



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104622788 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 20

(21) 申请号 201410818149. 0 *A61K 38/28*(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 05. 19 *A61P 3/10*(2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61P 5/48*(2006. 01)

10305532. 3 2010. 05. 19 EP *A61K 38/22*(2006. 01)

10305780. 8 2010. 07. 13 EP *A61K 38/26*(2006. 01)

11305140. 3 2011. 02. 10 EP

(62) 分案原申请数据

201110225117. 6 2011. 05. 19

(71) 申请人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

(72) 发明人 莱茵哈德·贝克 安克·弗里克

彼得·博德克 克里斯琴·富尔斯特

沃纳·米勒 凯特林·特奇

乌尔里克·沃纳 佩特拉·露丝

伊莎贝尔·舍特尔

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 刘彬

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书62页 附图10页

(54) 发明名称

长效胰岛素制剂

(57) 摘要

本申请涉及包含 200-1000U/mL[等摩尔于 200-1000IU 人胰岛素] 的甘精胰岛素的含水药物制剂及其用途,条件是所述制剂的浓度不为 684U/mL 的甘精胰岛素。

1. 一种含水药物制剂,其包含 270-330U/mL 的甘精胰岛素,其与 270-330IU 人胰岛素等摩尔。

2. 权利要求 1 的含水制剂,其包含选自利西拉来、艾塞那肽和利拉鲁肽的毒蜥外泌肽-4 的类似物。

3. 权利要求 2 的含水制剂,其包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

4. 权利要求 3 的含水制剂,其包含 0.2 至 1 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

5. 权利要求 4 的含水制剂,其包含 0.25 μ g 至 0.7 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

6. 权利要求 1-5 中任一项的含水制剂,其包含一种或多种选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。

7. 权利要求 6 的含水制剂,其包含 90 μ g/mL 的锌、2.7mg/mL 的间甲酚和 20mg/mL 的甘油 85%。

8. 权利要求 6 的含水制剂,其包含 90 μ g/mL 的锌、2.7mg/mL 的间甲酚、20 μ g/mL 的聚山梨酯 20 和 20mg/mL 的甘油 85%。

9. 权利要求 1-8 中任一项的含水制剂,其中 pH 为 3.4 至 4.6。

10. 权利要求 9 的含水制剂,其中 pH 为 4。

11. 权利要求 9 的含水制剂,其中 pH 为 4.5。

12. 包含浓度为 270-330U/mL 的甘精胰岛素的含水药物制剂在药物制备中的用途,所述药物用于治疗患者中 I 型和 II 型糖尿病。

13. 权利要求 12 的用途,其中所述含水制剂进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。

14. 权利要求 12 的用途,其中所述含水制剂进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

15. 包含浓度为 270-330U/mL 的甘精胰岛素的含水制剂在药物制备中的用途,所述药物用于延长长效胰岛素在治疗患者中 I 型和 II 型糖尿病中的暴露时间。

16. 权利要求 15 的用途,其中所述含水制剂进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。

17. 权利要求 15 的用途,其中所述含水制剂进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

18. 包含浓度为 270-330U/mL 的甘精胰岛素的含水制剂在药物制备中的用途,所述药物用于在用长效胰岛素治疗患者 I 型和 II 型糖尿病中降低低血糖发病率。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述含水制剂进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。

20. 权利要求 18 的用途,其中所述含水制剂进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 利西拉来 /U 甘精胰岛素。

21. 包含浓度为 270-330U/mL 的甘精胰岛素的含水制剂在药物制备中的用途,所述药物用于在治疗患者 I 型和 II 型糖尿病中提供无峰长效基础胰岛素。

22. 权利要求 21 的用途,其中所述含水制剂进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。

23. 权利要求 21 的用途,其中所述含水制剂进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /

U 甘精胰岛素。

24. 根据前述权利要求中任一项的含水制剂在制备用于治疗 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的药物中的用途。

长效胰岛素制剂

[0001] 此案是申请日为 2011 年 5 月 19 日、中国申请号为 201110225117.6、发明名称为“长效胰岛素制剂”的发明申请的分案申请。

[0002] 本申请涉及包含 200–1000U/mL [等摩尔于 200—1000IU 人胰岛素] 的甘精胰岛素的含水药物制剂及其用途,条件是所述制剂的浓度不为 684U/mL 的甘精胰岛素。

