함께 치료받을 때 혈당 조절을 유지하지 못하기 때문에, 진단 후 종종 인슐린 요법이 곧 요구된다. 따라서 T2DM을 앓는 소아와 청소년을 위해 더 많은 치료 옵션이 필요하다.

[1084] 2.2.2 설계 근거 및 위험도 평가

[1085] 이것은 5 μ g에서 시작하여 10 μ g 및 20 μ g으로 이어지는 2주간의 단계별 릭시세나티드 용량 증가를 이용한, 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 반복 용량 연구이다.

[1086] * 연구 집단

[1087] 연구 집단은 10세에서 17세까지의 남성 및 여성 환자를 포함할 것이다.

[1088] GLP-1 수용체 효현제의 사용은 위장관 유해 반응과 관련이 있을 수 있다.

[1089] 따라서, 중증의 위마비를 포함하는, 장기적인 메스꺼움 및 구토와 관련이 있는 중증의 위장질환을 앓는 소아 환자는 본 연구에 포함되지 않을 것이다. 현재까지, 중증의 신장 손상을 앓는 성인 환자에서는 릭시세나티드 치료 경험이 얼마 없고, 중증의 신장 손상(30 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율) 또는 말기 신장질환을 앓는 환자에서는 치료 경험이 전무하다. 그 결과, 중증의 신장 손상을 앓는 소아 환자는 본 연구에 포함되지 않을 것이다.

[1090] * 용량 및 요법

[1091] 본 연구에서, 릭시세나티드 치료는 2주 동안 5 μ g QD로 시작된 다음, 2주 동안 10 μ g QD로 증가되고, 그 후 2주 동안 20 μ g QD로 증가될 것이다. 이러한 단계별 용량 증가는 릭시세나티드에서 흔히 관찰되는 위장관 유해 사건을 방지하거나 감소시킬 수 있다. 5 μ g의 용량은 성인에서의 시작 용량의 50%에 상응하며, 20 μ g QD는 성인에서 유지 용량이다. 본 연구는 메트포르민 및/또는 기저 인슐린과 병용 투여된 릭시세나티드를 평가할 것이다.

[1092] 환자들은 안정적인 용량의 메트포르민(무작위화 전 적어도 8주 동안 바뀌지 않음)과 함께 포함될 것이고, 초기 메트포르민 용량은 연구 전반에 걸쳐 바뀌지 않은 채로 유지된다. 메트포르민 아침 용량은 마지막 혈액 샘플 전에는 복용되지 않을 것이고, 점심시간 이후에 지연될 수 있다.

[1093] 릭시세나티드가 기저 인슐린의 기존 요법에 부가될 때, 아마도 20 μ g으로 투약을 시작할 때, 임상시험자의 재량에 따라, 저혈당 위험을 줄이기 위해 기저 인슐린 용량의 감소가 고려될 수 있다.

[1094] * 투여 조건

[1095] 릭시세나티드는 왼쪽과 오른쪽의 전외측 및 왼쪽과 오른쪽의 후외측 복벽, 허벅지, 또는 상완을 돌아가며 깊은 피하 주사에 의해 투여되어야 한다. 주어진 부위 내에서, 주사 부위 피부 반응을 방지하기 위해 매번 위치를 변경(회전)시켜야 한다.

[1096] 릭시세나티드는 14일, 28일 및 42일에 표준화된 아침식사의 시작 전 대략 30분에 현장에서 피하로 투여될 것이다. 다른 날에는 외래 환자에서 아침식사 1시간 전 이내에 투여될 것이다.

[1097] 2.2.3 특정 파라미터의 근거

- [1098] 저혈당 및 증상성 저혈당은 유해 사건의 보고 및 정기적인 혈당증 조절에 의해 조심스럽게 모니터링될 것이다. (부모가 모니터링하는) 혈장 포도당 자가 모니터링을 위한 적절한 장치가 참가자에게 제공될 것이다(섹션 4.2.2).
- [1099] 췌장 효소 수준의 모니터링은 본 연구에 적용될 것이다. 이것은 이러한 약효군(therapeutic class)으로 T2DM을 치료하는 동안 췌장염이 보고된 후 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체 효현제를 수반하는 임상시험에서 확립된 관행이다(3). 췌장염의 진단은 다음 세 가지 기준 중 두 가지를 만족시킬 것을 요구했다: 정상 상한의 세 배 이상의 아밀라제/리파제 수준, 특징적인 복통 및/또는 컴퓨터 단층 촬영 또는 자기 공명 영상화에서 급성 췌장염의 특징 발견.
- [1100] 항-릭시세나티드 항체 형성이 일어날 수 있다. 따라서 그것들은 -1일(기저선)에 최초 투약 전, 그리고 5 μ g, 10 μ g 및 20 μ g으로 14일간 반복 투약한 후에 측정될 것이다. 전신성 알레르기 반응뿐만 아니라 릭시세나티드 임상시험에서 관찰되었던 기타 과민 반응, 예컨대, 뱀루지 또는 발진, 두드러기, 혈관부종 및 아나필락시 반응이 일어날 수 있다. 과민 반응은 항-릭시세나티드 항체 존재 시 또는 이의 부재 시, 일어날 수 있다.
- [1101] **2.2.4 연구 위원회**
- [1102] 후원자는 연구 치료와 관련하여 맹검 방식으로 알레르기 또는 알레르기 유사 반응의 사례를 검토하기 위하여 알레르기 분야의 독립적인 전문가들로부터 의견을 구할 수 있다. 마찬가지로, 췌장염의 경우, 독립적인 위장병학 전문가가 사건을 검토할 수 있다.
- [1103] **3. 환자의 선택**
- [1104] **3.1 포함 기준**
- [1105] **인구통계학**
- [1106] I 01. ≥ 10 세 및 < 18 세의 남성 및 여성 환자(적어도 4명의 환자는 16세 미만임)
- [1107] I 02. 체질량지수(BMI) $>$ 연령별 성별 백분위수 85; BMI ≤ 50 kg/m² ; 체중 > 50 kg
- [1108] **건강 상태**
- [1109] I 03. 무작위화 전 8주 동안 안정적인 요법의 메트포르민 용량 ≥ 1000 mg/일(또는 임상시험자의 판단에 따라 최대 내약 용량) 및/또는 무작위화 전 12주 동안 안정적인 기저 인슐린 단독 또는 병용으로 불충분하게 조절되는 문서화된 제2형 당뇨병을 앓는 남성 및 여성 환자
- [1110] I 04. 스크리닝 시 HbA1c $> 6.5\%$ 및 $\leq 11\%$
- [1111] I 05. 스크리닝 시 공복 C-펩티드 > 0.6 ng/mL (0.20 nmol/L)
- [1112] I 06. 항-인슐린중 관련 단백질(IA2) 및 항-글루탐산 탈카복실화효소(GAD) 자가항체에 대한 음성 검사
- [1113] I 07. 월경 중인 여성은 (불규칙하더라도) 포함을 위해 음성 임신 검사를 받아야 하고, 연구 전반에 걸쳐 지정된 방문 시에 임신 검사를 반복하는 것에 동의해야 한다.
- [1114] **규정**
- [1115] I 08. 환자의 부모(들)/법정 대리인이 서명한 사전 동의서 제출. 또한, 미성년자 환자가 서명한 승낙서 또는 (지역 법이 정의한) 자주적이거나 성숙한 미성년자가 서명한 사전 동의서 제출.
- [1116] I 09. 적용 가능한 경우 건강 보험 제도에 의해, 및/또는 생물 의학 연구와 관련하여 시행 중인 국내법의 권고 사항에 따라 다루어짐.
- [1117] I 10. 임의의 행정 또는 법률 감독 하에 있지 않음.
- [1118] **3.2 제외 기준**
- [1119] **3.2.1 연구 방법론과 관련된 제외 기준**
- [1120] E 01. 여성의 경우, (양성 혈청 임신 검사로 정의된) 임신, 모유 수유
- [1121] E 02. 연구 지속기간에 걸쳐, 그리고 지역 규정에 따라(즉, 호르몬에 의한 피임, 콘돔 등) 적절하고 매우 효율적인 피임법 사용에 동의하지 않는, 성적으로 활발한 초경 후의 여성 환자.

