



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년06월14일
(11) 등록번호 10-1989343
(24) 등록일자 2019년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/30 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 38/28 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7021814(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년05월18일
심사청구일자 2018년08월23일
(85) 번역문제출일자 2018년07월27일
(65) 공개번호 10-2018-0088752
(43) 공개일자 2018년08월06일
(62) 원출원 특허 10-2017-7016698
원출원일자(국제) 2011년05월18일
심사청구일자 2017년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/058079
(87) 국제공개번호 WO 2011/144673
국제공개일자 2011년11월24일
(30) 우선권주장
10305532.3 2010년05월19일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20040235710 A1*
Horm Metab Res. 40(3), pp.172-180(2008.03.)*
US20090175840 A1*
US20040048783 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사노피
프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54
(72) 발명자
백커 라인하르트
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하
프릭 안케
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 18 항

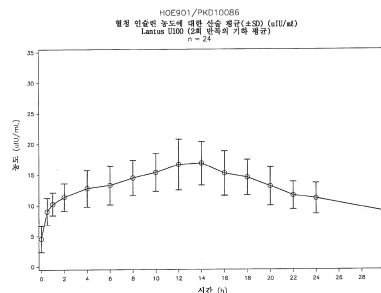
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 인슐린의 지속작용 제형

(57) 요약

본 출원은 인슐린 글라진 200 내지 1000U/mL[200 내지 1000IU의 사람 인슐린과 등몰임]를 포함하는 수성 약제학적 제형(단, 상기 제형의 농도가 인슐린 글라진 684U/mL가 아니다), 및 이의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/30 (2013.01)

(72) 발명자

보테르케 페터

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

퀴르슈트 크리스티아네

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

필러 베르너

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

테르취 카트린

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

베르너 올리히

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

루스 페트라

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

쇠틀레 이자벨

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

(30) 우선권주장

10305780.8 2010년07월13일

유럽특허청(EPO)(EP)

11305140.3 2011년02월10일

유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

인슐린 글라진(insulin glargine) 200 내지 500U/ml [200 내지 500IU의 사람 인슐린과 등물임]를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 인슐린 글라진 200U/ml [200IU의 사람 인슐린과 등물임]를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 인슐린 글라진 500U/ml [500IU의 사람 인슐린과 등물임]를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 렉시세나타이드, 엑세나타이드, 및 리라글루타이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 엑센딘-4의 유사체를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 인슐린 글라진 1U당 0.1 μ g 내지 10 μ g의 렉시세나타이드를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 6

제4항에 있어서, 인슐린 글라진 1U당 0.2 μ g 내지 1 μ g의 렉시세나타이드를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 인슐린 글라진 1U당 0.25 μ g 내지 0.7 μ g의 렉시세나타이드를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20, 및 나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 90 μ g/ml의 아연, 2.7mg/ml의 m-크레졸, 및 20mg/ml의 글리세롤 85%를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 10

제8항에 있어서, 90 μ g/ml의 아연, 2.7mg/ml의 m-크레졸, 20 μ g/ml의 폴리소르베이트 20, 및 20mg/ml의 글리세롤 85%를 포함하는, 수성 약제학적 제형.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제형의 pH가 3.4 내지 4.6인, 수성 약제학적 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 제형의 pH가 4인, 수성 약제학적 제형.

청구항 13

제11항에 있어서, 제형의 pH가 4.5인, 수성 약제학적 제형.

청구항 14

200 내지 500U/ml의 인슐린 글라진을 포함하는, 지속작용 인슐린으로 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자 치료시 저혈당증의 발생을 감소시키기 위한, 수성 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20, 및 나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는, 수성 약제학적 조성물.

청구항 16

200 내지 500U/ml의 인슐린 글라진을 포함하는, 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자 치료시 피크없는 지속작용 기저 인슐린(peakless long acting basal insulin)을 제공하기 위한, 수성 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20, 및 나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는, 수성 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 제1형 또는 제2형 당뇨병의 치료에 사용되는 수성 약제학적 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 인슐린 글라진 (insulin glargine) 200 내지 1000U/ml [200 내지 1000IU의 사람 인슐린과 등물임]를 포함하는 수성 약제학적 제형 (단, 상기 제형의 농도가 인슐린 글라진 684U/ml가 아니다), 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인슐린 글라진은, 위치 A21에서 아스파라긴이 글리신으로 추가로 치환된, 사람 인슐린의 유사체인 31^B-32^B-Di-Arg 사람 인슐린이다.

[0003] Lantus®는 단일 용량 피하 주사 후에 24시간 기저 인슐린 공급을 제공하는, 인슐린 글라진을 함유하는 인슐린 제품이다.

[0004] Lantus®의 당동력학적 효과 (glucodynamic effect)는, 뚜렷한 피크 없이 평활한 (smooth) 24시간-농도 및 작용 프로파일을 생성하는, 피하 주사 부위로부터의 지연된 및 예측가능한 인슐린 글라진의 흡수 때문에, 현재 시판되는 다른 인슐린 제품과 구별된다. Lantus®는, 단일 일일 주사로서 투여되어 24시간 기간에 걸쳐 가능한 한 평활한 기저 인슐린 프로파일로 정상 또는 정상에 가까운 혈당 조절을 얻을 수 있는 지속작용 인슐린 제품에 대한 의학적 필요성을 충족시키기 위해 개발되었다. 이러한 제제는 보다 뚜렷한 "피크" 효과를 갖는 다른 인슐린 제제에서 보여지는 저혈당증 발생 경향을 최소화하면서 하루 종일 우수한 혈당 조절을 제공한다.

[0005] 상당수의 환자들, 특히 비만으로 인해 증가된 인슐린 저항성을 갖는 환자들은 혈당을 조절하기 위해 대용량을 사용한다. 예를 들면, 100U의 용량은 1ml의 Lantus® U100의 주사를 필요로 하는데, 이는 약간의 불편함을 제공할 수 있고; Lantus® U100은 1ml당 100U (3.6378mg)의 인슐린 글라진을 함유한다. 주입량을 감소시키기 위하여, 1ml당 300U의 인슐린 글라진을 함유하는 제형이 개발되었다. 본 발명은 인슐린 글라진 U300 제형으로 한정되지 않기는 하지만, 본 명세서에 기재된 임상 연구는 인슐린 글라진 U300 제형으로 수행하였으며; 인슐린 글라진 U300은 1ml당 300U (10.9134mg)의 인슐린 글라진을 함유한다. 이 제형은 환자들이 1/3의 주입량으로 인슐린 글라진의 동일한 단위수를 주사할 수 있게 할 것이다.

[0006] 인슐린 글라진 제형, U100 및 U300 둘 모두는 동일한 인슐린 노출 및 동일한 유효성, 즉, 시간 프로파일을 제공할 것으로 예측되었다.

발명의 내용

- [0007] 시험 (T) 약물인 인슐린 글라진 U300의 노출 및 활성을, 승인된 기준 (R) 제품인 Lantus U100에 대한 노출 및 활성에 있어서의 등가성에 대해 정상혈당 클램프 (euglycemic clamp)에서 비-당뇨병성 건강한 대상자에서 시험하였다. 피하 투여 후 인슐린 글라진의 장기간의 지속시간을 설명하기 위하여, 30시간을 선택하였다. 피하 투여 후의 인슐린 글라진 농도 시간 프로파일로부터 노출을 평가하면서 동시에, 단위 인슐린당 포도당 이용률로서 활성을 평가하였다.
- [0008] 반복 설계 (replicate design)는 FDA 가이드라인 ("Guidance for Industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence")에 의해 권장된 바와 같은 생물학적 등가성 및 변동성을 평가하기 위한 대상자의 수를 제한하는 것을 가능하게 하였다.
- [0009] 각각의 임상 연구는 노출 및 활성에 있어서 등가성을 확립할 것으로 예측되었다.
- [0010] 이 연구를 위해 0.4U/kg의 용량을 선택하였는데; 이는 환자에서의 평균 기저 인슐린 용량에 상응한다. 비-당뇨병성 건강한 대상자에서, 이 용량은 정상혈당 클램프 설정에서 정량화될 수 있는 지속적인 포도당 저하 효과 및 혈장 인슐린 농도의 상당한 상승을 만들어낸다.
- [0011] 가이드라인에 의해 선호되는 반복 설계는 무작위화 계획에 의해 할당된 사전정의된 4웨이 교차 순서 (four way cross-over sequences; RTTR 또는 TRRT)로 각각의 IP (R: Lantus® U100, T: 인슐린 글라진 U300)의 2회의 반복 단일 용량 주사를 필요로 한다. 이는 기간 (P) 1 내지 4로 4개의 상이한 날에 수행하였다. 그 결과, 각각의 대상자는 배꼽주위 (periumbilical) 부위의 2군데의 반대쪽 부위 사이에서 교대하면서, 0.4U/kg의 Lantus® U100 (R) 및 인슐린 글라진 U300 (T)의 2회의 반복 단일 피하 용량을 투여받았다.
- [0012] 4 내지 18일의 휴약 기간 (washout period)을 두어서 각각의 투약일을 분리하였다. 휴약 기간의 길이는 개별적으로 달리 해서 참가자 및 연구자 둘 모두가 이들의 요구에 따라 조정할 수 있게 하였다. 경험에 의하면, 4일은 회복을 위한 최소 기간을 구성하여 이는 참가자에 대해 1주당 1 클램프 (clamp)를 가능하게 하고, 한편, 18일은 클램프일 (clamp days) 사이에 3주의 휴지를 나타내어 이는 대상자를 더 자유롭게 하여 비-연구 관련 의무 (non-study related obligation)를 충족시킬 수 있게 한다.
- [0013] 정상혈당 클램프 방문 전에, SCR (screening visit, 선별 방문)에서, 대상자가 적격성에 대해 선별되었고, EOS (end-of-study, 연구 종료 시점) 방문에서, 대상자가 정상 건강 상태를 보장하기 위한 최종 검사를 위해 내방하였다. 선별과 P1은 21일을 초과하여 분리되지 않아야 하고, 한편, EOS 방문은 그 다음주 P4의 1일째와 동일한 주중 일 (즉, 추가 4일 후)보다 일찍 이루어지지 않아야 하고, P4의 2일째 후 2주간 (즉, 추가 14일 후)보다 늦게 이루어지지 않아야 한다.
- [0014] 이는 총 4회의 반복 투여를 이용한 단일 용량 연구이다. IP의 효과는 약 24시간 지속되는 것이었고, 이러한 이유로 대상자는 2일 동안 당해 연구기관에 수용되었다. 대상자는 치료에 4회 노출되었다.
- [0015] 본 연구의 1차 목적은 정상혈당 클램프 기법을 사용하여 생체이용률 (노출) 및 생체효능 (활성)에 있어서의 Lantus® U100 (시판되는 제형)과 인슐린 글라진 U300의 평균 생물학적 등가성 (ABE)을 평가하는 것이다.
- [0016] 본 연구의 2차 목적은 인슐린 글라진 U300의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.
- [0017] 상기 언급된 바와 같이, 인슐린 글라진 제형, U100 및 U300 둘 모두는 동일한 인슐린 노출 및 동일한 유효성을 제공할 것으로 예측되었다. 그러나, 놀랍게도 인슐린 노출 및 유효성은 동일하지 않은 것으로 밝혀졌다. 인슐린 글라진 U100과 인슐린 글라진 U300은 생체이용률 (노출) 및 생체효능 (활성)에 있어서 등가가 아니다. 인슐린 글라진 U300의 투여 후의 노출 및 활성은 인슐린 글라진 U100으로부터의 동일한 양 (0.4U/kg)의 투여 후의 노출 및 활성과 비교할 때 약 40%만큼 더 적었다. 그러나, 인슐린 글라진 U300은 인슐린 글라진 U100보다 훨씬 더 편평한 PK (노출) 및 PD (활성) 프로파일 (기저 인슐린을 목적으로 하는 경우)을 나타내었다. 건강한 대상자에 대한 동일한 피하 (s.c.) 투여 후의 인슐린 글라진 U100 제형과 인슐린 글라진 U300 제형 사이의 노출 및 활성에 있어서의 이러한 놀랍고도 예기치 않은 차이는 하기 도면에 효과적으로 도시되어 있다. 주목할 점은, 이와 동시에 혈당이 일정했다는 것이다.
- [0018] 인슐린 글라진의 혈당 저하 효과를 건강한 정상혈당 비글 개 (normoglycemic Beagle dog)에서 추가로 평가하였다. 인슐린 글라진 농도의 증가와 함께, 평균 작용 시간은 각각 6.8시간 (U100)으로부터 7.69시간 (U300)으로 증가하였다. 100U/mL로부터 300U/mL로 글라진 농도를 증가시킴으로써, 혈당 감소 시간-작용 프로파일은 당해

개에서 더 편평하고 연장된 활성 쪽으로 변경되었다. 개에서의 현재의 데이터는, 인슐린 글라진의 더 높은 약물 농도는 작용의 더 긴 지속시간 및 프로파일과 양의 상관 관계가 있음을 보여주는 사람에서의 데이터와 일치한다.

- [0019] 추가로, 농도가 100U/ml, 300U/ml, 500U/ml 700U/ml 및 1000U/ml인 인슐린 글라진 제형의 침전물을 현미경법에 의해 조사하였다. 이들 조사는 이들 침전물의 특성 차이를 밝혀내었으며, 농도 증가와 함께 현저하게 더 큰 입자를 형성하였다.
- [0020] 더욱이, 시험관내 시험 시스템을 사용함으로써, 해리 특성에 관하여 인슐린 글라진 제형의 더 높은 농도의 영향이 조사된다. 이렇게 하기 위하여, 생체내 조건을 모사하는 pH 7.4의 인산염 완충액을 사용하여 침전 연구가 수행된다.
- [0021] 침전된 인슐린의 상청액을 HPLC 기술로 조사하여 인슐린 글라진 함량을 결정한다.
- [0022] 국제공개공보 제W02008/013938 A2호는 인슐린 글라진을 684U/ml 농도로 포함하는 수성 약제학적 제형을 개시한다.
- [0023] 본 발명이 본 명세서에서 상세하게 나타낸 바와 같이 인슐린 글라진 U300 제형으로 한정되지 않고 인슐린 글라진의 다른 더 고도로 농축된 제형이 효과적이긴 하지만, 본 명세서에 기재된 임상 연구는 인슐린 글라진 U300 제형으로 수행하였다.
- [0024] 1ml의 인슐린 글라진 U300 제형은 하기를 함유한다: 10.913mg의 $21^A\text{-Gly-30}^B\text{a-L-Arg-30}^B\text{b-L-Arg}$ 사람 인슐린 [300IU의 사람 인슐린과 등물임], 90 μg 의 아연, 2.7mg의 m-크레졸, 20mg의 글리세롤 85%, HCl 및 NaOH ad pH 4.0; 비중 1.006g/ml.
- [0025] 그러나, 부형제의 종류 및 이의 농도에 관한 변형이 가능하다.
- [0026] 약제학적 제형은 인슐린 글라진 200 내지 1000U/ml[200 내지 1000IU의 사람 인슐린과 등물임]를 함유하고, 여기서 상기 제형의 농도는 684U/ml가 아니며, 바람직하게는 인슐린 글라진 250 내지 500U/ml[250 내지 500IU의 사람 인슐린과 등물임], 보다 바람직하게는 인슐린 글라진 270 내지 330U/ml[270 내지 330IU의 사람 인슐린과 등물임], 그리고 더욱 더 바람직하게는 인슐린 글라진 300U/ml[300IU의 사람 인슐린과 등물임]를 함유한다.
- [0027] 계면활성제가 약제학적 제형에 첨가될 수 있는데, 예를 들면, 특히 비이온성 계면활성제이다. 특히, 약제학적으로 통상적인 계면활성제가 바람직한데, 예를 들면, 다음과 같은 것이다: 부분 및 지방산 에스테르, 및 글리세롤, 소르비톨 등의 다가 알코올의 에스테르 (Span®, Tween®, 특히 Tween® 20 및 Tween® 80, Myrj®, Brij®), Cremophor® 또는 폴록사머. 이들 계면활성제는 5 내지 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 5 내지 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 그리고 특히 바람직하게는 20 내지 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 약제학적 조성물에 존재한다.
- [0028] 당해 제형은 방부제 (예: 페놀, m-크레졸, p-크레졸, 파라벤), 등장제 (예: 만니톨, 소르비톨, 락토스, 텍스트로스, 트레할로스, 염화나트륨, 글리세롤), 완충 물질, 염, 산 및 알칼리, 그리고 또한 추가 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 이들 물질은 각각의 경우에 개별적으로 또는 대안적으로 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0029] 글리세롤, 텍스트로스, 락토스, 소르비톨 및 만니톨은 100 내지 250mM의 농도로, NaCl은 150mM 이하의 농도로 약제학적 제제에 존재할 수 있다. 완충 물질, 예를 들면, 인산염, 아세트산염, 시트르산염, 아르기닌, 글리실 글리신 또는 TRIS (즉, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올) 완충액 및 상응하는 염은 5 내지 250mM, 바람직하게는 10 내지 100mM의 농도로 존재한다. 추가 부형제는 특히 염 또는 아르기닌일 수 있다.
- [0030] 당해 제형의 아연 농도는 0 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 20 내지 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 아연의 존재에 의해 도달되는 농도의 범위이고, 가장 바람직하게는 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. 그러나, 아연은 염화아연의 형태로 존재할 수 있지만, 이의 염은 염화아연으로 한정되지 않는다.
- [0031] 약제학적 제형에서, 글리세롤 및/또는 만니톨은 100 내지 250mmol/l의 농도로 존재할 수 있고/있거나 NaCl은 바람직하게는 150mmol/l 이하의 농도로 존재한다.
- [0032] 약제학적 제형에서, 완충 물질은 5 내지 250mmol/l의 농도로 존재할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 추가 목적은, 예를 들면, 인슐린의 방출을 지연시키는 염과 같은 추가 첨가제를 함유하는 약제학적 인슐린 제형이다. 이러한 지연-방출 인슐린과 상기 기재된 제형의 혼합물이 본 명세서에 포함된다.

- [0034] 본 발명의 추가 목적은 이러한 약제학적 제형의 제조 방법에 관한 것이다. 제형을 제조하기 위하여, 성분들을 물 중에 용해시키고, HCl 및/또는 NaOH를 사용하여 pH를 조정한다. 마찬가지로, 본 발명의 추가 목적은 당뇨병을 치료하는데 있어서의 이러한 제형의 용도에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 추가 목적은 인슐린, 인슐린 유사체 또는 인슐린 유도체 또는 이들의 제제의 제조 과정 중에 안정제로서의 계면활성제의 용도 또는 첨가에 관한 것이다.
- [0036] 추가로, 본 발명은 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP1) 또는 이의 유사체 또는 유도체, 또는 엑센딘-3 또는 엑센딘-4 또는 이의 유사체 또는 유도체, 바람직하게는 엑센딘-4를 또한 추가로 포함하는, 상기 기재된 제형에 관한 것이다.
- [0037] 추가로, 본 발명은, 엑센딘-4의 유사체가
- [0038] $\text{H-desPro}^{36}\text{-엑센딘-4-Lys}_6\text{-NH}_2$,
- [0039] $\text{H-des}(\text{Pro}^{36,37})\text{-엑센딘-4-Lys}_4\text{-NH}_2$ 및
- [0040] $\text{H-des}(\text{Pro}^{36,37})\text{-엑센딘-4-Lys}_5\text{-NH}_2$,
- [0041] 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 상기 기재된 제형에 관한 것이다.
- [0042] 추가로, 본 발명은, 엑센딘-4의 유사체가
- [0043] $\text{desPro}^{36}[\text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4 (1-39)}$,
- [0044] $\text{desPro}^{36}[\text{IsoAsp}^{28}]\text{엑센딘-4 (1-39)}$,
- [0045] $\text{desPro}^{36}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4 (1-39)}$,
- [0046] $\text{desPro}^{36}[\text{Met}(\text{O})^{14}, \text{IsoAsp}^{28}]\text{엑센딘-4 (1-39)}$,
- [0047] $\text{desPro}^{36}[\text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-2 (1-39)}$,
- [0048] $\text{desPro}^{36}[\text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{IsoAsp}^{28}]\text{엑센딘-2 (1-39)}$,
- [0049] $\text{desPro}^{36}[\text{Met}(\text{O})^{14}\text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4 (1-39)}$ 및
- [0050] $\text{desPro}^{36}[\text{Met}(\text{O})^{14}\text{Trp}(\text{O}_2)^{25}, \text{IsoAsp}^{28}]\text{엑센딘-4 (1-39)}$,
- [0051] 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 상기 기재된 제형에 관한 것이다.
- [0052] 추가로, 본 발명은, 펩타이드 $-\text{Lys}_6\text{-NH}_2$ 가 엑센딘-4의 유사체의 C 말단에 부착된, 바로 앞 단락에 기재된 제형에 관한 것이다.
- [0053] 추가로, 본 발명은, 엑센딘-4의 유사체가
- [0054] $\text{H-(Lys)}_6\text{-des Pro}^{36}[\text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4(1-39)-Lys}_6\text{-NH}_2$
- [0055] $\text{des Asp}^{28}\text{Pro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}\text{엑센딘-4(1-39)-NH}_2$,
- [0056] $\text{H-(Lys)}_6\text{-des Pro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4(1-39)-NH}_2$,
- [0057] $\text{H-Asn-(Glu)}_5\text{des Pro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4(1-39)-NH}_2$,
- [0058] $\text{des Pro}^{36}, \text{Pro}^{37}, \text{Pro}^{38}[\text{Asp}^{28}]\text{엑센딘-4(1-39)-(Lys)}_6\text{-NH}_2$,

- [0059] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0060] H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0061] H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0062] H- des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0063] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0064] H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0065] des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0066] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0067] H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0068] H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0069] des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0070] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0071] H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0072] des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0073] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0074] H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0075] H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0076] des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0077] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0078] H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39) -NH₂,
- [0079] des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0080] H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0081] H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 엑센딘-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0082] 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 상기 기재된 제형에 관한 것이다.
- [0083] 추가로, 본 발명은 Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-글루타밀(N^α-헥사데카노일))) GLP-1(7-37) [리라글루타이드] 또는 이의

약리학적으로 허용되는 염을 추가로 포함하는, 상기 기재된 제형에 관한 것이다.

- [0084] 하나의 양태에서, 본 발명은 200 내지 1000U/ml[200 내지 1000IU의 사람 인슐린과 등물임], 바람직하게는 200U/ml 내지 650U/ml, 훨씬 바람직하게는 700U/ml 내지 1000U/ml, 보다 바람직하게는 270 내지 330U/ml의 범위, 그리고 가장 바람직하게는 인슐린 글라진을 300U/ml 농도로 포함하는 수성 약제학적 제형에 관한 것이고, 단, 상기 제형의 농도가 인슐린 글라진 684U/ml가 아니다.
- [0085] 추가로, 당해 제형은 또한 액센딘-4의 유사체, 예를 들면, 릭시세나타이드, 액세나타이드 및 리라글루타이드를 포함할 수 있다. 이들 액센딘-4 유사체는 인슐린 글라진 1U당 0.1 μ g 내지 10 μ g, 바람직하게는 인슐린 글라진 1U당 0.2 내지 1 μ g, 그리고 보다 바람직하게는 인슐린 글라진 1U당 0.25 μ g 내지 0.7 μ g의 범위로 제형에 존재한다. 릭시세나타이드가 바람직하다.
- [0086] 추가로, 수성 약제학적 제형은 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨을 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 구체적으로, 수성 약제학적 제형은 90 μ g/ml의 아연, 2.7mg/ml의 m-크레졸 및 20mg/ml의 글리세롤 85%를 포함할 수 있다. 임의로, 수성 약제학적 제형은 20 μ g/ml의 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있다.
- [0087] 수성 약제학적 제형의 pH는 3.4 내지 4.6이고, 바람직하게는 4 또는 4.5이다.
- [0088] 본 발명은 본 발명의 수성 약제학적 조성물을 당뇨병 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 제1형 및 제2형 당뇨병의 치료 방법에 관한 것이다. 다양한 개시된 농도 범위 중에서 300U/ml의 농도가 바람직하고, 바람직한 인슐린 유사체는 인슐린 글라진이다. 추가로, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형과 관련하여 본 명세서에 개시된 범위로 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라진 1U당 0.1 μ g 내지 10 μ g의 릭시세나타이드를 포함한다.
- [0089] 당해 인슐린은 바람직하게는 일일 1회 투여되지만 필요에 따라 일일 2회 투여될 수 있다. 용량 요건은 정상 또는 허용되는 혈당 수준의 달성에 의해 결정되는 개별 환자의 요구 (need)의 함수이다.
- [0090] 본 발명은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 제1형 및 제2형 당뇨병의 치료에서 인슐린 글라진의 노출 기간을 연장시키는 방법에 관한 것이다. 다양한 개시된 농도 범위 중에서 300U/ml의 농도가 바람직하다. 추가로, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형과 관련하여 본 명세서에 개시된 범위로 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라진 1U당 0.1 μ g 내지 10 μ g의 릭시세나타이드를 포함한다.
- [0091] 본 발명은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인슐린 글라진을 이용한 환자의 제1형 및 제2형 당뇨병의 치료에서 저혈당증의 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 다양한 개시된 농도 범위 중에서 300U/ml의 농도가 바람직하다. 추가로, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형과 관련하여 본 명세서에 개시된 범위로 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라진 1U당 0.1 μ g 내지 10 μ g의 릭시세나타이드를 포함한다.
- [0092] 본 발명은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인슐린 글라진을 이용한 환자의 제1형 및 제2형 당뇨병의 치료에서 피크없는 지속작용 기저 인슐린 (peakless long acting basal insulin)을 제공하는 방법에 관한 것이다. 다양한 개시된 농도 범위 중에서 300U/ml의 농도가 바람직하다. 추가로, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 본 발명의 수성 약제학적 제형과 관련하여 본 명세서에 개시된 범위로 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 당해 수성 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라진 1U당 0.1 μ g 내지 10 μ g의 릭시세나타이드를 포함한다.
- [0093] 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병의 치료에 있어서의 상기 항목 중의 어느 하나에 따른 수성 제형의 용도.
- [0094] 본 출원은 몇몇 실시예의 도움으로 하기에 설명되고, 이는 어떠한 식으로든 제한적으로 작용하고자 하지 않는다.

도면의 간단한 설명

- [0095] 하기 도면은 건강한 대상자에게 제공된 동일한 피하(s.c.) 투여 후의 Lantus U100 제형과 Lantus U300 제형(인

솔린 글라진 U100 제형과 인슐린 글라진 U300 제형) 사이의 노출(PK) 및 활성(PD)에 있어서의 놀랍고도 예기치 않은 차이를 효과적으로 나타내고, 이와 동시에 혈당(PD)이 일정했음을 나타낸다.

도 1: 포도당 주입 속도(GIR) Lantus U100

도 2: 포도당 주입 속도(GIR) Lantus U300

도 3: 혈청 인슐린 농도; Lantus U100(왼쪽) 및 U300(오른쪽)

도 4: 혈당(1/2)

도 5: 혈당(2/2)

도 6: 정상혈당 클램프 기법을 사용하여 제1형 당뇨병을 갖는 환자에서의 0.4U/kg의 Lantus® U100(인슐린 글라진 U100)과 비교하여 0.4, 0.6 및 0.9U/kg의 HOE-901-U300(인슐린 글라진 U300)의 무작위화, 4-순서, 교차, 이중-맹검, 용량 반응 연구의 결과. 위쪽 패널: 인슐린 글라진 농도(mU/ℓ), 중간 패널: 혈당(BG, mg/dℓ), 아래쪽 패널: 포도당 주입 속도(GIR, mg.kg⁻¹.min⁻¹). 이들 곡선은 모든 대상자들의 모든 데이터 포인트의 LOWESS 평활화된 평균(모집단 평균)을 나타내는데; 여기서, LOWESS는 노이즈가 혼입된 시계열(time series)로부터, 또는 2개의 변수 사이에 "노이즈가 있는(noisy)" 관계를 갖는 산포도로부터 "평활한" 한 세트의 값을 생성하기 위한 데이터 분석 기법이다.

도 7: 포도당 주입 속도(GIR, mg.kg⁻¹.min⁻¹). 이들 곡선은 모든 대상자의 모든 데이터 포인트의 LOWESS 평활화된 평균(모집단 평균)을 나타내는데; 여기서, LOWESS는 노이즈가 혼입된 시계열로부터, 또는 2개의 변수 사이에 "노이즈가 있는" 관계를 갖는 산포도로부터 "평활한" 한 세트의 값을 생성하기 위한 데이터 분석 기법이다.

범례: 프로파일 1 내지 3 (위에서 아래로)

정상혈당 클램프 기법을 사용하여 제1형 당뇨병을 갖는 환자에서의 0.4, 0.6 및 1.2U/kg의 Lantus® U100(인슐린 글라진 U100)의 무작위화, 이중-맹검, 병행군 용량 반응 연구의 결과.

범례: 프로파일 4 내지 7 (위에서 아래로)

정상혈당 클램프 기법을 사용하여 제1형 진성 당뇨병을 갖는 환자에서의 0.4U/kg의 Lantus® U100(인슐린 글라진 U100)과 비교하여 0.4, 0.6 및 0.9U/kg의 HOE-901-U300(인슐린 글라진 U300)의 무작위화, 4-순서, 교차, 이중-맹검, 용량 반응 연구의 결과.

도 8: 하기와 같은 농도 증가를 갖는 인슐린 글라진 제형들의 침전물의 광학 현미경 사진으로, 이 사진은 배율 100x이고 최대 직경을 포함한다:

A: 100U/ml, B: 300U/ml, C: 500U/ml, D: 700U/ml 및 E: 1000U/ml

모든 침전은 60U의 인슐린 글라진으로 수행한다.

도 9: 정상혈당 개에서의 인슐린 글라진 U-100 대 U-300의 시간-작용 프로파일

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096]

실시예 1: 프로토콜의 설명

[0097]

본 연구는 6회의 방문으로 건강한 대상자에서의 단일 센터, 무작위화, 대조, 단일-맹검, 4-기간, 2-치료제, 2-순서 교차(sequence crossover) 연구였다.

[0098]

방문 1: 선별(SCR)

[0099]

방문 2 내지 5, 기간(P) 1 내지 4: 치료, 정상혈당 클램프 기간

[0100]

방문 6: 연구 종료 시점(EOS)

[0101]

대상자는 0.4U/kg의 인슐린 글라진 U100 및 인슐린 글라진 U300의 단일 피하 용량을 4개의 상이한 날짜에 배꼽 주위 부위(좌측, 우측, 좌측, 우측)의 2군데의 반대쪽 부위 내로 교대로 주사하여 투여받았다. 연구 약물은 2개의 순서, RTTR 또는 TRRT로 1회 반복의 치료제 R 및 T로 투여하였다. 4 내지 18일의 휴약 기간을 두어서 각각의 투약일을 분리하였다.