[0003] 甘精胰岛素是 31^B–32^B–Di-Arg 人胰岛素,一种在 A21 位被甘氨酸进一步取代天冬酰胺的人胰岛素的类似物。

[0004] Lantus[®]是一种包含甘精胰岛素的胰岛素产品,其在皮下注射单剂量之后提供 24 小时的基础胰岛素供应。

[0005] Lantus[®]的葡萄糖动力学作用 (glucodynamic effect) 与目前市售其它胰岛素产品不同,因为其从皮下注射部位延迟和可预测地吸收甘精胰岛素,产生平稳的 24 小时时间–浓度和作用曲线,而没有确定的峰。研究 Lantus[®]是为了满足对长效胰岛素产品的医学需要,所述长效胰岛素产品可以作为单一的每日注射给药以获得正常或接近正常的血糖控制,以及在 24 小时期间尽可能平稳的基础胰岛素曲线。这样的制品提供良好的全天血糖控制,而且使得产生低血糖症的倾向最小,该低血糖症是用具有更确定的“峰”效应的其它胰岛素制品所能见到的。

[0006] 相当大量的患者,特别是患有肥胖症引起的胰岛素耐受性增加的那些,使用大剂量来控制血糖。例如,100U 的剂量需要注射 1mL 的 Lantus[®] U100,其可能带来一些不适;每 mL 的 Lantus[®] U100 包含 100U (3.6378mg) 的甘精胰岛素。为了减少注射体积,开发了包含 300U 甘精胰岛素 /mL 的制剂。尽管本发明不限于甘精胰岛素 U 300 制剂,但是用甘精胰岛素 U 300 制剂进行本文描述的临床研究;每 mL 甘精胰岛素 U300 包含 300U (10.9134mg) 的甘精胰岛素。该制剂允许患者以注射体积的三分之一注射相同单位数量的甘精胰岛素。预期甘精胰岛素制剂 U100 和 U300 提供相同的胰岛素暴露量和相同的功效,即时间曲线。

[0007] 发明详述

[0008] 非糖尿病健康受试者中以正常血糖钳夹 (euglycemic clamps) 试验该试验 (T) 药物甘精胰岛素 U300 的暴露量和活性,其与批准的参照 (R) 产品 Lantus U 100 的暴露量和活性是等效的。为了说明在皮下给药之后甘精胰岛素的长作用时间,选择 30 小时。根据在皮下给药之后甘精胰岛素的浓度时间分布评价暴露量,同时以每单位胰岛素的葡萄糖利用评价活性。

[0009] 平行测定方案允许限制评价生物等效性和变化性的受试者数量,如 FDA 指南“Guidance for Industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence”所推荐的。

[0010] 预期各自的临床研究在暴露量和活性方面会建立等效性。

[0011] 选择 0.4U/kg 的剂量进行该研究;其相当于患者的平均基础胰岛素剂量。在非糖尿病的健康受试者中,该剂量引起血浆胰岛素浓度相当大的升高和持续的降糖作用,其可以在正常血糖钳夹设置中定量。

[0012] 指南提出的平行测定方案需要以如随机方案分配的预定四路 (four ways) 交叉顺序 (RTTR 或 TRRT) 进行两个平行的单剂量注射 IP (R : Lantus® U100, T : 甘精胰岛素 U300)。这是在不同的 4 天中在阶段 (P) 1-4 中进行的。因此, 每个受试者接受两次平行的单一皮下剂量的 0.4U/kg Lantus® U100 (R) 和甘精胰岛素 U300 (T), 其在脐周区域的两个相对部位之间交替进行。

[0013] 在各给药天之间相隔 4 至 18 天的清除期。清除期的长度随个体可变化, 以允许参与者和研究者按照他们的需要调节。凭经验, 4 天包括恢复的最短时期, 能够使参与者每周进行 1 次钳夹, 而 18 天代表钳夹天之间 3 周的休息, 使受试者更自由地履行与研究无关的职责。

[0014] 在正常血糖钳夹就诊之前, 在 SCR (筛选就诊), 受试者已经被筛选为合格, 并且在 EOS (研究结束) 探视中, 受试者接受最后的检查, 以确保正常健康状态。筛选和 P1 不被分开超过 21 天, 而进行 EOS 探视不早于与随后一周 P4 第 1 天的同一日, 即在另外 4 天之后, 且不迟于 P4 第 2 天之后两星期, 即在另外 14 天之后。