- [1122] E 03. 제2형 당뇨병 이외의 당뇨병
- [1123] E 04. 3개월 이내의 당뇨병성 케톤산증과 같은 급성 대사성 대상부전의 이력
- [1124] E 05. 스크리닝 시 공복 혈장 포도당 > 250 mg/dL (>13.9 mmol/L)
- [1125] E 06. 헤모글로빈혈증 또는 용혈성 빈혈
- [1126] E 07. 임상시험자가 판단한 중증의 저혈당 또는 저혈당 비인식의 재발
- [1127] E 08. 소아의 연령별 성별 99 백분위수 초과와 치료되거나 치료되지 않은, 조절되지 않는 고혈압(부록 A 참조).
- [1128] E 09. 스크리닝 시의 신체검사, 실험실 검사, ECG 또는 바이탈 사인으로 확인된, 임상시험자 또는 임의의 하위 임상시험자가 프로토콜의 이행 또는 연구 결과의 해석을 어렵게 만들거나 이 프로토콜에 환자가 안전하게 참여할 수 없게 한다고 판단하는, 임의의 임상적으로 유의미한 비정상, 예컨대, 활동성 악성 종양 진단된 갑상선 기능 항진증 또는 조절되지 않은 갑상선 기능 저하증 또는 주요 전신 질환 등(대치요법을 받는 정상 갑상선 환자는 티록신의 투여량이 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 안정적인 경우 포함될 것이다).
- [1129] E 10. 스크리닝 시점 전 3개월 이내의 혈액 또는 혈장 제품의 수혈
- [1130] E 11. 임상시험자 또는 임의의 하위 임상시험자가 임의의 이유로 (예컨대, 예정된 방문과 같은 특정 프로토콜 요건 충족 불가능, s.c. IMP QD 자가 주사 투여 불가능 또는 s.c. IMP 주사를 위한 가정 간호 서비스의 임의의 도움 거절 등) 본 연구에 부적절하다고 간주한 환자/부모(들)
- [1131] E 12. 스크리닝 시점 전 1개월 이내의 메트포르민 및 기저 인슐린 이외의 기타 경구 또는 주사 가능한 항당뇨병 또는 저혈당제(예컨대, 알파 글루코시다제 억제제, GLP-1 수용체 효현제, DPP-IV 억제제, 단시간 작용하는 인슐린 등)의 사용
- [1132] E 13. 스크리닝 시점 전 3개월 이내에 1주일 이상 (국소 도포 또는 흡입형을 제외한) 전신성 글루코코르티코이드의 사용
- [1133] E 14. 정신과 약물을 받았거나 받고 있는 환자
- [1134] E 15. (항-비만 치료를 포함하는) 체중 감량 약물 치료를 받고 있는 환자
- [1135] E 16. 스크리닝 단계 및 치료 단계 도중 임상시험 프로토콜에 의해 허용되지 않은 약물을 이용한 치료를 필요로 할 가능성
- [1136] E 17. 스크리닝 전 3개월 이내의 임의의 임상시험 약물의 사용
- [1137] **3.2.2 릭시세나티드에 대한 현재 지식과 관련된 제외 기준**
- [1138] E 18. 스크리닝 시점 전 6개월 이내의, 의학적 치료를 요하는 위 마비 및 위식도 역류 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는, 장기간의 메스꺼움 및 구토와 관련된 위장관 질환의 임상적으로 관련 있는 병력
- [1139] E 19. 릭시세나티드를 이용한 임의의 이전의 치료
- [1140] E 20. 임의의 GLP-1 수용체 효현제에 대한 알레르기 반응 또는 메타크레졸에 대한 알레르기 반응
- [1141] E 21. 원인 불명의 채장염, 만성 채장염, 채장 절제술, 위 수술, 염증성 장 질환의 병력
- [1142] E 22. 갑상선 수질암(MTC) 또는 MTC에 걸리기 쉬운 유전적 조건(예컨대, 다발성 내분비 신생물 증후군)의 개인력 또는 가족력
- [1143] E 23. 스크리닝 시점 전 6개월 이내의 약물 또는 알코올 남용의 공지된 이력
- [1144] E 24. 스크리닝 시점 시의 실험실 결과:
 - [1145] - > 연령별 정상 상한치(ULN)의 2배의 신장(혈청 크레아티닌 > 1.0 mg/dL) 및/또는 간(ALT, AST 및/또는 빌리루빈)의 혈액 검사에서의 상승.
 - [1146] - 헤모글로빈 < 11 g/dL 및/또는 호중구 < 1500/mm³ 및/또는 혈소판 < 100000/mm³
 - [1147] - 칼시토닌 ≥ 20 pg/mL

- [1148] - 상한치의 3배를 초과하는 아밀라제 및/또는 리파제
- [1149] - 다음 검사 중 임의의 것에 대한 양성 결과: B형 간염 표면(HBs Ag) 항원, 항-C형 간염 바이러스(항-HCV) 항체
- [1150] E 25. 양성 알코올 호흡 검사
- [1151] E 26. 소변 약물 스크리닝(암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편제)에 대한 양성 결과
- [1152] E 27. 개정된 슈와르츠 식 (4)을 이용하여 크레아티닌 청소율 $< 30 \text{ mL/분/1.73m}^2$ 으로 정의된 중증의 신장 손상
- [1153]
$$\text{GFR} = \frac{0.413 * \text{Ht}}{\text{Cr}_{\text{serum}}}$$
- [1154] $\text{CrCl} (\text{mL/분/1.73 m}^2) - \text{Ht: 신장(cm)} - \text{Cr}_{\text{serum}} (\text{mg/dL})$
- [1155] **4. 임상시험 의약품의 평가**
- [1156] **4.1 약리학**
- [1157] **4.1.1 약리학 파라미터**
- [1158] * 혈장 포도당
- [1159] - 42일의, 20 μg 으로 14일간 반복 투여한 후의 혈장 포도당 $\text{AUC}_{0-4.5}$ 의 기저선까지의 변화($\text{GLU-AUC}_{0-4.5}$). $\text{GLU-AUC}_{0-4.5}$ 는 IMP 주사 시간으로부터 4:30시간 후(T4.5)까지의 혈장 포도당 농도 시간 프로파일 아래의 면적으로 정의된다. AUC는 사다리꼴 규칙을 이용하여 계산될 것이다.
- [1160] - 14일, 28일 및 42일의, 5 μg , 10 μg 및 20 μg 으로 14일간 반복 투여한 후의 기저선까지의 식후 1시간 및 식후 2시간의 식후 혈장 포도당 변동폭 변화:
- [1161] o 식후 1시간의 식후 혈장 포도당 변동폭(1H-PPG)은 식사 시험 후 1시간(T1.5)의 혈장 포도당값과 주사 시간 전(T0)의 혈장 포도당 값의 차이로서 계산될 것이다: $1\text{H-PPG} = \text{PG-T1.5} - \text{PG-T0}$
- [1162] o 식후 2시간의 식후 혈장 포도당 변동폭(2H-PPG)은 식사 시험 후 2시간(T2.5)의 혈장 포도당값과 주사 시간 전(T0)의 혈장 포도당 값의 차이로서 계산될 것이다: $2\text{H-PPG} = \text{PG-T2.5} - \text{PG-T0}$
- [1163] * HbA1c
- [1164] - 기저선으로부터 6주까지의 변화
- [1165] * 체중
- [1166] - 기저선으로부터 6주까지의 변화
- [1167] **4.1.2 평가 방법**
- [1168] **4.1.2.1 혈장 포도당**
- [1169] 혈장 포도당 평가는 -1일(V2)(기저선), 14일(V3), 28일(V4) 및 42일(V5)에 계획된다. 혈액 샘플은 아래 표 1에 나타난 대로 취한다.

[1170] [표 1]

혈장 포도당을 위한 혈액 샘플링

시간 (시/분)	0H	1H	1H30	2H	2H30	3H30	4H30
T(h)	T0 ^a	T1	T1.5	T2	T2.5	T3.5	T4.5
방문/ 일:							
V2/-1일	X	X	X	X	X	X	X
V3/D14	X		X		X		
V4/D28	X		X		X		
V5/D42	X	X	X	X	X	X	X

^a V3/D14, V4/D28 및 V5/D42 시, 표준화된 아침식사 섭취 30분 전 및 IMP 투여 전

[1171]

[1172] 혈장 포도당을 위한 최초의 혈액 샘플링(T0)은 14일, 28일 및 42일에, 표준화된 아침식사하기 30분 전이자 투약 전에, 공복 조건에서(즉, 환자들은 밤새 대략 10시간 동안 금식할 것이다) 채취될 것이다.

[1173] 혈장 포도당 샘플은 중앙 실험실에서 분석될 것이다. 혈장 포도당을 위한 샘플 채취, 관리 및 생물분석법에 대한 상세한 정보는 실험실 매뉴얼에 제공될 것이다.

[1174]

4.1.2.2 HbA1c

[1175] HbA1c는 수준 I의 "국제 당화혈색소 측정표준화 프로그램(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)" 중앙 실험실로 인증된 중앙 실험실에 의해 측정될 것이다.

[1176]

HbA1c는 스크리닝(V1) 및 42일(V5)에 측정될 것이다.

[1177] HbA1c를 위한 샘플 채취, 관리 및 생물분석법에 대한 상세한 정보는 실험실 매뉴얼에 제공될 것이다.

[1178]

4.1.2.3 체중

[1179] 환자는 속옷 또는 매우 가벼운 옷을 입고, 신발은 신지 않고, 방광을 비운 채로 체중을 재야 한다. 연구 전체에 걸쳐 동일한 척도가 사용되어야 하고, 제조업체가 권장하는 대로 정기적으로 보정해야 한다.

[1180] 천칭 저울 사용이 권장된다. 디지털 저울이 사용되는 경우, 표준 분동을 이용한 시험이 특히 중요하다. 저울이 놓이는 바닥 표면은 딱딱해야 하고, 카페트가 깔려있거나 다른 부드러운 물질로 덮여서는 안 된다. 양 분동을 영점에 맞추고 밸런스 바를 정렬시켜, 저울의 균형을 맞추어야 한다. 중심에서 벗어나서 서게 되면 측정에 영향을 미칠 수 있으므로, 환자는 플랫폼의 중심에 서야 한다. 밎이 균형을 이룰 때까지(화살표가 중심이 맞춰질 때까지) 분동을 이동시킨다. 체중을 읽어 e-CRF와 소스 데이터에 기록한다. 자가 보고한 체중은 허용되지 않는다. 환자는 저울을 스스로 읽어서는 안 된다.

[1181] 체중은 스크리닝 시, -1일, 14일, 28일, 42일 및 연구 종료 방문 시에 측정될 것이다.

[1182]

4.1.2.4 환자 일지

[1183] 일지에 기록된 정보는 IMP(릭시세나티드/위약) 치료의 순응도뿐만 아니라 안전성과 내약성을 서류로 증명할 것이고, 이러한 기록은 각각의 현장 방문 시에도 신중하게 검토될 것이다.

[1184] 모든 환자는 방문 V2 시에 1부의 일지를 받을 것이고, 치료 기간 중에 각각의 다음 방문 시 센터로 그것을 다시 가져올 것이다. 환자/부모는 일지를 매일 작성하는 법에 대해 교육받게 될 것이다.

[1185] 일지는 다음을 기록하는 섹션을 포함한다:

[1186] * (치료 기간 동안) IMP 주사 시간 및 용량,

[1187] * 메트포르민 용량의 임의의 변화 또는 누락 용량 및 시간(존재할 경우),

[1188] * 기저 인슐린 1일 용량 및 시간의 임의의 변화 또는 누락 용량(존재할 경우),

- [1189] * 임의의 변화 또는 새로운 동시 투약,
- [1190] * (아마도 "자가 모니터링된 혈당 포도당" 또는 타인에 의해 모니터링된 혈장 포도당의 측정치로 기록된) 저혈당의 발병을 시사하는 징후 및 증상, 그리고 국소적인 주사 부위 반응을 포함한 유해 사건(존재할 경우).
- [1191] 모든 환자는 방문 V2 시에 1부의 일지를 받을 것이고, 치료 기간 중에 각각의 다음 방문 시 센터로 그것을 다시 가져올 것이다. 환자/부모는 일지를 매일 작성하는 법에 대해 교육받게 될 것이다.