- [0102] R: 0.4U/kg 체중의 인슐린 글라진 U100(시판되는 제형; 기준)
- [0103] T: 0.4U/kg 체중의 인슐린 글라진 U300(시험)
- [0104] P1은 SCR 후 3 내지 21일 이내에 일어나야 한다. EOS 방문은 P4 후 4 내지 14일에 일어나야 한다.
- [0105] P1 내지 P4 중에, 대상자는 혈당의 측정 및 포도당 주입 속도의 조정을 위해 바이오스태터(Biostator)에 접속하였다. 혈당 수준 및 포도당 주입 속도(GIR)를 연구 약물의 피하 주사 전에 90분(기준선 기간) 동안, 그리고 연구 약물 투여 후 30시간 동안 모니터링하였다. 연구 약물 투여 전 60분, 30분 및 5분에 측정된 3개의 공복 혈당값의 평균으로서 결정된 개개인의 공복 혈당 수준의 5% 미만으로 혈당 수준을 유지하도록 20% 포도당 용액의 주입이 시작되었다. GIR의 프로파일을 얻었다. 혈청 인슐린 글라진 농도를 측정하기 위하여 정상혈당 클램프 기간 중 사전결정된 시간에 혈액 샘플을 채취하였다. 수돗물을 제외하고는, 대상자는 포도당 클램프 기간 중에 금식이었다.
- [0106] 개개인에 대한 본 연구의 지속기간은 SCR 방문과 EOS 방문 사이가 13주 이내일 것으로 예측되었다.
- [0107] 당해 프로토콜을 검토 및 서면 승인을 위해 임상시험심사위원회(institutional review boards) 및/또는 독립윤리의위원회(independent ethics committees)에 제출하였다. 당해 프로토콜은 제18회 세계 건강 의회(World Health Congress)(헬싱키, 1964)의 권장사항 및 모든 적용가능한 수정안을 준수하였다. 당해 프로토콜은 또한 본 연구가 수행된 독일의 법칙 및 규제뿐만 아니라 임의의 적용가능한 가이드라인도 준수하였다. 임의의 연구-관련 절차의 수행 전에 고지 동의서(informed consent)를 얻었다.
- [0108] 실시예 2: 대상자의 선택
- [0109] 20명의 완전한 대상자를 갖기 위하여 24명의 건강한 대상자를 치료하기로 계획하였다.
- [0110] 하기 기준 전부를 충족시키는 대상자가 본 연구에 등록을 위해 고려되었다:
- [0111] 인구통계학(demography)
- [0112] · 18세 내지 50세의 양쪽 성별의 대상자
- [0113] · 50kg 내지 110kg의 체중 및 18 내지 28kg/m²의 체질량지수
- [0114] 건강 상태
- [0115] · 종합적인 임상 평가(상세히 기재된 의료 병력 및 완전한 신체 검사)에 따라 건강한 것으로 증명됨;
- [0116] · 3개월 이상 동안 비흡연자
- [0117] · 연구자가 비정상이 임상적으로 관련이 없다고 고려하는 경우 외에는, 바이탈 사인, 및 12-리드 심전도가 다음과 같다:
- [0118] ○ 바로 누운 자세(supine position)에서 5분 안정(resting) 후의 정상 바이탈 사인:
- [0119] 95mmHg ≤ 수축기 혈압 ≤ 140mmHg;
- [0120] 45mmHg ≤ 확장기 혈압 ≤ 90mmHg;
- [0121] 40bpm ≤ 심박수 ≤ 100bpm
- [0122] ○ 정상 12-리드 ECG; 120ms < PR < 220ms, QRS < 120ms, QTc ≤ 430ms(여성의 경우: QTc ≤ 450ms);
- [0123] · 연구자가 건강한 대상자에 대해 비정상이 임상적으로 관련이 없다고 고려하는 경우 외에는, 정상 범위 내의 실험실 파라미터; 그러나, 혈청 크레아티닌 및 간 효소(hepatic enzyme)(AST, ALT)는 엄격하게 실험실 표준 상한(upper laboratory norm) 미만이어야 함;
- [0124] · 공복 혈청 포도당(≤ 100mg/dℓ) 및 당화 헤모글로빈(HbA1c ≤ 6.1%)으로서 정의된 정상 대사 조절;
- [0125] · 대상자는 본 연구에 참여하기 전 4주 이상 동안 처방 약물 요법의 정기적 사용을 끊어야 함.
- [0126] 여성 대상자에 대한 의무
- [0127] · (폐경전이고 외과적으로 불임이 아닌 상태이거나 폐경후 2년 미만 동안인 것으로서 정의된) 임신 가능성이 있고 성적으로 활성인 여성 대상자는 적절한 산아 제한(birth control)을 실시해야 한다. 적절한 산아 제한은

매우 효과적인 방법의 피임(펄 지수(Pearl index) < 1%)으로서 정의되고, 예를 들면, 삽입물, 주사제, 복합 경구 피임제 또는 호르몬 IUD(intrauterine device, 자궁내 장치)이다. 본 임상 시험의 목적상 '폐경후'는 2년 이상 동안 무월경이거나 외과적으로 불임인 상태를 포함함;

- [0128] · 여성 대상자는 연구 전(pre-study) 선별 과정 중에, 그리고 제1 클램프 전에 음성 소변 베타-사람 융모성 성선자극호르몬(beta-HCG) 임신 시험을 받아야 함.
- [0129] 규제
- [0130] · 본 연구와 관련된 임의의 절차 전에, 서면 고지 동의서를 제출함;
- [0131] · 건강보험시스템(Health Insurance System)의 적용을 받고/받거나 생의학 연구와 관련하여 효력이 있는 국제법(National Law)의 권장사항을 준수함;
- [0132] · 어떠한 행정상 또는 법적 감독 하에 있지 않음.
- [0133] 하기 중 어느 하나라도 나타내는 대상자는 본 연구에 포함되지 않았다:
- [0134] 의료 병력 및 임상 상태
- [0135] · 임상적으로 관련있는 심혈관, 폐, 위장관, 간, 신장, 대사, 혈액학적, 신경학적, 정신의학적, 전신, 눈 또는 감염성 질환; 임의의 급성 감염성 질환 또는 급성 질병의 징후의 임의의 병력 또는 존재;
- [0136] · 의사에 의해 진단 및 치료된 알러지성 질환, 또는 약물 알러지의 존재 또는 병력;
- [0137] · 크산틴 (xanthine) 염기를 갖는 음료의 과잉 소비(> 4컵 또는 4글라스/day);
- [0138] · 하기로부터의 금기(정상 범위에 따름 - 만약 당해 값이 정상 범위 밖에 있다면, 연구자가 이 비정상값을 임상적으로 관련이 없다고 간주할 경우, 대상자는 포함될 수 있음):
- [0139] - 의료/수술 병력 및 신체 검사
- [0140] - 실험실 시험(혈액학, 임상 화학 및 뱃스틱에 의한 소변검사)
- [0141] - 표준 12-리드 심전도
- [0142] - 혈압 및 심박수
- [0143] · 본 연구에 참가하기 전 4주 이내에, 처방된 약물에 의한 임의의 진행중인 치료 또는 처방된 약물에 의한 임의의 정기적 치료;
- [0144] · 연구자의 견해에 따라 본 연구의 목적을 방해할 수 있는, 본 연구 전 3개월 이내에 임상적으로 유의한 질병이나 본 연구 전 4주 이내에 임의의 주요 내과 질환의 증상;
- [0145] · 약물의 흡수, 분포, 대사작용 또는 배설을 방해하는 것으로 알려진 질환 또는 기타 상태의 존재 또는 후유증;
- [0146] · 약물 또는 알코올 남용의 병력;
- [0147] · 본 연구 약물 또는 유사한 화학 구조를 갖는 약물에 대한 과민성의 병력;
- [0148] · 진행성 치명적 질환;
- [0149] · 본 연구 과정 중의 사전계획된 수술;
- [0150] · 이전 3개월 중에 500ml 초과 수혈;
- [0151] 대상자는 1회 초과하여 본 연구에 등록되는 것이 허용되지 않았다.
- [0152] 일반적 상태
- [0153] · 연구자의 판단 내에서, 언어 문제 또는 불량한 정신 발달로 인해 또는 대상자가 본 발명의 성질, 범주 및 가능한 결과를 이해할 수 없게 하는 정신 상태로 인해 협조할 수 없거나, 본 연구 과정 중에 순응하지 않을 것 같은 대상자;
- [0154] · 적용가능한 규제에 따라 이전 연구의 제외 기간 내에 있는 대상자;

- [0155] · 당해 프로토콜의 수행에 직접 참여한 연구자 또는 임의의 부연구자, 연구 보조원, 약제사, 연구 코디네이터, 이들의 기타 스태프인 대상자;
- [0156] · SCR 전의 이전 30일 이내에 실험 약물의 수령자.
- [0157] 생물학적 상태
- [0158] · 하기 시험 중 어느 것에 대해 양성 반응: HB 항원, 항-HCV 항체, 항-HIV1 항체, 항-HIV2 항체;
- [0159] · SCR에서 소변 약물 선별에서 양성 결과(암페타민/메탐페타민, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편류);
- [0160] · 양성 알코올 호기 검사.
- [0161] 실시예 3: 치료제
- [0162] 연구 치료제에 대한 상세사항

약물 코드: HOE901 (Lantus® U100 시판되는 제형)	(인슐린 글라르진 U300 제형)
INN: 인슐린 글라르진(재결합 사람 인슐린 유사체)	인슐린 글라르진(재결합 사람 인슐린 유사체)
제형: 3ml 용액 U100용 카트리지 (1ml는 하기를 함유한다: 3.637mg의 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg 사람 인슐린[100IU의 사람 인슐린과 등물임], 30μg의 아연, 2.7mg의 m-크레졸, 20mg의 글리세롤 85%, HCl 및 NaOH ad pH 4.0; 비중 1.004g/ml)	3ml 용액 U300용 카트리지 (1ml는 하기를 함유한다: 10.913mg의 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg 사람 인슐린[300IU의 사람 인슐린과 등물임], 90μg의 아연, 2.7mg의 m-크레졸, 20mg의 글리세롤 85%, HCl 및 NaOH ad pH 4.0; 비중 1.006g/ml)
용량/투여 경로 0.4U/kg 체중; 밤새 금식 후 배꼽주위 복부 내로의 단일 피하 주사	0.4U/kg 체중; 밤새 금식 후 배꼽주위 복부 내로의 단일 피하 주사
제조업체: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	제조업체: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

- [0163]
- [0164] Lantus®/인슐린 글라진 제형에 대한 용량의 계산
- [0165] 각각의 환자에 대해 제공되는 인슐린 글라진의 양(0.4U/kg)을 계산하기 위하여, 체중(kg)을 소수점 한자리까지 측정하고, 계산된 인슐린의 양을 다음 예에 나타난 바와 같이 반올림하거나 반내림하여 정수로 하였다: 체중이 75.3kg인 대상자가 30U의 인슐린을 투여받음($75.3 \times 0.4 = 30.12$ 이고, 이는 반내림하여 30이 된다); 체중이 74.4kg인 대상자가 30U의 인슐린을 투여받음($74.4 \times 0.4 = 29.76$, 이는 반올림하여 30이 된다). 체중이 기간 1에 비하여 2kg 초과만큼 변하지 않는 한, 기간 2, 3 및 4에 대한 연구 약물 용량의 계산을 위하여 기간 1의 1일째 중에 기록된 체중을 사용하였다.
- [0166] 유니트의 양은 인슐린 글라진 U100 및 인슐린 글라진 U300 둘 모두에 대해 동일하였다. 이 비중은 두 약물 제품 모두에 대해 동일하다. 그러나, 인슐린 글라진 U100과 비교하여 인슐린 글라진 U300내의 인슐린 글라진의 농도가 3배 더 높다는 것을 고려하면, 주사되어야 할 용적 및 따라서 중량은 인슐린 글라진 U300에 대하여 1/3이었다. 개별 용량을 제공하는 시린지를 중량 기준으로 제조하였다. 순(net) 중량을 연구자의 소스-문서에만 문서화하였다.
- [0167] 주입액을 위한 용량의 계산 및 제조

[0168] 표 1 - 주입액의 제조

약물 코드	INN	제형	제조업체	용량/투여 경로
포도당	포도당	주입용 20% 용액	보증됨, PROFIL에 의해 선택됨	정맥내(iv) 주입
Intramed 헤파린 나트륨	헤파린	5ml 용액(5000IU/ml)이 들어 있는 바이알	보증됨, PROFIL에 의해 선택됨	정맥내 주입
0.9% 염화나트륨	염화나트륨	용액	보증됨, PROFIL에 의해 선택됨	정맥내 주입

[0169]

[0170]

포도당 용액: 20% 포도당 용액을 바이오스테터로 주입하여 대상자 개개인의 혈당을 정해진 목표 수준으로 유지하였다. 제2 주입 펌프(바이오스테터의 일부)는 0.9% 염화나트륨 용액을 전달하여 라인을 개방상태(patent)로 유지하였다. 필요한 20% 포도당 용액의 양이 바이오스테터의 주입 용량을 초과하는 경우, 제2 포도당 주입 펌프를 작동시켰다.

[0171]

헤파린: 100ml의 0.9% 염화나트륨 용액 중의 10000IU의 헤파린을 약 2ml/h의 속도로 이중 루멘(lumen) 카테터 내로 주입하여 이것을 바이오스테터에 의한 혈당 측정을 위하여 개방상태로 유지하였다.

[0172]

맹검 방법의 설명:

[0173]

이것은 단일-맹검 연구였다. 주사의 상이한 용적는 약물의 맹검을 불가능하게 한다. 주사는, 본 연구에 달리 관여하지 않은 허가된 의료인에 의해 행해졌다. 연구자는 무작위화 코드를 입수할 수 있다.

[0174]

대상자를 치료 그룹에 배정하는 방법

[0175]

임상 연구 프로토콜에서 설정된 절차에 따라 본 연구에 포함된 대상자에만 연구 약물을 투여하였다.

[0176]

무작위화 일정을 생성하였는데, 이는 성별에 의해 계층화된 무작위화 번호를 P1 내지 P4에서 주사될 2개의 Lantus® 제형의 치료제 순서에 연결하였다.

[0177]

기간 1의 1일째 아침에, 연구자가 대상자가 프로토콜에 명시된 기준을 충족시킴을 확인하자마자 적격 대상자를 현장에 의해 무작위화하였다. 이어서, P1 전에 대상자의 적격성이 확인된 순서대로 무작위화 번호를 대상자 번호에 할당하였다. SCR후에 자격을 얻은 성별 계층(gender stratum)을 위한 제1 대상자는 적절한 성별 계층을 위한 제1 무작위화 번호를 받았다. 계층 내에서 자격을 얻은 다음 대상자는 당해 계층 내에서 다음 무작위화 번호를 받았다. 무작위화 번호는 치료 키트 번호로서 대상자에 치료 키트를 할당하는데 사용되었다. 각각의 대상자에게는 그가 할당된 치료 키트 번호가 부착된 연구 약물을 제공하였다. 치료 키트에는 IP에 관한 일반적 정보, 치료 키트 번호, 기간 번호, 용기-박스 상의 대상자 번호를 쓸 공간, 및 현지 규제에 의해 요구된 추가 진술이 들어 있다.

[0178]

본 연구로부터 영구적으로 중지된 대상자는, 대상자 번호 및 무작위화 번호가 이미 주어져 있을 경우, 이들을 그대로 두었다.

[0179]

포장 및 라벨링

[0180]

연구 약물은 무작위화 계획에 따라 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)(독일 프랑크푸르트 암 마인 소재)에 의해 포장되었다. 연구 약물이 들어 있는 카트리지 및 이들을 포장한 카톤(carton)을 연구 번호, 무작위화 번호, 배치(batch) 번호, 저장 조건, 스폰서 및 P 번호로 라벨링하였다.

[0181]

연구 약물의 공급자들은 하나의 적하물로 받았다. 모든 용기는 동일한 형식의 라벨을 가졌다. 추가로, 시린지를 위한 1세트의 라벨을 공급하였다. 연구 약물과 백업 약물을 상이한 냉장고에 저장하였다.

[0182]

연구 약물의 투여 전에, 약제사 또는 그가 지명한 사람이 적절한 연구 약물을 갖는 시린지를 준비하고 당해 시린지를 연구 약물 용기에 따른 대상자 번호, 무작위화 번호 및 적절한 기간으로 라벨링하였다.

[0183]

라벨링의 내용은 현지 규제 규격 및 요건과 일치하였다.

[0184]

저장 조건

- [0185] 연구 약물을 +2℃ 내지 +8℃의 온도에서 광으로부터 보호된 상태로 저장하였다. 연구 약물이 냉동되는 것을 방지하였다. 제조 과정 중에는 약물이 광으로부터 보호될 필요가 없었다.
- [0186] 예비 샘플(300개의 카트리리지 Lantus® U100 및 300개의 카트리리지 인슐린 글라진 U300)을 연구 현장 수준에서 동일한 안전한 조건에서 저장하였다.
- [0187] 실시예 4: 임상시험용 제품(investigational product)의 평가
- [0188] 활성 또는 약리학
- [0189] 인슐린 글라진에 의한 인슐린 수용체의 자극이 작용의 방식이다. 이어지는 말초 포도당 흡수 및 내인성 포도당 생성의 억제는 혈당 농도의 감소를 생성하는 당동력학적 효과를 포함한다. 그 결과 수득되는 포도당 이용률은 혈당 농도를 일정하게 유지하는데 필요한 포도당의 케이지에 의해 가장 잘 특성화된다.
- [0190] 정상혈당 클램프 기법은 인슐린 글라진의 주사 후에 기준선 수준의 5% 미만으로 혈당 농도를 유지하는데 필요한 포도당의 양을 평가하기 위해 사용되어 왔다.
- [0191] 임상 평가 방법
- [0192] 포도당 옥시다제 방법을 사용하는 바이오스테터(Biostator; Life Sciences instruments, 미국 인디애나주 엘하르트 소재)에 의해 온라인 혈당 측정을 행하였다.
- [0193] 포도당 옥시다제 방법을 또한 사용하는 Super GL 포도당 분석기로 오프사이트(offsite) 혈당을 측정하였다.
- [0194] 약력학적 변수/종점(endpoint)
- [0195] 피하 주사된 인슐린의 단위(용량)당 이용되는 포도당의 양은 당동력학적 효과의 척도이다.
- [0196] 연속적으로 기록된 포도당 주입 속도(GIR)는 주사된 인슐린의 시간 작용 프로파일의 반영이다.
- [0197] 1차 변수/종점
- [0198] 1차 약력학적 변수는 24시간 이내의 포도당 주입 속도 시간 곡선 아래의 면적이다[GIR-AUC_{0-24h}(mg · kg⁻¹)].
- [0199] 2차 변수/종점
- [0200] 2차 약력학적 변수는 50% GIR-AUC_{0-24h}에 이르기까지의 시간이다[T_{50%} - GIR-AUC_(0-24h)(h)].
- [0201] 약동학
- [0202] 샘플링 시간
- [0203] 혈청 인슐린 글라진 및 C-펩타이드 농도를 평가하기 위한 혈액 샘플을 연구 약물의 피하 주사 전 1시간, 30분 및 직전에, 이후에 주사 후 30분, 1시간, 2시간에, 그리고 이어서 24시간까지 2시간마다, 그리고 30시간에 채취하였다.
- [0204] 인슐린 글라진 샘플의 번호매김은 P00, P01, P02, P03, P04 등이었고, C-펩타이드 샘플의 번호매김은 C00, C01, C02, C03, C04 등이었다(연구 흐름도도 참조).
- [0205] 약동학적 샘플링의 횟수
- [0206] 클램프 방문(P1 내지 P4)당 최소 18개의 샘플을 채취하였다. 대상자당 총 72개의 샘플을 채취하였다.
- [0207] PK 취급 절차
- [0208] 샘플 수집의 정확한 시간을 CRF 상에 기록해야 한다. 약동학적 샘플(인슐린 글라진, C-펩타이드)의 저장 및 선적을 위한 특별한 절차를 사용하였다.
- [0209] 생물학적 분석 방법
- [0210] 우수 실험실 운영기준에 관한 OECD 원칙(OECD Principles of Good Laboratory Practice, 1997년에 개정됨), ENV/MC/CHEM (98)17에서 확인된 이러한 유형의 연구에 적용가능한 우수 실험실 운영기준(GLP) 요건, 및 현지 국가에 적용가능한 GLP 규제를 기본으로 사용하여 생물학적 분석을 수행하였다.

- [0211] 백업 샘플이 이용가능하지 않기 때문에, 인슐린 글라진의 측정이 우선시된다.
- [0212] 인슐린 글라진
- [0213] 인슐린 글라진에 대해 교정된 사람 인슐린에 대한 방사면역검정(radioimmunoassay, RIA)을 사용하여 혈청 인슐린 글라진 농도를 측정하였다(인슐린RIA 키트, ADALTIS, 이탈리아 소재). 키트 REF 10624.
- [0214] 이 검정에 대한 정량화의 하한(lower limit of quantification, LLOQ)은 4.92 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 였다.
- [0215] C-펩타이드
- [0216] C-펩타이드에 대한 방사면역검정(RIA)을 사용하여 혈청 C-펩타이드 농도를 측정하였다(C-펩타이드 RIA 키트, ADALTIS, 이탈리아 소재). 키트 REF C-펩타이드 10282.
- [0217] 정량화의 하한(LLOQ)은 0.090nmol/L 이었다.
- [0218] 생물학적 분석 방법의 요약
- [0219] 분석물 인슐린, C-펩타이드
- [0220] 매트릭스 혈청
- [0221] 분석 기법 RIA
- [0222] 정량화의 하한 4.92 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 의 인슐린; 0.090nmol/L 의 C-펩타이드
- [0223] 검정 용적 인슐린의 경우 100 μL ; C-펩타이드의 경우 100 μL
- [0224] 방법 참조 Adaltis S.p.A.(이탈리아 소재); 키트 REF 10624 인슐린(방법 No. 435VAL02) 및 키트 REF C-펩타이드 10282(방법 No. DMPK/FRA/2003-0002)
- [0225] 약동학적 변수/중점
- [0226] 인슐린 글라진 농도 시간 곡선은 피하 주사된 IP의 전신 인슐린 노출의 척도였다.
- [0227] 1차 변수/중점
- [0228] 1차 약동학적 변수는 혈청 인슐린 글라진 농도 시간 곡선 아래의 면적이었다[INS-AUC_{0-24h}($\mu\text{U} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)].
- [0229] 2차 변수/중점
- [0230] 2차 약동학적 변수는 50% INS-AUC_{0-24h}에 이르기까지의 시간이었다[T_{50%} - INS-AUC_(0-24h)(h)].
- [0231] 샘플링된 혈액 용적

샘플링된 혈액 용적	
보관 혈액 / 지노타이핑(genotyping)	0mL
혈액학/임상 화학/혈청학 (20 + 12mL)	32mL
RBC, Hb, Hct (2x2mL) [임의사항]	4mL
혈당 (2mL/hx32x4)	256mL
혈당 (0.3mL/hx4x34)	41mL
PK 인슐린 글라르진 (3.5mL/hx18x4)	252mL
총계	585mL

- [0232]
- [0233] 본 시험의 맹검을 보호하기 위한 조치
- [0234] 이것은 단일-맹검 연구였다. 임상 완료 후에 생물학적 분석 결정을 수행하였다. 치료제 코드는 연구자 및/또는 스폰서의 판단에 따라 IP의 사용과 타당하게 관련되고 예기치 않은 임의의 심각한 유해 사례(Serious Adverse Event, SAE)을 보고하기 위하여 알려졌다.
- [0235] 실시예 5: 연구 절차
- [0236] 방문 일정
- [0237] 선별 절차
- [0238] 연구 시작 전에 각각의 잠재적 대상자의 의료 기록을 점검하여 참가에 대한 적격성을 결정하였다. 대상자들은 SCR에서의 선별 검사 전 10시간 동안 (물을 제외하고는) 금식이었다.

- [0239] 하기의 항목/검사를 평가하였다:
- [0240] · 연령 및 인종
- [0241] · 신체 검사(심혈관계, 흉부 및 폐, 갑상선, 복부, 신경계, 피부 및 점막, 및 근골격계 포함)
- [0242] · 관련 의료 및 수술 병력(본 연구에 관련된 소견만이 문서화되어야 한다)
- [0243] · 인체측정학: 신장 및 체중, BMI의 계산[체중(kg) · (신장(m))⁻²]
- [0244] · 혈압 및 심박수(바로 누운 자세에서 5분 후, 그리고 바로 선 자세에서 3분 후)
- [0245] · 심부 체온(고막)
- [0246] · 표준 12-리드 ECG
- [0247] · 혈액학 상태, 임상 화학 및 (딥스틱에 의한) 소변검사
- [0248] · 응고 상태(INR, aPPT)
- [0249] · 소변 약물 선별
- [0250] · 알코올 선별(음주측정기)
- [0251] · 공복 혈당($\leq 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 및 당화 헤모글로빈($\text{HbA1c} \leq 6.1\%$)으로서 정의된 정상 대사 조절
- [0252] · B/C형 간염 및 HIV 시험
- [0253] 대상자가 선별 실패인 경우, 선별 시험의 실험실 결과를 포함한 SCR에서 얻어진 모든 데이터는 대상자의 의료 기록에서 이용가능하였다.
- [0254] 방문 유형에 따른 설명
- [0255] 기간(들)
- [0256] 각각의 연구 기간(P1 내지 P4)은 이틀간(1일째 및 2일째) 지속되었다. 1일째는 정상혈당 클램프 및 연구 약물의 투여의 출발일이었다. 2일째는 정상혈당 클램프의 종료일이었고, 이는 연구 약물 투여 후 30시간 지속되었다. 연구 기간들(P1 - P4) 사이에 4 내지 18일의 휴약 기간이 있었다. 각각의 연구 약물을 투여하기 2일 전에는 어떠한 격렬한 활동(예: 산악 자전거 타기, 힘든 정원일 등)도 허용되지 않았다. 알코올성 음료, 그레이프프루트 주스 및 크산틴 유도체를 함유하는 자극성 음료(차, 초콜릿, 커피, Coke™-유사 드링크 등)와 그레이프프루트의 소비가 정상혈당 클램프가 완료되기 24시간 전부터 허용되지 않았다. 대상자들은 각각의 연구 기간(P1 내지 P4)의 1일째 전 10시간 동안 (물을 제외하고는) 금식이었고, 정상혈당 클램프의 종료시까지 (물을 제외하고는) 금식을 유지하였다. 대상자들은 각각의 클램프 방문에서 약 32시간 동안 클리닉에 머물러야만 했다.
- [0257] 기간 1의 1일째 아침에, 9자리 대상자 번호를 대상자에 할당하였고 276001001로 시작하였다. SCR에 들어올 자격을 얻은 다음 대상자는 대상자 번호 276001002 등을 받았다. 제1 대상자는 무작위화 번호 101을 받았다. 자격을 얻은 다음 대상자는 무작위화 번호 102를 받았다.
- [0258] 대상자들에게는 이들이 이들의 신체 상태에 있어서 임상적으로 유의한 변화를 갖지 않고 이전 기간들 이래로 프로토콜에 정의된 바와 같은 일반적 및 식이상의 제한사항을 준수할 것을 보장할 것을 요청하였다. 연구 기준을 위반했을 경우, 대상자들을 본 연구의 참여로부터 제외시켰다. 위반의 유형에 따라 대상자는 특정 기간으로부터만 제외되어 연구일의 일정조정을 허용할 수 있을 것이다. 임의의 프로토콜 위반은 사전에 사례별로 스폰서와 함께 논의되었다.
- [0259] 마지막 기간 이래의 대상자들의 건강 상태에 있어서의 임의의 변화를 대상자의 의료 기록(소스) 및 CRF에 보고하였다.
- [0260] 혈압, 심박수 및 심부 체온(고막)을 클램프 절차 전인 1일째 아침에, 그리고 각각의 연구 약물 투여 후 30시간째인 클램프 절차의 완료(2일째) 후에, 바로 누운 자세에서 5분 이상 휴식 후에 기록하였다. 체중, 알코올 선별 및 RBC, Hb, HcT(P3 및 P4의 클램프 기간 전에만)를 1일째 아침에 클램프를 시작하기 전에만 평가하였다.
- [0261] 각각의 기간의 1일째에, 대상자들은 6:30 am에 클리닉에 입원하였다. 상기 기재된 검사를 통과한 후, 대상자들에게 3개의 정맥 라인을 준비하였다. 왼팔의 등쪽 손 정맥 또는 외측 손목 정맥을 역행(retrograde)적으로 캐

늘러 삽입(cannulize)하고, 바이오스테터(Life Sciences instruments, 미국 인디애나주 엘하트 소재)에 접속하여 혈당 측정을 위한 동맥화된 정맥 혈액을 연속적으로 뽑아내었다. 동맥화를 달성하기 위하여, 왼손을 약 55℃의 "핫-박스(Hot-Box)" 안에 넣었다. 제2 정맥 라인을 왼팔의 전주 정맥 내로 넣고, 이를 사용하여 혈청 인슐린 글라진 및 기준 혈당 결정을 위한 샘플을 수집하였다. 제3 정맥을 반대측 아래팔 상에 캐늘러 삽입하여 바이오스테터에 의한 20% 포도당 용액 및 0.9% 식염수의 주입을 가능하게 하였다.

- [0262] 바이오스테터는 혈당 수준을 측정하고, 연구 약물 투여 전 60분, 30분 및 5분에 측정된 3개의 공복 혈당값의 평균으로서 결정된 개개의 공복 혈당의 5% 미만으로 혈당 수준을 유지하도록 포도당 주입 속도를 조정하였다. 혈당을 결정하기 위한 0.3ml의 추가의 혈액 샘플을 연구 약물의 투여 전 60분, 30분 및 5분에 채취하여 포도당 옥시다제 방법에 기초한 실험실 참조(laboratory reference)에 대비하여 점검하였다.
- [0263] 약 09:00 am에, 인슐린 글라진 U100(시판되는 제형) 또는 인슐린 글라진 U300 중 어느 하나를 표준화된 피부 두 겹 집기(skin fold) 기술을 사용하여 배꼽 외측으로 5cm가 되는 배꼽주위 부위(좌측, 우측, 좌측, 우측)에 주사하였다. 0.30mm x 8mm의 바늘(30G)을 갖는 0.5ml 용적의 U100 인슐린 시린지(제조업체: Beckton & Dickinson)를 사용하였다.
- [0264] 연구 약물을 이들 각각의 치료제 키트 번호, (무작위화 후 용기-박스 상에 문서화될) 대상자 번호 및 기간 번호로 라벨링하였다(섹션 8.5의 포장 및 라벨링 참조).
- [0265] 연구 약물 투여 후, 혈당 수준이 개개의 공복 수준으로부터 5%만큼 떨어지면 가변 속도로 20% 포도당 용액을 주입하여 그 수준을 유지하였다. 클램프 기간의 지속시간은 30시간이었다. 사전정의된 알고리즘을 사용하여 1분 간격으로의 혈당의 변화에 응하여 바이오스테터에 의해 포도당 전달 속도를 조정하였다. 바이오스테터로부터의 혈당값을, 전체 클램프 동안 30분 간격으로 포도당 옥시다제 방법에 기초한 실험실 참조에 대비하여 점검하였다. 필요하다면, 바이오스테터를 실험실 참조 방법의 결과에 따라 재조정하였다. 대상자들은 클램핑 기간 중에 바로 누운 자세로 유지하였다.
- [0266] 혈청 인슐린 글라진 및 C-펩타이드 농도를 결정하기 위한 혈액 샘플을 투약 전 1시간, 30분 및 직전에, 그리고 이후에 투여 후 30분, 1시간, 2시간에, 그리고 이어서 24시간까지 2시간마다, 그리고 30시간에 채취하였다.
- [0267] 각각의 연구 기간(P1 내지 P4)의 2일째에, 정상혈당 클램프가 완료된 후에 식사를 제공받았다. 혈압, 심박수 및 심부 체온(고막)을 기록하였고, 혈당에 대한 샘플을 채취하였다. 대상자들은 연구자에 의해 이들의 안전성이 보장된 후에 클리닉으로부터 퇴원하였다.
- [0268] 전체 클램프 기간 중에 주사 부위를 관찰하였다. 대상자들의 건강 상태의 임의의 변화를 대상자의 의료 기록(소스) 및 CRF에 보고하였다.
- [0269] 안전성 혈액학
- [0270] P4에서의 빈혈 초래에 대하여 P3에서의 RBC, Hb 및 Hct를 분석하였다. 양성이라면, P3과 P4 사이의 간격을 최대 허용되는 18일까지 연장하고, P4 전에 추가의 RBC, Hb 및 Hct 평가를 행하였다.
- [0271] 퇴원 절차
- [0272] 대상자들은 P4 후 4일 내지 14일에서의 EOS 방문을 위해 통원하였다. 대상자들은 10시간 동안 (물은 별도로 하고) 금식하였다. 마지막 기간 이래의 대상자들의 건강 상태에 있어서의 임의의 변화를 대상자의 의료 기록(소스) 및 CRF에 보고하였다.
- [0273] 하기의 항목/검사를 평가하였다:
- [0274] · 신체 검사(심혈관계, 흉부 및 폐, 갑상선, 복부, 신경계, 피부 및 점막, 및 근골격계 포함)
- [0275] · 체중
- [0276] · 혈압 및 심박수(바로 누운 자세에서 5분 후)
- [0277] · 심부 체온(고막)
- [0278] · 표준 12-리드 ECG
- [0279] · 혈액학 상태, 임상 화학 및 (딥스틱에 의한) 소변검사
- [0280] · 소변에서의 β -HCG 시험(여성의 경우에만)

- [0281] 대상자들은 이용가능한 안전성 데이터의 연구자에 의한 완벽한 검토 후에 각각의 기간의 2일째에 퇴원하였다.
- [0282] 생물학적 샘플에 대한 수집 일정
- [0283] 혈액
- [0284] SCR(선별):
- [0285]
 - 혈액학, 임상 화학, HbA1c, 혈청학(B/C형 간염 검사, HIV 검사): 약 20mL의 혈액을 수집하였다.
- [0286] P1 내지 P4(1일째 및 2일째):
- [0287]
 - 혈당
- [0288] 바이오스테터는 연구 약물 전의 기간을 포함한 전체 클램프 기간 동안 1분 간격으로 혈당을 자동으로 측정하였다. 바이오스테터에 의해 필요로 하는 혈액의 용적은 $2\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 였다. 추산된 252mL의 혈액 용적이 4개의 기간 동안 바이오스테터에 의한 포도당 관독에 필요하였다. 바이오스테터로부터의 혈당값을 점검하기 위한 혈액 샘플(0.3mL)을 투약 전 60분, 30분, 5분 및 0분에, 그리고 투약 후 클램프의 종료시(30시간)까지 30분 간격으로 수집하였다. 추산된 41mL의 혈액 용적을 4개의 기간 동안 수집하였다.
- [0289]
 - 혈청 인슐린 글라진 및 C-펩타이드 농도
- [0290] 정맥 혈액 샘플(3.5mL)을 투약 전 1시간, 30분 및 직전에, 투약 후 30분, 1시간, 2시간, 그리고 24시간까지 2시간마다, 그리고 30시간에 수집하였다. 추산된 252mL의 혈액 용적을 4개의 기간 동안 수집하였다. 인슐린 글라진의 측정이 우선시되었다. 여분의 샘플만을 C-펩타이드 농도의 측정에 사용하였다.
- [0291]
 - RBC, Hb, Hct
- [0292] 클램프 기간 3 및 4를 개시하기 전에 정맥 혈액을 수집하였다. 이들 2개의 기간 동안 약 4mL의 혈액을 수집하였다.
- [0293] 연구 종료 시점(EOS) 방문:
- [0294]
 - 혈액학, 임상 화학: 약 12mL의 혈액을 수집하였다.
- [0295]
 - 소변에서의 β -HCG 시험(여성의 경우에만)
- [0296] SCR 내지 EOS의 총 혈액 용적:
- [0297] 전체 연구 과정 중에 각각의 대상자에 대해, 총계로 약 585mL의 혈액을 수집하였다.
- [0298] 소변
- [0299] 정성적 소변 약물 선별을 SCR 및 EOS에서 수행하였다. 소변 약물 선별은 암페타민/메탐페타민, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편류로 이루어진다. 덤스틱에 의한 정성적 안전성 소변분석을 SCR 및 EOS에서 수행하였다. 안전성 소변분석은 pH, 단백질, 포도당, 혈액, 적혈구, 백혈구, 빌리루빈, 우로빌리노겐, 케톤, 비중 및 아질산염에 대한 분석으로 이루어진다.
- [0300] 다른 연구 변수에 대한 측정 일정
- [0301] 신체 검사를 SCR 및 EOS에서 수행하였다.
- [0302] 심부 체온(고막)을 SCR에서, 클램프 기간 전과 후의 P1 내지 P4, 그리고 EOS에서 얻었다.
- [0303] 혈압 및 심박수를 SCR 및 EOS에서, 바로 누운 자세에서 약 5분 휴식 후에, 그리고 또한 바로 선 자세에서 3분 후에 측정하였다. P1 내지 P4에서는, 혈압 및 심박수를 1일째 아침에 클램프 절차의 시작 전에, 그리고 각각의 연구 약물 투여 후 30시간째인 클램프 절차의 완료(2일째) 후에, 바로 누운 자세에서 5분 이상 후에 기록하였다.
- [0304] 심전도(표준 12-리드)를 SCR 및 EOS에서 기록하였다.
- [0305] 체중 및 신장을 SCR에서 측정하였다. 체중을 (연구 약물의 투여 전인) P1 내지 P4의 1일째 아침에, 그리고 EOS에서 기록하였다.
- [0306] 알코올 선별(에탄올, 음주측정기)을 SCR 및 EOS에서, 그리고 (연구 약물의 투여 전인) P1 내지 P4의 1일째의 아

침에 수행하였다.