[0015] 这是用总共 4 个平行测定给药的单剂量研究。IPs 的作用持续约 24 小时, 其是受试者被限制在该机构 2 天的原因。受试者进行暴露处理 4 次。

[0016] 该研究的主要目标是使用正常血糖钳夹技术评价 Lantus® U100 (市售制剂) 和甘精胰岛素 U300 在生物利用度 (暴露量) 生物功效 (活性) 方面的平均生物等效性 (ABE)。

[0017] 该研究的第二个目的是评价甘精胰岛素 U300 的安全性和耐受性。

[0018] 如上所述, 预期甘精胰岛素制剂 U100 和 U300 都提供相同的胰岛素暴露量和相同的功效。然而, 令人惊奇地是, 胰岛素暴露量和功效显示为不相同的。甘精胰岛素 U 100 和甘精胰岛素 U 300 在生物利用度 (暴露量) 和生物功效 (活性) 方面是不相等的。与给药相同量 (0.4U/kg) 的甘精胰岛素 U100 之后的暴露量和活性相比, 在给药甘精胰岛素 U300 之后的暴露量和活性少约 40%。

[0019] 然而, 甘精胰岛素 U300 的确显示出比甘精胰岛素 U 100 甚至更平坦的 PK (暴露量) 和 PD (活性) 分布, 如对于基础胰岛素所期望的。在将相同 s. c. 给药至健康受试者之后, 甘精胰岛素 U100 和甘精胰岛素 U300 制剂之间的这些令人惊奇且出人意料的暴露量和活性方面的差异有效地显示在下图中。值得注意的是, 在同一时间的血糖是恒定的。

[0020] 在健康的、血糖量正常的比格犬中另外评价甘精胰岛素的降血糖作用。随着甘精胰岛素浓度的增加, 作用的平均时间相应地从 6.8h (U 100) 增加至 7.69h (U300)。通过将所述甘精胰岛素的浓度从 100 增加至 300U/mL, 在犬中的降血糖时间-作用曲线朝着更平坦变化, 并且活性延长。在犬中这一目前的数据与人类中的数据一致, 显示出甘精胰岛素的较高药物浓度与曲线和更长的作用持续时间正相关。

[0021] 另外, 已经通过显微镜检查研究了具有浓度 100U/mL、300U/mL、500U/mL、700U/mL 和 1000U/mL 的甘精胰岛素制剂的沉淀物。这些研究显示在沉淀物特性方面存在差异, 引起具有浓度增加的显著更大的颗粒。

[0022] 而且, 通过使用体外试验系统研究较高浓度的甘精胰岛素制剂在溶出度性质方面的影响。为此, 使用具有 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液模拟体内条件进行沉淀研究。

[0023] 使用 HPLC 技术研究沉淀的胰岛素的上清液, 以测定甘精胰岛素含量。

[0024] W02008/01 3938 A2 公开了一种包含浓度 684U/mL 的甘精胰岛素的含水药物制剂。

[0025] 尽管本发明不限于甘精胰岛素 U 300 制剂,但是采用如下说明书中详细列出的其它更高浓度的甘精胰岛素制剂也是有效的,采用甘精胰岛素 U 300 制剂进行本文描述的临床研究。

[0026] 1mL 的甘精胰岛素 U 300 制剂包含 10.913mg 的 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg 人胰岛素 [等摩尔于 300IU 人胰岛素]、90 μg 的锌、2.7mg 的间-甲酚、20mg 的甘油 85%, HCl 和 NaOH 加至 pH 4.0 ;比重 1.006g/mL。

[0027] 然而,在赋形剂的种类及其浓度方面的变化是可能的。

[0028] 所述药物制剂包含 200-1000U/mL 的甘精胰岛素 [等摩尔于 200-1000IU 人胰岛素],其中所述制剂的浓度不为 684U/mL,优选 250-500U/mL 的甘精胰岛素 [等摩尔于 250-500IU 人胰岛素]、更优选 270-330U/mL 的甘精胰岛素 [等摩尔于 270-330IU 人胰岛素],并且甚至更优选 300U/mL 的甘精胰岛素 [等摩尔于 300IU 人胰岛素]。.