[1192] **4.1.3 평가 스케줄**

[1193] 평가 타이밍은 기간 흐름도에서 찾아볼 수 있다(섹션 1.3).

[1194] [표 2]

샘플의 수

	혈장 포도당	HbA1c
환자별	(7x2)+(3x2) ^a	2
환자별 총 수	20	2
연구에 대한 총 수 (n명의 환자)	20*24=480	2*24=48

^a -1일 (V2) 및 42일 (V5)에 7개의 시점 - 14일과 28일 (V3 및 V4)에는 3개 시점

[1195]

[1196] **4.2 안전성**

[1197] 화합물 특이성과 연구의 목적에 따라 평가 스케줄은 조정되어야 한다. 아래의 제안된 목록:

[1198] **4.2.1 기저선 인구통계학 특징:**

[1199] 기저선 인구통계학 특징은

[1200] 1. 연령(세)

[1201] 2. 신장(cm)

[1202] 3. 체중 / 체질량지수

[1203] 4. 인종 / 민족성

[1204] 5. 성별

[1205] 6. - 당뇨병 진단 날짜;

[1206] - 스크리닝 시 배경 치료(: 메트포르민, 기저 인슐린(존재할 경우))의 시작 날짜, 1일 용량 및 투여 계획

[1207] 을 포함하는 당뇨병 이력

[1208] 7. 테너 단계(부록 B)

[1209] 로 이루어질 것이다.

[1210] **4.2.2 기저선에서의 안전성 평가 및 연구 중의 안전성 평가**

[1211] 기저선에서, 그리고 연구 중의 내약성 조사는 다음으로 이루어질 것이다:

[1212] 1. 신체검사(심장 및 호흡기 청진; 말초 동맥 맥박; 동공, 무릎, 아킬레스건 및 족저 반사; 말초 림프절 및 복부 검사:를 최소한으로 포함한다). 체온(℃), 바이탈 사인(심박수, 바로 누워 안정을 취하는 자세로 10분 후에 측정된 수축기 및 이완기 혈압).

[1213] 2. 체중(kg).

[1214] 3. (혈액 샘플을 위하여 공복 조건에서) 실험실 검사:

[1215] * 혈액학: 적혈구 수, 적혈구 용적, 헤모글로빈, 감별 백혈구 수(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 림프구), 혈소판.

- [1216] * 생화학:
- [1217] - 혈장/혈청 전해질: 나트륨, 칼륨, 염화물, 칼슘;
- [1218] - 간 기능: AST, ALT, 알칼리 포스파타제, 감마-글루타밀기 전달효소, 총 빌리루빈 및 결합 빌리루빈;
- [1219] - 췌장 효소: 아밀라제, 리파제
- [1220] - 신장 기능: 요소, 크레아티닌;
- [1221] - 대사: 포도당, 알부민, 총 단백질, 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드;
- [1222] - 잠재적인 근육 독성: 크레아틴 포스포키나제.
- [1223] - 스크리닝 시에만 칼시토닌(갑상선 c-세포 종양 마커)
- [1224] 4. 혈청학 검사: B형 간염 항원, C형 간염 항체
- [1225] 5. 소변검사: 단백질, 포도당, 적혈구, 백혈구, 케톤체 및 pH. (임상시험자 현장 뱃스틱에 따라 조정되도록)
- [1226] - 정성적: 시약 스트립을 이용하여 정성적 검출을 위해 갖 배출된 시료에 대해 뱃스틱을 수행해야 한다.
- [1227] - 정량적: 포도당, 단백질, 적혈구 및 백혈구 수의 정량적 측정은 소변 샘플 검사가 소변 뱃스틱에 의해 위의 파라미터 중 임의의 것에 대해 양성인 경우에 필요할 것이다(예컨대, 정량적 측정에 의해 임의의 양성 뱃스틱 파라미터를 확인하기 위하여).
- [1228] 6. 소변 약물 스크린: 암페타민/메타암페타민, 바비류레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인 및 아편제.
- [1229] 7. 알코올 호흡 검사.
- [1230] 8. 여성의 경우, 베타-HCG 혈장 검사.
- [1231] 9. 항-릭시세나티드 항체
- [1232] 10. 환자가 자발적으로 보고하거나 임상시험자가 관찰한 유해 사건이 모니터링될 것이다;
- [1233] 11. (추가되는 리코더 및 회사 유형의) 심전도 장치를 이용하여 바로 누운 자세로 적어도 10분 후에 표준 12 유도 ECG(안전성 ECG)가 기록된다. 연구 전반에 걸쳐 각각의 ECG 기록에 대해 동일한 장소에 전극이 배치될 것이다(유도의 부착 위치는 지워지지 않는 펜으로 표시될 것이다).
- [1234] 3반복(triplicate)의 경우(즉, TDU의 지저선), 3개의 ECG가 5분 이내에 기록될 것이며, 2번의 반복측정 사이에는 적어도 1분의 간격이 있다.
- [1235] 각각의 ECG는 동시에 12 유도를 10초간 기록한 것으로 구성되며, 다음으로 이어진다:
- [1236] * 날짜, 시간, 환자의 이름 첫 글자와 번호, 연구 의사의 서명 및 각각의 유도에 대해 적어도 3개의 군(complex)을 포함하는, 심박수, PR, QRS, QT, (ECG 장치에 의한) QTc 자동 보정 평가가 있는 단일 12 유도 ECG(25 mm/s, 10mm/mV) 출력물. 임상시험자의 의학적 견해 및 자동값은 e-CRF에 기록될 것이다. 이 출력물은 현장에 보관될 것이다.
- [1237] * ECG 중앙 실험실에 의한 최종적인 추가 관독을 가능하게 하는 디지털 기억 장치: 각각의 디지털 파일은 이론적 시간(일시 DxxTxxHxx), 실제 날짜와 실제 시간(리코더 시간), 후원자 연구 코드, 환자 번호(즉, 세 자리), 환자의 이름 첫 글자(즉, 세 글자), 그리고 관련된 경우, 장소 및 국가 번호로 식별될 것이다. (요청할 때마다) 디지털 기록, 데이터 저장 및 전송은 모든 적용 가능한 규제 요건(즉, FDA 21 CFR, part 11)을 준수해야 한다.
- [1238] 12. 자가 모니터링한 혈장 포도당 측정치
- [1239] 모든 환자에게는 혈장 포도당의 자가 측정(또는 타인에 의한) 및 그 기록을 수행하기 위해 방문 V2(-1주)에 혈당 측정기, 해당하는 용품(랜릿, 시험 스트립 등)이 일지와 함께 제공될 것이다. 혈당 측정기는 포장 내 인쇄물의 제공된 설명서에 따라 보정되어야 하며, 연구 현장에는 데이터 유효성을 위해 제공된 대조 용액을 이용하여 정기적으로 혈당 측정기를 확인해야 한다. 방문 V2(-1주)에서 환자 및 그들의 "관계 있는 부모"는 혈당 측정기로 혈장 포도당 값을 정확하게 측정하도록 훈련받게 될 것이다. 환자들은 각각의 현장 방문에 대해 혈당 측정기를 가지고 오도록 지시받게 될 것이다.
- [1240] 아래 표시된 시간에 포도당을 측정해야 하는 필요성을 설명하는 것은 임상시험자의 책임이다. 훈련은 연구 방문

시에 필요할 때마다 반복될 것이고, 연구 현장 직원은 각 방문 시 환자의 일지를 검토한다. 혈장 포도당 값은 후원자가 제공한 혈중 포도당 측정기를 이용하여 환자/부모가 측정하고, 환자 일지에 기록될 것이다.

환자는 SMPG 측정을 수행하도록 지시받게 될 것이다:

* 의학적으로 명시된 바와 같이, 기저 인슐린으로 치료받는 환자의 경우 1주일에 적어도 3회의 공복 값

* 그리고, 기저 인슐린으로 치료받거나 기저 인슐린 없이 치료받는 모든 환자의 경우, 측정이 도움이 된다고 생각될 때마다, 예컨대, 환자가 저혈당 증상을 느낄 때마다, 가능하면 환자가 (또는 적용 가능한 경우, 타인이) 혈장 포도당을 측정해야 한다. 안전상 고려사항 때문에 확인 전에 즉각적인 포도당/탄수화물 대책이 필요한 경우가 아닌 한, 환자는 저혈당이 의심될 때마다 (프로토콜의 XX 참조) 포도당 또는 탄수화물 투여 전에 혈장 포도당 수준을 측정하도록 지시받아야 한다. 이들 값은 환자의 개별 일지에 입력되고, e-CRP로 기록될 것이다.

4.3 항-릭시세나티드 항체

4.3.1 샘플링 시간

모든 환자로부터의 혈장 샘플은 연구 약물 투여 전에 -1일/14일/28일/42일에 항-릭시세나티드 항체를 결정하기 위하여 수집될 것이다. 수집, 보관 및 수송을 위한 절차는 별도의 매뉴얼로 제공될 것이다.

4.3.2 샘플의 수

[표 3]

항-릭시세나티드 항체를 위한 혈장 샘플의 수

항-릭시세나티드 항체	
환자별 총 수	4
환자에 대한 총 수(n=24)	96

4.3.3 항-릭시세나티드 항체를 위한 샘플 취급 절차

[표 4]

생물분석법

피분석물	항-릭시세나티드 항체
기질	혈장
분석 기법	비아코어
정량 하한	컷오프
분석 범위	관계 없음
분석 부피	100 μ L
생물분석 장소	프랑크푸르트, 사노피 아벤티스, DSAR(Dept. of Disposition, Safety and Animal Research)
방법 참조번호	RPSMPK-DOH0754-BM1-EN-E01

4.4 약동학

4.4.1 샘플링 시간

혈액 수집을 위한 샘플링 시간은 표 5 및 기간 흐름도에서 찾아볼 수 있다(섹션 1.3).