[0307] 연구 제한사항(들)

[0308] 1일째 저녁(P1 내지 P4)부터 그리고 당해 기간들(클램프일(clamp days)) 전체에 걸쳐, 대상자들은 알코올, 차, 커피, 감귤류 또는 콜라 음료를 마시는 것을 삼가하고 흡연을 삼가하였다. 감귤류 과일을 먹는 것 또한 본 연구 전체에 걸쳐 금하였다. 대상자들에게는 격렬한 신체 활동 없이, 마지막 통제시까지 본 시험의 지속기간 전체에 걸쳐 안정한 라이프스타일을 따르도록 요청하였다.

[0309] 소스 데이터의 정의

[0310] CRF에 보고되어 있는 하기에 열거된 모든 평가는 적절하게 서명된 확인된 관련 소스 문서에 의해 뒷받침되었다:

- [0311] · 대상자 식별, 의료 병력;
- [0312] · 임상 검사, 바이탈 사인, 체중 및 신장;
- [0313] · 실험실 평가, ECG;
- [0314] · 약동학적 시점;
- [0315] · 방문 및 평가 날짜 및 시간;
- [0316] · 투여 날짜 및 시간, 및 주사 부위;
- [0317] · AE;
- [0318] · 클램프의 지속시간(시작 시간 및 종료 시간)
- [0319] · 기타

[0320] CRF는 다른 항목들에 대한 소스 문서로서 여겨졌다.

[0321] 실시예 6: 통계학적 고려사항

[0322] 이 실시예는 본 연구에 대한 통계학적 분석 계획에 대한 정보를 제공한다. 통계학적 분석 계획은 대상자들을 포함하기 전에 초안을 작성하였다.

[0323] 샘플 크기의 결정

[0324] $INS-AUC_{(0-24h)}$ 는 1차 파라미터이고, 따라서 이를 위해 샘플 크기 계산을 수행하였다. 이러한 샘플 크기 계산의 목적을 위하여, 0.125 내지 0.225의 자연 로그-변환된 $INS-AUC_{(0-24h)}$ 의 수 개의 대상자 내(within-subject) SD_{within} 을 고려하였다. 평균 생물학적 등가성 접근을 위한 샘플 크기 계산 방법을 4-기간, 2-치료제, 2-순서 교차 설계에 사용하였다. 제형 비에 대한 90% CI가 [0.80-1.25] 내에 전체적으로 들어 있을 경우, 당해 파라미터에 대해 평균 생물학적 등가성이 있는 것으로 결론내렸다.

[0325] 연구 HOE901/1022는 변동성에 대한 가정에 있어서의 기초였다. 연구 HOE901/1022의 통계학적 분석에 기초하여, 자연 로그-변환된 척도 상에서의 대상자 내 표준 편차(SD_{within})에 대해 0.175의 값을 예측할 수 있었다.

[0326] 하기 표는 90% 검출력(power)으로 0.85 내지 1.15의 진짜 비(true ratio)를 가정하여, 생물학적 등가성 기준 간격 [0.80-1.25]를 사용하여 조정된 기하 평균의 비(시험 제형 대 기준 제형)의 평균 생물학적 등가성을 입증하는데 필요한 대상자의 수를 나타낸다.

[0327] 표 2 - 90% 이상의 검출력을 달성하는데 필요한 대상자의 총수

	자연 로그-척도 상의 SD(within)				
	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225
가정된 진짜 비	N	N	N	N	N
0.85	38	54	72	94	120
0.90	12	16	20	26	32
0.95	6	8	10	14	16
1.00	6	6	8	10	12
1.05	6	8	10	12	16
1.10	10	14	18	22	28
1.15	20	30	40	50	64

[0328] N = 대상자의 총수

[0329] 이 설계에 대해, 20명의 대상자(순서당 10명)가 90% 검출력으로 2개의 인슐린 글라진 제형의 증가성을 입증하는데 필요하고, 이는 자연 로그 척도 상에서의 진짜 SD_{within}가 0.175일 경우 0.9의 진짜 비를 허용한다.

[0330] 24명의 무작위화된 대상자의 수는 탈퇴의 잠재적 사례에 대해 설명해준다.

[0331] 대상자 설명

[0332] 대상자의 배치

[0333] 포함된 대상자, 무작위화된 대상자, 노출된(즉, 임의의 양의 연구 약물을 투여받은) 대상자, 완료된 대상자(즉, 모든 연구 치료 기간을 완료한 대상자), 중지에 대한 주된 이유와 함께 중지된 대상자의 계수를 포함한 대상자 설명책임(subject accountability)에 대한 상세한 요약은 각각의 순서 및 전체 모든 대상자에 대해 일반화하였다.

[0334] 최종 방문에서의 대상자 배치를, 순서 그룹, 연구 약물의 마지막 투여 날짜와 함께 연구의 종료 시점에서의 배치 상태, 최종 방문 날짜, 중지에 대한 이유를 포함하여 하나의 목록으로 제시하였다. 제1 연구 약물 투여의 시작 시점에서 또는 이후에 일어나는 본 연구로부터의 모든 퇴출은 임상 연구 보고서(clinical study report, CSR)의 본문 내에 완전히 문서화하였다.

[0335] 프로토콜 이탈(deviation)

[0336] 데이터베이스 잠금(lock) 전에, 포함 및 제외 기준, 치료 순응, 금지된 요법 및 계획된 평가의 시기(timing) 및 이용가능성에 관하여 프로토콜에 대한 준수를 검사하였다. 데이터베이스 잠금 전에 연구팀에 의해 프로토콜 이탈을 확인하였고, 이를 누락 데이터 및 IP 중지를 포함하여 데이터 검토 보고서(Data Review Report)에 열거하고, 사소한(minor) 이탈 또는 중대한(major) 이탈로 분류하였다.

[0337] 연구자에 의해 보고된 포함 및 제외 기준에 대한 개개인의 이탈을 열거하였다.

[0338] 기타 이탈을 CSR의 본문 내에 설명하고/하거나 이에 의해 열거하였다.

[0339] 분석 모집단

[0340] 분석될 모집단

[0341] 임의의 분석 모집단으로부터 제외된 대상자들을 치료제 순서와 함께, 그리고 제외 이유와 함께 열거하였다. 임의의 관련 정보는 CSR에 완전히 문서화하였다.

[0342] 대상자들이 무작위화 일정에 따라 배정된 것과 상이한 치료를 받은 사례에서는, 무작위화된 치료에 따르기보다는 받은 치료에 따라 분석을 수행하였다.

[0343] 약동학적 모집단

[0344] 연구 약물 투여에 관련된 어떠한 중대한 이탈도 없고, PK 파라미터가 이용가능한 모든 대상자들을 약동학적 모집단 내에 포함시켰다. 전부는 아니지만 일부의 연구일에 있어서 불충분한 PK 프로파일을 갖는 대상자들의 경우, 충분한 프로파일의 파라미터를 분석 내에 포함시켰다.

- [0345] 약력학적 모집단
- [0346] 연구 약물 투여에 관련된 어떠한 중대한 일탈도 없고, PD 파라미터가 이용가능한 모든 대상자들을 약력학적 모집단 내에 포함시켰다. 전부는 아니지만 일부의 연구일에 있어서 불충분한 GIR-프로파일을 갖는 대상자들의 경우, 충분한 프로파일의 파라미터를 분석 내에 포함시켰다.
- [0347] 안전성 모집단
- [0348] 안전성 모집단은, 조기 퇴출된 대상자들을 포함하여, 투여된 치료제의 양에 관계없이 연구 약물의 용량을 투여 받은 대상자들(노출된 모집단)을 기준으로 하였다.
- [0349] 인구통계학적 및 기준선 특성
- [0350] 대상자의 인구통계학적 특성, 의료 병력 및 진단
- [0351] 다음의 데이터를 수집하였다: 성별, 선별에서의 연령, 신장, 체중 및 인종. 대상자당 체질량지수(BMI)를 체중 및 신장 데이터로부터 계산하였다:
- [0352]
$$BMI = \text{체중 [kg]} \cdot (\text{신장 [m]})^{-2}$$
- [0353] 인구통계학적 및 배경 특성에 관한 모든 변수를 개별적으로 열거하고 요약하였다.
- [0354] 의료 병력 및 진단에 관련된 포함 기준으로부터의 일탈을 개별적으로 열거하고 설명하였다.
- [0355] 기준선 약력학적 파라미터
- [0356] 기준선 혈당 수준을 순서에 따라 요약하였다.
- [0357] 기준선 안전성 파라미터
- [0358] 안전성 변수의 경우, 당해 변수에 대해 적용가능한 것은 무엇이든, 기간 내 또는 연구 내에 연구 약물 투여 전 가장 최근에 일정이 잡힌 값을 기준선 값으로서 취하였다. 기준선 투약-전(pre-dosing) 값이 투약하기 전에 재점검된다면, 재점검값을 기준선로서 고려하고 이를 통계학에 사용하였다.
- [0359] 연구 치료제 노출 및 순응의 범위
- [0360] 적절한 경우, 연구 약물 투약 및 상보적 정보의 상세사항을 개별적으로 열거하고 요약하였다.
- [0361] 이전/부가적인 약물/요법
- [0362] (경우에 따라) 이전 및 부가적인 약물/요법을 세계 보건 기구-약물 참조 목록(World Health Organization-Drug Reference List, WHO-DRL)에 따라 코드화하고 개별적으로 열거하였다.
- [0363] 약력학적 변수의 분석
- [0364] 약력학적 변수(들)의 설명
- [0365] 체중 의존 인슐린 투약 하에서의 대상자들 사이의 비교가능성을 달성하기 위하여, GIR에 대한 모든 값을 분석을 위하여 대상자의 체중(kg)으로 나누었다. 따라서, 이하에서의 GIR은 항상 체중 표준화된 포도당 주입 속도를 지칭한다.
- [0366] 1차 PD 변수는 다음과 같았다:
- [0367] • 체중 표준화된 포도당 주입 속도 시간 곡선 아래의 면적[$GIR-AUC_{(0-24h)}(mg \cdot kg^{-1})$]
- [0368] 2차 PD 변수는 다음과 같았다:
- [0369] • 50% $GIR-AUC_{(0-24h)}$ 에 이르기까지의 시간(h) [$T_{50\%} - GIR-AUC_{(0-24h)}(h)$]
- [0370] 하기의 추가의 PD 변수를 도출하였다:
- [0371] • 클램프의 종료까지의 체중 표준화된 포도당 주입 속도 시간 곡선 아래의 면적[$GIR-AUC_{(0-end)}(mg \cdot kg^{-1})$]
- [0372] • 체중 표준화된 포도당 주입 속도 시간 곡선 아래의 부분적(fractional) 면적[$GIR-AUC_{(4-20h)}$, $GIR-AUC_{(0-12h)}$,

$GIR-AUC_{(12-24h)}(mg \cdot kg^{-1})]$

- [0373] • 최대 체중 표준화된 포도당 주입 속도[$GIR_{max}(mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1})$]
- [0374] • GIR_{max} 에 이르기까지의 시간[$GIR-t_{max}(h)$]
- [0375] 의미있고 신뢰성 있는 데이터를 제공하기 위하여, GIR_{max} 에 대한 값 및 이에 상응하여 GIR_{max} 에 이르기까지의 시간을 각각의 대상자에 대한 평활화된(smoothed) GIR 곡선으로부터 도출하였다.
- [0376] 1차 분석
- [0377] $GIR-AUC_{(0-24h)}(mg \cdot kg^{-1})$ 에 대한 상대 생체효능(활성)을 추정하기 위하여, 당해 미변환 파라미터를 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 분석하였다.
- [0378] 당해 혼합 모델은 제형 특이적 대상자 간 분산(between-subject variance) 및 대상자 내 분산(within-subject variance) 및 제형에 따른 대상자 분산(subject-by-formulation variance)과 함께, 순서 내의 대상자에 대한 무작위항(random term), 및 순서, 기간, 제형에 대한 고정항(fixed term)을 포함한다. 이어서, 피엘러의 정리(Fieller's theorem)[Fieller, 1954]에 기초하여 제형 비(T/R)에 대한 포인트 추정치(point estimate) 및 90% 신뢰 구간을 얻었다.
- [0379] 제형 비에 대한 신뢰 구간이 [0.80-1.25] 내에 있을 경우, 등가 생체효능(활성)이 있는 것으로 결론내렸다.
- [0380] 변수의 분포에 대한 가정을 점검하였다.
- [0381] 2차 분석/2차 변수의 분석
- [0382] 개별 및 평균의 체중 표준화된 GIR-프로파일 뿐만 아니라 시간 경과에 따른 평균 백분율 누적 프로파일을 플롯팅하였다.
- [0383] PD 파라미터를 개별적으로 열거하고, 기술 통계를 생성하였다.
- [0384] 신뢰 한계를 갖는 제형 비(T/R)를, 1차 분석에 대해 기재된 바와 같은 상응하는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여, 부분적 $GIR-AUC(mg \cdot kg^{-1})$ 및 최대 표준화된 포도당 주입 속도[$GIR_{max}(mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1})$]를 위해 도출하였다.
- [0385] 50%- $GIR-AUC$ 에 이르기까지의 시간(h) 및 GIR_{max} 에 이르기까지의 시간[$GIR-t_{max}(h)$]을 비-파라미터적으로 분석하였다.
- [0386] 클램프 수행
- [0387] 혈당 농도의 개별 프로파일을 플롯팅하였다.
- [0388] 안전성 데이터의 분석
- [0389] 안전성 데이터의 모든 요약은 안전성 모집단에 기초하였다.
- [0390] 안전성 데이터의 분석을 위한 개별 치료 중 단계(on-treatment phase)는 연구 약물의 제1 투여와 함께 시작되었고 EOS 방문과 함께 종료되었다.
- [0391] 유해 사례 (AE: Adverse Event)
- [0392] 모든 AE는 MedDRA(사용 중 버전)를 사용하여 코드화하였다.
- [0393] 정의
- [0394] 치료 발현(treatment emergent) AE
- [0395] 모든 AE를 하기와 같이 분류하였다:
- [0396] • 치료 발현 AE (TEAE: Treatment Emergent Adverse Event): 최초로 치료 기간 중(on-treatment period) 도중에 일어난 AE, 또는 이전에 존재했다면 치료 기간 중 도중에 악화된 AE;
- [0397] • 비-치료 발현 AE (NTEAE): 치료 기간 중 도중에 악화됨 없이 치료 기간 중 외에서 일어난 AE.

- [0398] 제형에 대한 배정
- [0399] 분석 목적상, 각각의 TEAE를 AE의 발생 및/또는 악화 전에 제공된 마지막 제형에 배정하였다. TEAE가 한 제형에서 발병되고 나중의 제형 하에서 악화된다면, 이는 두 제형 모두에 대한 TEAE인 것으로 간주하였다.
- [0400] 누락 정보
- [0401] 누락 또는 모순된 정보의 경우, (예를 들면, 부분 날짜 또는 기타 정보에 의해) TEAE가 아닌 것으로 명확하게 배제될 수 없다면, AE를 TEAE로서 계수하였다.
- [0402] AE의 시작 날짜가 불완전하거나 손실되었다면, 불완전한 날짜가 치료 전에 AE가 시작되었음을 나타낸 경우를 제외하고는, 이는 연구 약물의 제1 투여 후에 일어난 것으로 가정하였다.
- [0403] 치료 발현 유해 사례
- [0404] 모든 AE를 개별적으로 열거하였다. 이들을 전신 기관 분류(system organ class)에 따른 요약물 포함하여 제형에 따라 요약하였다.
- [0405] 사망, 심각한(serious) 유해 사례 및 기타 중요한(significant) 유해 사례
- [0406] 만약 어떠한 이러한 사례가 있다면, 사망, 심각한 AE 및 기타 중요한 AE를 개별적으로 열거하고 연구 보고서에 상세하게 설명하였다.
- [0407] 치료 중지로 이어지는 유해 사례
- [0408] 치료 중지로 이어지는 AE를 개별적으로 열거하고 연구 보고서에 상세하게 설명하였다.
- [0409] 임상 실험실 평가
- [0410] 잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상(potentially clinically significant abnormality, PCSA) 및 범위-외(out-of-range) 기준을 본 연구의 통계학적 분석 계획에서 정의하였다. 잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상(PCSA)의 정의 및 범위-외 정의를 파라미터에 의해 보고하였다.
- [0411] 개별 데이터를 대상자에 따라 그리고 방문에 따라 열거하였고, 뿐만 아니라 상보적 정보도 열거하였다.
- [0412] 정상 범위-외의 값을 갖는 대상자 및 PCSA를 갖는 대상자를 제형에 따라, 그리고 연구 평가의 종료 동안 전체적으로 분석하였다. 사후-기준선(post-baseline) PCSA를 갖는 대상자를 열거하였다.
- [0413] 바이탈 사인
- [0414] 잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상(PCSA) 및 범위-외 기준을 본 연구의 통계학적 분석 계획에서 정의하였다. PCSA 정의 및 범위-외 정의를 파라미터에 의해 보고하였다.
- [0415] PCSA를 갖는 대상자를 제형에 따라, 그리고 연구 평가의 종료 동안 전체적으로 분석하였다. 사후-기준선 PCSA를 갖는 대상자를 열거하였다.
- [0416] 원래의 값(raw value) 및 도출된 파라미터를 제형에 따라, 그리고 연구 평가의 종료 동안 전체적으로 요약하였다. 개별 데이터를 비정상을 위한 플래그(flag)를 사용하여 대상자에 따라 그리고 방문에 따라 열거하였고, 뿐만 아니라 상보적 정보도 열거하였다.
- [0417] ECG
- [0418] 잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상(PCSA) 및 범위-외 기준을 본 연구의 통계학적 분석 계획에서 정의하였다. PCSA 정의 및 범위-외 정의를 파라미터에 의해 보고하였다.
- [0419] 연구의 종료 시점에서 PCSA를 갖는 대상자를 전체적으로 분석하였다. 사후-기준선 PCSA를 갖는 대상자를 열거하였다.
- [0420] SCR 및 EOS에서의 원래의 값 및 도출된 파라미터를 전체적으로 요약하였다. 개별 데이터를 비정상을 위한 플래그를 사용하여 대상자에 따라 그리고 방문에 따라 열거하였고, 뿐만 아니라 상보적 정보도 열거하였다.
- [0421] 약동학적 데이터의 분석
- [0422] 약동학적 파라미터

- [0423] 실제의 상대 시간을 사용하여 PK 파라미터를 도출하였다.
- [0424] 1차 변수는 다음과 같았다:
- [0425]
 - $INS-AUC_{(0-24h)} (\mu U \cdot h \cdot ml^{-1})$
- [0426] 2차 PK 변수는 다음과 같았다:
- [0427]
 - 50% $INS-AUC_{(0-24h)}$ 에 이르기까지의 시간(h) [$T_{50\%} - INS-AUC_{(0-24h)}(h)$]
- [0428] 하기의 추가의 PK 변수를 도출하였다:
- [0429]
 - 부분적 $INS-AUC[INS-AUC_{(4-20h)}, INS-AUC_{(0-12h)}, INS-AUC_{(12-24h)} (\mu U \cdot h \cdot ml^{-1})]$
- [0430]
 - 클램프의 종료까지의 $INS-AUC[INS-AUC_{(0-end)} (\mu U \cdot h \cdot ml^{-1})]$
- [0431]
 - 최대 혈청 인슐린 농도 [$INS-C_{max} (\mu U \cdot ml^{-1})$]
- [0432]
 - $INS-C_{max}$ 에 이르기까지의 시간 [$INS-T_{max}(h)$]
- [0433] 통계학적 분석
- [0434] 기술적(descriptive) 분석
- [0435] 농도 데이터의 기술 통계를 프로토콜 시간에 따라 제시하였다.
- [0436] 개별 및 평균의 혈청 인슐린 농도 프로파일을 플롯팅하였다.
- [0437] 혈청 인슐린 농도를 개별적으로 열거하고, 시점당 기술 통계를 생성하였다.
- [0438] PK 파라미터의 기술 통계를 제형에 따라 생성하였다.
- [0439] C-펩타이드의 프로파일을 플롯팅하고 기술적으로 특성화하였다.
- [0440] 1차 분석
- [0441] $INS-AUC_{(0-24h)}$ 에 대한 상대 생체이용률을 추정하기 위하여, 당해 로그-변환된 파라미터를 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 분석하였다.
- [0442] 당해 혼합 모델은 제형 특이적 대상자 간 분산 및 대상자 내 분산 및 제형에 따른 대상자 분산과 함께, 순서 내의 대상자에 대한 무작위항, 및 순서, 기간, 제형에 대한 고정항을 포함한다.
- [0443] $INS-AUC_{(0-24h)}$ 의 경우, 혼합 효과 모델 프레임워크 내의 제형 평균들 사이의 차이에 대한 추정치 및 90% 신뢰 구간을 산출하고, 이어서 역로그 변환에 의해 비 척도(ratio scale)로 전환시킴으로써 제형 비(T/R)에 대한 포인트 추정치 및 90% 신뢰 구간을 얻었다.
- [0444] 제형 비에 대한 신뢰 구간이 [0.80-1.25] 내에 있을 경우, 등가 생체이용률이 있는 것으로 결론내렸다.
- [0445] 2차 및 추가의 PK 파라미터의 분석
- [0446] 50%- $INS-AUC$ 에 이르기까지의 시간(h) 및 최대 농도에 이르기까지의 시간 [$INS-T_{max}(h)$]을 비-파라미터적으로 분석하였다.
- [0447] 로그-변환된 부분적 $INS-AUC$ 및 $INS-AUC(0-end) (\mu U \cdot h \cdot ml^{-1})$ 및 최대 혈청 인슐린 글라진 농도 [$INS-C_{max} (\mu U \cdot ml^{-1})$]를, 1차 분석에 대해 기재된 바와 같은 상응하는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하였다. 포인트 추정치 및 신뢰 구간을 보고하였다.
- [0448] C-펩타이드
- [0449] 이용가능한 경우, C-펩타이드의 프로파일을 플롯팅하고 기술적으로 특성화하였다.

[0450] PK/PD 분석

[0451] 적절한 경우, PK/PD 분석을 탐색적(explorative) 방법으로 수행하였다.

[0452] 실시예 6: 연구 결과

[0453] 대상자 배치

[0454] 총 35명의 대상자, 즉 11명의 여성 및 24명의 남성을 선별하였고, 이들 중 24명의 건강한 적격 대상자를 등록하고, 무작위화하고, 연구 약물의 용량을 1회 이상 투여하였다. 24명의 무작위화된 대상자 중, 1명의 대상자가 제1 투약 치료 기간 후에 본인의 요청에 따라 본 연구로부터 퇴출되었다. 23명의 대상자가 당해 프로토콜에 따라 본 연구를 완료하였고, 이들을 약력학적(PD) 및 약동학적(PK) 분석 내에 포함시켰다. 24명의 치료된 대상자 모두를 안전성 평가 내에 포함시켰다.

[0455] 중대한 프로토콜 일탈은 없었다.

[0456] 인구통계학 특성

[0457] 다음의 데이터를 수집하였다: 성별, 선별에서의 연령, 신장, 체중 및 인종. 대상자당 체질량지수(BMI)를 체중 및 신장 데이터로부터 계산하였다:

[0458]
$$BMI = \text{체중 [kg]} \cdot (\text{신장 [m]})^{-2}$$

[0459] 표 3 - 대상자 특성의 요약 - 안전성 모집단

	통계학/ 카테고리	성별		전체 (N=24)
		남성 (N=17)	여성 (N=7)	
연령 (세)	N	17	7	24
	평균 (SD)	34.8 (6.4)	39.1 (5.6)	36.1 (6.3)
	(최소, 최대)	(25, 45)	(32, 45)	(25, 45)
체중 (kg)	N	17	7	24
	평균 (SD)	80.25 (10.42)	64.17 (5.70)	75.56 (11.82)
	(최소, 최대)	(65.9, 101.2)	(57.6, 74.2)	(57.6, 101.2)
신장 (cm)	N	17	7	24
	평균 (SD)	180.6 (6.0)	166.3 (5.1)	176.4 (8.7)
	(최소, 최대)	(171, 189)	(158, 174)	(158, 189)
BMI (kg/m ²)	N	17	7	24
	평균 (SD)	24.55 (2.40)	23.19 (1.55)	24.15 (2.24)
	(최소, 최대)	(20.5, 28.3)	(21.4, 24.6)	(20.5, 28.3)
인종 [n (%)]	흑인	1 (5.9)	0 (0)	1 (4.2)
	코카시안/백인	16 (94.1)	7 (100)	23 (95.8)

[0460]

[0461] 클램프 수행

[0462] 2개의 치료 그룹, Lantus U100 및 Lantus U300은 개개인의 공복 기준선 혈당 농도(이는 개개인의 포도당 클램프 수준을 정의하는 역할을 하였다)에 관하여 유사하였다. 투약 후의 클램프의 지속시간은 30시간이었고, 모든 치료 기간에 있어서 동일하였다.

[0463] 1차 중점

[0464] Lantus U100과 Lantus U300에 대한 생체이용률(노출)에 있어서의 증가성이 확립되지 않았다. Lantus U100과 Lantus U300에 대한 생체효능(활성)에 있어서의 증가성이 확립되지 않았다.

[0465] 1차 변수

[0466] 0 내지 24시간의 혈청 인슐린 글라진 농도 시간 곡선 아래의 면적(INS-AUC_(0-24h))은 Lantus U100과 Lantus U300에 대해 등가가 아니었다. 노출은 U300의 경우 약 40%만큼 더 적었다. 0 내지 24시간의 GIR 대 시간 곡선 아래의 면적(GIR-AUC_(0-24h))은 Lantus U100과 Lantus U300에 대해 등가가 아니었다. 활성은 U300의 경우 약 40%

만큼 더 적었다.

[0467] 2차 변수

[0468] 50% INS-AUC_(0-24h)에 이르기까지의 시간(h)은 Lantus U100과 Lantus U300에 대해 유사하였다. 50% GIR-AUC_(0-24h)에 이르기까지의 시간(h)은 Lantus U300의 경우 0.545(h) (0.158 - 1.030)만큼 더 컸으며, 이는 통계학적으로 유의하였다.

[0469] 안전성

[0470] 어떠한 심각한 유해 사례(AE)도 보고되지 않았다. 치료제(시험 및 기준)당 5명의 대상자가 총 14건의 TEAE를 보고하였는데, 이들 전부는 경도 내지 중간 정도의 강도를 가졌고, 후유증 없이 해결하였다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 두통(치료제당 4명의 대상자)이었고, 구역, 구토 및 발열(U100에 대해 각각 1명의 대상자), 및 수술 통증(procedural pain)(U300에 대해 1명의 대상자)이 그 뒤를 따랐다. 주목할 점은, 두통은 클램프 연구에 있어서의 일반적인 관찰이고 고삼투압성(hyper-osmolaric) 포도당 용액의 주입에 관련되어 있다는 것이다. 그러나, 임상시험용 제품과의 관련을 배제시킬 수 없다. 주사 부위 반응은 보고되지 않았다.

[0471] 결론

[0472] 인슐린 글라진 U100과 인슐린 글라진 U300은 생체이용률(노출) 및 생체효능(활성)에 있어서 등가가 아니다. 인슐린 글라진 U300 후의 노출 및 활성은 인슐린 글라진 U100으로부터의 동일한 양(0.4U/kg)의 투여 후의 노출 및 활성과 비교하여 약 40%만큼 더 적었다.

[0473] 그러나, 인슐린 글라진 U300은 인슐린 글라진 U100보다 훨씬 더 편평한 PK(노출) 및 PD(활성) 프로파일(기저 인슐린을 목적으로 하는 경우)을 나타내었다. 건강한 대상자에 대한 동일한 피하 투여 후의 인슐린 글라진 U100 제형과 인슐린 글라진 U300 제형 사이의 노출 및 활성에 있어서의 이러한 놀랍고도 예기치 않은 차이는 하기 도면에 효과적으로 도시되어 있다. 주목할 점은, 이와 동시에 혈당이 일정했다는 것이다.

[0474] 인슐린 글라진 U300의 투여는 안전성 및 내약성 문제를 갖지 않았다.

[0475] 실시예 7: 인슐린 글라진 U300의 3개의 상이한 피하 용량의 당동력학적 활성 및 노출을 비교하기 위한 연구 근거(study rationale)

[0476] 건강한 대상자에서의 본 연구로부터의 결과(실시예 1 내지 6 참조)는 Lantus® U100과 인슐린 글라진 U300 사이의 노출 및 유효성에 있어서의 비등가성을 보여주었다. 대상자들은 U100 및 U300에 대해 동일한 용량의 인슐린 글라진(0.4U/kg)을 투여받았지만, U300으로부터의 동일한 단위량의 전달은 U100으로부터의 전달보다 약 40% 더 적은 노출 및 효과를 생성하였다. 그러나, 인슐린 글라진 U300은 Lantus® U100보다 훨씬 더 편평한 약력학적 프로파일을 나타내었다(기저 인슐린을 목적으로 하는 경우).

[0477] 따라서, 하기의 실시예에 설명된 새로운 연구는 제1형 당뇨병 환자들에 대해 정상혈당 클램프 설정에서 인슐린 글라진 U300의 3개의 상이한 피하 용량 대 비교군(comparator)으로서의 Lantus® U100의 표준 용량의 당동력학적 활성 및 노출을 비교한다. 본 연구는 클램프 기법에 의해 제공된 혈당 처리(disposal)의 파라미터에 의해 평가했을 때 0.4U/kg Lantus® U100과 등유효한(equieffective) U300 용량과 근사하게 하는 것을 목적으로 한다.