[1256] [표 5]

릭시세나티드 혈장 농도를 위한 혈액 샘플링

시간 (시/분)	0H	0H30	1H	1H30	2H	2H30	3H30	4H
T(h)	T0 ^a	T0.5 ^b	T1	T1.5	T2	T2.5	T3.5	T4.5
방문/일:								
V3/D14	P00	P01		P02		P03		
V4/D28	P00	P01		P02		P03		
V5/D42	P00	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07

^a IMP 투여 전

^b 표준화된 아침식사 섭취 직전

[1257]

[1258] 4.4.2 약동학 샘플의 수

[1259] [표 6]

혈장 샘플의 수

릭시세나티드	
환자별	(4X2)+8 = 16
연구용 총 수(n명의 환자)	16*24 = 384

^a 14일(V3)과 28일(V4)은 4개 시점 - 42일(V5)은 8개 시점

[1260]

[1261] 4.4.3 샘플 취급 절차

[1262] 수집, 보관 및 수송을 위한 특별한 절차가 실험실 매뉴얼에 제공되어야 한다.

[1263] [표 7]

취급 절차 요약

혈액 샘플 부피	2 mL
항응고제	K3 EDTA
취급 절차	프로토콜 부록 B 참조
혈장 일정부분 소분	하나가 적어도 0.5 mL을 함유하는 튜브 2개
혈장 보관 조건	-20℃
혈장 수송 조건	드라이아이스

[1264]

[1265] 4.4.4 생물분석법

[1266] 5.5 pg/mL의 LLOQ(정량 하한) 및 120 µL의 분석 부피를 갖는 검증된 이중 항체 샌드위치 효소 연결 면역흡착 분석법을 이용하여 릭시세나티드 혈장 농도를 결정하였다.

[1267] [표 8]

생물분석법 요약

피분석물	릭시세나티드
기질	혈장
분석 기법	이중-항체 샌드위치 ELISA
정량 하한	5.5 pg/mL
분석 부피	120 μ L
생물분석 장소	프랑스, 샹티, 코반스 래버러토리즈(Covance laboratories Inc.)

방법 참조번호 VA 20151-1130 / DOH1317

[1268]

[1269] 4.4.5 약동학 파라미터

[1270] 다음의 약동학 파라미터는 반복된 용량 투여 후 얻어진 혈장 농도로부터 비 구획 방법을 이용하여 계산될 것이다. 파라미터는 다음을 포함할 것이나, 이에 한정되지 않을 수 있다.

[1271] [표 9]

약동학 파라미터 목록 및 정의

파라미터	약물/피분석물	기질	정의/계산
C_{max}	릭시세나티드	혈장	각각의 치료 기간 중에 관찰된 최대 혈장 농도
t_{max}	릭시세나티드	혈장	C_{max} 에 도달하는 시간
$AUC_{0-4.50}$	릭시세나티드	혈장	0시간부터(릭시세나티드 스케일) 용량 후 4.30시간까지 사다리꼴 방법을 이용하여 계산된 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적

[1272]

[1273] 4.5 샘플링된 혈액 부피

[1274] 샘플 혈액 부피는 표로 제시될 것이다.

[1275] [표 10]

환자당 샘플링된 혈액 부피

유형	샘플당 부피	샘플 수	총
혈청학 검사	2.5 mL	1	2.5 mL
자가 항체	3.5 mL	1	3.5 mL
칼시토닌	2.0 mL	1	2.0 mL
β -HCG (적용 가능한 경우)	1.1 mL	1	1.1 mL
혈액학	2.0 mL	2	4.0 mL
생화학	2.5 mL	2	5.0 mL
아밀라제, 리파제만	2.5 mL	4	10.0 mL
HbA1c	2.0 mL	2	4.0 mL
혈장 포도당	1.2 mL	20	24 mL
약동학 릭시세나티드	2 mL	16	32 mL
항-릭시세나티드 항체	1 mL	4	4 mL
남성의 경우 총 부피			91 mL
여성의 경우 총 부피			92.1 mL

[1276]

[1277] 소아에서 총 샘플링된 혈액 부피 근사치는 남성 및 여성 환자의 경우 각각 91 및 92.1 mL이다(각 기간에서 카테터가 설치될 때 버려지는 혈액으로 인한 근사치). 방문당 혈액 부피는 32 mL을 초과하지 않을 것이다(방문 5에서 최고).

[1278] 임의의 실험실 결과가 정상 범위 밖이거나 안전상의 목적을 위한 것인 경우, 추가적인 샘플이 필요할 수 있다.

[1279] 4.6 샘플의 향후 사용

[1280] 해당 없음.

[1281] 5. 참고문헌

1. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 401-4.
2. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology: fifth edition, volume 1. New York, Marcel Dekker 2007: pp 169-88.
3. Olansky L.: Do incretin-based therapies cause acute pancreatitis? J Diabetes Technol 2010; 4:2228-9
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;20(3):629-37

[1282]

[1283] 부록 A. 성별, 연령별, 신장별 혈압 수준

[1284] 연령 및 신장 백분위수에 따른 남아의 혈압 수준

연령 (세)	BP 백분위수 ↓	수축기 BP (mmHg)							이완기 BP (mmHg)						
		← 신장 백분위수 →							← 신장 백분위수 →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
10	50th	87	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

[1285]

[1286] BP, 혈압

[1287] * 평균에 대해 90 백분위수는 1.28 SD, 95 백분위수는 1.645 SD, 99 백분위수는 2.326 SD이다.

[1288] 연령 및 신장 백분위수에 따른 여아의 혈압 수준

연령 (세)	BP 백분위수 ↓	수축기 BP (mmHg)							이완기 BP (mmHg)						
		← 신장 백분위수 →							← 신장 백분위수 →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

[1289]

[1290] BP, 혈압

[1291] * 평균에 대해 90 백분위수는 1.28 SD, 95 백분위수는 1.645 SD, 99 백분위수는 2.326 SD이다.

[1292] 부록 B. 태너 단계

태너 사춘기 단계 분류

여아의 성 성숙 단계 분류

단계	음모	단계	유방
P1	사춘기 이전	B1	사춘기 이전
P2	빈약, 약간 착색됨, 직모, 음순 안쪽 경계	B2	유방 및 유두가 작은 언덕처럼 봉긋해짐; 유륜 직경 증가
P3	더 어두운 색, 곱슬거리기 시작, 증가된 양	B3	유방 및 유륜이 커짐, 곡선 분리 없음
P4	거칠고 곱슬거림, 풍성하나 성인보다 적은 양	B4	유륜과 유두가 2차 언덕형성
P5	성인 여성의 세모 모양, 허벅지 안쪽 표면까지 퍼짐	B5	성숙: 유두 돌출, 일반적인 유방 곡선의 유륜 부분

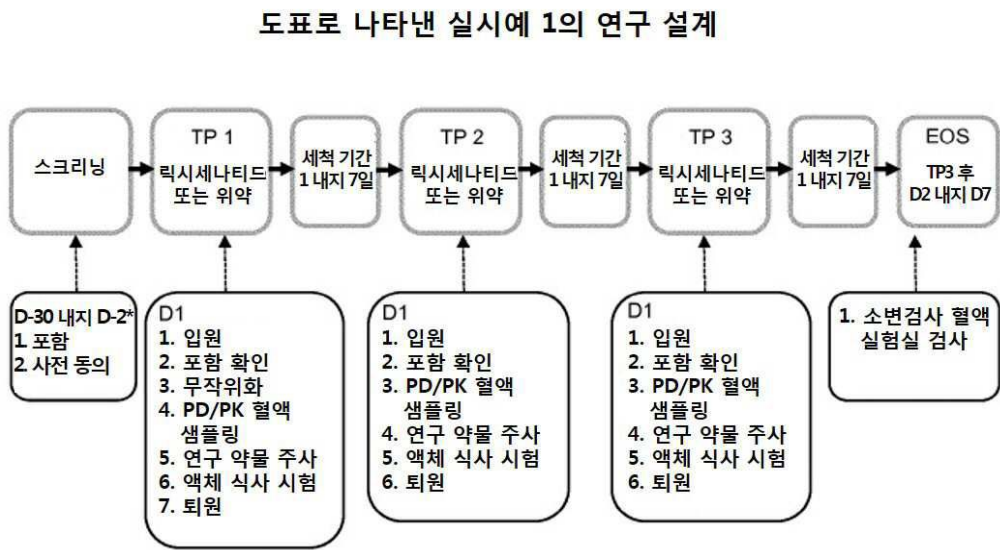
남아의 성 성숙 단계 분류

단계	음모	단계	고환
P1	없음	T1	사춘기 이전
P2	빈약하고, 길고, 약간 착색됨	T2	커진 음낭, 분홍색 피부결 변화됨
P3	더 어두운 색, 곱슬거리기 시작, 적은 양	T3	더 커짐
P4	성인형을 닮았으나 양이 더 적음; 거칠고 곱슬거림	T4	더 커짐, 음낭 검어짐
P5	성인 분포, 허벅지 안쪽 표면까지 퍼짐	T5	성인 크기

[1293]

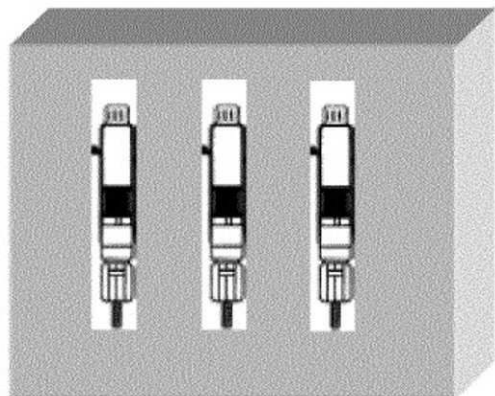
도면

도면1



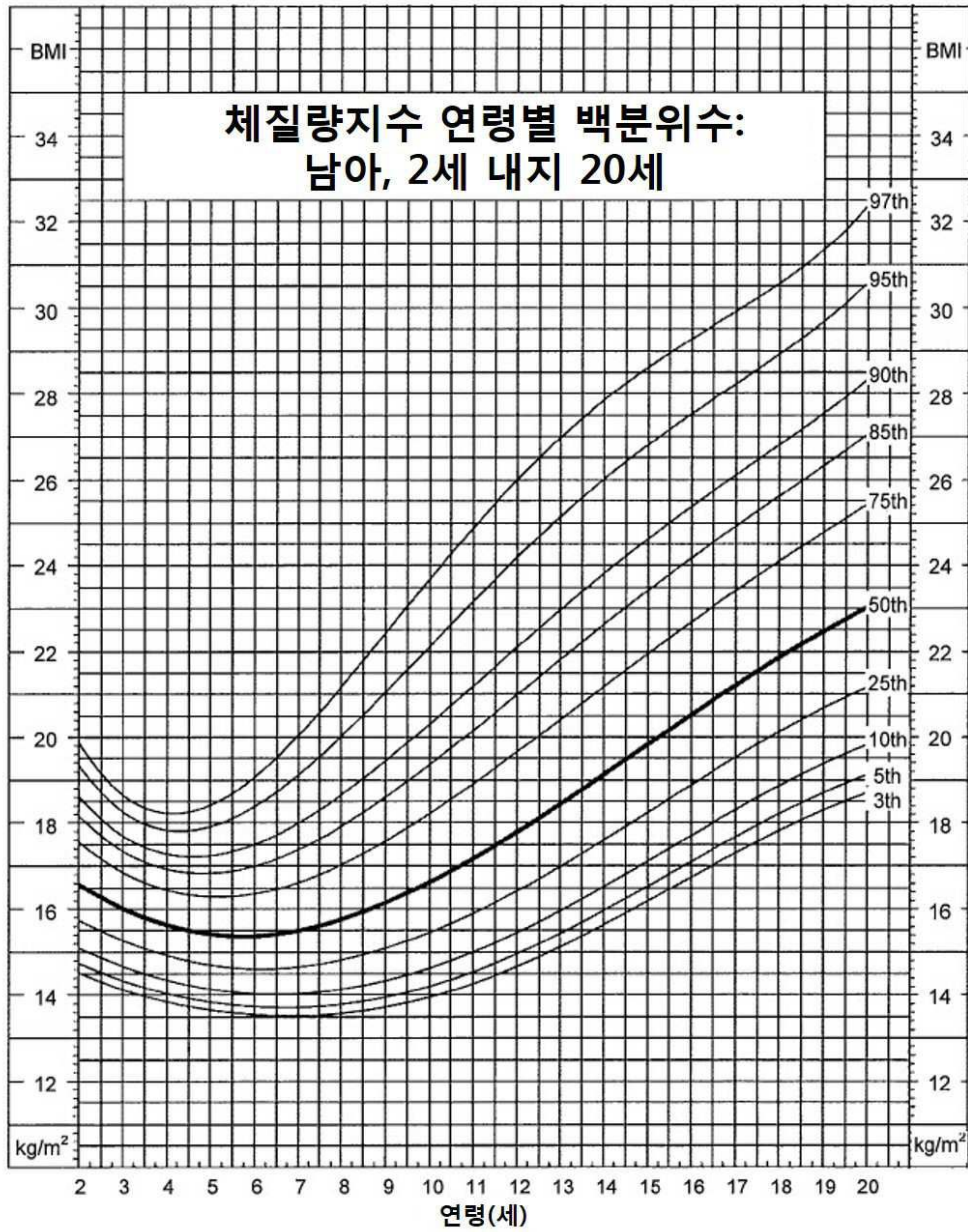
도면2

3개의 주사용 카트리지



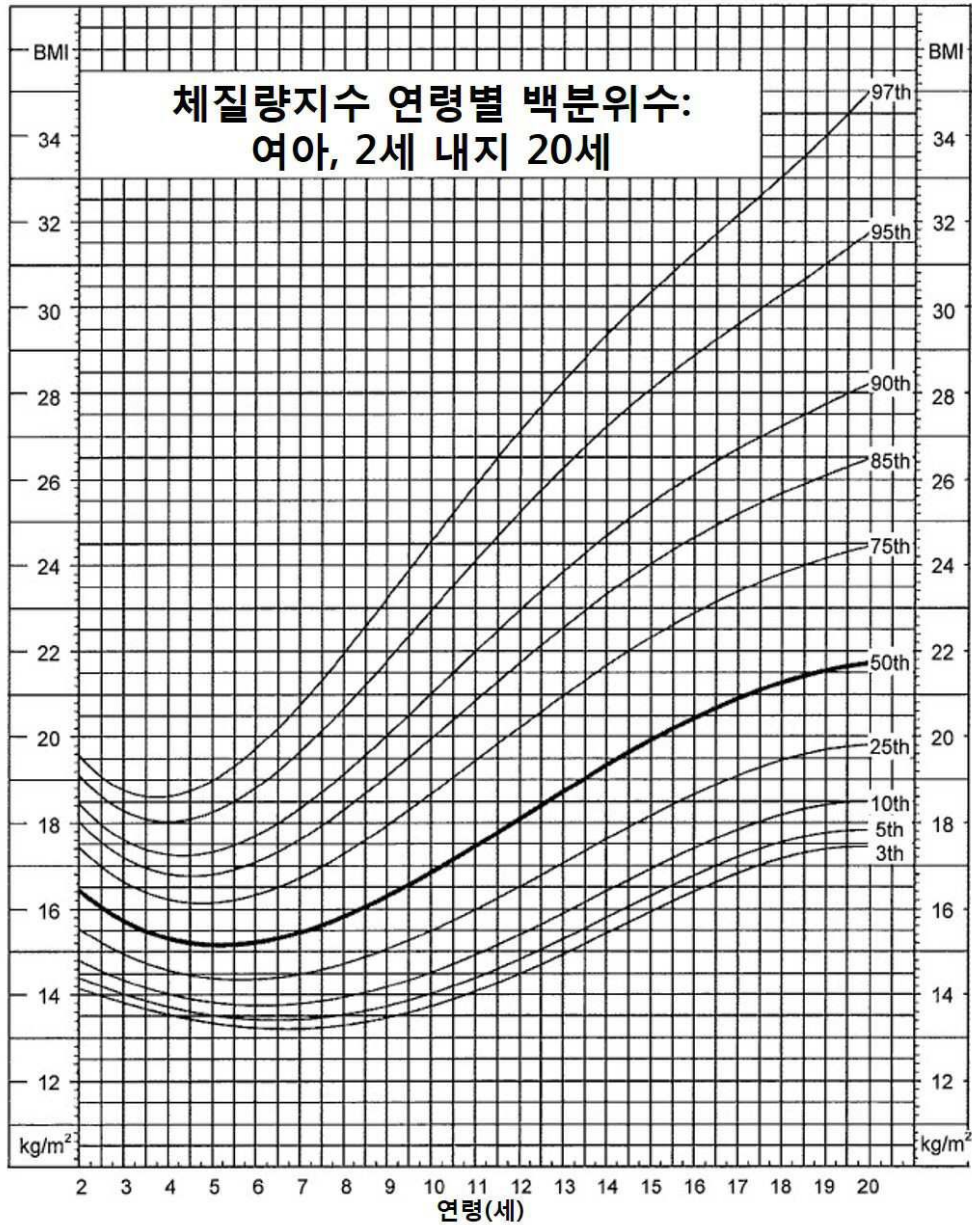
도면3

성별 체질량지수(BMI) 연령별 백분위수: 남아, 2세 내지 20세



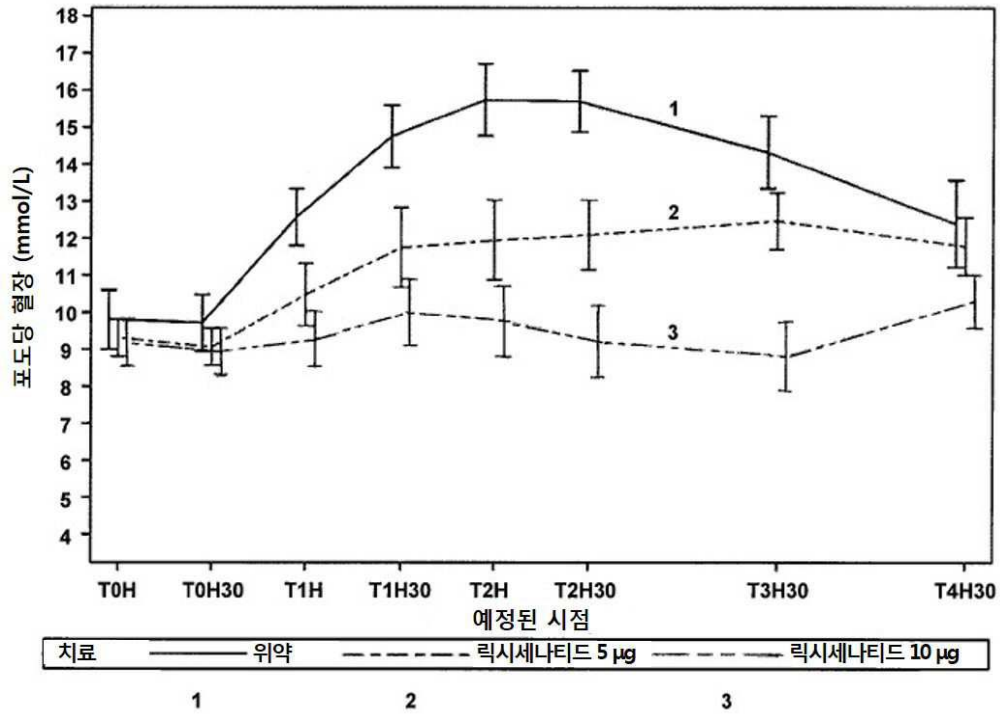
도면4

성별 체질량지수(BMI) 연령별 백분위수: 여아, 2세 내지 20세



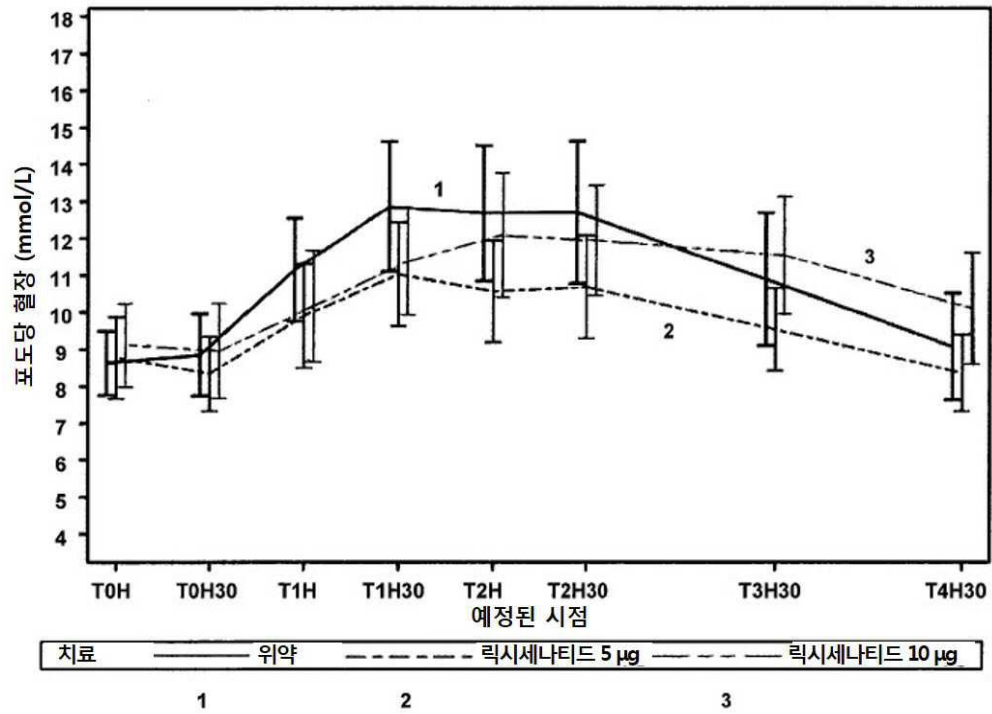
도면5

성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 평균 \pm SEM 혈장 포도당