[0478] 인슐린 글라진 노출은 피하 투여 후의 농도-시간 프로파일로부터 평가되고, 활성은 단위 인슐린당 포도당 이용률로서 평가된다.

[0479] 본 연구는 제1형 당뇨병을 갖는 대상자에서 정상혈당 클램프 설정에서 Lantus® U100의 표준 용량과 비교하여 인슐린 글라진 U300의 상이한 용량의 대사 효과 및 노출을 평가하도록 설계된다. 본 연구는 4개의 치료제(R, T₁, T₂ 및 T₃), 4개의 치료 기간(TP1 내지 TP4) 및 4개의 순서를 포함한다. 1회의 선별 방문(D-28 내지 D-3), 4회의 치료 방문(TP1 내지 TP4에서의 D1 내지 D2) 및 안전성 파라미터의 최종 평가를 갖는 1회의 연구 종료 시점 방문(마지막 투약 후 D5 내지 D14에)이 있다.

[0480] 대상자들은 라틴 정방 설계(Latin square design)에 따라 교차, 이중-맹검 및 무작위화된 방법으로 각각의 치료제 R, T₁, T₂ 및 T₃에 1회 노출된다. 이 설계는 Lantus® U100과 비교하여 인슐린 글라진 U300의 상이한 용량의 약리학적 효과 및 노출을 평가하는데 적절한 것으로 여겨진다.

- [0481] 본 연구를 위해 선택된 0.4U/kg의 Lantus® U100 용량은 제1형 당뇨병 환자에서 정상혈당(euglycemia)을 제공하도록 잘 특성화되고, 제1형 당뇨병 환자에 의한 다른 클램프 연구에서 용이하게 조사되어 왔다.
- [0482] 인슐린 글라진 U300에 대해 3개의 상이한 용량, 즉 0.4, 0.6 및 0.9U/kg을 시험한다. 이 용량 범위는 0.4U/kg의 Lantus® U100과 등유효한 근사 용량의 내삽을 가능하게 한다. 0.4U/kg의 인슐린 글라진 U300의 용량은 건강한 지원자들에서 이미 시험하였고(실시에 1 내지 6 참조), 관찰 기간의 사전정의된 종료 시점인 30시간 이내에서 0.4U/kg의 Lantus® U100보다 덜 활성인 것으로 밝혀졌다. 총 포도당 처리량(disposition)에 의해 측정했을 때 0.4U/kg의 인슐린 글라진 U300의 생체활성은 기준 약물(0.4U/kg의 Lantus® U100)보다 39.4% 더 낮았다. 이에 상응하여 더 높은 용량의 인슐린 글라진 U300, 예를 들면, 0.6U/kg의 인슐린 글라진 U300은 0.4U/kg의 Lantus® U100과 비교하여 대략 증가의 당동력학적 활성을 가져올 것으로 예측되었다. 더욱이, 용량의 비례적인 단계적 증대는 용량-비례성에 대한 노출 및 효과 프로파일의 탐색을 가능하게 한다.
- [0483] 제1형 당뇨병을 갖는 환자의 연구는 내인성 인슐린의 교란 영향(confounding impact)을 피하고 노출 및 작용 지속시간의 평가를 더 잘할 수 있게 한다. 더욱이, 인슐린 글라진에 대해 특이적인 검정의 결여는 모든 내인성 인슐린을 판독하는 검정을 사용하도록 강요한다. 따라서, 외인성 인슐린 글라진 이외의 임의의 추가된 인슐린 공급원은 거짓으로 너무 높은 인슐린 농도를 야기할 것이다.
- [0484] 본 연구는 교차 설계를 가지며; 실제상 및 윤리상의 이유로 3회 이하의 U300 용량을 Lantus® U100과 비교할 것이다. 지속작용 인슐린 제품의 당동력학적 활성의 평가는 연장된 작용 지속시간 때문에 최대 36시간 동안의 정상혈당 클램프 설정을 필요로 한다.
- [0485] 활성 약제학적 성분, 즉 인슐린 글라진은 U100 및 U300의 두 제형 모두에서 동일하다. 본 연구에 사용된 용량은 정기적 사용의 범위 내에 있다. 저혈당증의 전체 위험이 완전히 배제되지는 않지만, 이는 정상혈당 클램프 기법에 의해 제어된다.
- [0486] 약리학
- [0487] 인슐린 글라진의 약력학적 활성은 제1형 당뇨병 환자에서 정상혈당 클램프 기법에 의해 평가되는데, 이는 혈당 처리에 대한 외인성 투여 인슐린 제품의 효과를 평가하기 위해 확립된 표준 절차이다.
- [0488] 정상혈당 클램프 설정에서 포도당 처리량의 평가에 대해 특이적인 파라미터는 체중 표준화된 포도당 주입 속도(GIR), 총 포도당 처리량, GIR-AUC₀₋₃₆ 및 주어진 백분율의 GIR-AUC₀₋₃₆에 이르기까지의 시간, 예를 들면, 50% GIR-AUC₀₋₃₆에 이르기까지의 시간이다.
- [0489] 보조 파라미터는 최대 평활화된 체중 표준화된 GIR, GIR_{max}, 및 GIR_{max}에 이르기까지의 시간, GIR-T_{max}이다.
- [0490] 인슐린 글라진의 작용 지속시간을 투약과 정상혈당(클램프) 수준을 초과하는 사전-명시된 이탈 사이의 시간으로부터 도출한다.
- [0491] 포도당 모니터링은 피하 투여 후의 인슐린 글라진의 작용의 장기간의 지속시간으로 인해 36시간 동안 수행한다.
- [0492] 약동학
- [0493] 인슐린 글라진의 지속 방출 성질로 인해, 농도 프로파일에는 현저한 피크가 결여되어 있다. 따라서, 50% INS-AUC에 이르기까지의 시간(T_{50%} INS-AUC₀₋₃₆)이 인슐린 글라진 노출 프로파일의 시간 위치(time location)에 대한 척도로서 계산되고, INS-C_{max} 및 INS-T_{max}는 부가적 척도로서의 역할을 할 것이다.
- [0494] 1차 연구 목적
- [0495] 본 연구의 1차 목적은 인슐린 글라진 U300의 3개의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 대사 효과 비를 평가하는 것이다.
- [0496] 2차 연구 목적
- [0497] 본 연구의 2차 목적은 인슐린 글라진 U300의 3개의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 노출 비를 평가하고, 인슐린 글라진 U300의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 작용 지속시간을 비교하고, 인슐린 글라진 U300의 용량 반응과 용량 노출 관계를 탐색하고, 제1형 당뇨병을 갖는 대상자에서 인슐린 글라진 U300의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

- [0498] 실시예 8: 연구 설계, 프로토콜의 설명
- [0499] 하기의 인슐린 글라진의 단일-용량을 투여받은 제1형 당뇨병을 갖는 남성 및 여성 대상자에서의 1상(phase), 단일-센터, 이중-맹검, 무작위화, 교차(4개의 치료제, 4개의 치료 기간 및 4개의 순서; 라틴 정방), 활성 대조군, 치료 기간 사이에 휴약 지속시간(5 내지 18일, 바람직하게는 7일)을 가짐:
- [0500] · 0.4U/kg의 Lantus® U100 (= 기준 R)
- [0501] · 0.4U/kg의 인슐린 글라진 U300 (= 시험 T₁)
- [0502] · 0.6U/kg의 인슐린 글라진 U300 (= 시험 T₂)
- [0503] · 0.9U/kg 인슐린 글라진 U300 (= 시험 T₃)
- [0504] 4개의 치료제 R 및 T₁₋₃은 대상자들에 대해 무작위로 배정된 하기의 4개의 순서(1:1:1:1 비)를 갖고서 4개의 치료 기간(TP 1 내지 TP4)에서 교차로 제공된다:
- [0505] · R-T₁-T₂-T₃
- [0506] · T₃-R-T₁-T₂
- [0507] · T₂-T₃-R-T₁
- [0508] · T₁-T₂-T₃-R
- [0509] 연구 참가의 지속기간
- [0510] · 1명의 대상자에 대한 총 연구 지속기간: 약 4 내지 11주(최소-최대 지속기간, 휴약 기간에 따라 좌우됨, 선별 제외)
- [0511] · 1명의 대상자에 대한 연구의 각각의 파트의 지속기간:
- [0512] - 선별: 3 내지 28일 (D-28 내지 D-3)
- [0513] - 치료 기간 1 내지 4: 2일 (하룻밤 머무름)
- [0514] - 휴약: 5 내지 18일 (연속된 투약 사이에 우선적으로 7일)
- [0515] - 연구 종료 시점의 방문: 마지막 연구 약물 투여 후 D5와 D14 사이의 1일
- [0516] 실시예 9: 대상자의 선택
- [0517] 계획된 대상자의 수: 20명의 평가가능한 대상자를 갖기 위해 24명 이상의 대상자를 등록해야 한다.
- [0518] 포함 기준
- [0519] 인구통계학
- [0520] I 01. 미국 당뇨병 협회(American Diabetes Association) (참조: American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:5-19)에 의해 정의된 바와 같이, 1년 초과 동안 제1형 당뇨병을 가진 18 내지 65세(중점 포함)의 남성 또는 여성 대상자
- [0521] I 02. 총 인슐린 용량 < 1.2U/kg/day
- [0522] I 03. 남성의 경우 50.0kg 내지 95.0kg(중점 포함), 여성의 경우 50.0kg 내지 85.0kg(중점 포함)의 체중, 18.0 내지 30.0kg/m²(중점 포함)의 체질량 지수
- [0523] 건강 상태
- [0524] I 04. 공복 음성 혈청 C-펩타이드 (< 0.3nmol/l)
- [0525] I 05. 당화헤모글로빈 (HbA1c) ≤ 9.0%

- [0526] I 06. (대상자의 안전성 및 본 연구의 과학적 완전성(scientific integrity)에 관하여) 연구 전 2개월 이상 동안 안정한 인슐린 용법(regimen)
- [0527] I 07. (대상자의 안전성 및 본 연구의 과학적 완전성에 관하여) 연구자가 어떠한 비정상이 임상적으로 관련이 없고, 본 연구의 수행을 방해하지 않는다고 고려하는 경우 외에는, 의료 병력 및 신체 검사(심혈관계, 흉부 및 폐, 갑상선, 복부, 신경계, 피부 및 점막, 및 근골격계)에서의 정상 소견
- [0528] I 08. 바로 누운 자세에서 10분 휴식 후에 정상 바이탈 사인: 95mmHg < 수축기 혈압 < 140mmHg; 45mmHg < 확장기 혈압 < 90mmHg; 40bpm < 심박수 < 100bpm
- [0529] I 09. 바로 누운 자세에서 10분 휴식 후에 정상 표준 12-리드 ECG: 120ms < PQ < 220ms, QRS < 120ms, 남성의 경우 QTc ≤ 440ms, 여성의 경우 QTc ≤ 450ms
- [0530] I 10. 연구자가 비정상이 당뇨병 환자에 대해 임상적으로 관련이 없다고 고려하는 경우 외에는, 정상 범위 (또는 연구자 현장에 대해 규정된 선별 역치) 내의 실험실 파라미터; 그러나, 혈청 크레아티닌은 엄격하게 실험실 표준 상한 미만이어야 하고; 간 효소(AST, ALT) 및 빌리루빈(대상자가 길버트 증후군으로 문서화되지 않았다면)은 1.5ULN 이하여야 한다.
- [0531] 여성 대상자만 해당
- [0532] I.11 (폐경후 2년 미만이거나 3개월 초과 동안 외과적으로 불임이 아닌) 임신 가능성이 있는 여성은 선별에서 음성 혈청 β-HCG 임신 검사를, 그리고 TP1 내지 TP4에서 1일째에 음성 소변 β-HCG 임신 검사를 받아야 하고, 매우 효과적인 산아 제한 방법을 사용해야 하는데, 이러한 방법은 의약품에 대한 사람 임상 시험의 수행을 위한 비-임상 안전성 연구에 대한 안내(CPMP/ICH/286/95, 수정본)를 위한 주의사항(Note)에 따라 낮은 실패율(즉, 연간 1% 미만)을 가져오는 것들로서 정의된다. 전체 연구 과정 중에, 임신 가능성이 있는 여성 대상자들은 2가지 독립적인 피임 방법, 예를 들면, 다이아프램 및 살정제-코팅 콘돔을 사용해야 한다. 콘돔 및 살정제 크림의 사용은 충분히 신뢰할 만하지 않다. 폐경후 2년 미만이고 3개월 초과 동안 외과적으로 불임이 아닌 폐경후 여성의 경우에는, 호르몬 상태를 측정할 것이다(FSH > 30IU/ℓ, 에스트라디올 < 20pg/ml).
- [0533] 제외 기준
- [0534] 의료 병력 및 임상 상태
- [0535] E 01. 임상적으로 관련있는 심혈관, 폐, 위장관, 간, 신장, 대사(제1형 당뇨병은 별도로 함), 혈액학적, 신경학적, 정신의학적, 전신(전체로서의 신체에 영향을 줌), 눈, 부인과(여성의 경우) 또는 감염성 질환; 임의의 급성 감염성 질환 또는 급성 질병의 징후의 임의의 병력 또는 존재
- [0536] E 02. 지난 6개월 동안 발작, 혼수를 갖거나 다른 사람의 도움을 필요로 하는 중증(severe) 저혈당증의 하나 초과의 에피소드
- [0537] E 03. 빈번한 중증 두통 및/또는 편두통, 재발성 구역 및/또는 구토(한 달에 2회 초과)
- [0538] E 04. 포함 전 3개월 이내에 혈액 손실 (≥ 300ml)
- [0539] E 05. 증후성 저혈압(혈압의 감소는 무엇이든지), 또는 바로 누운 자세에서 서 있는 자세로 바뀔 때 3분 이내에 20mmHg 이상의 SBP의 감소에 의해 정의된 무증상 체위 저혈압
- [0540] E 06. 연구자의 판단에 따른 약물 알리지 또는 임상적으로 유의한 알리지성 질환의 존재 또는 병력
- [0541] E 07. 연구 기간 중에 임상 연구 프로토콜에 의해 허용되지 않는 약물에 의한 치료를 필요로 할 가능성
- [0542] E 08. 지난 3개월 중에 임의의 임상시험용 약물에 대한 시험에의 참가
- [0543] E 09. 연구자의 견해에 따라 본 연구의 목적을 방해할 수 있는, 연구 전 3개월 내에 임상적으로 유의한 질병의 증상
- [0544] E 10. 약물 또는 알코올 남용(알코올 소비 > 40g/day)의 존재
- [0545] E 11. 연구 과정 중에 흡연을 삼갈 수 없는, 일일 5개 초과 또는 등가량의 담배의 흡연
- [0546] E 12. 크산틴 염기를 갖는 음료의 과잉 소비(> 4컵 또는 글라스/day)
- [0547] E 13. 여성의 경우, (양성 β-HCG 검사로서 정의된) 임신, 수유

- [0548] 방해 물질
- [0549] E 14. 갑상선 호르몬, 지질-저하 및 항고혈압 약물을 제외하고는, 그리고 여성의 경우, 호르몬 피임 또는 폐경기의 호르몬 대체 요법을 제외하고는 연구 시작 전 마지막 달에서 인슐린 이외의 임의의 약물의 최장 및 정기적 사용 어느 것이든지, 포함 전 14일 이내의 임의의 약물(St John's Wort 포함), 또는 당해 약물의 제거 반감기 또는 약력학적 반감기의 5배 이내의 임의의 약물; 지난 28일 이내의 임의의 백신접종
- [0550] 일반적 상태
- [0551] E 15. 연구자의 판단 내에서 연구 과정 중에 순응하지 않을 것 같거나, 언어 문제 또는 불량한 정신 발달로 인해 협조할 수 없는 대상자
- [0552] E 16. 적용가능한 규제에 따라 이전 연구의 제외 기간에 있는 대상자
- [0553] E 17. 비상시에 접촉할 수 없는 대상자
- [0554] E 18. 당해 프로토콜의 수행에 직접 관여한 연구자 또는 임의의 부연구자, 연구 보조원, 약제사, 연구 코디네이터, 이들의 기타 스태프인 대상자
- [0555] 생물학적 상태
- [0556] E 19. 하기 시험 중 어느 것에 대해 양성 반응: B형 간염 표면(HBs Ag) 항원, 가능한 면역 활성을 갖는 화합물의 경우, 항-B형 간염 코어 항체(항-HBc Ab), 항-C형 간염 바이러스(항-HCV2) 항체, 항-사람 면역결핍 바이러스 1 및 2 항체(항-HIV1 및 항-HIV2 Ab)
- [0557] E 20. 소변 약물 선별에서 양성 결과(암페타민/메탐페타민, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편류)
- [0558] E 21. 양성 알코올 검사
- [0559] 본 연구에 대한 특이적 사항
- [0560] E 22. 인슐린 글라진 및 부형제에 대한 알려진 과민성
- [0561] E 23. 일등친(first degree relatives; 부모, 형제자매 또는 자녀)에서 심부 다리 정맥 혈전증의 임의의 병력 또는 존재 또는 심부 다리 정맥 혈전증의 빈번한 출현
- [0562] 실시예 10: 치료제
- [0563] 임상시험용 제품
- [0564] · 인슐린 글라진
- [0565] 인슐린 글라진의 2개의 상이한 제형을 사용한다:
- [0566] - 100U/ml의 인슐린 글라진을 함유하는 주사용 Lantus® U100 용액 (시판되는 제품)
- [0567] - 300U/ml의 인슐린 글라진을 함유하는 주사용 인슐린 글라진 U300 용액
- [0568] · 용량:
- [0569] - Lantus® U100: 0.4U/kg (= 기준 R)
- [0570] - 인슐린 글라진 U300: 0.4, 0.6 및 0.9U/kg (= 시험 T₁ - T₃)
- [0571] · 용기: 3ml 유리 카트리지
- [0572] · 적용 경로: 배꼽의 우측 및 좌측에서 수평으로 5cm 이하로
- [0573] · 조건: 금식
- [0574] · 치료 지속시간: 각각의 기간마다 1일, 단일 용량
- [0575] · 시작: 치료 기간 1 내지 4(TP1 내지 TP4)에서 1일째(D1)에 09:00
- [0576] · 포함된 대상자 100%에 대해 추가의 치료제를 제공한다.

[0577] 표 4 - 치료제

	기준 치료제 Lantus® U100	시험 치료제 인슐린 글라argin U300
INN	인슐린 글라argin (제결합 사람 인슐린 유사체)	인슐린 글라argin (제결합 사람 인슐린 유사체)
제형	3ml 용액 U100용 카트리지 1ml는 하기를 함유한다: 3.637mg의 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg 사람 인슐린[100IU의 사람 인슐린과 등물임] 30μg의 아연 2.7mg의 m-크레졸 20mg의 클리세롤 85% HCl 및 NaOH, pH 4.0 비중 1.004g/ml	3ml 용액 U300용 카트리지 1ml는 하기를 함유한다: 10.913mg의 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg 사람 인슐린[300IU의 사람 인슐린과 등물임] 90μg의 아연 2.7mg의 m-크레졸 20mg의 클리세롤 85% HCl 및 NaOH, pH 4.0 비중 1.006g/ml
용량	0.4U/kg	· 0.4U/kg · 0.6U/kg · 0.9U/kg
제조업체	sanofi-aventis Deutschland GmbH	sanofi-aventis Recherche & Development, 프랑스 몽펠리에 소재
배치 번호	시판되는 제형, CRO를 통해 구매됨	tbd
INN = 국제 일반적 명칭(international nonproprietary name)		

[0578]

[0579]

투약(dosing)

[0580]

이는 연구 약물의 총 4회 투여를 갖는 단일 용량 연구이다. 대상자들은, 각각의 대상자가 기준 치료제(R) 및 각각의 시험 치료제(T₁₋₃)를 1회 투여받도록 기준 및 시험 치료제의 상이한 순서에 무작위화된다.

[0581]

배꼽의 좌측 또는 우측에 주사를 제공하고, 이때 양쪽 부위를 별개의 주사를 위해 사용한다. 5 내지 18일의 휴약 기간을 두어서 연속된 투약일을 분리하고, 선회되는 것은 7일(연속된 투약 사이의 7일)이다. 휴약 기간의 길이는 개별적으로 달리 해서 참가자 및 연구자 둘 모두가 이들의 요구에 따라 조정할 수 있게 한다. 경험에 의하면, 5일은 회복을 위한 최소 기간을 구성하여 이는 참가자에 대해 1주당 1 클램프를 가능하게 하고, 한편, 18일은 투약일 사이에 3주의 휴지를 나타내어, 이는 불가피한 경우 대상자를 더 자유롭게 하여 비-연구 관련 의무를 충족시킬 수 있게 한다.

[0582]

IP 투여는 금식 조건 하에서 투여되고; 대상자는 전체 클램프 기간을 통해 계속 금식한다.

[0583]

혈당 농도는 클램프-전(pre-clamp) 중에 투약 전 마지막 1시간 동안 어떠한 포도당 주입 없이 5.5mmol/l (100mg/dl) ± 20%의 범위 내이다. 혈당이 어떠한 포도당 주입 없이 1시간 이상 동안 안정할 때, IP를 투여한다. IP 투여는 치료 기간 1 내지 4에서 1일째 아침에 09:00 시보다 일찍 일어나지 않고 14:00 시보다 늦게 일어나지 않는다. 혈당이 14:00 시 전에 안정화되지 않을 경우, 투약은 일어나지 않는다. 당해 방문은 종결되고, 대상자는 1 내지 7일 후의 새로운 투약 방문으로 일정이 조정된다.

[0584]

대상자 및 투약에 대해 새로운 카트리지를 사용한다.

[0585]

본 연구 또는 CRO에서 본 연구팀의 파트에 달리 관여하지 않은 사람에 의해 IP 투여를 행한다. 이 사람은 개방된 무작위 목록에 따라 IP 투여를 준비하기 위해 무작위 코드를 얻고 이에 따라 대상자들에게 투약한다. 준비 및 투약에 이어 두 번째의 독립적인 사람이 점검한다. 용량 준비 및 치료제 순서의 각각의 문서는 엄격하게 비밀로 유지되고 어떠한 다른 사람에게도 개시되지 않는다.

[0586]

IP(인슐린 글라argin)의 용량의 계산

[0587]

각각의 대상자에 대해 제공되는 인슐린 글라argin의 양을 계산하기 위해, 체중(kg)을 소수점 한자리까지 측정하고, 계산된 인슐린의 양을 0.6U/kg 용량의 인슐린 글라argin에 대한 다음 예에 나타난 바와 같이 반올림하거나 반내림하여 정수로 하였다:

[0588]

· 체중이 75.3kg인 대상자가 45U의 인슐린을 투여받음($75.3 \times 0.6 = 45.18$ 이고, 이는 반내림하여 45가 된다);

[0589]

· 체중이 74.4kg인 대상자가 45U의 인슐린을 투여받음($74.4 \times 0.6 = 44.64$ 이고, 이는 반올림하여 45가 된다).

[0590]

TP1 D1 중에 기록된 체중을 모든 치료 기간에 대한 연구 약물 용량의 계산에 사용한다. 대상자의 체중이 TP1과 후속하는 TP 중 하나 사이에 2kg 이하만큼 변한다면, 연구 약물 용량은 변하지 않아야 한다. 대상자의 체중이 TP1과 후속하는 TP 중 하나 사이에 2kg 초과만큼 변한다면, 연구 약물 용량은 각각의 치료 기간의 D1에서의 중

량을 기준으로 다시 계산한다.

[0591] 시린지 및 바늘

[0592] 소량의 주사 용액을 정확하게 투여하도록 적절하게 부착된 바늘을 갖는 시린지만을 사용한다(예: Becton Dickinson, Ref 305502, 치수: 1 ML 27G 3/8 0.40x10). 시린지는 연구자가 공급한다.

[0593] 기타 제품

[0594] 클램프 절차 중에 사용된 기타 제품이 표 5에 기재되어 있다.

[0595] 표 5 - 주입액의 제조

약물 코드	INN	제형	제조사	용량/투여 경로
포도당	포도당	주입용 20% 용액	보충됨, PROFIL에 의해 선택됨	정맥내 주입
Intramed hepatin 나트륨	헤파린	5ml 용액(5000IU/ml)이 들어 있는 바이알	보충됨, PROFIL에 의해 선택됨	정맥내 주입
0.9% 염화나트륨	염화나트륨	용액	보충됨, PROFIL에 의해 선택됨	정맥내 주입
Apidra®	인슐린 글루리신	주사용 100U/ml	sanofi-aventis	정맥내 주입

[0596]

[0597] 포도당 용액, 염화나트륨 용액, 헤파린 및 인슐린 글루리신은 연구자가 제공한다.

[0598] 포도당 용액: 20% 포도당 용액을 Biostator™로 주입하여 대상자 개개의 혈당을 정해진 목표 수준으로 유지한다. 제2 주입 펌프(Biostator™의 일부)는 0.9% 염화나트륨 용액을 전달하여 라인을 개방상태로 유지한다. 필요한 20% 포도당 용액의 양이 Biostator™의 주입 용량을 초과하는 경우, 제2 포도당 주입 펌프를 작동시킨다.

[0599] 헤파린: 저용량 헤파린 용액(10,000 단위수 헤파린/100ml 식염수)을 이중 루멘 카테터를 통해 주입한다. 당해 헤파린 용액을 카테터의 다른 한 루멘에서 Biostator™ 혈당 측정을 위해 사용되는 혈액과 함께 흡수시키고 이는 시스템에서의 혈액 응고를 방지하는 것을 목적으로 한다.

[0600] 인슐린 글루리신: 15U의 Apidra® [100U/ml]를 49ml의 식염수 용액에 가하여(여기에 1ml의 대상자 본인의 혈액을 가하여 점착을 방지한다) 0.3U/ml의 농도를 생성하고, 이를 개별 속도로 주입하여 정상혈당을 달성한다.

[0601] 맹검 방법의 설명

[0602] 대상자들은 무작위화, 맹검 및 교차 설계로 4개의 상이한 치료제(R, T₁, T₂ 및 T₃)를 투여받는다.

[0603] 맹검을 유지하기 위하여, 제3자인 비맹검 사람이 IP 분배 및 투여에 관여한다. 이 사람은 본 연구 및/또는 CRO에서 본 연구팀의 파트에 달리 관여하지 않고, 어느 누구에게도 어떠한 정보도 개시하지 않고, 본 연구의 맹검 조건을 유지할 것을 보장한다. 이 사람은 무작위 코드를 얻고 이에 따라 대상자들에게 투약한다. IP의 준비 및 투약에 이어 두 번째의 독립적인 사람이 점검하는데, 이 사람 또한 무작위 코드에 접근하지만 마찬가지로 비밀유지 의무가 주어진다.

[0604] 대상자들을 치료 그룹에 배정하는 방법

[0605] 서면 고지 동의서를 제출한 대상자에만 임상 연구 프로토콜에 따라 IP를 투여한다.

[0606] 모든 포함/제외 기준을 준수하는 대상자들을 치료 기간 1에서 1일째에 임상시험용 제품 투여 직전에 하기를 배정한다:

[0607] · 치료 기간 1에서 D1의 아침에 포함의 연대순(chronological order)에 따른 증분 대상자 번호. 9자리 대상자 번호는 3개의 구성요소(예: 276 001 001, 276 001 002, 276 001 003 등)로 이루어지며, 이들 중 처음 3자리수(276)는 국가 번호, 중간 3자리수는 현장 번호, 그리고 마지막 3자리수는 현장 내의 대상자 증분 번호이다. 대상자 번호는 변하지 않은 상태로 유지되고 대상자가 전체 연구 과정 중에 확인될 수 있게 한다.

[0608] · 무작위화된 목록에 따라 사전-계획된 순서대로의 치료 번호를 받고, 이때 다음 적격 대상자는 항상 무작위화된 목록에 따라 다음 치료 번호를 받는다.

[0609] IP 투여는 무작위화된 치료제 순서에 따른다.

[0610] 본 연구로부터 퇴출된 대상자들은 이들의 대상자 번호 및 이들의 치료 번호가 이미 배정되었다면 이를 그대로

유지한다. 대체 대상자들은 상이한 식별 번호를 갖는다(즉, 500 + 본 연구를 중지한 대상자의 수). 각각의 대상자는 본 시험을 중지한 대상자와 동일한 치료제 순서를 받는다.

- [0611] 선별에서 실패한 대상자들에는 상이한 수, 예를 들면, 901, 902가 배정된다(고지된 동의서에 서명한 후 선별 기간 중에 일어나는 AE의 경우에만 CRF에 기록될 것이다).
- [0612] 주: 대상자의 무작위화는 연구자가 본 연구에 대한 대상자의 적격성을 확인한 후에 일어난다. 기준선 파라미터는 투약 전 가장 가까운 시점에서 이용가능한 파라미터이다.
- [0613] 포장 및 라벨링
- [0614] 인슐린 글라진 U300 용액은 3mL 카트리지들의 재편성 상자(regrouping box) 내에 사노피-아벤티스(sanofi-aventis)에 의해 제공된다.
- [0615] 각각의 번호의 IP를 우수 제조 관리기준(good manufacturing practice) 및 현지 규제 요건에 따라 사노피-아벤티스의 책임 하에 포장하고 CRO에 제공한다.
- [0616] 라벨링의 내용은 현지 규제 규격 및 요건과 일치한다.
- [0617] Lantus® U100은 구매가능하고 CRO에 의해 지시될 것이다.
- [0618] 저장 조건
- [0619] 모든 IP는 연구자의 책임 하에서 적절한 밀실(locked room)에 저장하고, 허가된 관계자만이 접근가능해야 한다.
- [0620] IP는 +2℃ 내지 +8℃에서 광으로부터 보호된 상태로 저장되어야 하고, 냉동되어서는 안 된다.
- [0621] 연구 과정 중에 무작위화 코드에 대한 접근
- [0622] 맹검을 유지하기 위하여, 제3자인 비맹검 사람이 IP 분배 및 투여에 관여한다. 이 사람은 본 연구 및/또는 CRO에서 본 연구팀의 파트에 달리 관여하지 않고, 어느 누구에게도 어떠한 정보도 개시하지 않고, 본 연구의 맹검 조건을 유지할 것을 보장한다. 이 사람은 무작위 코드를 얻고 이에 따라 대상자들에게 투약한다. IP의 준비 및 투약에 이어 두 번째의 독립적인 사람이 점검하는데, 이 사람 또한 무작위 코드에 접근하지만 마찬가지로 비밀유지 의무가 주어진다.
- [0623] 유해 사례의 경우, 임상시험용 제품의 지식이 대상자의 치료에 필수적인 상황을 제외하고는 당해 코드를 해제(breaking)하지 않는다. 각각의 대상자의 경우, 치료제의 명칭이 들어 있는 코드-해제 물질을 봉투로서 공급한다. 이는 임상 시험 전체를 통해 현장에서 안전한 장소에 유지된다. 스폰서는 임상 시험의 완료시에 모든 코드-해제 물질(개방 또는 밀봉됨)을 회수한다.
- [0624] 맹검이 해제되면, 연구자는 소스 데이터에 개방 날짜 및 코드 파괴에 대한 이유를 문서화한다.
- [0625] 연구자, 임상 현장 약제사 또는 IP를 저장 및 분배하도록 허용된 기타 관계자는 본 연구에 사용된 IP가 스폰서에 의해 명시된 대로 그리고 적용가능한 규제 요건에 따라 안전하게 유지될 것을 보장할 책임이 있다.
- [0626] 모든 IP는 임상 시험 프로토콜에 따라 분배하고, 연구자의 책임은 지급되고 반환된 IP의 정확한 기록이 유지될 것을 보장하는 것이다.
- [0627] 부수적인 치료제
- [0628] '예외 기준' 번호 E14 하에 언급된 약물을 제외하고는, 부가적인 약물의 사용은 '예외 기준' 번호 E14에 명시된 바와 같이 본 연구 과정 중에 허용되지 않고, 치료 기간 1의 1일째에 대상자의 포함 전에 주어진 시간 프레임 이내에 중단된다(E14 참조).
- [0629] 클램프 측정에 의한 대상자의 표준 인슐린 치료의 방해로 방지하기 위하여, 대상자는 기저 인슐린을 사용하는 것을 삼가해야 하고,
- [0630]
 - 지속작용 인슐린 제품, 즉, Lantus®(인슐린 글라진), Levemir®(데테미르) 또는 울트라렌테 인슐린의 경우, TP1 내지 TP4의 D1에 투약하기 전 48시간부터 중간형(intermediate-acting) 또는 속효성(short-acting) 인슐린 제품으로 전환하고,
- [0631]
 - 중간형 인슐린 제품, 즉, NPH-인슐린의 경우, TP1 내지 TP4의 D1에 투약하기 전 24시간부터 속효성 인슐린으로 전환해야 한다.