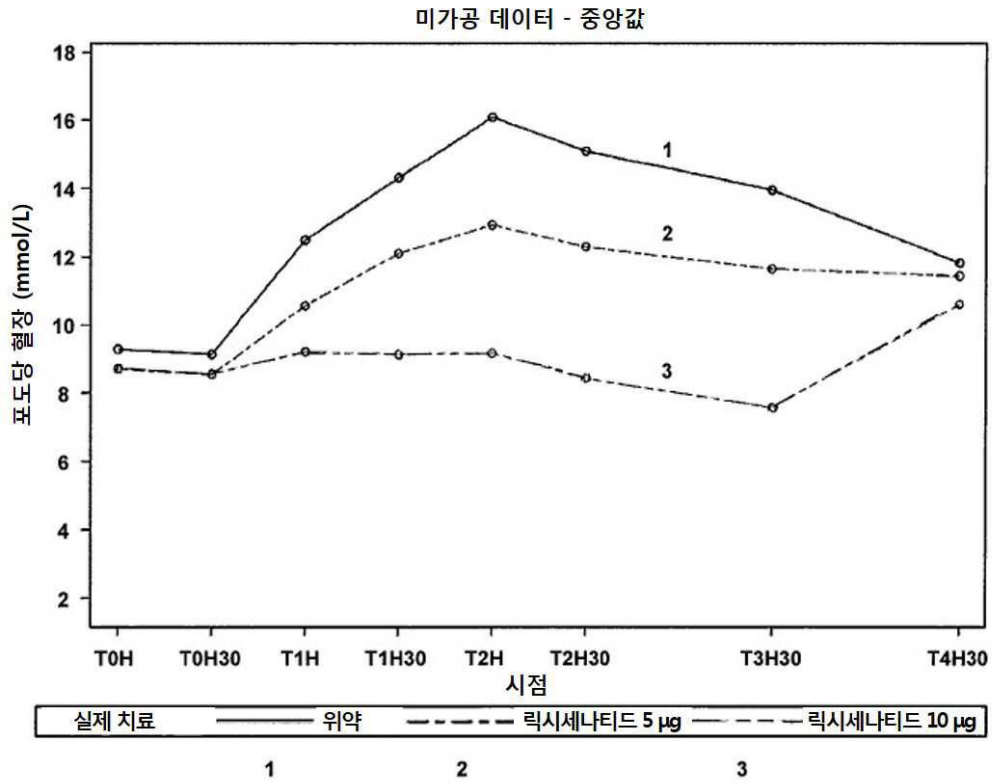
도면6

소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 평균 \pm SEM 혈장 포도당



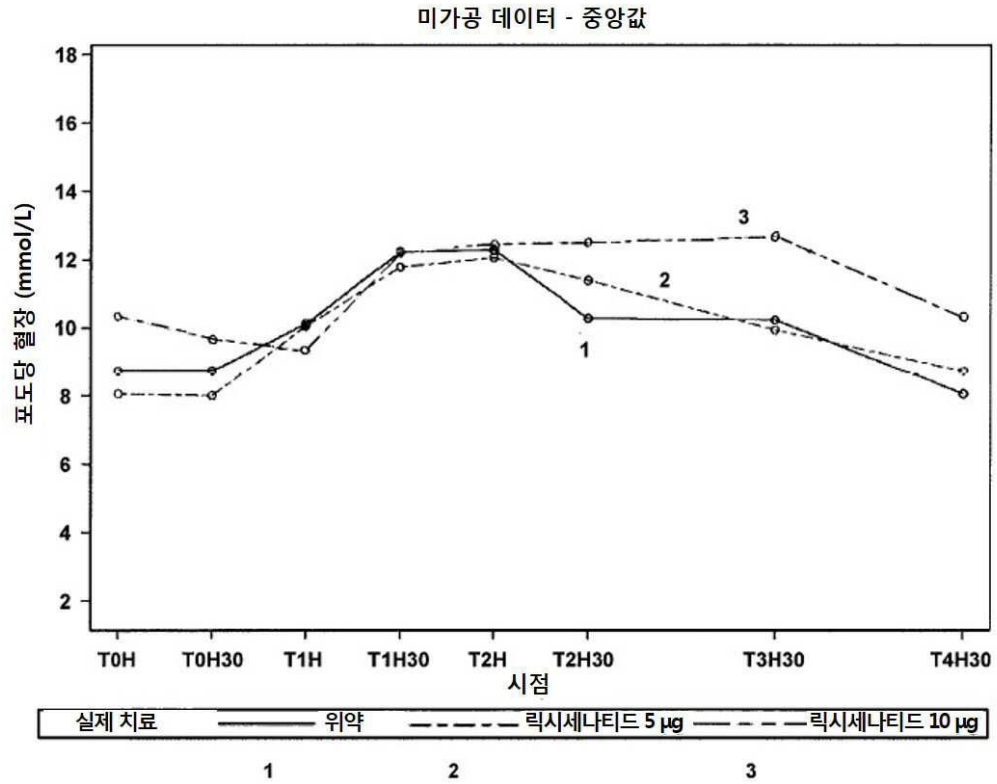
도면7

성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 포도당(mmol/L)



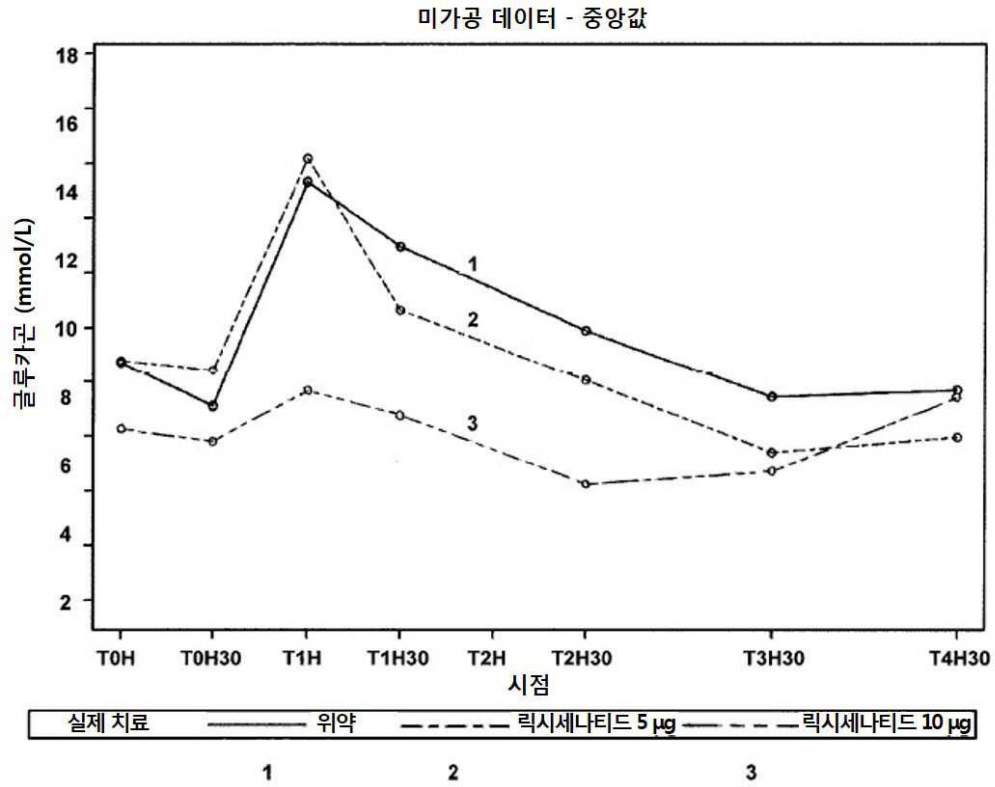
도면8

소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 포도당(mmol/L)



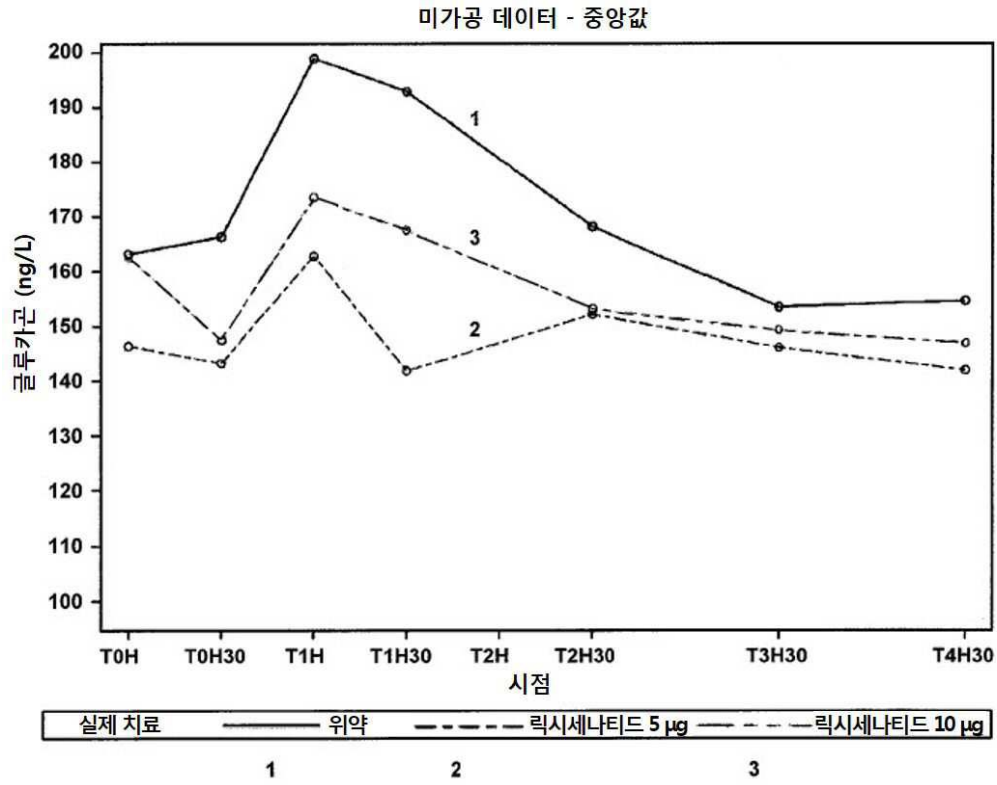
도면9

성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 글루카곤(ng/L)



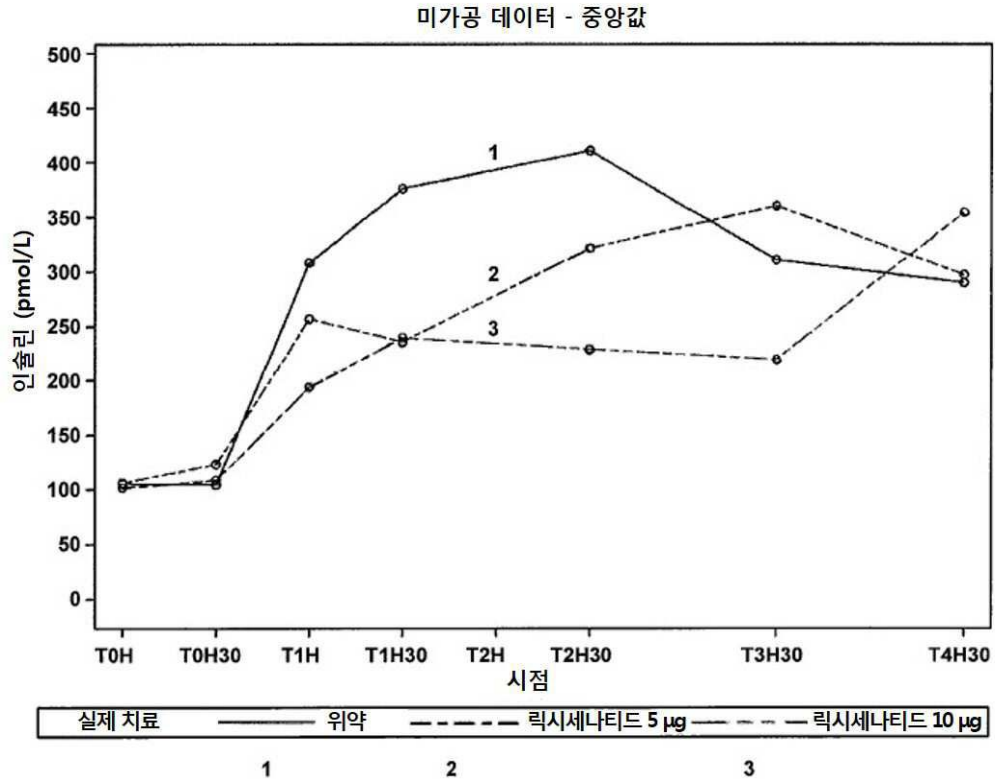
도면10

소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 글루카곤(ng/L)



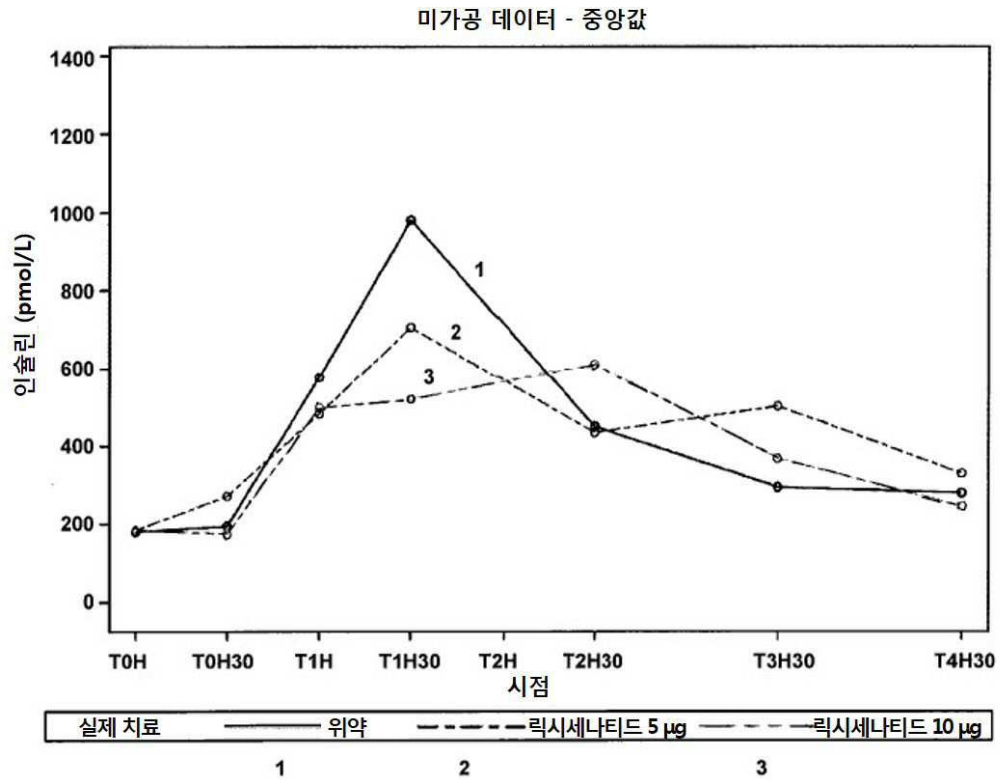
도면11

성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 인슐린(pmol/L)



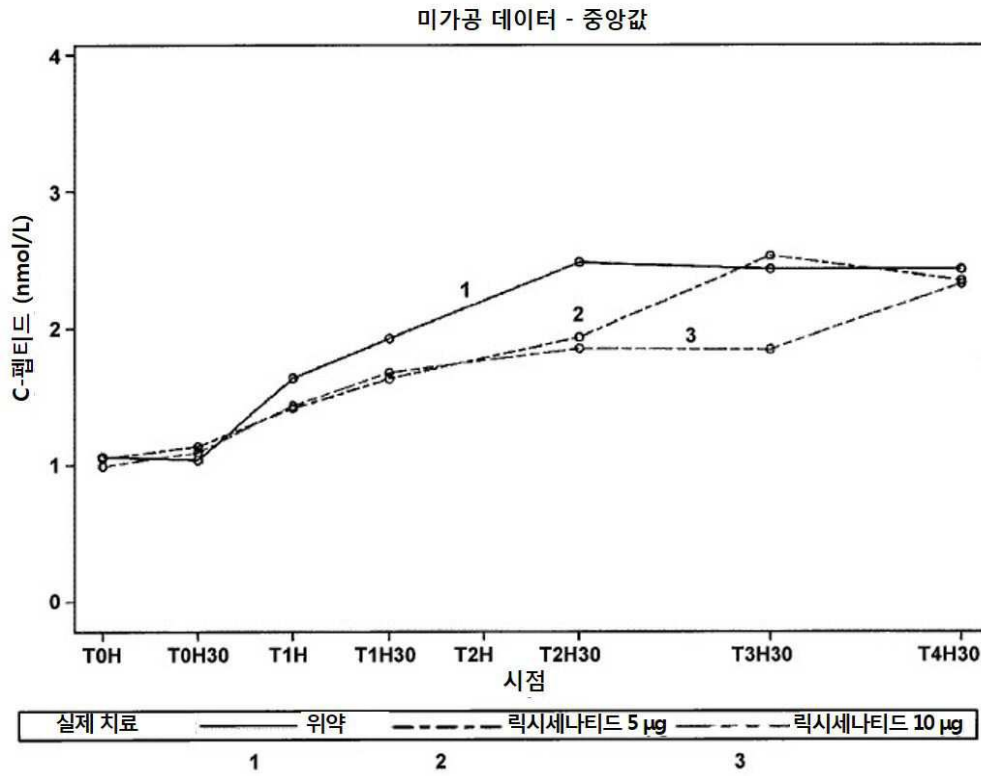
도면12

소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 혈장 인슐린(pmol/L)