- [0632] 속효성 인슐린의 마지막 피하 주사는 연구 약물 투여 전 9시간 이내이다. 펌프 요법 중인 대상자들은 각각의 IP를 투여하기 6시간 이상 전에(09:00에 IP 투여 시작을 가정하여 약 03:00 시) 1일째의 아침에 인슐린 주입을 중지한다.
- [0633] 대상자의 안전을 위태롭게 하지 않는 증후성 유해 사례(예: 두통)의 경우, 오랜 지속기간 동안 지속되는 중증 강도 또는 중간 정도 강도의 유해 사례를 위해 부가적인 약물을 확보해 둔다. 특히, 알려진 간독성 위험이 있거나, 또는 간 효소의 비정상성이 일어나자마자 아세트아미노펜/파라세타몰의 사용은 금지된다.
- [0634] 그러나, 어떠한 이유로 특정 치료가 요구된다면, 이러한 용도를 위한 약물의 명칭(국제 일반적 명칭), 일일 용량 및 지속시간을 포함하여 정확한 기록이 적절한 기록 서식 상에 기록되어야 한다. 스폰서에게 두통의 치료를 제외하고는 이메일 또는 팩스를 통해 48시간 이내에 알려야 한다.
- [0635] 잠재적 알러지성 반응의 치료는 그외 다른 곳에서 간행된 권장사항을 준수할 것이다(참조: Samson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006; 117(2):391-397). 항히스타민에 의한 알러지성 반응 치료의 중증도에 따라, 코르티코스테로이드 및 에피네프린이 고려될 수 있다.
- [0636] 치료제 설명책임 및 순응
- [0637] • IP 순응:
- [0638] - 직접 의료 감독 하에서 IP를 투여하고, IP의 분배 및 투여에 책임이 있는 사람 또는 위임자(delegate)에 의해 적절한 기록을 작성하고; 치료제 순서 또는 용량에 대한 어떠한 정보도 개시하지 않고, 본 연구에 참여한 다른 사람들에게 의한 접근이 없도록 문서를 잠가둔다.
- [0639] - IP 흡수는 측정가능한 약물 검정 결과에 의해 확인한다.
- [0640] • IP 설명책임:
- [0641] - IP의 분배 및 투여에 책임이 있는 사람 및/또는 위임자는 반환된 팩에 남아 있는 카트리지의 수를 계수하고, 이어서 치료 일지 서식(Treatment Log Form)을 작성한다.
- [0642] - 연구자는 사례 보고 서식(Case Report Form, CRF)의 적절한 페이지(들) 상에 투약일 및 투약 시간에 관한 정보를 기록한다.
- [0643] - 이어서, 본 연구를 담당하고 있는 모니터 팀이 (본 연구의 비맹검을 방지하기 위해) 데이터 베이스 잠금 후에 이들을 당해 IP 및 적절한 설명책임 서식과 비교하여 CRF 데이터를 점검한다.
- [0644] 사용된 카트리지의 데이터 베이스 잠금 후에 본 연구의 종료 시점에서 스폰서와 함께 수행된 조정(reconciliation)이 완전히 문서화될 때까지 연구자에 의해 유지된다.
- [0645] 실시예 11: 임상시험용 제품의 평가
- [0646] 본 연구는 인슐린 글라진 U300의 3개의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 대사 효과 및 노출 비를 평가하고, 인슐린 글라진 U300의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 작용 지속시간을 비교하고, 인슐린 글라진 U300의 용량 반응과 용량 노출 관계를 탐색하고, 제1형 당뇨병을 갖는 대상자에서 정상혈당 클램프 설정에서 인슐린 글라진 U300의 안전성 및 내약성을 평가하도록 설계된다.
- [0647] 약리학
- [0648] 정상혈당 클램프
- [0649] 주로 총 포도당 처리량 및 인슐린 작용의 지속시간인 인슐린 글라진의 약력학적 효과를 정상혈당 클램프 기법에 의해 평가한다.
- [0650] 정상혈당 클램프 중에, 동맥화된 정맥 혈당 농도(이는 모든 조직의 총 포도당 이용률에 대한 공급을 반영한다) 및 대상자의 혈당 농도를 이의 목표 수준(클램프 수준)으로 유지하는데 필요한 포도당 주입 속도(GIR)를 Biostator™ 장치(연속식 포도당 모니터링 시스템, Life Sciences Instruments, 미국 인디애나주 엘하르트 소재)를 사용하여 연속적으로 측정하고 기록한다.
- [0651] 필요한 포도당의 양(GIR-AUC)은 외인성 인슐린 과잉에 의해 매개된 조직 내로의 포도당 섭취(포도당 처리량 또

는 포도당 저하 활동)의 척도이다. Biostator™는 1분 간격으로 혈당 수준을 측정하고, 사전정의된 알고리즘을 사용하여 혈당의 변화에 반응하여 포도당 주입 속도를 조정한다.

- [0652] 클램프 절차
- [0653] 클램프 측정에 의한 대상자의 표준 인슐린 치료의 방해를 방지하기 위하여, 대상자는 기저 인슐린을 사용하는 것을 삼가해야 하고,
- [0654] · 지속작용 인슐린 제품, 즉, Lantus®(인슐린 글라진), Levemir®(데테미르) 또는 울트라렌테 인슐린의 경우, TP1 내지 TP4의 D1에 투약하기 전 48시간부터 중간형 또는 속효성 인슐린 제품으로 전환하고,
- [0655] · 중간형 인슐린 제품, 즉, NPH-인슐린의 경우, TP1 내지 TP4의 D1에 투약하기 전 24시간부터 속효성 인슐린으로 전환해야 한다.
- [0656] 속효성 인슐린의 마지막 피하 주사는 IP 투여 전 9시간 이내이다. 펌프 요법 중인 대상자들은 각각의 IP를 투여하기 6시간 이상 전에(09:00에 IP 투여 시작을 가정하여 약 03:00 시) 1일째의 아침에 인슐린 주입을 중지한다.
- [0657] 치료 기간 1 내지 4(TP1 내지 TP4) 중에, 대상자들은 10시간 이상 밤새 금식 후 D1의 아침에 클리닉에 입원한다.
- [0658] 1일째 아침에, 클램프-전 절차가 시작되고 대상자들을 Biostator™에 연결시킨다. 혈당 농도를 4.4 내지 6.6mmol/l (80 내지 120mg/dl)로 조정하고, 초속효성(rapid acting) 인슐린 유사체(예: 인슐린 글루리신)의 정맥내 볼루스-투여 및 이어서 필요에 따라 개별적인 포도당 주입에 의해 이들 한계치 내로 유지한다.
- [0659] 이어서, 연구 약물을 투여하기 60분 전에, 투약 전 마지막 1시간 동안 어떠한 포도당 주입 없이 혈당을 5.5mmol/l (100mg/dl) $\pm$ 20%(정상혈당 클램프 수준)로 조정한다. 인슐린 글루리신 주입은 연구 약물의 투여 직전에 중지한다.
- [0660] 혈당이 어떠한 포도당 주입 없이 5.5mmol/l (100mg/dl) $\pm$ 20%의 범위 내에서 1시간 이상 동안 안정한 상태에 있을 때, IP를 투여한다(= TP1 내지 TP4에서 D1에 T0, 약 09:00). 대상자들은 무작위화에 의해 할당된 바와 같이 기준 또는 시험 약물(R, T₁₋₃, 표 4 참조)을 투여받는다. 주사는 배꼽의 좌측 또는 우측에 제공된다.
- [0661] IP 투여는 치료 기간 1 내지 4에서 1일째 아침에 09:00 시보다 일찍 일어나지 않고 14:00 시보다 늦게 일어나지 않는다. 혈당이 14:00 시 전에 클램프-전 중에 안정화되지 않을 경우, 투약은 일어나지 않는다. 당해 방문은 종결되고, 대상자는 1 내지 7일 후의 새로운 투약 방문으로 일정이 조정된다.
- [0662] IP 투여는 금식 조건 하에서 투여되고; 대상자는 전체 클램프 기간을 통해 계속 금식한다.
- [0663] 정상혈당 클램프 혈당 수준은 클램프 종료시까지 포도당 용액의 정맥내 주입에 의해 연속적으로 유지된다.
- [0664] 임의의 기저 인슐린 보충의 목적은 식사 사이에 내인성 인슐린 분비에 첨가하거나 심지어는 이를 치환하는 것이다. 내인성 인슐린 분비를 갖지 않는 대상자에서는, 본 연구에 참가하도록 요청될 때, 간 포도당 생성을 처리하는데 필요한 인슐린의 양만을 위해 외인성 인슐린이 제공되어야 한다. 완벽하게 부합된다면, 과잉 인슐린에 대해 보상하기 위한 외부 포도당에 대한 필요성이 없다. 얻어진 포도당 주입 속도는 0에 근사된다. 일단 인슐린 작용이 중단되면, 혈당 농도는 상승한다. 상승 개시까지의 시간 및 혈당 농도가 사전정의된 역치를 초과할 때까지의 시간은 Biostator™에 의해 판독된다.
- [0665] Lantus® U100 및 인슐린 글라진 U300의 선택된 용량은 평균 기저 필요량 보다 높으며, 이는 다시 일부 포도당 수요를 생성하는데, 이러한 수요는 최대 36시간까지 상당한 GIR에 반영된다.
- [0666] 클램프 수행에 대한 지표인 상응하는 파라미터, 즉 혈당을 클램프 기준선 수준으로 유지하기 위한 정밀도는 클램프 기간에 걸친 혈당 변동성이다. 혈당 변동성에 대한 척도는 개별 클램프당 변동 계수(coefficient of variation; CV%)이다.
- [0667] 혈당의 낮은 변동 계수는 클램프 설정에서 인슐린 효과를 적절하게 평가하기 위한 전제 조건이다.
- [0668] 클램프 기간은 연구 약물 주사 후 36시간, 즉 사전정의된 클램프 종료 시점을 초과해서는 안 된다.
- [0669] 대상자들은 임의로 물에 대한 접근을 가지면서 전체 포도당 클램프(클램프-전 및 클램프) 기간 중에 계속 금식한다.

- [0670] 혈당이 포도당 주입의 중단 후 30분 동안 클램프 종료 전에 11.1mmol/ℓ (200mg/dℓ)를 통과하고, 연구자가 11.1mmol/ℓ (200mg/dℓ) 초과와 거짓의 혈당 수준으로 이어지는 어떠한 가능한 오류가 제외되었음을 확인한 경우에, 클램프의 IP 투여 시간 전에 사용된 인슐린 글루리신을 제공하여 관찰 기간을 36시간까지 연장시킨다. 이 경우에, 스폰서에 알려야 한다.
- [0671] 혈당이 충분히 등혈당(isoglycemic) 범위 내에 있을 때, 대상자들을 클램프 설정으로부터 연결해제시킨다 (delink).
- [0672] 참가자들은 TP1 내지 TP4에서 퇴원하는 날에, 즉 2일째에 이들의 사전-연구 약물을 재개한다.
- [0673] IP의 효과는 약 24 내지 36시간 지속되는 것이고, 이러한 이유로 참가자들은 2일 동안 당해 기관에 수용된다.
- [0674] 5 내지 18일의 휴약 기간을 두어서 연속된 클램프 기간일을 분리하고, 선호되는 것은 7일(연속된 투약 사이의 7일)이다. 휴약 기간의 길이는 개별적으로 달리 해서 참가자 및 연구자 둘 모두가 이들의 요구에 따라 조정할 수 있게 한다. 경험에 의하면, 5일은 회복을 위한 최소 기간을 구성하여 이는 참가자에 대해 1주당 1 클램프를 가능하게 하고, 한편, 18일은 투약일 사이에 3주의 휴지를 나타내어, 이는 불가피한 경우 대상자를 더 자유롭게 하여 비-연구 관련 의무를 충족시킬 수 있게 한다.
- [0675] 선별과 TP1의 D1은 28일을 초과하여 분리되지 않고, 한편, EOS는 각각 마지막 투약 후 D5보다 일찍 일어나지 않거나 D14보다 늦게 일어나지 않아야 한다.
- [0676] 약력학적 샘플링 시간
- [0677] 클램프-전 기간(IP 투여 전) 및 클램프 기간(IP 투여 후 최대 36시간까지) 중에 매분마다 동맥 혈당 농도의 측정을 위해 2mℓ/h의 속도로 동맥화된 정맥 혈액을 연속적으로 뽑아낸다.
- [0678] 기술적 요건인 동시(concurrent) Biostator™ 교정을 위한 동맥화된 정맥 혈액 샘플(0.2mℓ)을, Biostator™에 접속한 후에 약물 처치 후 최대 36시간까지 적어도 30분 간격으로 수집한다.
- [0679] 약력학적 샘플의 수
- [0680] 클램프 절차 중에 혈당을 연속적으로 측정한다. 추가로, IP 투여 후 Biostator™ 교정을 위해 대상자 및 치료 기간당 74개 이상의 샘플을 수집할 것이다. 총 74*4*24개의 샘플 또는 7104개의 샘플을 수집한다(하기 표 참조).
- [0681] 표 6 - 클램프 중에 대상자당 분취량 및 혈액 샘플의 수

기간	포도당 ^a	포도당 ^b
TP1	연속적으로	74
TP2	연속적으로	74
TP3	연속적으로	74
TP4	연속적으로	74
대상자당 샘플의 총수	연속적으로	296
^a PD를 위해 2mℓ/h로의 연속된 포도당 모니터링		
^b 교정		

- [0682]
- [0683] 약력학적 취급 절차

[0684] 표 7 - 샘플 취급 절차

분석물	혈액 샘플 용적	취급 절차
PD를 위한 포도당	2mℓ/h	없음
교정을 위한 포도당	200μℓ	혈액이 모세관 내로 채워지고, 이어서 즉시 분석을 위한 샘플 접 내로 채워질 것임

- [0685]
- [0686] 약력학적 파라미터
- [0687] 36시간 이내의 체중 표준화된 GIR 아래의 면적(GIR-AUC₀₋₃₆) 및 36시간 이내의 총 GIR-AUC의 50%에 이르기까지의 시간(T_{50%-GIR-AUC₀₋₃₆})을 계산한다.
- [0688] 혈당 조절의 지속시간은 투약으로부터 클램프 포도당 수준(100mg/dℓ)을 초과하는 이탈까지의 정상혈당에서의 시간으로서 취한다. 사전정의된 여유(margin) 내의 조절된 혈당의 시간은 투약으로부터 명시된 역치(예: 110,

130 및 150mg/dℓ로의 혈당 수준)까지로 취한다.

- [0689] 추가로, 최대 평활화된 체중 보정된 GIR(GIR_{max}) 및 GIR_{max} 에 이르기까지의 시간, $GIR-T_{max}$ 를 평가한다.
- [0690] 적절한 경우, 추가의 보충 파라미터를 도출한다.
- [0691] 안전성
- [0692] 기준선 인구통계학적 특성
- [0693] 기준선 인구통계학적 특성은 하기로 이루어진다:
 - [0694] · 연령 (세)
 - [0695] · 체중 (kg)
 - [0696] · 신장 (cm)
 - [0697] · 체질량 지수(BMI) (kg/m^2)
- [0698] 기준선에서 및 본 연구 과정 중의 안전성 평가
 - [0699] · 선별에서의 신체 검사: 심혈관계, 흉부 및 폐, 갑상선, 복부, 신경계, 피부 및 점막, 및 근골격계 및 관련 의료 및 수술 병력, 당뇨병 병력(당뇨병의 진단, 인슐린 치료의 개시, 후기 합병증); 본 연구에 관련된 소견만을 문서화한다.
 - [0700] · 과거 및 현재의 흡연 상태
 - [0701] · 투약-전 및 본 연구 과정 중의 신체 검사: 심혈관계, 복부 및 폐; 본 연구에 관련된 소견만을 문서화한다.
 - [0702] · 체온(귀)
 - [0703] · 바이탈 사인: 바로 누운 휴식 자세에서 10분 후에 측정된 심박수, 호흡수(respiratory rate) 및 수축기 및 확장기 혈압, 선 자세에서 3분 후에 또한 심박수 및 수축기 및 확장기 혈압(Biostator™에 접속될 때 일정이 잡히지 않은 측정은 제외함)
- [0704] 실험실 시험(혈액 샘플링을 위해 금식 조건 하에서):
 - [0705] · 혈액학: 적혈구 계수(RBC), 적혈구 용적률(Hct), 헤모글로빈(Hb), 차등을 갖는 백혈구 계수(WBC) (중성구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 림프구), 혈소판, INR 및 aPTT
 - [0706] · 생화학:
 - [0707] - 전해질: 나트륨, 칼륨, 중탄산염, 염화물, 칼슘
 - [0708] - 간 기능: AST, ALT, 알칼리성 포스포타제, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제(γ GT), 총 빌리루빈 및 포합형(conjugated) 빌리루빈
 - [0709] - 신장 기능: 크레아티닌, BUN
 - [0710] - 대사작용: 포도당, 알부민, 총 단백질, 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드, HbA1c(선별, TP1의 D1 및 EOS에서), LDH, 아밀라제, 리파제, C-펩타이드(선별에서만)
 - [0711] - 잠재적 근육 독성: 크레아티닌 포스포키나제(CPK)
 - [0712] - 혈청학: B형 간염 항원(HBs Ag), 항-B형 간염 코어 항체(항-HBc Ab), 항-C형 간염 항체(항-HCV2), 항-HIV1 및 항-HIV2 항체
 - [0713] · 보관 혈액 샘플: 5mℓ의 혈액 샘플을 건조한 레드 탑 튜브(red topped tube) 내로 수집하고, 4℃에서 10분 동안 약 1500 g로 원심분리하고; 이어서, 혈청을 3개의 저장 튜브 내로 옮기고, 이를 즉시 캡핑하고 -20℃에서 바로 세워서 냉동시킨다. 어떠한 예기치 않은 안전성 문제가 일어날 경우 이 샘플을 사용하여 사전 약물 기준선 값이 사전에 평가되지 않은 파라미터(예: 혈청학)를 위해 이용가능함을 보장한다. 이 샘플을 사용하지 않을 경우, 연구자는 스폰서의 승인 후에 이를 처분한다.
 - [0714] · 소변분석: 단백질, 포도당, 혈액, 케톤체, pH

- [0715] - 정성적: 시약 스트립을 사용하여 정성적 검출을 위해 새로 배설된 시료에 대해 딥스틱을 수행한다.
- [0716] - 정량적: 소변 샘플 시험이 소변 딥스틱에 의해 상기 파라미터 중 어느 것에 대해 양성인 경우에 (예를 들면, 정량적 측정에 의해 임의의 양성 딥스틱 파라미터를 확인하기 위해) 포도당, 단백질, 적혈구 및 백혈구 계수에 대한 정량적 측정이 요구된다.
- [0717] · 소변 약물 선별: 암페타민/메탐페타민, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 코카인, 아편류
- [0718] · 알코올 호기 검사
- [0719] · 임신/호르몬 검사(여성의 경우):
- [0720] - 선별에서 혈액 중의 β -HCG
- [0721] - TP1 내지 TP4의 1일째에서의 소변 β -HCG
- [0722] - 폐경후 2년 미만인 경우 선별에서만 FSH/에스트라디올
- [0723] · 유해 사례: 대상자에 의해 자발적으로 보고되거나 연구자에 의해 관찰됨
- [0724] · ECG 텔레메트리(telemetry) (단일 리드)
- [0725] · 12-리드 ECG (자동)
- [0726] · 항-인슐린 항체
- [0727] 실험실 시험을 위한 혈액 샘플을 금식 조건 하에서 채취한다.
- [0728] ECG 방법론
- [0729] ECG 텔레메트리
- [0730] · ECG 텔레메트리를 의료 관계자에 의해 연속적으로 모니터링한다. 모든 부정맥 사례는 인쇄하여 문서화하고 대상자의 CRF에 포함시킬 것이다. 이 문서는 당해 사례의 진단, 발생 시간 및 지속시간에 대해 허용되고, 연구자 또는 위임자에 의해 서명된다. ECG 텔레메트리 기록은 임상시험용 제품 노출을 고려하여 잠재적인 재분석을 위해 유지된다.
- [0731] 12-리드 ECG
- [0732] · 심전도 장치(MAC 5500™)를 사용하여 바로 누운 자세에서 10분 이상 후에 12-리드 ECG를 기록한다. 본 연구 전체를 통해 각각의 ECG 기록을 위한 동일한 장소에 전극들을 위치시킨다(리드들의 부착 부위를 지워지지 않는 펜으로 마킹한다).
- [0733] · ECG는 (경우에 따라) PK 샘플링 전에 항상 기록한다. PK 샘플은 ECG 후에 가능한 한 빨리(15분 이내에) 뽑아낸다.
- [0734] · 각각의 ECG는 자발적으로 12개의 리드의 10초 기록으로 이루어지며, 하기로 이어진다:
- [0735] - 날짜, 시간, 대상자의 머리글자 및 번호, 연구자의 서명, 및 각각의 리드에 대한 3개 이상의 컴플렉스를 포함하여, HR, PR, QRS, QT, QTc 자동 보정 평가를 갖는 단일 12-리드 ECG(25mm/s, 10mm/mV) 인쇄출력. 연구자의 의료 견해 및 자동값을 CRF에 기록한다. 이 인쇄출력은 현장 수준에서 유지된다.
- [0736] - ECG 중앙 랩에 의한 최종적인 추가 판독을 가능하게 하는 디지털 저장(digital storage): 각각의 디지털 파일은 이론 시간(날짜 및 시간 DxxTxxHxx), 실제 날짜 및 실제 시간(기록자 시간), 스폰서 연구 코드, 대상자 번호(즉, 3자리수) 및 관련되는 경우 현장 및 국가 번호에 의해 확인된다.
- [0737] · 디지털 기록, 데이터 저장 및 전송(요청될 때는 언제든지)은 모든 적용가능한 규제 요건(즉, FDA 21 CFR, 파트 11)을 준수한다.
- [0738] 바이탈 사인, ECG 및 혈액 샘플이 임상시험용 제품 투여 및/또는 식사와 동시에 일정이 잡힐 때, 이들은 임상시험용 제품 투여 및/또는 식사 전에 행해진다. 바이탈 사인, ECG 및 PK, PD 또는 안전성을 위한 혈액 샘플의 측정이 동시에 일어날 때는 언제든지, ECG, 바이탈 사인, PD, PK 및 안전성 샘플의 순서를 준수하고; PK 샘플의 정확한 시기(PK 샘플에 대한 시간 윈도우 허용(time window allowance)에 대한 흐름도를 지칭함)를 준수하기 위하여, 일정이 잡힌 시간에 앞서 다른 측정을 행한다. 평가 일정은 본 연구의 설계에 맞춘다.

- [0739] 주사 부위에서의 국소 내약성
- [0740] 주사 부위에서의 소견(예를 들면, 홍반, 부종, 구진, 경화, 소수포, 수포)을 주로 전역 자극 점수(Global Irritation Score)에 따라 등급매긴다. 등급 척도에 따라 점수가 3 이상인 국소 주사 부위 반응은 추가로 유해 사례로서 문서화한다.
- [0741] 당해 대상자들에게는 주사 부위에서의 감각을 보고하도록 요청한다.
- [0742] 약동학
- [0743] 인슐린 글라진 약동학의 평가를 위하여, 최대 36시간까지의 인슐린 농도 곡선(INS-AUC) 아래의 면적, $INS-AUC_{0-36}$ 및 50% $INS-AUC_{0-36}$ 에 이르기까지의 시간을 도출한다. 추가로, 최대 인슐린 농도 $INS-C_{max}$ 및 C_{max} 에 이르기까지의 시간($INS-T_{max}$)을 얻는다.
- [0744] 샘플링 시간
- [0745] 연구 약물의 주사 후 0H, 1H, 2H, 4H, 6H, 8H, 12H, 16H, 20H, 24H, 28H, 32H 및 36H의 시점에서의 인슐린 글라진 농도를 측정하기 위해 혈액을 수집한다.
- [0746] 약동학적 샘플의 수
- [0747] 표 8 - 대상자당 혈액 샘플의 수

기간	인슐린 (글라르진)
치료 기간 1	13
치료 기간 2	13
치료 기간 3	13
치료 기간 4	13
대상자당 샘플의 총수	52
샘플의 총수 ^a	52*24=1248

[0748] ^a 24명의 대상자가 본 연구를 완료한 것으로 가정함

- [0749] 약동학적 취급 절차
- [0750] IP 투여 및 샘플 수집의 정확한 시간을 CRF에 기록해야 한다.
- [0751] 약동학적 파라미터
- [0752] 단일 용량 후 인슐린 글라진 농도에 대한 비구획적(non-compartmental) 방법을 사용하여 하기의 약동학적 파라미터를 계산한다. 이들 파라미터는 하기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0753] 표 9 - 약동학적 파라미터 및 정의의 목록

파라미터	약물/분석물	정의/계산
C_{max}	인슐린	관찰된 최대 농도
T_{max}	인슐린	최초로 C_{max} 에 도달하기까지의 시간
AUC_{0-36}	인슐린	시간 0부터 투약 후 36시간까지 사다리꼴 방법을 사용하여 계산된 농도 대 시간 곡선 아래의 면적
$T_{50\%}-AUC$	인슐린	50% AUC_{0-36} 에 이르기까지의 시간

- [0754]
- [0755] 샘플링된 혈액 용적

[0756] 표 10 - 샘플링된 혈액 용적

유형	샘플당 용적	샘플 수	총계
혈청학	2ml	1	2ml
혈액학	2.7ml	5	13.5ml
응고	2ml	3	6ml
생화학	5ml	3	15ml
보관 샘플	5ml	1	5ml
인슐린	3ml	13*4	156ml
포도당 교정	0.2ml	74*4	59.2ml
연속적인 포도당	2ml/h	40*4	320ml
β -HCG (여성의 경우) ^a	0ml	1	0ml
FSH/에스트라디올 (여성의 경우) ^{a,b}	0ml	1	0ml
항-인슐린 항체	3ml	2	6ml
총계			582.7ml
^a 혈청학 내에 포함됨			
^b 폐경후 2년 미만인 경우			

[0757]

[0758]

[0759]

본 시험의 맹검을 보호하기 위한 조치

맹검을 유지하기 위하여, 제3자인 비맹검 사람이 IP 분배 및 투여에 관여한다. 이 사람은 본 연구 및/또는 CRO 또는 스폰서에서 본 연구팀의 파트에 달리 관여하지 않는다. 이 사람은 사노피-아벤티스에 의해 제공된 무작위 코드를 가지며, 어떠한 다른 사람에게도 당해 무작위 코드 또는 어떠한 다른 정보도 개시하지 않는다. 안전성을 이유로, 치료제 무작위 코드는 연구자 및/또는 스폰서의 판단에 따라 IP의 사용과 타당하게 관련된 어떠한 의심되는 예기치 않은 유해 약물 반응(Suspected Unexpected Adverse Drug Reaction, SUSAR)을 보건당국(Health Authority)에 보고하기 위하여 비맹검 상태이다.

[0760]

대상자 안전성

[0761]

연구자는 안전성 문제의 경우에 모든 임상적으로 관련있는 결정을 얻는데 책임이 있는 1차 사람이다.

[0762]

필요하다고 판단되면, 전문가의 견해가 시기적절하게 예견되어야 한다(예: 급성 신부전, 경련, 피부 발진, 혈관 부종, 심장 정지, 심전도 변경 등).

[0763]

실시에 12: 연구 절차

[0764]

방문 일정

[0765]

선별 절차

[0766]

선별 절차는 참가에 대한 대상자의 적격성을 결정하기 위하여 포함 전 28일 내지 최대 3일 이내에 수행한다. 대상자는 연구자로부터 연구 목적 및 절차에 대한 정보를 받는다. 대상자는 본 연구에 관련된 임의의 활동 전에 고지된 동의서에 서명한다. 유해 사례의 기록은 이후에 시작한다.

[0767]

선별 전에, 대상자들은 (필요하다면, 저혈당증을 위한 대응조치(countermeasure)로서의 소량의 탄수화물을 제외하고는) 10시간 동안 (물은 별도로 하고) 금식한다.

[0768]

선별 방문은 하기의 조사를 포함한다:

[0769]

1. 인구통계학(연령, 성별, 인종, 과거 및 현재의 흡연 상태, 신장, 체중, BMI)

[0770]

2. 신체 검사(심혈관계, 흉부 및 폐, 갑상선, 복부, 신경계, 피부 및 점막, 및 근골격계) 및 관련 의료 및 수술 병력, 당뇨병 병력(당뇨병의 진단, 인슐린 치료의 개시, 후기 합병증); 본 연구에 관련된 소견만을 문서화한다.

[0771]

3. 연구에 들어가기 전 마지막 2개월에서의 평균 인슐린 용법인, 관련된 이전 및 모든 부수적인 치료제

[0772]

4. ECG(표준 12 리드), 바이탈 사인 측정(바로 누운 휴식 자세에서 10분 후에 측정되고 선 자세에서 3분 후에 측정된 심박수, 수축기 및 확장기 혈압) 및 심부 체온(귀)

[0773]

5. 혈액학, HbA1c, C-펩타이드, 임상 화학, 혈청학, 소변분석, 소변 약물 선별, 알코올 호기 검사, β -HCG 및 FSH/에스트라디올 혈액 검사(적용가능하다면, 여성의 경우에만)에 관한 실험실 시험

[0774]

1주일 이내에 1회의 재시험이 허용되고, 마지막 시험의 결과가 결정적이다.

[0775]

모든 포함 기준을 충족시키고 제외 기준의 어느 것도 충족시키지 않는 대상자들이 포함 방문에 적격하다.

- [0776] 선별 실패의 경우에, 선별 검사의 기초적인 결과를 소스 문서에 기록한다.
- [0777] 포함 절차(치료 기간 1의 1일째)
- [0778] 본 연구에 등록될 자격을 얻은 대상자들이 TP1의 D1의 아침에 약 07:00에 금식 상태로 클리닉에 입원한다.
- [0779] 투약 첫째날(D1, TP1)에 포함 검사를 수행하고, 하기의 조사를 포함한다:
- [0780] 갱신된 의료 병력(AE)에 관한 신체 검사, 이전/부가적인 약물 및 귀 체온,
- [0781] 체중, BMI(선별에서 측정된 신장)
- [0782] ECG(표준 12 리드), 바이탈 사인 측정(바로 누운 휴식 자세에서 10분 후에 측정되고 선 자세에서 3분 후에 측정된 심박수, 호흡수, 수축기 및 확장기 혈압)
- [0783] 혈액학, 임상 화학, 소변분석, 소변 약물 선별, 알코올 호기 검사, β -HCG 소변 검사(적용가능하다면, 여성의 경우에만)에 관한 실험실 시험
- [0784] 각각의 대상자는 본 연구에서의 포함의 연대순에 따라 증분 식별 번호를 받는다.
- [0785] 무작위화는 연구자에 의해 대상자의 적격성을 확인한 후 D1/TP1에 일어난다. 1명 초과 대상자가 동시에 무작위화될 경우, 대상자들은 D1/TP1의 아침에 포함의 연대순에 따라 연속해서 무작위화되고, 즉, 가장 낮은 대상자 번호를 갖는 대상자는 다음의 이용가능한 무작위화 번호를 받는다.
- [0786] D1/TP1의 실험실 시험의 결과는 기준선 값이고, (선별 방문 중에 수집된 샘플에 기초한) β -HCG 소변 검사(이는 음성이어야 한다)를 제외하고는 확인적인(confirmatory) 것으로 여겨진다.
- [0787] 대상자가 마지막으로 등록되면, (D1/TP1에만) 보관 및 항-인슐린 항체를 측정하기 위한 혈액 샘플을 채취한다.
- [0788] 방문 유형에 따른 설명
- [0789] 치료 기간 1 내지 4 (D1 내지 D2)
- [0790] 클램프 측정에 의한 대상자의 표준 인슐린 치료의 방해할 방지하기 위하여, 대상자는 기저 인슐린을 사용하는 것을 삼가해야 하고,
- [0791]
 - 지속작용 인슐린 제품, 즉, Lantus®(인슐린 글라진), Levemir®(데테미르) 또는 울트라렌테 인슐린의 경우, TP1 내지 TP4의 D1에 투약하기 전 48시간부터 중간형 또는 속효성 인슐린 제품으로 전환하고,
- [0792]
 - 중간형 인슐린 제품, 즉, NPH-인슐린의 경우, TP1 내지 TP4의 D1에 투약하기 전 24시간부터 속효성 인슐린으로 전환해야 한다.
- [0793] 속효성 인슐린의 마지막 피하 주사는 IP 투여 전 9시간 이내이다. 펌프 요법 중인 대상자들은 각각의 IP를 투여하기 6시간 이상 전에(09:00에 IP 투여 시작을 가정하여 약 03:00 시) 1일째의 아침에 인슐린 주입을 중지한다.
- [0794] 클리닉에 도착시에, 대상자들에게 이전 방문 이래로 이들이 이들의 신체 상태에 있어서 임상적으로 관련있는 변화를 갖지 않았으며, 이들이 프로토콜에 정의된 바와 같은 일반적 및 식이상의 제한사항을 준수하였고, 필요하다면 이들이 이들의 인슐린 치료를 변경하였음을 보장할 것을 요청한다. 연구 기준을 위반한 경우, 대상자를 본 연구의 추가의 참여로부터 제외시킨다. 위반의 유형에 따라 대상자는 특정 연구일로부터만 제외되어 연구일의 일정조정을 1회 허용하거나, 또는 전체 연구 동안 제외될 수 있을 것이다.
- [0795] 마지막 방문 이래로 대상자들의 건강 상태 및 부가적인 약물에 있어서의 임의의 변화는 대상자의 의료 기록(소스) 및 CRF에 보고한다.
- [0796] 연구 약물의 투여 조금 전 아침에(각각의 TP의 D1), 체중, 바이탈 사인, 12-리드 ECG, ECG 모니터링 및 심부 체온을 기록하고, 소변분석 및 소변 약물 및 알코올 선별을 수행한다.
- [0797] 주사에 필요한 인슐린 글라진의 양은 대상자의 체중에 따라 계산할 것이다.
- [0798] 치료 기간 3의 1일째에 빈혈 초래에 대하여 혈액학을 분석한다. 양성이라면, 치료 기간 3과 4 사이의 휴약 간격을 최대 허용되는 18일까지 연장하거나, 혈액학적 파라미터가 정규화될 때까지 TP4의 시작을 연기할 것이다. 추가의 혈액학적 평가를 치료 기간 4의 1일째에 행한다.