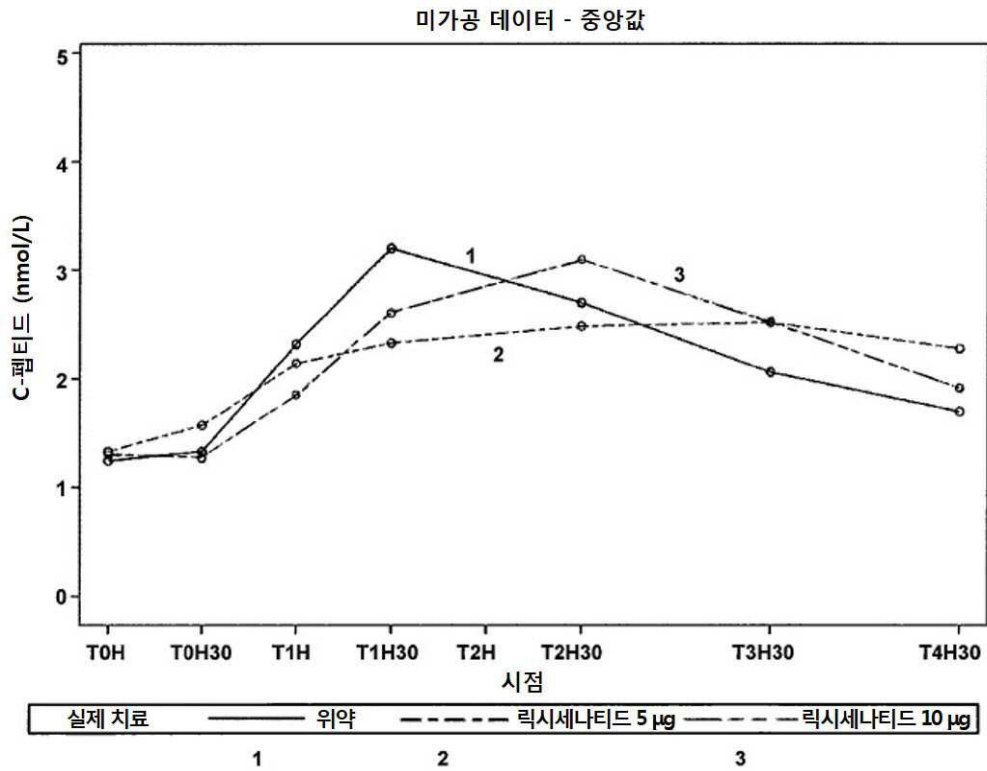
도면13

성인 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 C-펩티드 (nmol/L)



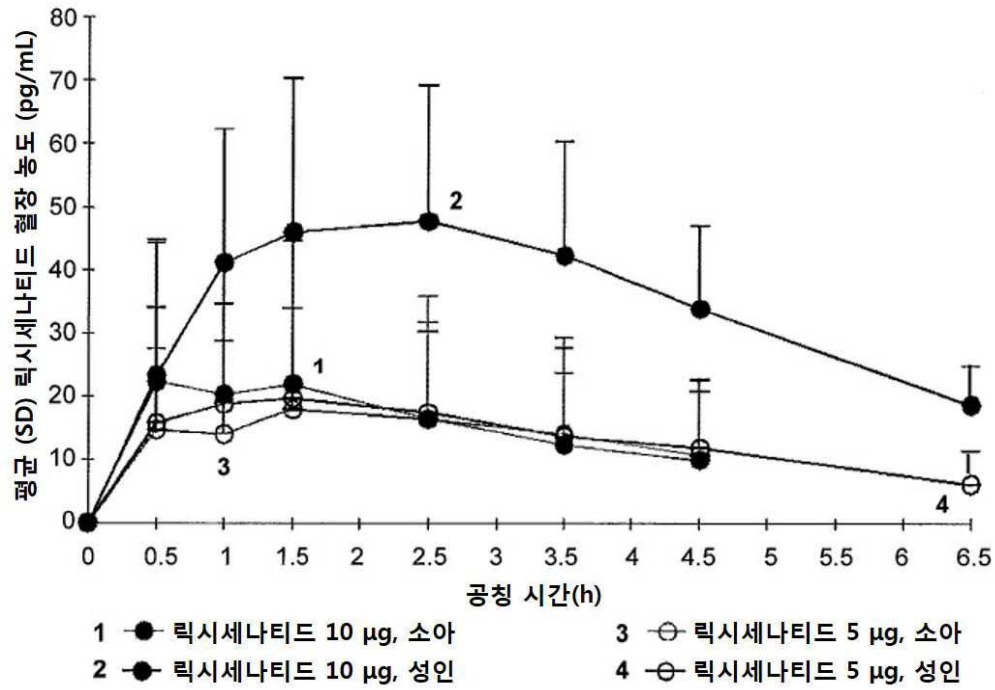
도면14

소아 환자-평가 가능한 PD 집단의 치료군당 중앙값 C-펩티드 (nmol/L)



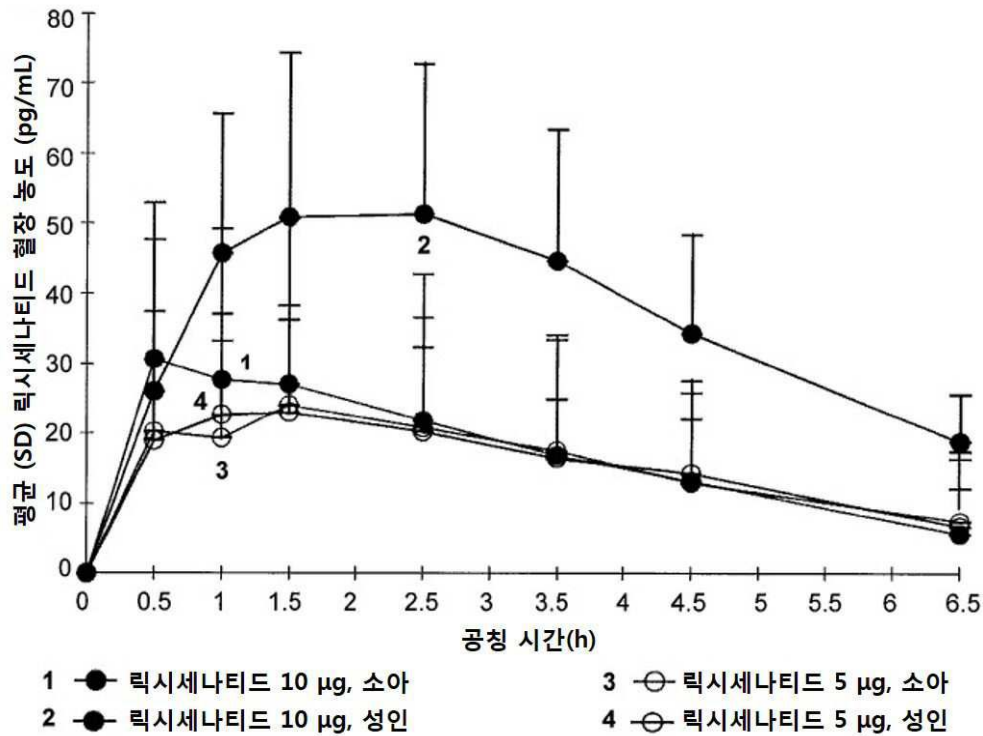
도면15

치료별 평균 (+SD) 릭시세나티드 혈장 농도(전체 PK 집단, 선형 스케일)



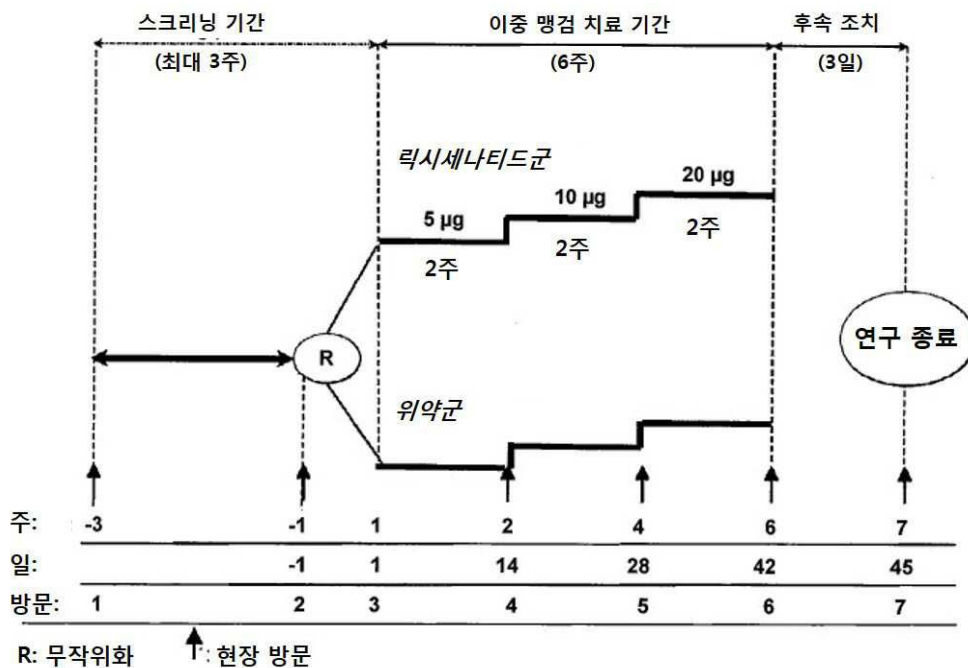
도면16

치료별 평균 (+SD) 릭시세나티드 혈장 농도(평가 가능한 PK 집단, 선형 스케일)



도면17

도표로 나타낸 실시예 3의 연구 설계



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<120> Treatment of pediatric type 2 diabetes mellitus patients

<130> 58590P EP

<140> EP 15151488.2

<141> 2015-01-16

<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

<220><223> Exendin-4-NH2

<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