- [0799] 대상자들은 정상혈당 클램프의 종료시까지 (물은 별도로 하고) 금식 상태를 유지한다
- [0800] 이어서, 클램프 절차 전의 시작을 위해 자동 포도당 판독 장치(Biostator™)에 접속된 3개의 정맥 라인을 대상자들에게 준비하고 대상자들은 샘플링 기간의 전체 지속시간 동안 반쯤 기대 누운 자세(semi-recumbent position)를 유지한다. 약 07:30에, 왼팔의 등쪽 손 정맥 또는 외측 손목 정맥을 캐논러 삽입하고 Biostator™에 접속하여 혈당 농도를 측정하기 위한 동맥화된 정맥 혈액을 연속적으로 뽑아낸다. 왼손을 약 55℃의 공기 온도를 제공하는 가열된 박스("핫-박스") 안에 넣어서 정맥 혈액의 동맥화를 가능하게 한다. 제2 정맥 라인을 왼팔의 전주 정맥 내로 넣고, 이를 사용하여 인슐린 및 기준 혈당 결정을 위한 샘플을 수집한다. 제3 정맥을 반대측 아래팔 상에 캐논러 삽입하여 Biostator™ 내의 펌프에 의한 20% 포도당 용액 및 0.9% 식염수의 주입 또는 외부 펌프에 의한 인슐린 글루리신의 주입을 가능하게 한다.
- [0801] D1의 약 09:00에 연구 약물 투여 전 60분까지 당해 혈관 카테터의 삽입으로부터, 혈당 수준을 4.4 내지 6.6mmol/ℓ (80 내지 120mg/dℓ, 클램프 전)로 유지한다. 혈당 수준에 따라, 인슐린 글루리신의 추가의 정맥내 볼루스 주사를 제공하여 당해 혈당을 목표 범위 내로 유지한다. 연구 약물 투여 전 1시간 내에는, 클램프 종료시까지 어떠한 정맥내 볼루스 주사도 제공하지 않는다.
- [0802] 혈당을 결정하기 위한 추가의 혈액 샘플을 30분 이상의 간격으로 채취하여 포도당 옥시다제 방법에 기초한 실험실 참조에 대비하여 점검한다. 필요하다면, Biostator™를 실험실 참조 방법의 결과에 따라 재교정한다.
- [0803] 인슐린 주입 속도는 개별적으로 조정한다. 혈당을 목표 수준으로 유지하면서, 클램프 도입 단계(run-in phase) 중에 인슐린 및 포도당 주입 속도 둘 모두를 최소화한다. 인슐린 글루리신 용액은 고 정밀도 주입 펌프(Terumo Spritzenpumpe TE 311™)에 의해 주입하고, 20% 포도당 용액은 고 정밀도 주입 펌프(Terumo Infusionspumpe TE 171™)에 의해 적용된다.
- [0804] 클램프 수준은 연구 약물을 투여하기 60분 전에 조정하여 클램프 기간의 종료시까지 혈당을 약 5.5mmol/ℓ (100mg/dℓ)로 유지한다. 도입 단계(클램프 전) 중에 목표 포도당 수준이 충족되지 않은 경우에 클램프 전을 연장하고 IP 투여를 14:00 시까지 연기한다. 목표 포도당 수준을 14:00 시 이전까지 확립할 수 없는 경우, 당해 방문은 종결되고 대상자는 1 내지 7일 후의 새로운 투약 방문으로 일정이 잡힐 수 있다.
- [0805] 인슐린 글루리신 주입을 연구 약물 투여 직전에 중지한다. PK를 위한 제1 인슐린 샘플을 이후에 바로 채취한다. 약 09:00에, 하기 중 어느 하나의 연구 약물을 표준화된 피부 두겹 집기 기술을 사용하여 무작위화 계획에 따라 한 군데의 배꼽주위 부위에 투여한다(표 4):
- [0806] · 기준 치료제(R, 0.4U/kg의 Lantus® U100) 또는
- [0807] · 시험 치료제(T₁₋₃)
- [0808] 클램프 중에, 12-리드 ECG를 IP 주사 후 2시간째 및 12시간째에, 그리고 클램프 종료시에 얻는다.
- [0809] 연구 약물은 바람직하게는 전체 연구 과정 중에 동일한 사람이 투여한다. 주사의 종료는 시간 0(T₀)를 정의하고, 이는 후속 클램프 기간 및 PK 샘플링의 시작 시간을 정의한다.
- [0810] 모든 클램프 관찰 기간은 36시간 지속되고, 따라서 사전정의된 클램프 종료 시점인 D2의 약 21:00에 종료된다. 이후에, 혈당이 충분히 등혈당 범위 내에 있을 때, 대상자들을 정상혈당 클램프 설정으로부터 연결해제시키고, 이들은 식사 및 이들의 통상의 인슐린 치료를 받는다.
- [0811] 혈당이 포도당 주입의 중단 후 30분 동안 클램프 기간 중에 11.1mmol/ℓ (200mg/dℓ)를 통과하고, 연구자가 11.1mmol/ℓ (200mg/dℓ) 초과 of 거짓의 혈당 수준으로 이어지는 어떠한 가능한 오류가 제외되었음을 확인한 경우에, 클램프의 IP 투여 시간 전에 사용된 초속효성 인슐린 유사체(예: 인슐린 글루리신)를 제공하여 클램프 기간을 약동학적 혈액 샘플링을 위해 36시간까지 연장시킨다. 이 경우에, 스폰서에게 알려야 한다. 이후에, 혈당이 충분히 등혈당 범위 내에 있을 때, 대상자들을 정상혈당 클램프 설정으로부터 연결해제시키고, 이들은 식사 및 이들의 통상의 인슐린 치료를 받는다.
- [0812] 연구 약물의 주사 후 15분째뿐만 아니라 1시간째에 주사 부위 반응을 평가하고, 등급 척도에 따라 3 이상의 점수가 관찰될 경우 AE로서 문서화한다.
- [0813] 퇴원 전에, 식사를 임의로 제공하고 통상의 인슐린 치료를 재개할 것이다. 바이탈 사인(바로 누운 휴식 자세에서 10분 후에 측정되고 선 자세에서 3분 후에 측정된 심박수, 수축기 및 확장기 혈압)을 반복하고, 혈당을 측정

한다(혈당 관독치는 80mg/dl 초과여야 한다). 대상자들은 이들의 웰빙(well-being)이 연구자에 의해 보장된 후에 TP1 내지 TP4의 D2에 퇴원시킨다.

- [0814] 연구 종료 시점 방문
- [0815] 대상자들은 TP4에서의 마지막 투약 후 D5 내지 D14에서의 연구 종료 시점(EOS) 방문을 위해 통원한다. 대상자들은 10시간 동안 (물은 별도로 하고) 금식한다. EOS는 하기의 조사를 포함한다:
- [0816] 갱신된 의료 병력(AE)에 관한 신체 검사(체중, 체온)
- [0817] ECG, 바이탈 사인 측정
- [0818] 혈액학, HbA1c, 생화학, 소변분석 및 여성의 경우 β -HCG 혈액 검사에 관한 실험실 시험
- [0819] TP4 이래로 일어난 임의의 AE 또는 섭취된 부가적인 약물
- [0820] 항-인슐린 항체 결정을 위한 혈액 샘플
- [0821] 연구자는 모든 이용가능한 임상 결과에 기초하여 대상자가 본 연구로부터 안전하게 해제될 수 있음을 보장한다.
- [0822] 연구 제한사항(들)
- [0823] 대상자들은 사용된 인슐린(지속작용, NPH, 중간형)의 유형에 따라 D-2 내지 D-1에 이들의 통상의 인슐린 치료를 중단한다. 이후에, 혈당 수준은 오로지 통상의 속효성 인슐린의 다중 피하 주사에 의해서 조절한다.
- [0824] 통상의 인슐린 치료는 TP1 내지 TP4에서 2일째에 퇴원 후에 재개한다.
- [0825] 대상자들은 본 연구 전체를 통해 그리고 본 연구 전 2주 내에 대상자들의 대사 조절 또는 인슐린 감수성을 방해 할 어떠한 부가적인 약물도 섭취하지 않는다.
- [0826] 알코올성 음료, 그레이프프루트 주스 및 크산틴 유도체를 함유하는 자극성 음료(차, 커피, 코카 콜라-유사 드링크, 초콜릿 등)의 소비는 클램프의 종료시까지 각각의 연구 약물을 투여하기 24시간 전부터 허용되지 않는다.
- [0827] Biostator™에 접속될 때 정맥내 포도당 주입에 의해 적절하게 대응(counteract)되지 않을 경우, 클램프 중에 저혈당증에 대한 교정 조치(corrective measure)로서 오렌지 주스 또는 유사한 탄수화물이 제공된다.
- [0828] 어떠한 격렬한 신체 활동도 각각의 연구 약물 투여 전 2일 이내에 허용되지 않는다.
- [0829] 하루에 5개 이하로 담배를 흡연하는 대상자들은 본 연구 내에 포함되고, 대상자들은 TP1 내지 TP4의 D1 및 D2를 제외하고는 본 연구 과정 중에 흡연할 수 있다.
- [0830] 선별일에, 대상자들은 (필요하다면, 저혈당증에 대한 대응조치로서 소량의 탄수화물을 제외하고는) 10시간 이상 밤새 금식 후에 당해 유니트로 온다.
- [0831] TP1 내지 TP4에서 1일째 아침에, 대상자들은 10시간 이상 밤새 금식 후 클리닉에 입원하고, 2일째에 클램프 기간의 종료시까지 금식을 유지한다. 클램프의 종료 후에 후에 식사가 임의로 제공된다.
- [0832] 유체 공급은 각각의 36시간 기간 동안 2500ml 이상이다.
- [0833] 소스 데이터의 정의
- [0834] CRF에 보고된 하기에 열거된 모든 평가는 이에 관련된 적절하게 서명된 확인된 소스 문서에 의해 뒷받침된다:
- [0835]
 - 대상자 식별
- [0836]
 - 의료 병력 (알리지성 반응의 경우에)
- [0837]
 - 임상 검사, 바이탈 사인, 체중 및 신장, 체온
- [0838]
 - 실험실 평가, ECG
- [0839]
 - 약동학적 시점
- [0840]
 - 방문 및 평가의 날짜 및 시간
- [0841]
 - 유해 사례

- [0842] · IP 투여
- [0843] · 이전/부가적인 약물
- [0844] · 클램프 절차의 시작/종료, 클램프 데이터
- [0845] 실시예 13: 통계학적 고려사항
- [0846] 샘플 크기의 결정
- [0847] 본 연구의 1차 목적은 U100의 1개의 용량(R) 및 U300의 3개의 상이한 용량(T_1 내지 T_3)으로서 제공된 인슐린 글라진에 대한 상대 대사 효과를 평가하는 것이다.
- [0848] 연구 PKD10086의 데이터에 기초하여, 자연 로그-변환된 척도 상에서의 $GIR-AUC_{\text{클램프 종료}}$ 의 SD_{within} 에 대해 약 0.375의 값이 예측될 수 있다.
- [0849] 샘플 크기 계산의 목적을 위하여, 0.325 내지 0.425의 대상자 내 SD를 사용하였다.
- [0850] 표 11은 진짜의 대상자 내 SD가 로그 $GIR-AUC_{0-36}$ 에 대해 0.325 내지 0.425 값을 가정하여, 16 내지 24의 대상자의 총수 N에 대해 90% 보증(assurance)으로 얻어질 조정된 기하 평균의 쌍대 치료제 비(pairwise treatment ratio)에 대한 최대 부정확도(imprecision; 90% 신뢰 구간의 관점에서)를 제시한다.
- [0851] 표 11 - 임의의 쌍대 비에 대한 최대 부정확도

신뢰 수준: 90%			하기와 동일한 관찰된 비에 대한 최대 폭 90% CI		
보증: 90%					
로그 척도 상에서의 대상자 내 SD	대상자의 총수	최대 부정확도 (%)	0.6	0.8	1
0.325	16	19.7	(0.48;0.75)	(0.64;1.00)	(0.80;1.25)
	20	17.5	(0.49;0.73)	(0.66;0.97)	(0.82;1.21)
	24	15.9	(0.50;0.71)	(0.67;0.95)	(0.84;1.19)
0.350	16	21.0	(0.47;0.76)	(0.63;1.01)	(0.79;1.27)
	20	18.7	(0.49;0.74)	(0.65;0.98)	(0.81;1.23)
	24	17.0	(0.50;0.72)	(0.66;0.96)	(0.83;1.21)
0.375	16	22.4	(0.47;0.77)	(0.62;1.03)	(0.78;1.29)
	20	19.9	(0.48;0.75)	(0.64;1.00)	(0.80;1.25)
	24	18.1	(0.49;0.73)	(0.65;0.98)	(0.82;1.22)
0.400	16	23.7	(0.46;0.79)	(0.61;1.05)	(0.76;1.31)
	20	21.1	(0.47;0.76)	(0.63;1.01)	(0.79;1.27)
	24	19.2	(0.48;0.74)	(0.65;0.99)	(0.81;1.24)
0.425	16	24.9	(0.45;0.80)	(0.60;1.07)	(0.75;1.33)
	20	22.3	(0.47;0.77)	(0.62;1.03)	(0.78;1.29)
	24	20.3	(0.48;0.75)	(0.64;1.00)	(0.80;1.25)

- [0852]
- [0853] 20명의 대상자에 대해, $GIR-AUC_{0-36}$ 의 진짜의 대상자 내 SD는 0.375만큼이고, 치료제 비는 90% 보증으로 19.9%의 최대 부정확도(즉, 90% CI는 0.08 및 $1/0.80 = 1.25$ 배의 관찰된 비가 될 것이다)를 갖는 것으로 추정될 것이다.

- [0854] 20명의 완료된 대상자를 갖기 위해서는 24명의 대상자가 포함될 것이다.
- [0855] 대상자 설명
- [0856] 대상자의 배치
- [0857] 포함된 대상자, 무작위화된 대상자, 노출된(즉, 임의의 양의 연구 약물을 투여받은) 대상자, 완료된 대상자(즉, 모든 연구 치료 기간을 완료한 대상자), 중지에 대한 주된 이유와 함께 중지된 대상자의 계수를 포함한 대상자 설명책임에 대한 상세한 요약을 생성한다.
- [0858] 최종 방문에서의 대상자 배치를, 순서 그룹, 연구 약물의 마지막 투여 날짜와 함께 연구의 종료 시점에서의 배치 상태, 최종 방문 날짜, 중지에 대한 이유를 포함하여 하나의 목록으로 제시한다. 제1 연구 약물 투여의 시작 시점에서 또는 이후에 일어나는 본 연구로부터의 모든 퇴출은 임상 연구 보고서(CSR)의 본문 내에 완전히 문서화한다.
- [0859] 프로토콜 이탈
- [0860] 본 연구의 데이터 잠금 전에, 모집단의 정의를 위해 정의된 기준 및 하기를 포함한 다른 연구 기준에 대하여 임상 시험 프로토콜 이탈을 검사한다:
- [0861] · 포함 및 제외 기준;
- [0862] · 치료 순응;
- [0863] · 금지된 요법에 관하여 임상 시험 프로토콜에 대한 순응;
- [0864] · 방문 사이의 간격 및 총 처리 지속시간에 관하여 임상 시험 프로토콜에 대한 순응; 및
- [0865] · 계획된 활동 및 안전성 평가를 수행했는지의 여부 등.
- [0866] 대상자가 되는 이탈은 하기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다:
- [0867] · 무작위화 후에 (어떠한 변수의) 어떠한 평가도 갖지 않은 대상자;
- [0868] · 노출되지 않은 대상자;
- [0869] · (관련있다면) 1차 변수의 어떠한 평가도 갖지 않은 대상자;
- [0870] · 포함 기준을 만족시키지 않음에도 불구하고 본 연구에 참여한 대상자;
- [0871] · 본 연구 과정 중에 퇴출 기준을 발생시켰지만 퇴출되지 않은 대상자;
- [0872] · 잘못된 치료제 또는 올바르게 투여받은 용량을 투여받은 대상자;
- [0873] · 금지된 부가적인 약물을 투여받은 대상자.
- [0874] 중대한 이탈을 열거하고 요약한다.
- [0875] 분석 모집단
- [0876] 임의의 분석 모집단으로부터의 모든 제외(약력학적, 약동학적 및/또는 안전성)는 CSR에 완전히 문서화한다.
- [0877] 임의의 분석 모집단으로부터 제외된 대상자들을 치료제 순서와 함께, 그리고 제외 이유와 함께 열거한다. 임의의 관련 정보는 CSR에 완전히 문서화한다. 분석 모집단을 위한, 전체 대상자 및 치료당 대상자의 빈도수를 표로 작성한다.
- [0878] 무작위화 일정에 따라 배정된 것과 상이한 치료를 받은 대상자들의 사례의 경우, 무작위화된 치료에 따르기보다는 받은 치료에 따라 분석을 수행한다.
- [0879] 약력학적 모집단
- [0880] 연구 약물 투여에 관련된 어떠한 중대한 이탈도 없고, PD 파라미터가 이용가능한 모든 대상자들을 약력학적 모집단 내에 포함시킨다. 둘 모두는 아니지만 하나의 치료 기간에 있어서 불충분한 PD 프로파일을 갖는 대상자들의 경우, 충분한 프로파일의 파라미터를 분석 내에 포함시킨다.
- [0881] IP 투약 후 36시간의 관찰 기간 이내에 인슐린 글루리신을 (안전성을 이유로) 투여받은 대상자들의 경우, 약력

학적 데이터는 인슐린 글루리신의 투여 시간까지만 고려한다.

- [0882] 약력학적 분석으로부터의 제외
- [0883] 약력학적 분석으로부터의 모든 제외는 이유와 함께 열거한다. 데이터 베이스 잠금 및 비맹검 전에 데이터의 검토에 기초하여 제외를 결정하고 문서화한다.
- [0884] 안전성 모집단
- [0885] 투여된 치료제의 양에 관계없이 임의의 비교 연구 치료제에 노출된 모든 대상자들은 안전성 모집단 내에 포함된다.
- [0886] 약동학적 모집단
- [0887] 연구 약물 투여에 관련된 어떠한 중대한 일탈도 없고, 인슐린 PK 파라미터가 이용가능한 모든 대상자들을 약동학적 모집단 내에 포함시킨다. 전부는 아니지만 하나의 치료 기간에 있어서 불충분한 인슐린 PK 프로파일을 갖는 대상자들의 경우, 충분한 프로파일의 파라미터를 분석 내에 포함시킨다.
- [0888] 인슐린 글라진에 대한 생물학적 분석 검정은 인슐린 글루리신과 같은 다른 인슐린에 의해 방해된다. 따라서, IP 투여 후 36시간의 클램프 관찰 기간 이내에 인슐린 글루리신을 (안전성을 이유로) 투여받은 대상자들의 인슐린 글라진에 대한 약동학적 데이터는 평가로부터 제외된다.
- [0889] 인구통계학적 및 기준선 특성
- [0890] 대상자의 인구통계학적 특성, 의료 병력 및 진단
- [0891] 다음의 데이터를 수집한다: 성별, 연령, 신장, 체중 및 인종. 대상자당 기준선 체질량지수(BMI)를 투약 전(pre-dose) 체중 및 신장 데이터로부터 계산한다:
- [0892]
$$BMI = \text{체중[kg]} / (\text{신장[m]})^2$$
- [0893] 인구통계학적 및 배경 특성에 관한 모든 변수를 안전성 모집단을 위해 개별적으로 열거하고 요약한다.
- [0894] 의료 병력 및 진단에 관련된 포함 기준으로부터의 일탈을 개별적으로 열거하고 설명한다.
- [0895] 기준선 안전성 파라미터
- [0896] 안전성 변수의 경우, 당해 변수에 대해 적용가능한 것은 무엇이든, 기간 내 또는 연구 내에 연구 약물 투여 전 가장 최근에 일정이 잡힌 값을 기준선 값으로서 취한다. 기준선 투약-전 값이 투약하기 전에 재점검된다면, 재점검값을 기준선로서 고려하고 이를 통계학에 사용한다.
- [0897] 연구 치료제 노출 및 순응의 범위
- [0898] 적절한 경우, 연구 약물 투약 및 상보적 정보의 상세사항을 개별적으로 열거하고 요약한다.
- [0899] 인슐린 글라진의 개별 총 용량을 치료제에 따라 요약한다.
- [0900] 이전/부가적인 약물/요법
- [0901] (경우에 따라) 이전 및 부가적인 약물/요법을 세계 보건 기구-약물 참조 목록(WHO-DRL, 데이터 베이스 잠금 시점에서 사용 중인 최신 버전)에 따라 코드화하고 개별적으로 열거한다.
- [0902] 부수적인 인슐린 약물(피하)은 별도로 열거한다.
- [0903] 클램프 절차 중에 임의의 시점에서 제공된 인슐린 주입 또는 볼루스를 개별 기준으로 열거하거나 시간 경과에 따라 플롯팅한다. 클램프 절차 중에 투약한 후에 제공된 인슐린 주입 또는 볼루스를 개별 기준으로 열거한다.
- [0904] 약력학적 변수의 분석
- [0905] 모든 약력학적 분석은 약력학적 모집단의 데이터를 포함한다. 다중 분석에 대해 알파-수준의 어떠한 조정도 행해지지 않는다.
- [0906] 인슐린 글라진의 약력학에 있어서는, 혈당 농도 및 포도당 주입 속도(GIR)를 클램프 절차 중에 연속적으로 기록한다.

- [0907] 통계학적 분석은 시험 치료제(T_1 내지 T_3)와 기준 치료제(R)를 비교한다.
- [0908] 약력학적 변수의 설명
- [0909] 체중에 따라 조정된 인슐린 투약 하에서의 대상자들 사이의 비교가능성을 달성하기 위하여, GIR에 대한 모든 값을 분석을 위하여 대상자의 체중(kg)으로 나눈다. 따라서, 달리 언급되지 않는다면, 이하에서의 GIR은 항상 체중 표준화된 포도당 주입 속도를 지칭한다.
- [0910] 1차 PD 변수
- [0911] 하기의 PD 변수가 1차 변수로 고려된다:
- [0912] · 체중 표준화된 포도당 주입 속도 시간 곡선 아래의 면적[GIR-AUC₀₋₃₆(mg/kg)]
- [0913] GIR-AUC₀₋₃₆은 분 단위의 시간척도를 이용하여 단계별 상수 함수에 대한 직사각형 규칙(rectangular rule)에 따라 계산된다.
- [0914] 2차 PD 변수
- [0915] 하기의 PD 변수가 도출되고 2차 변수로 고려된다:
- [0916] · 50% GIR-AUC₀₋₃₆에 이르기까지의 시간(h) [$T_{50\% \text{ GIR-AUC}_{0-36}}(h)$]
- [0917] · 최대 평활화된 체중 표준화된 포도당 주입 속도 [$GIR_{\max}(\text{mg} \cdot \text{min}/\text{kg})$]
- [0918] · 투약 후 최초로 $GIR_{\max}$ 에 도달하기까지의 시간 [$GIR-T_{\max}(h)$]
- [0919] · 정상혈당의 지속시간(평활화된 혈당 프로파일이 클램프 수준을 초과하여 상승할 때까지의 시간)을 투약으로부터 105mg/dl 이하의 평활화된 혈당 농도 곡선의 마지막 값까지의 시간으로서 계산한다.
- [0920] · 사전정의된 여유 내의 조절된 혈당의 지속시간을 투약으로부터 하기 값 이하의 평활화된 혈당 농도 곡선의 마지막 값까지의 시간으로서 정의한다:
- [0921] - 110mg/dl
- [0922] - 130mg/dl
- [0923] - 150mg/dl
- [0924] 평활화(smoothing)
- [0925] 원래의(raw) 체중 표준화된 GIR의 최대는 GIR 조정에서 노이즈를 받는다. 따라서, $GIR_{\max}$ 및 $GIR_{\max}$ 에 이르기까지의 시간의 도출은 원래의 체중 표준화된 GIR 데이터에 대한 LOESS(locally weighted regression in smoothing scatterplots, 평활화 산포도에서의 국소 가중 회귀) 평활화 기법에 기초한다. Lantus® 하에서 알려진 바와 같은 GIR-프로파일의 예측된 형태(morphology)로 인해, 6%의 평활화 인자가 사용된다(SAS®, PROC LOESS, 인자 0.06).
- [0926] 혈당 수준은 노이즈를 잘 받는다. 따라서, 정상혈당의 지속시간 및 혈당 조절의 지속시간은 원래의 혈당 수준에 대한 LOESS 평활화 기법에 기초한다. 예측된 형태로 인해, 6%의 평활화 인자가 사용된다(SAS®, PROC LOESS, 인자 0.06).
- [0927] 불충분한 평활화의 경우, 상이한 평활화 인자가 추가의 분석을 위해 사용된다.
- [0928] 추가의 PD 변수
- [0929] 하기와 같은 추가의 파라미터를 도출한다:
- [0930] · GIR이 0을 초과하는 상태에서 투약 후 가장 늦은 시간(latest time)으로서, 포도당 주입의 종료에 이르기까지의 시간
- [0931] 결과의 해석을 위해 필요하다고 여겨진다면, 추가의 PD 변수를 도출한다.
- [0932] 1차 PD 분석

- [0933] 하기에 기재된 분석에 앞서, $GIR-AUC_{0-36}$ 을 로그-변환한다(자연 로그).
- [0934] 로그-변환된 $GIR-AUC_{0-36}$ 을, SAS PROC MIXED를 사용하여, 순서, 기간 및 치료제에 대한 고정항을 갖고:
- [0935] $\log(\text{파라미터}) = \text{순서} + \text{기간} + \text{치료제} + \text{오차}$;
- [0936] 순서 블록들 내의 대상자에 대한 치료제 (i, i) 분산 및 공분산의 비구조화된 R 행렬을 갖는 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 분석한다.
- [0937] 선형 혼합 효과 모델 프레임워크 내의 치료제 평균들 사이의 차이에 대한 추정치 및 90% CI를 산출하고, 이어서 역로그 변환에 의해 기하 평균의 비로 전환시킴으로써 치료제 기하 평균의 비($T_1/R, T_2/R, T_3/R$)에 대한 90% 신뢰 구간(CI)을 얻는다. 당해 비에 대한 90% CI가 0.80 내지 1.25의 등가성 기준 간격 내에 전체적으로 있을 경우, 등가성이 있는 것으로 결론내린다.
- [0938] 개별 비(시험 치료제 대 기준 치료제)의 목록을 상응하는 기술 통계학과 함께 제공한다.
- [0939] 2차 분석/2차 변수의 분석
- [0940] GIR 프로파일에 대한 기술적 제시(descriptive presentation)
- [0941] 개별 체중 표준화된 $GIR(mg \cdot min/kg)$ 을 원래의 평활화되고 누적된 원래의 값을 위해 플롯팅한다.
- [0942] 평균 및 중앙값 체중 표준화된 GIR -프로파일 뿐만 아니라 시간 경과에 따른 중앙값 백분을 누적 프로파일도 치료제에 따라 플롯팅한다.
- [0943] 누적 플롯은 투약과 클램프 종료까지 사이의 시간을 포함한다.
- [0944] 도출된 PD 파라미터에 대한 기술적 제시
- [0945] PD 파라미터를 개별적으로 열거하고, 기술 통계를 치료제에 따라 생성한다.
- [0946] 2차 PD 파라미터에 대한 치료제 비
- [0947] 신뢰 한계를 갖는 치료제 비($T_1/R, T_2/R, T_3/R$)를, 1차 분석에 대해 상기에 기재된 바와 같은 상응하는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여, 최대 표준화된 포도당 주입 속도[$GIR_{max}(mg \cdot min/kg)$]를 위해 도출한다. 치료제들 사이의 탐색적 비교는 통상의 생물등가성 기준(90% 신뢰 한계 0.80 내지 1.25)에 기초한다.
- [0948] $GIR-T_{max}$ 값의 분포를 각각의 치료제에 대한 히스토그램 플롯으로 나타낸다. 추가로, 시험 치료제들과 기준 치료제 사이의 $GIR-T_{max}$ 에서의 차이의 히스토그램을 제공한다.
- [0949] 2차 PD 파라미터에 대한 치료제 차이
- [0950] $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}(h)$ 을 쌍대 치료제 비교를 위한 호지스-레흐만 방법(Hodges-Lehmann method)에 기초하여 비-파라미터적으로 분석한다. 중앙값으로의 쌍대 치료제 차이($T1-R, T2-R, T3-R$)에 대한 CI를 도출한다. $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ 값의 분포를 각각의 치료제에 대한 히스토그램 플롯으로 나타낸다. 추가로, 치료제들 사이($T1-R, T2-R, T3-R$)의 $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ 에서의 차이의 히스토그램을 제공한다.
- [0951] $GIR-T_{max}$ 값의 분포를 각각의 치료제에 대한 히스토그램 플롯으로 나타낸다. 추가로, 시험 치료제들과 기준 치료제 사이의 $GIR-T_{max}$ 에서의 차이의 히스토그램을 제공한다.
- [0952] 정상혈당의 지속시간 및 혈당 조절의 지속시간을 히스토그램 플롯으로 나타낸다. 치료제 비교를 비-파라미터적으로 수행한다.
- [0953] 클램프 수행
- [0954] 혈당 농도의 개별 프로파일을 플롯팅한다.
- [0955] 클램프의 지속시간을 시간 단위로 투약과 클램프 종료 사이의 시간으로서 클램프당 도출한다.
- [0956] 클램프당 혈당의 개별 변동성을 클램프(또는 클램프 중에 인슐린 글루리신의 제1 투여)의 개별 시작과 개별 종

료 사이의 혈당값의 변동 계수(CV%)로서 도출한다. 클램프당 개별 평균 혈당 수준을 클램프(또는 클램프 중에 인슐린 글루리신의 제1 투여)의 개별 시작과 개별 종료 사이의 혈당값의 산술 평균으로서 도출한다.

[0957] 파라미터를 치료제 내에서 개별적으로 열거하고 기술적으로 요약한다.

[0958] 안전성 데이터의 분석

[0959] 안전성 평가는 개별값(잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상), 기술 통계학(요약 표, 그래프)의 검토에 기초하고, 필요하다면, 통계학적 분석(적절한 추정치, 신뢰 구간)에 기초한다. 사노피-아벤티스의 표준 기준에 따라 "잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상"(PCSA) 기준을 사용한다. 본 연구의 통계학적 분석 계획에서 기준을 문서화한다. 임상 시험으로부터의 안전성 데이터의 분석 및 보고에 관련된 사노피-아벤티스 표준에 따라 안전성 분석을 수행한다.

[0960] 모든 안전성 분석은 안전성 모집단의 데이터를 포함한다.

[0961] 모든 안전성 데이터에 대하여, 관찰 기간을 3개의 상이한 유형의 구간(segment)으로 나눈다:

[0962] • 치료 기간 전(pre-treatment period)은 대상자가 고지된 동의서를 제출한 시점과 연구 약물의 제1 투여 사이의 시간으로서 정의된다.

[0963] • 치료 기간 중(on-treatment period)은 (제1) 연구 약물 투여로부터 72시간 후까지의 시간으로서 정의된다.

[0964] • 치료 기간 후(post-treatment period)는 치료 기간 중 후에 다음 기간에서의 연구 약물의 (제1) 투여 또는 추적(follow-up) 기간의 종료까지의 시간으로서 정의된다.

[0965] 유해 사례

[0966] 모든 AE는 MedDRA(데이터 베이스 잠금 시점에서 사용 중인 최신 버전)를 사용하여 코드화한다.

[0967] 하기의 목록이 모든 유해 사례에 대해 제공된다:

[0968] • 모든 유해 사례의 목록(대상자에 따름)

[0969] • 유해 사례에 관련된 코멘트 목록

[0970] 정의

[0971] 안전성 데이터에 대하여, 관찰 기간을 3개의 상이한 유형의 구간으로 나눈다:

[0972] • 치료 기간 전은 대상자가 고지된 동의서를 제출한 시점과 비교 연구 약물의 제1 투여 사이의 시간으로서 정의된다.

[0973] • 치료 기간 중은 (제1) 연구 약물 투여로부터 72시간 후까지의 시간으로서 정의된다.

[0974] • 치료 기간 후는 치료 기간 중 후에 다음 기간에서의 연구 약물의 (제1) 투여 또는 추적(follow-up) 기간의 종료까지의 시간으로서 정의된다.

[0975] 치료 발현 유해 사례

[0976] 모든 AE를 하기와 같이 분류한다:

[0977] • 치료 발현 유해 사례 (TEAE)는 치료 기간 중 도중에 발생된(악화 포함) 임의의 AE이다.

[0978] • 비-치료 발현 유해 사례 (NTEAE)는 TEAE로서 분류되지 않는 임의의 AE이다:

[0979] - 치료 전(pre-treatment) AE로, 이는 연구 약물의 제1 투약 전에 치료 기간 전 도중에 발생된(또는 악화된) AE로서 정의된다.

[0980] - 치료 후(post-treatment) AE로, 이는 치료 기간 중 도중에 악화됨 없이 치료 기간 후 도중에 발생된 AE로서 정의된다.

[0981] 치료제에 대한 배정

[0982] 분석 목적상, 각각의 TEAE를 AE의 발생(또는 악화) 전에 제공된 마지막 치료제에 배정한다. TEAE가 한 치료제에서 발생되고 나중의 치료제 하에서 악화된다면, 이는 두 치료제 모두에 대해 치료 발현인 것으로 간주한다.

- [0983] 누락 정보
- [0984] 누락 또는 모순된 정보의 경우, (예를 들면, 부분 날짜 또는 기타 정보에 의해) TEAE가 아닌 것으로 명확하게 배제될 수 없다면, AE를 TEAE로서 계수한다.
- [0985] AE의 시작 날짜가 불완전하거나 손실된 경우, 불완전한 날짜가 치료 전에 AE가 시작되었음을 나타내는 경우를 제외하고는, 이는 연구 약물의 제1 투여 후에 일어난 것으로 가정한다.
- [0986] 치료 발현 유해 사례
- [0987] 치료 발현 유해 사례를 치료제에 따라 열거하고 요약한다:
- [0988]
 - TEAE의 검토(사망(경우에 따라), 중지로 이어지는 TEAE, 중증 TEAE, 적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상자의 수 및 백분율)
- [0989]
 - 1차 전신 기관 분류 및 바람직한 용어(preferred term, 적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상자의 수 및 백분율)에 따른 모든 치료 발현 유해 사례의 요약("본문 내 표(in-text table)")
- [0990] - 사례의 수를 포함하지 않는 표(임상 연구 보고서의 본문용)
- [0991] - 사례의 수를 포함하는 표(임상 연구 보고서의 부록용)
- [0992] - 제형당(U100, U300) 대상자의 수 및 전체 대상자의 수를 포함하는 표(임상 연구 보고서의 부록용)
- [0993]
 - 치료제, 전신 기관 분류 및 바람직한 용어에 따라 치료 발현 유해 사례를 나타내는 대상자들의 목록
- [0994] 사망, 심각한 유해 사례 및 기타 중요한 유해 사례
- [0995] 임의의 발생의 경우에, 사망, 심각한 AE 및 기타 중요한 AE를 개별적으로 열거하고 연구 보고서에 상세하게 설명한다.
- [0996] 치료 중지로 이어지는 유해 사례
- [0997] 임의의 발생의 경우에, 치료 중지로 이어지는 모든 유해 사례에 대해 개별 대상자 목록을 생성한다.
- [0998] 임상 실험실 평가
- [0999] 혈액학 및 생화학 데이터
- [1000] 실험실 안전성 파라미터를 치료 기간 1의 D1에, 그리고 EOS에서 측정한다. 일정당, 이들 안전성 파라미터를 (TP3 및 TP4에서의 혈액학을 제외하고는) 치료 기간 중 도중에 평가한다.
- [1001] 기준선(혈액학 및 생화학)으로서 사용될 값은 제1 치료 기간에서 투약 전 D1에 수집된 값이다. 일정이 잡힌 기준선 시험 중 어느 것을 임의의 대상자에 대해 반복할 경우, 마지막 재검점된 값이 제1 IP 투여 전에 행해졌다면, 이 값을 기준선으로서 고려한다.
- [1002] 하기의 표 및 목록을 제공한다:
- [1003]
 - 원래의 데이터(raw data) 및 기준선으로부터의 변화(크레아티닌에 대한 %변화를 포함)에 대한 기술 통계학
- [1004]
 - 사후-기준선 PCSA를 갖는 대상자들로부터의 개별 데이터의 특정 목록을 기능 및 측정 시간에 따라 분류하여 제공할 것이다.
- [1005]
 - 계획된 혈액학 및 생화학에 대한, 재검점값을 포함한 모든 개별 데이터를 생물학적 기능 및 측정 시간에 따라 열거한다. 경우에 따라, 일정이 잡히지 않은 실험실 시험으로부터의 데이터를 이 목록 내에 포함시킨다. 이들 목록에서, 개별 데이터가 실험실 하한 또는 상한보다 더 낮거나 더 높을 때 및/또는 PCSA 기준의 절대 한계(정의될 때)에 도달할 때, 이를 플래그로 표시한다.
- [1006]
 - 하기 중 적어도 하나를 경험한 대상자들에 대한 간 기능 데이터의 목록
- [1007] - 본 연구 중에 ALT > 3ULN의 적어도 하나의 발생 및 총 빌리루빈 > 2ULN의 적어도 하나의 발생(이때 이들 중 적어도 하나는 제1 투약 후이다).
- [1008] - 치료 중 단계에 대한 정의에 관계없이, 제1 투약 후 동일한 샘플에 대해 포합형 빌리루빈 > 35% 총 빌리루빈, 그리고 총 빌리루빈 > 1.5ULN을 제공할 것이다.

- [1009] · 특히 약물 섭취에 대한 정보, 의료 및 수술 병력, 알코올 습관, 촉발 인자(trigger factor), ALT 값에 대한 사례 상세사항, 관련 징후 및 증상을 포함하여, ALT $\geq$ 2ULN의 증가에 관련된 목록을 제공한다.
- [1010] · 범위-외 정의의 목록을 제공한다.
- [1011] PCSA를 갖는 대상자들의 목록에서, 간 기능 데이터, CPK 및 호산구를 상응하는ULN의 배수로서 표현한다.
- [1012] 소변분석 데이터
- [1013] 재점검값을 포함하여 모든 정성적 소변 검사 결과(딥스틱)를 열거한다.
- [1014] 바이탈 사인
- [1015] 혈압 및 심박수
- [1016] 바로 누운 휴식 자세에서 10분 후에, 그리고 또한 선 자세에서 3분 후에 심박수 및 수축기 및 확장기 혈압(SBP 및 DBP)을 측정하되, Biostator™에 접속될 때는 제외한다.
- [1017] 기준선으로서 사용될 값은 각각의 치료 기간의 D1의 투약 전 평가값이다. 일정이 잡힌 기준선 시험 중 어느 것을 임의의 대상자에 대해 반복할 경우, 마지막 재점검값이 IP 투여 전에 행해졌다면, 이 값을 기준선으로서 고려한다.
- [1018] 심박수 및 혈압에 대하여, 바로 누운 자세로부터 서 있는 자세로의 변화로서 기립시(orthostatic) 차이를 계산한다.
- [1019] 모든 파라미터에 대하여, 모든 계획되지 않은 값 및 재점검값을 포함하여 "치료 중" 분석을 수행할 것이다.
- [1020] 하기의 표 및 목록을 제공한다:
- [1021] · PCSA를 갖는 대상자들의 계수의 요약 표를 기준선의 정상 또는 비정상 상태에 관계없이 사후-기준선 PCSA의 발생률(incidence) 표로서 제공한다.
- [1022] · 심박수 및 혈압(바로 누운 자세와 서 있는 자세)에 대하여, 원래의 데이터 및 기준선으로부터의 변화(바로 누운 자세만)를, 정의된 기준선 및 계획된 투약 전 측정값에 기초하여, 측정 유형(자세), 각각의 파라미터 및 시점에 대해 기술 통계학으로 요약한다.
- [1023] · 계획되지 않은 값 및 재점검값을 포함한 모든 개별 데이터를 열거한다(바로 누운 자세, 서 있는 자세, 기립시 차이). 당해 목록에서, 값이 PCSA 기준의 한계(정의될 때)에 도달할 때, 이를 플래그로 표시한다.
- [1024] · 개별 사후-기준선 PCSA의 데이터 목록을 제공한다.
- [1025] · 경우에 따라, 바이탈 사인 평가에 관련된 코멘트를 부록에 또한 열거한다.
- [1026] 체중, 체질량 지수 및 체온
- [1027] 체중 및 BMI에 대한 기준선으로서 사용될 값은 TP1의 D1에 수집된 값이다.
- [1028] 체온에 대한 기준선으로서 사용될 값은 각각의 TP의 D1에 수집된 값이다.
- [1029] 값이 PCSA 기준의 한계에 도달할 때, 이에 대한 플래그(체중만)를 포함하여, 개별 데이터를 열거한다.
- [1030] ECG
- [1031] 심박수, PQ-, QRS- 및 QT-간격 및 자동 관독치로부터 보정된 QT(QTc)를 원래의 파라미터 값 및 기준선으로부터의 변화로서 분석한다.
- [1032] 기준선으로서 사용될 값은 각각의 기간의 1일째의 투약 전 값이다. 일정이 잡힌 기준선 시험 중 어느 것을 임의의 대상자에 대해 반복할 경우, 재점검값이 당해 기간의 약물 투여 전에 행해졌다면, 이 값을 기준선으로서 고려한다.
- [1033] 모든 파라미터에 대하여, 재점검값을 포함하여 치료 기간 중 도중에 행해진 모든 사후-기준선 평가를 사용하여 치료 중 분석을 수행한다. 사후-기준선 PCSA를 갖는 대상자들의 계수를 치료 그룹에 따라 기준선의 정상 또는 비정상 상태에 관계없이 요약 표에 제공한다.
- [1034] 모든 파라미터에 대한 원래의 데이터 및 기준선으로부터의 변화를 파라미터, 치료제 및 측정 시간에 따라 기술

통계학으로 요약한다.

- [1035] 재점검값을 포함한 개별 데이터를 치료제, 대상자, 방문 및 측정 시간에 따라 분류하여 열거한다. 당해 목록에서, PCSA 기준의 한계에 도달하는 값은 플래그로 표시한다.
- [1036] 사후-기준선 PCSA를 갖는 대상자들로부터의 개별 데이터의 목록을 측정 유형에 따라 분류하고 대상자, 기간 및 측정 시간에 따라 분류하여 제공한다.
- [1037] 추가로, 연장된 QTc(남성의 경우 >450ms 및 여성의 경우 >470ms)를 갖는 대상자들에 대한 심장 프로파일 또는 QTc >60ms(남성 및 여성의 경우)에서의 기준선으로부터의 변화의 별개의 목록, 및 제1 투약 후 정성적 평가에서 적어도 하나의 비정상(즉, 비정상 ECG)을 갖는 대상자들의 목록을 또한 제공한다.
- [1038] 기타 관련 안전성 파라미터
- [1039] 신체 검사
- [1040] 경우에 따라, 신체 검사에 관련된 코멘트의 목록을 제공한다.
- [1041] 주사 부위에서의 국소 내약성
- [1042] 치료제에 따른 도수 분포(frequency distribution)를 주사 부위에서의 국소 내약성의 수준을 위해 제공한다. 개별 데이터를 열거한다. 각각의 기준 및 치료제 내에서, 대상자를 이들의 가장 심각한 결과에 의해 계수한다.
- [1043] 알러지성 반응
- [1044] 알러지성 반응에 대한 목록
- [1045] 알러지성 반응의 임의의 사례를 상세한 상보적 정보와 함께 유해 사례로서 문서화한다. 모든 사례를 임상 연구 보고서에 상세하게 기재한다.
- [1046] 개별 사례 및 모든 상보적 데이터를 열거한다.
- [1047] 알러지성 의료 병력 및 가족 의료 병력
- [1048] 알러지성 의료 병력 및 가족 의료 병력을 잠재적 알러지성 반응의 임의의 발생을 갖는 대상자들에 대해 문서화한다. 알러지성 의료 병력 및 알러지성 가족 의료 병력의 모든 상세사항을 개별 기준으로 열거한다.
- [1049] 항-인슐린 항체
- [1050] 본 연구 중에서의, 그리고 연구 후 조사로부터의 항-인슐린 항체 결과에 대한 대상자의 수를 포함하는 요약 표를 제공한다. 개별 대상자 목록을 제공한다.
- [1051] 약동학적 데이터의 분석
- [1052] 약동학적 파라미터
- [1053] PK 파라미터의 목록은 상기에 제시되어 있다. 추가로, 인슐린에 대한 $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆을 당해 통계학적 분석의 내용에서 도출한다.
- [1054] 통계학적 분석
- [1055] 인슐린 글라진인 약동학적 파라미터를 열거하고 요약하는데, 이때 적어도 산술 평균 및 기하 평균, 표준 편차(SD), 평균의 표준 오차(SEM), 변동 계수(CV%), 각각의 치료제에 대한 최소값, 중앙값 및 최대값을 사용한다.
- [1056] 모든 약동학적 분석은 상기에 정의된 바와 같은 상응하는 약동학적 모집단의 데이터를 포함한다. 다중 분석에 대해 알파-수준의 어떠한 조정도 행해지지 않는다.
- [1057] 통계학적 분석은 시험 치료제(T_1 내지 T_3) 대 기준 치료제(R)를 비교한다.
- [1058] 치료제 비의 분석
- [1059] 당해 분석은 인슐린 글라진에 대한 AUC₀₋₃₆에 대해 수행된다. 하기에 기재된 모든 분석에 앞서, AUC₀₋₃₆값을 로그-변환한다(자연 로그).
- [1060] 로그-변환된 파라미터를, SAS PROC MIXED를 사용하여, 순서, 기간 및 치료제에 대한 고정항을 갖고:

- [1061] $\log(\text{파라미터}) = \text{순서} + \text{기간} + \text{치료제} + \text{오차}$;
- [1062] 순서 블록들 내의 대상자에 대한 치료제 (i , i) 분산 및 공분산의 비구조화된 R 행렬을 갖는 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 분석한다.
- [1063] 선형 혼합 효과 모델 프레임워크 내의 치료제 평균들 사이의 차이에 대한 추정치 및 90% CI를 산출하고, 이어서 역로그 변환에 의해 기하 평균의 비로 전환시킴으로써 치료제 기하 평균의 비(T_1/R , T_2/R , T_3/R)에 대한 추정치 및 90% 신뢰 구간(CI)을 얻는다. 당해 비에 대한 90% CI가 0.80 내지 1.25의 등가성 기준 간격 내에 전체적으로 있을 경우, 등가성이 있는 것으로 결론내린다.
- [1064] 개별 치료제 비(T_1/R , T_2/R , T_3/R)의 목록을 상응하는 기술 통계학과 함께 제공한다.
- [1065] 인슐린에 대한 $T_{50\%}\text{-AUC}_{0-36}$
- [1066] 인슐린에 대한 $T_{50\%}\text{-AUC}_{0-36}$ 값의 분포를 각각의 치료제에 대한 히스토그램 플롯으로 나타낸다. 추가로, 치료제들 사이($T_1\text{-R}$, $T_2\text{-R}$, $T_3\text{-R}$)의 $T_{50\%}\text{-AUC}_{0-36}$ 에서의 차이의 히스토그램을 제공한다.
- [1067] $T_{50\%}\text{-AUC}_{0-36}(h)$ 을 비-파라미터적으로 분석한다.
- [1068] 인슐린 글라진 U300에 대한 용량 노출 관계
- [1069] 용량 노출 관계의 기술적 분석
- [1070] 인슐린 글라진 U300에 대한 용량 노출 관계를 하기에 의해 그래프로 나타낸다:
- [1071] · 대상자당 총 용량에 걸친 노출의 대상자당 플롯
- [1072] · 체중 1kg당 용량에 걸친 노출의 대상자당 플롯
- [1073] · 체중 1kg당 용량에 걸친 용량 정규화된 노출의 대상자당 플롯(0.6U/kg에서의 용량 정규화)
- [1074] 결과의 해석을 위해 필요하다고 여겨진다면, 추가의 기술적 분석을 추가한다.
- [1075] 용량 노출 관계의 통계학적 분석
- [1076] 시험 치료제 $T_1\text{-}T_3$ 에 대해 계산된 인슐린 글라진의 AUC에 대하여, 고프 등(Gough et al.)[참조: Gough K, Hutchison M, Keene O et al. Assessment of dose proportionality: report from the pharmaceutical industry. Drug Information Journal 1995; 29:1039-1048]에서의 권장사항에 따른 "추정치" 해석과 함께 경험적 검출력 모델(empirical power model, $\text{PK-파라미터} = a * \text{용량}^b$)을 사용하여 용량 노출 관계를 평가한다.
- [1077] 경험적 검출력 모델은 비-비례성 정도의 용이하게 해석가능한 척도를 제공하는데, 이는 비례성을 확인하는데 그리고 임의의 이탈(departure)의 약동학적 및 임상적 유의성을 평가하는데 사용될 수 있다. 그러나, 용량 비례성 연구의 분석은 임의의 비-비례성의 약동학적 및 임상적 유의성을 평가할 수 있기 위하여 유의성 시험보다는 추정을 필요로 한다.
- [1078] 당해 검출력 모델은 용량(단위: U/kg 체중)에 대한 무작위 계수 검출력 모델(random coefficients power model)을 사용하여 로그-변환된 척도 상에서 피팅한다:
- [1079] $\log(\text{파라미터}) = (\log(\text{알파}) + \text{알파}[i]) + (\text{베타} + \text{베타}[i]) * \log(\text{용량})$
- [1080] 상기 식에서,
- [1081] $\log(\text{알파})$ 및 베타는 각각 모집단 절편 및 기울기이고,
- [1082] $\text{알파}[i]$ 및 $\text{베타}[i]$ 는 각각 i 번째 대상자에 대한 알파 및 베타로부터의 무작위 편차(random deviation)이다.
- [1083] 공분산 파라미터의 제한적 최대 우도법(restricted maximum likelihood, REML) 추정치를 사용하여, SAS®/PROC MIXED 절차에서의 추정된 일반화된 최소제곱법을 통해 90% 신뢰 구간으로의 베타에 대한 추정치를 얻는다. 베타에 대한 추정치 및 90% 신뢰 구간을 추가로 사용하여, 베타 추정치 및 신뢰 한계의 검출력(power)까지 r 을 지수화함으로써, 용량에서의 r 배(r -fold) 증가($r=1.5$ 및 $r = 2.25$ [즉, 고용량/저용량])와 관련된 PK 파라미터 증가에 대한 추정치 및 90% 신뢰 구간을 얻는다.

[1084] 모델 적합성 결여(lack-of-fit)에 대한 증거가 있다면, (치료제 비의 분석을 위해 사용된) 혼합 효과 모델을 당해 분석에 사용한다. 먼저, 혼합 효과 모델 프레임워크에서의 용량들 사이의 쌍대 차이에 대한 CI로의 추정치를 산출하고, 이어서 역로그 변환을 사용하여 비로 전환시킴으로써, 쌍대 용량 증가와 관련된 파라미터 증가에 대한 90% CI로의 추정치를 얻는다.

[1085] PK/PD 분석

[1086] 적절한 경우, PK/PD 관계를 탐색하기 위하여 그래프 표시(산포도)를 생성한다.

[1087] 실시예 14: 연구 결과

[1088] 대상자 배치

[1089] 제1형 당뇨병을 갖는 총 24명의 대상자를 등록하고, 무작위화하고, 연구 약물의 용량을 1회 이상 투여하였다. 24명의 무작위화된 대상자 중, 2명의 대상자가 본인의 요청에 따라 본 연구로부터 퇴출되었다. 22명의 대상자가 당해 프로토콜에 따라 본 연구를 완료하였고, 이들을 약력학적(PD) 및 약동학적(PK) 분석 내에 포함시켰다. 24명의 치료된 대상자 모두를 안전성 평가 내에 포함시켰다.

[1090] 중대한 프로토콜 일탈은 없었다.

[1091] 인구통계학 특성

[1092] 다음의 데이터(표 12)를 수집하였다: 성별, 선별에서의 연령, 신장, 체중 및 인종. 대상자당 체질량지수(BMI)를 체중 및 신장 데이터로부터 계산하였다:

[1093]
$$BMI = \text{체중 [kg]} \cdot (\text{신장 [m]})^{-2}$$

[1094] 표 12 - 인구통계학

성별	BMI (kg/m^2)	체중 (kg)	연령 (세)	인종 (n) [%]	N
5 F, 19 M	25.55 1.99 (SD) 최소 20.5 : 최대 28.3	79.38 9.67 (SD) 최소 57.3 : 최대 94.3	42.6 10.0 (SD) 최소 19 : 최대 60	코카시안/백인 24 [100]	N 24

[1095]

[1096] 클램프 수행

[1097] R(Lantus U100), T1(0.4U/kg HOE901-U300), T2(0.6U/kg HOE901-U300) 및 T3(0.9U/kg HOE901-U300)의 각각의 대상자에 대한 4개의 치료 기간에서, 인슐린 약물 처치 전에 개개인의 기준선 혈당 농도는 유사하였는데, 이는 100mg/dl의 클램프 수준을 정의하였다. 투약 후 클램프의 관찰 기간의 지속시간은 36시간이었고, 이는 모든 치료 기간에서 동일하였다.

[1098] 1차 종점

[1099] R과 T에 대한 생체이용률(노출) 및 생체효능(활성)에 있어서의 증가성이 확립되지 않았다.

[1100] 1차 변수

[1101] 0 내지 36시간의 혈청 인슐린 글라진 농도 시간 곡선 아래의 면적($INS-AUC_{(0-36h)}$)은 R과 T1 및 T2에 대해서는 증가가 아니었고, T3과는 거의 증가였다. 노출은 R과 비교하여, T1의 경우 약 37%만큼 더 적고, T2의 경우 약 43%만큼 더 적고, T3과는 유사한 것으로 추산되었다.

[1102] 0 내지 36시간의 GIR 대 시간 곡선 아래의 면적($GIR-AUC_{(0-36h)}$)은 R과 T1 및 T2에 대해서는 증가가 아니었고, T3과는 거의 증가였다. 혈당 조절을 보존하는데 필요한 외인성 포도당 소비량은, T1의 경우 약 88%만큼 더 적고, T2의 경우 67%만큼 더 적었고, T3의 경우 거의 유사한 것으로 추산되었다.

[1103] 2차 변수

[1104] R의 경우에 50% $INS-AUC_{(0-36h)}$ 에 이르기까지의 시간(h)은 약 14시간이었고, 따라서, T1, T2 및 T3의 경우에 각각 약 16시간, 16시간 및 19시간인 것과 비교하여 더 짧았다.

[1105] R의 경우에 50% $GIR-AUC_{(0-36h)}$ 에 이르기까지의 시간(h)은 약 12시간이었고, 따라서, T1, T2 및 T3의 경우에 각각

약 17시간, 18시간 및 20시간인 것과 비교하여 더 짧았다.

[1106] 안전성

[1107] 어떠한 심각한 유해 사례(AE) 또는 AE로 인한 퇴출도 보고되지 않았다. R에 대해서 2명, T1에 대해서 2명, 그리고 T3에 대해서 4명의 대상자가 총 8건의 TEAE를 보고하였는데, 이들 전부는 경도 내지 중간 정도의 강도를 가졌고, 후유증 없이 해결하였다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 두통이었다. 주목할 점은, 두통은 클램프 연구에 있어서의 일반적인 관찰이고 고삼투압성 포도당 용액의 주입에 관련되어 있다는 것이다. 그러나, 임상시험용 제품과의 관련을 배제시킬 수 없다. T1, T2 및 T3의 경우에는 주사 부위 반응이 보고되지 않았지만, R에 대해서는 2명의 대상자가 주사 부위에서 거의 인식할 수 없는 홍반을 발생시켰다.

[1108] 결론

[1109] 동일한 용량의 R과 T U300은 단일 용량 투여 후에 생체이용률(노출) 및 생체효능(활성)에 있어서 차이가 아니다. T1(0.4U/kg) 및 T2(0.6U/kg) 후의 노출 및 활성은 R(0.4U/kg)의 투여 후의 노출 및 활성과 비교하여 더 적었다. R과 T3은 노출 및 외인성 포도당 소비에 대하여 사실상 증가였다.

[1110] 그러나, T1, T2 및 T3은 R보다 평균 주위에서 훨씬 더 적은 요동을 갖는, 훨씬 더 편평한 PK(노출) 및 PD(활성) 프로파일, 즉 기저 인슐린 공급에 대해 요구되는 바와 같은 프로파일을 나타내었다. 이는, 상이한 프로파일을 갖기는 하지만 공칭 증가의 총 노출 및 총 포도당 소비량을 제공하는 R과 T3을 비교할 때 특히 명백하다.

[1111] 제1형 당뇨병을 갖는 대상자에서의 R(Lantus U100) 제형과 T(HOE901-U300) 제형 사이의 노출 및 활성에 있어서의 이러한 놀랍고도 예기치 않은 차이는 하기 도면에 효과적으로 도시되어 있다.

[1112] 게다가, T(HOE901-U300)의 투여는 안전성 및 내약성 문제를 갖지 않았다.

[1113] 실시예 15: 제1형 당뇨병을 갖는 환자에서 Lantus U100에 대비하여 HOE901-U300의 2개의 상이한 피하 용량의 당 동력학적 활성 및 노출을 비교하기 위한 연구 근거

[1114] 건강한 대상자에서의, 그리고 제1형 당뇨병을 갖는 대상자에서의 본 연구로부터의 결과(전술한 실시예들 참조)는, 노출 및 유효성이 Lantus® U100과 인슐린 글라진 U300 사이에 차이가 있음을 보여주었다. 대상자들은 U100 및 U300에 대해 동일한 용량의 인슐린 글라진(0.4U/kg)을 투여받았지만, U300으로부터의 동일한 단위량의 전달은 U100으로부터의 전달보다, 혈당 조절을 보존하기 위하여 더 적은 외인성 포도당 소비량에서 더 적은 노출을 생성하였다. Lantus U100이 평균 주위에서 현저한 요동을 갖지 않는 노출 및 약력학적 프로파일을 나타내긴 하지만, 그러나 HOE901-U300은 훨씬 더 긴 작용 지속시간과 함께, 기저 인슐린 공급에 대해 요구되는 바와 같은, 노출 및 약력학적 프로파일에 있어서의 훨씬 더 적은 요동을 나타내었다.

[1115] 정상 상태(steady state) 조건 하에서 약동학적 및 약력학적 프로파일을 평가하기 위하여, 따라서 하기의 실시예에 설명된 새로운 연구는 제1형 당뇨병을 갖는 환자들에서 최종 정상혈당 클램프 설정으로 인슐린 글라진 U300의 2개의 상이한 피하 용량 대 비교군으로서의 Lantus® U100의 표준 용량을 비교한다. 본 연구는 클램프 기법에 의해 제공된 혈당 조절 및 혈당 처리의 파라미터에 의해 평가했을 때 0.4U/kg Lantus® U100과 등유효한 U300 용량을 추산하는 것을 목적으로 한다.

[1116] 인슐린 글라진 노출은 정상 상태에서의 반복 피하 투여 후의 농도-시간 프로파일로부터 평가되고, 활성은 정상 상태에서의 단위 인슐린당 포도당 이용률로서 평가된다.

[1117] 본 연구는 2개의 병행군에서 2개의 교차 치료제(R과 T1 및 R과 T2)를 포함하고, 이들은 각각 2개의 치료 기간(TP1, TP2) 및 2개의 순서를 갖는다. 1회의 선별 방문(D-21 내지 D-3), 치료 방문(저녁 투약을 갖는 TP1 및 TP2에서의 D1 내지 D10), 병원내 기간(클램프 평가 동안 D1 내지 D4 아침 및 D8 아침 내지 D10 저녁) 및 안전성 파라미터의 최종 평가를 갖는 1회의 연구 종료 시점 방문(마지막 투약 후 D7 내지 D10에)이 있다.

[1118] 본 연구를 위해 선택된 0.4U/kg의 Lantus® U100 용량은 제1형 당뇨병 환자에서 정상혈당 혈당 조절을 제공하도록 잘 특성화되고, 제1형 당뇨병 환자에 의한 다른 클램프 연구에서 용이하게 조사되어 왔다.

[1119] 인슐린 글라진 U300에 대해 2개의 상이한 용량, 즉 0.4 및 0.6U/kg을 시험한다. 이 용량 범위는 0.4U/kg의 Lantus® U100과 등유효한 근사 용량의 내삽을 가능하게 한다. 0.4U/kg의 인슐린 글라진 U300의 용량은 건강한 지원자들 및 제1형 당뇨병을 갖는 대상자들에서 이미 시험하였고(전술한 실시예들 참조), 관찰 기간의 사전정의된 종료 시점인, 각각 30시간 및 36시간 이내에서 0.4U/kg의 Lantus® U100보다 덜 활성인 것으로 밝혀졌다. 0.4U/kg의 인슐린 글라진 U300에 의한 혈당 조절은 기준 약물(0.4U/kg의 Lantus® U100)보다 더 적은 총 포도당

처리량을 필요로 하였다. 이에 상응하여 더 높은 용량의 인슐린 글라진 U300, 예를 들면, 0.6U/kg의 인슐린 글라진 U300은 더 적은 총 포도당 처리량에서 훨씬 더 긴밀한 혈당 조절을 가져올 것으로 예측된다. 더욱이, 용량의 비례적인 단계적 증대는 용량-비례성에 대한 노출 및 효과 프로파일의 탐색을 가능하게 한다.

- [1120] 제1형 당뇨병을 갖는 환자의 연구는 내인성 인슐린의 교란 영향을 피하고 노출 및 작용 지속시간의 평가를 더 잘할 수 있게 한다.
- [1121] 본 연구는 교차 설계를 가지며; 이전 연구의 결과에 기초하여 2회 이하의 HOE901-U300 용량을 Lantus® U100과 비교할 것이다. 지속작용 인슐린 제품의 당동력학적 활성의 평가는 연장된 작용 지속시간 때문에 사전정의된 주사 간격인 24시간을 초과하는 정상혈당 클램프 설정을 필요로 한다.
- [1122] 활성 약제학적 성분, 즉 인슐린 글라진은 U100 및 U300의 두 제형 모두에서 동일하다. 본 연구에 사용된 용량은 정기적 사용의 범위 내에 있다. 저혈당증의 전체 위험이 완전히 배제되지는 않지만, 이는 정상혈당 클램프 기법에 의해 제어된다.
- [1123] 약리학
- [1124] 인슐린 글라진의 약력학적 활성은 제1형 당뇨병 환자에서 정상혈당 클램프 기법에 의해 평가되는데, 이는 혈당 처리에 대한 외인성 투여 인슐린 제품의 효과를 평가하기 위해 확립된 표준 절차이다.
- [1125] 정상혈당 클램프 설정에서 포도당 처리량의 평가에 대해 특이적인 파라미터는 체중 표준화된 포도당 주입 속도 (GIR), 각각 24시간 및 36시간 이내에 처리된 총 포도당, $GIR-AUC_{0-24}$ 및 $GIR-AUC_{0-36}$ 및 주어진 백분율의 $GIR-AUC_{0-24}$ 및 $GIR-AUC_{0-36}$ 에 이르기까지의 시간, 예를 들면, 50% $GIR-AUC_{0-36}$ 에 이르기까지의 시간이다.
- [1126] 보조 파라미터는 최대 평활화된 체중 표준화된 GIR, GIR_{max} , 및 GIR_{max} 에 이르기까지의 시간, $GIR-T_{max}$ 이다.
- [1127] 인슐린 글라진의 작용 지속시간을 투약과 정상혈당(클램프) 수준을 초과하는 사전-명시된 이탈 사이의 시간으로 부터 도출한다.
- [1128] 포도당 모니터링은 피하 투여 후의 인슐린 글라진의 작용의 장기간의 지속시간으로 인해 36시간 동안 수행한다.
- [1129] 약동학
- [1130] 인슐린 글라진의 지속 방출 성질로 인해, 농도 프로파일에는 현저한 피크가 결여되어 있다. 따라서, 50% $INS-AUC$ 에 이르기까지의 시간(예: $T_{50\%} INS-AUC_{0-36}$)이 인슐린 글라진 노출 프로파일의 시간 위치에 대한 척도로서 계산되고, $INS-C_{max}$ 및 $INS-T_{max}$ 는 부가적 척도로서의 역할을 할 것이다.
- [1131] 1차 연구 목적
- [1132] 본 연구의 1차 목적은 정상 상태에서 인슐린 글라진 U300의 2개의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 혈당 조절 및 필요한 외인성 포도당 소비량을 평가하는 것이다.
- [1133] 2차 연구 목적
- [1134] 본 연구의 2차 목적은 정상 상태에서 인슐린 글라진 U300의 2개의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 노출 비를 평가하고, 인슐린 글라진 U300의 2개의 상이한 용량 대 0.4U/kg의 Lantus® U100의 작용 지속시간을 비교하고, 인슐린 글라진 U300의 용량 반응과 용량 노출 관계를 탐색하고, 제1형 당뇨병을 갖는 대상자에서 인슐린 글라진 U300의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.
- [1135] 실시예 16: 더 높은 농도에서의 지속작용 인슐린의 산성 제형의 용해 특성의 변화
- [1136] 시험관내 시험 시스템을 사용함으로써 용해 특성에 대한 인슐린 글라진 제형의 더 높은 농도의 영향을 조사한다. 이렇게 하기 위하여, 생체내 조건을 모사하여 pH 7.4의 인산염 완충액을 사용하여 침전 연구를 수행한다.
- [1137] 침전된 인슐린의 상청액을 HPLC 기술을 사용하여 조사하여 인슐린 글라진 함량을 측정한다.
- [1138] 본 연구의 상세한 설명:
- [1139] 침전 완충 용액의 제조:
- [1140] 19.32mg의 인산이수소나트륨 1수화물(M: 137.98g/mol)을 물 1mℓ당 용해시킨다. pH 7.4로의 조절을 위해 0.1M

수산화나트륨 또는 0.1M 염산을 사용한다.

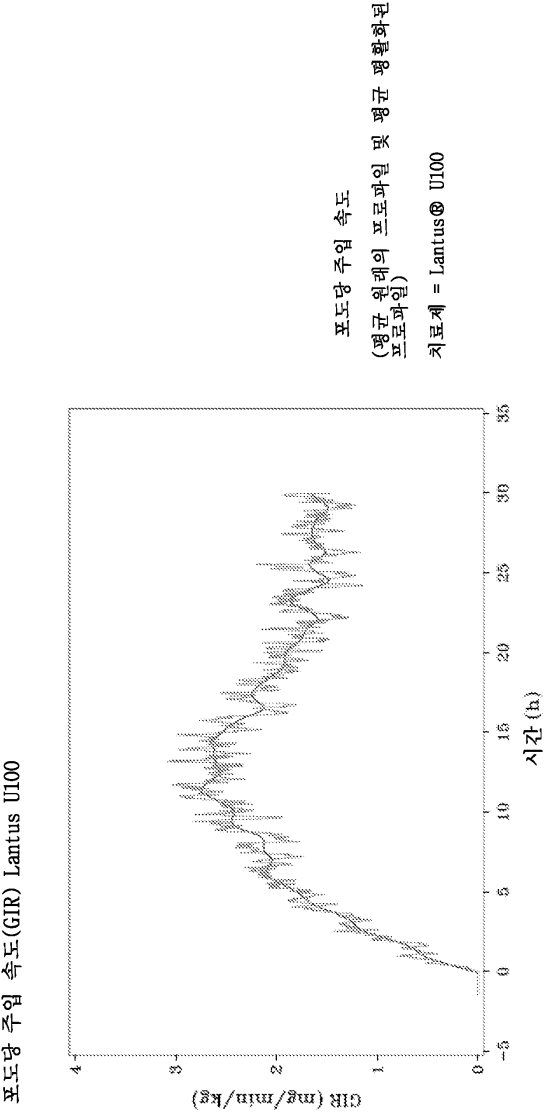
- [1141] 침전 연구의 수행:
- [1142] 동일한 총량의 인슐린 글라진 및 당해 완충액을 포함하고 농도가 1000U/ml 이하인 인슐린 글라진 약물 제제의 용액을 플라스틱 튜브 내에 넣고 약하게 진탕한다. 인슐린 글라진의 침전 후, 분산액을 사전-정의된 시간 기간 동안 저속 회전으로 원심분리한다. 규정 용적의 용해 매질을 취출하고 새로운 완충 매질로 대체한다.
- [1143] 인슐린 함량의 결정:
- [1144] 물 중의 인산이수소나트륨 완충액, 염화나트륨(NaCl) 및 상이한 양의 아세토니트릴을 함유하는, 2-이동상 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 각각의 인슐린 기준 표준물에 대하여, 당해 상청액으로부터의 샘플 내의 인슐린 글라진의 함량을 정량화한다.
- [1145] 정지상으로는 옥타데실-컬럼이 사용되고, 검출 파장은 215nm이다.
- [1146] 보다 고도로 농축된 용액으로부터의 인슐린 글라진(예: U500 및 U1000)의 방출 프로파일은 Lantus U100과 비교하여 더 편평하고 연장된다.
- [1147] 실시예 17: 침전물의 현미경 조사
- [1148] 농도가 100U/ml, 300U/ml, 500U/ml, 700U/ml 및 1000U/ml인 인슐린 글라진 제형의 침전물을 현미경법으로 조사하였다. (동일한 양의 60U의 인슐린 글라진을 갖는) 상기 제형들을 200 μ l의 인산 완충액 중에 침전시키고, 배율 100x를 갖는 투과광 광학 현미경(Olympus Model BX61)에 의해 조사하였고, 사진이 하기에 나타나 있는데, 이에는 최대 직경이 또한 제시되어 있다. 이들 조사는 침전 특성의 차이를 밝혀냈는데, 농도 증가와 함께 현저하게 더 큰 입자를 수득하였다. 결과가 도 8에 도시되어 있다.
- [1149] 실시예 18: 개에서의 인슐린 글라진의 혈당 저하 효과
- [1150] 인슐린 글라진의 혈당 저하 효과를 건강한 정상혈당 비글 개(Beagle dog)에서 평가하였다. 이들 개는 0.3IU/kg의 단일 피하 주사를 투여받았다. 제1 주사 전에, 그리고 이어서 최대 24시간까지 정맥 혈당을 측정하였다.
- [1151] 할랜(Harlan)으로부터 원래 입수된 약 30마리의 건강한 정상혈당 수컷 비글 개의 코호트(cohort)로부터 동물들을 데려 왔다. 개들은 표준화된 조건 하에서 사육장 그룹(kennel group) 내에 유지하였다. 연구 시작 전날에, 개들을 연구용 케이지(study cage)에 무작위로 분배하였다. 이들은 시작 전에 18시간 금식하고, 수돗물에 자유롭게 접근하면서 실험 전 과정을 통해 금식하였다. 본 연구에서의 개들의 체중은 13 내지 27kg이었다. 각각의 실험 후, 개들은 적어도 2주 동안 회복될 수 있게 하였다.
- [1152] 동물들을 n = 6의 집단으로 무작위화하였다. 시점 0에서, 동물들을 시험 화합물의 단일 용량으로 처리하였다. 인슐린 글라진을 0.3IU/kg의 용량의 단일 피하 주사로서 투여하였다.
- [1153] 약물 투여 전에(0h), 그리고 이후에 최대 24시간까지 아래팔 정맥(요측피정맥(Vena cephalica))의 천공을 통해 혈액 샘플링을 연속해서 수행하였다. 혈당을 효소적으로 측정하였다(Roche/Hitachi 912에서의 Gluco-quant® Glucose/HK 키트).
- [1154] 인슐린 글라진의 상이하게 농축된 제제, 즉 100 및 300U/ml의 피하 주사 후의 혈당에 대한 효과를 건강한 정상혈당 비글 개에서 시험하였다.
- [1155] 인슐린 글라진 농도의 증가와 함께, 평균 작용 시간은 각각 6.8시간(U100)으로부터 7.69시간(U300)으로 증가하였다.
- [1156] 100U/ml로부터 300U/ml로 글라진 농도를 증가시키으로써, 혈당 감소 시간-작용 프로파일은 당해 개에서 더 편평하고 연장된 활성 쪽으로 변경되었다.
- [1157] 개에서의 현재의 데이터는, 인슐린 글라진의 더 높은 약물 농도가 작용의 더 긴 지속시간 및 프로파일과 양의 상관 관계가 있음을 보여주는 사람에서의 데이터와 일치한다.
- [1158] 약어 목록
- [1159] °C 섭씨도
- [1160] ABE 평균 생물학적 동가성(Average Bioequivalence)

[1161]	AE	유해 사례(Adverse Event)			
[1162]	ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제(Alanine Aminotransferase)			
[1163]	aPPT	활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated Partial Thromboplastin Time)			
[1164]	ARF	급성 신부전(Acute Renal Failure)			
[1165]	AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(Aspartate Aminotransferase)			
[1166]	β -HCG	베타-사람 융모성 성선자극호르몬(Beta-Human Choriongonadotropine)			
[1167]	bpm	분당 박동수(beats per minute)			
[1168]	cm	센티미터			
[1169]	CPK	크레아티닌 포스포키나제(Creatinine Phosphokinase)			
[1170]	CRF	사례 보고 서식(Case Report Form)			
[1171]	DRF	불일치 해명 서식(Discrepancy Resolution Form)			
[1172]	ECG	심전도(Electrocardiogram)			
[1173]	EOS	연구 종료 시점(End-of-study) (방문)			
[1174]	GCP	우수 임상 운영기준(Good Clinical Practice)			
[1175]	GGT	감마-글루타밀 트랜스퍼라제(Gamma-glutamyl transferase)			
[1176]	Hb	헤모글로빈			
[1177]	HbA1c	당화 헤모글로빈(Glycylated hemoglobin)			
[1178]	HBs	B형 간염 표면(Hepatitis B surface)			
[1179]	Hct	적혈구 용적률(Hematocrit)			
[1180]	HCV	C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus)			
[1181]	HIV	사람 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus)			
[1182]	HR	심박수(Heart Rate)			
[1183]	INN	국제 일반적 명칭(International Nonproprietary Name)			
[1184]	INR	국제 표준비(International Normalized Ratio) (프로트롬빈 시간)			
[1185]	IP	임상시험용 제품(Investigational Product)			
[1186]	IRB/IEC	임상시험심사위원회/독립윤리위원회(Institutional Review Board/Independent Ethics Committee)			
[1187]	Kg	킬로그램			
[1188]	LOQ	정량화 한계			
[1189]	PT	프로트롬빈 시간(Prothrombin Time)			
[1190]	QTc	ECG 기계에 의해 자동으로 보정된 QT 간격			
[1191]	QTcB	바제트 식(Bazett formula)에 의해 보정된 QT 간격			
[1192]	QTcF	프리데리시아 식(Fridericia formula)에 의해 보정된 QT 간격			
[1193]	QtcN	모집단 접근법에 의해 보정된 QT 간격			
[1194]	QtcNi	개별 모집단 접근법에 의해 보정된 QT 간격			
[1195]	RBC	적혈구 계수(Red Blood Cell count)			

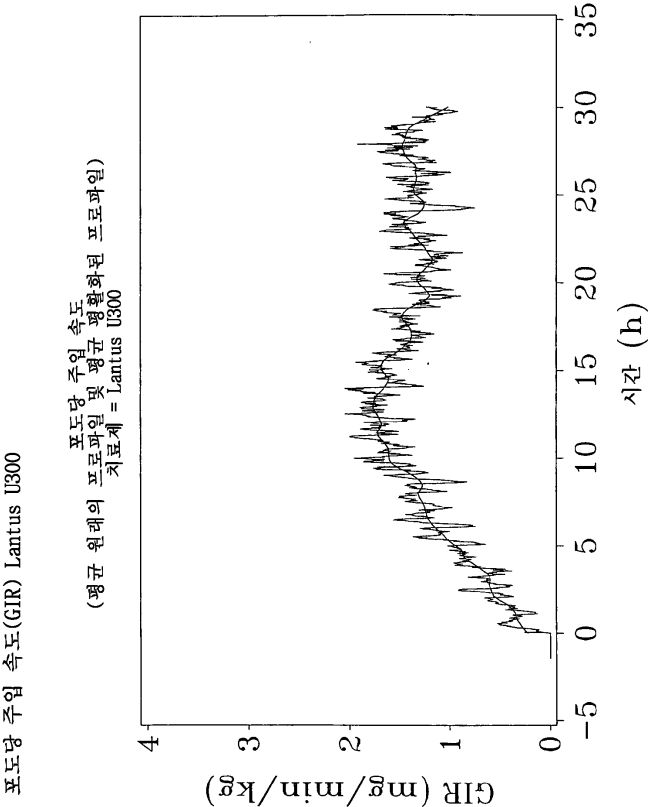
[1196]	SBP	수축기 혈압(Systolic Blood Pressure)
[1197]	SCR	선별(Screening) (방문)
[1198]	UDS	소변 약물 선별(Urine Drug Screen)
[1199]	ULN	정상 범위의 상한(Upper Limit of Normal range)
[1200]	WBC	백혈구 계수(White Blood Cell count)

도면

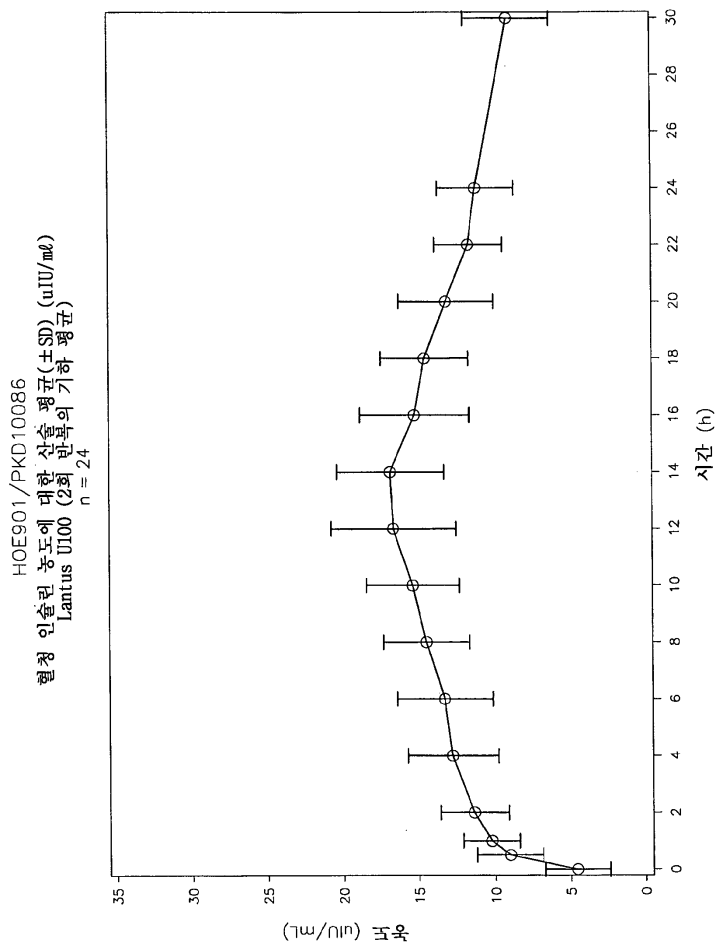
도면1



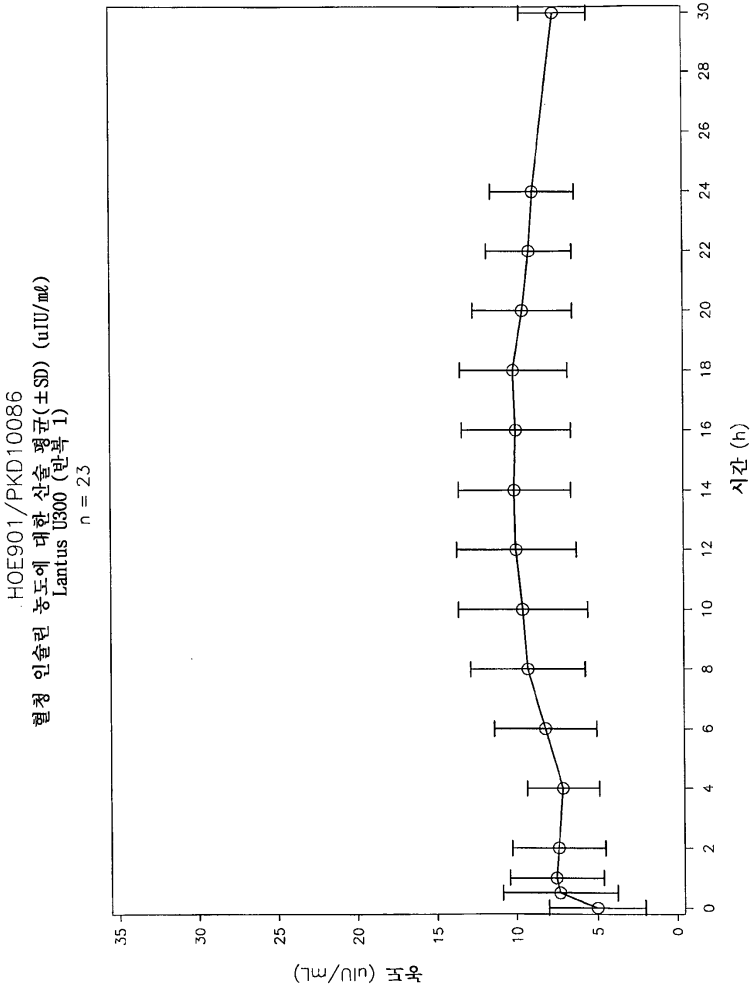
도면2



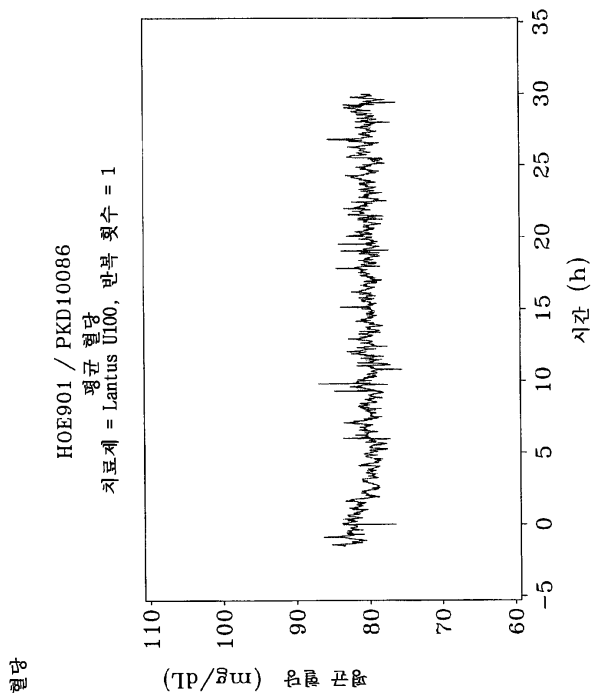
도면3a



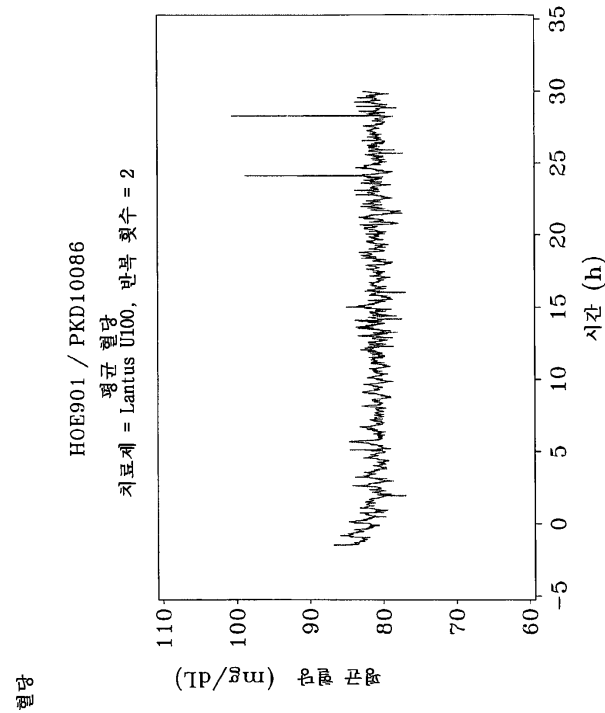
도면3b



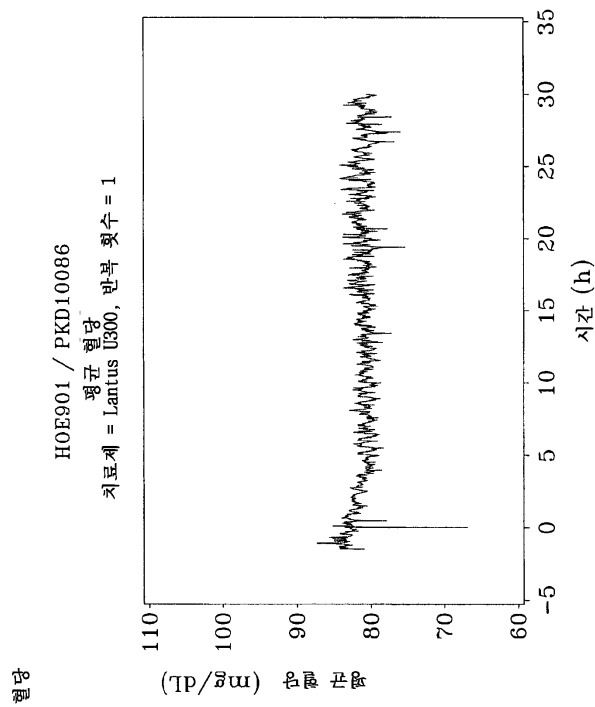
도면4a



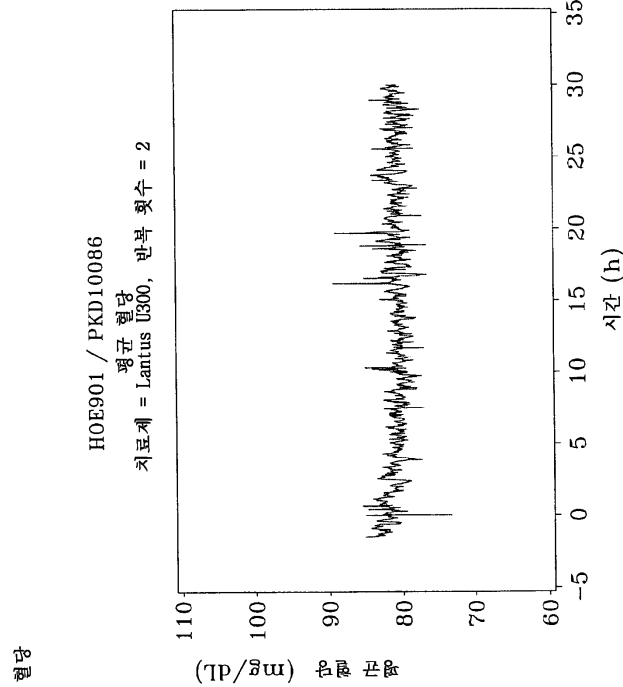
도면4b



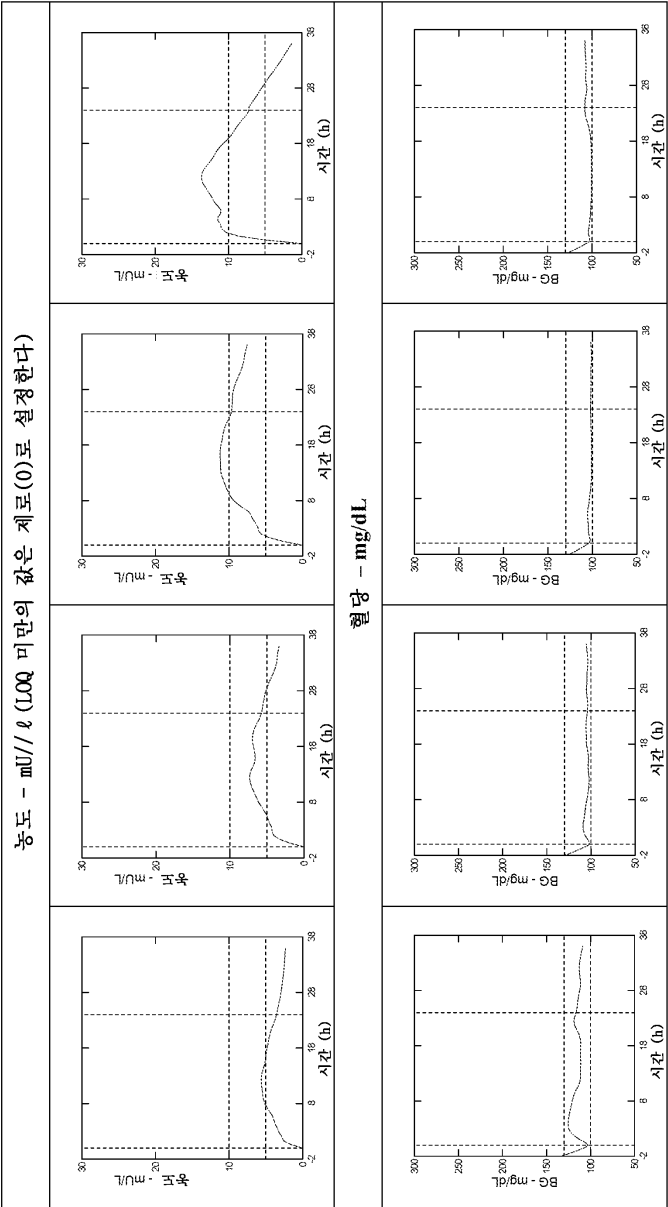
도면5a



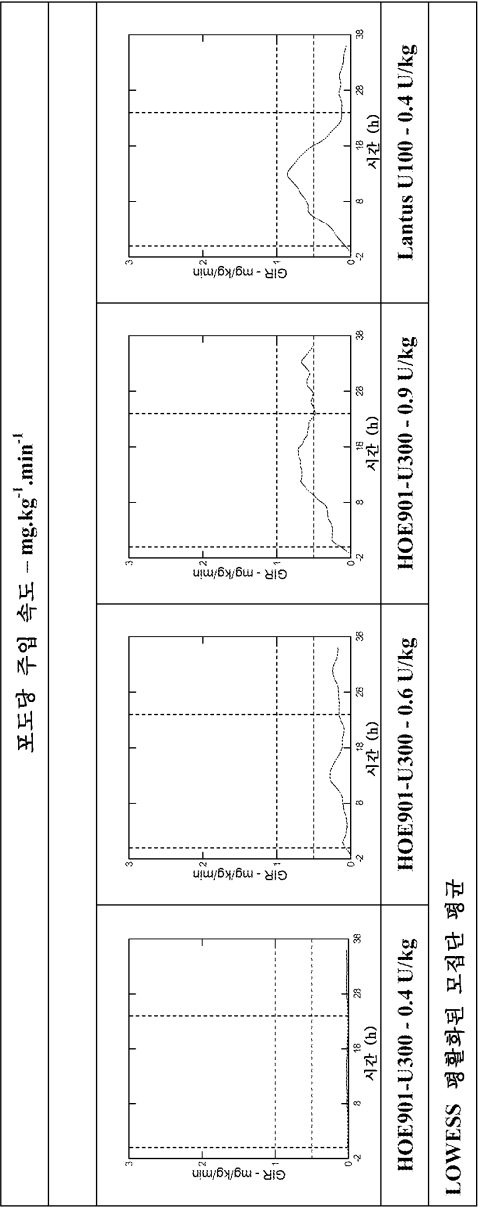
도면5b



도면6a

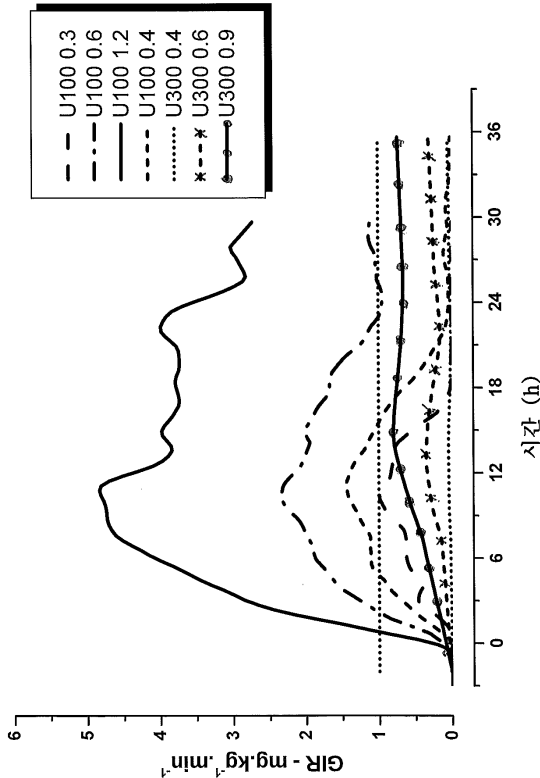


도면6b

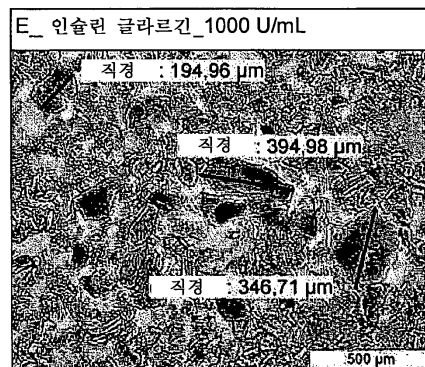
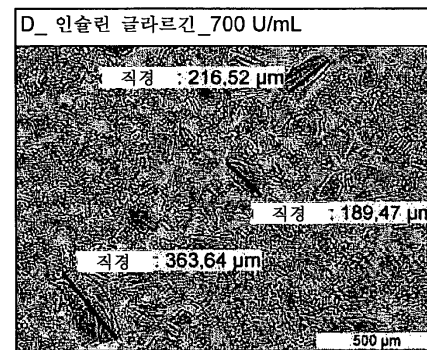
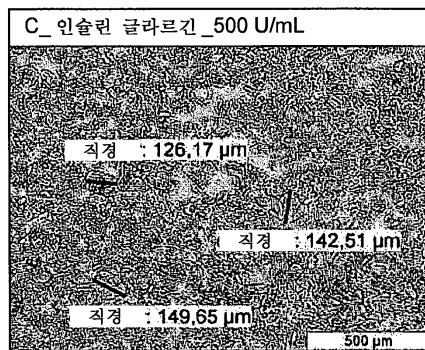
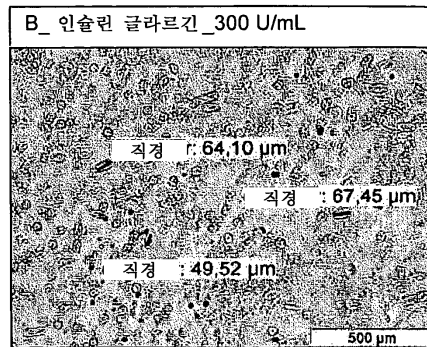
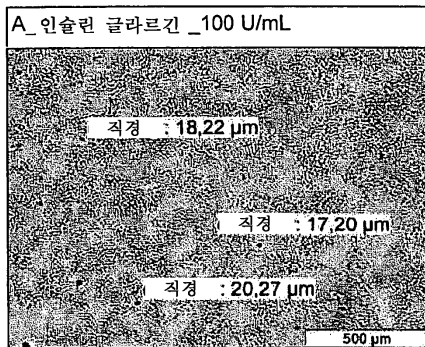


도면7

Lantus 및 HOE901-U300의
GIR-프로파일



도면8



도면9