[0029] 可以将表面活性剂加入到药物制剂中,例如,特别地是非离子表面活性剂。特别地,常见可药用表面活性剂是优选的,比如例如:

[0030] 多元醇比如甘油、山梨醇的偏酯和脂肪酸酯及醚等 (Span[®], Tween[®], 特别是 Twee^{n®} 20 和 Tween[®] 80, Myrj[®], Brij[®]), Cremophor[®] 或泊洛沙姆。表面活性剂在所述药物组合物中的浓度为 5-200 μg/mL,优选 5-120 μg/mL,特别优选 20-75 μg/mL。

[0031] 所述制剂还可以包含防腐剂 (例如苯酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸酯)、等渗剂 (例如甘露醇、山梨醇、乳糖、右旋糖 (dextrose)、海藻糖、氯化钠、甘油)、缓冲物质、盐、酸和碱金属以及其它赋形剂。在每种情况下,这些物质都可以单独存在或作为混合物存在。

[0032] 甘油、右旋糖、乳糖、山梨醇和甘露醇在所述药物制剂中的存在浓度可以为 100-250mM, NaCl 的存在浓度为至多 150mM。缓冲物质比如例如磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、精氨酸、甘氨酸或 TRIS (即 2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇) 缓冲液和相应盐的存在浓度为 5-250mM、优选 10-100mM。其它赋形剂可以特别地为盐或精氨酸。

[0033] 所述制剂的锌浓度为在达到存在 0-1000 μg/mL、优选 20-400 μg/mL 的锌、最优选 90 μg/mL 的浓度范围内。然而,锌可以以氯化锌的形式存在,但是盐不限于氯化锌。

[0034] 在药物制剂中,甘油和 / 或甘露醇的存在浓度可以为 100-250mmol/L,和 / 或 NaCl 的存在浓度优选地为至多 150mmol/L。

[0035] 在药物制剂中,缓冲物质的存在浓度可以为 5-250mmol/L。

[0036] 本发明的一个进一步的目的是包含其它添加剂的药物胰岛素制剂,所述添加剂比如例如延迟胰岛素释放的盐。具有上述制剂的这种延迟释放胰岛素的混合物包括在本文中。

[0037] 本发明的一个进一步的目的是涉及一种用于制备这种药物制剂的方法。为了制备该制剂,将成分溶于水中,并通过使用 HCl 和 / 或 NaOH 调节 pH。同样地,本发明的一个进一步的目的是涉及这样的制剂在治疗糖尿病中的用途。

[0038] 本发明的一个进一步的目的是涉及在制备胰岛素、胰岛素类似物或胰岛素衍生物或其制品的过程期间使用或加入表面活性剂作为稳定剂。

[0039] 本发明进一步涉及如上所述的制剂,其另外还包含胰高血糖素样肽-1(GLP1)或其类似物或衍生物,或毒蜥外泌肽(exendin)-3或-4或其类似物或衍生物,优选毒蜥外泌肽-4。

[0040] 本发明进一步涉及如上所述的制剂,其中毒蜥外泌肽-4的类似物选自:

[0041] H-desPro³⁶-毒蜥外泌肽-4-Lys₆-NH₂,

[0042] H-des(Pro^{36,37})-毒蜥外泌肽-4-Lys₄-NH₂,和

[0043] H-des(Pro^{36,37})-毒蜥外泌肽-4-Lys₅-NH₂,

[0044] 或其药理学容许的盐。

[0045] 本发明进一步涉及如上所述的制剂,其中毒蜥外泌肽-4的类似物选自:

[0046] desPro³⁶[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0047] desPro³⁶[IsoAsp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39),,

[0048] desPro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0049] desPro³⁶[Met(O)¹⁴,IsoAsp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0050] desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-2(1-39),

[0051] desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]毒蜥外泌肽-2(1-39),

[0052] desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39),和

[0053] desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵,IsoAsp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0054] 或其药理学容许的盐。

[0055] 本发明进一步涉及如前段所描述的制剂,其中将肽-Lys₆-NH₂连接至毒蜥外泌肽-4类似物的C末端。

[0056] 本发明进一步涉及如上所述的制剂,其中毒蜥外泌肽-4的类似物选自:

[0057] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂

[0058] des Asp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0059] H-(Lys)₆-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0060] H-Asn-(Glu)₅des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0061] des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0062] H-(Lys)₆-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0063] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0064] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

[0065] H-des Asp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0066] H-(Lys)₆-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0067] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0068] des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0069] H-(Lys)₆-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0070] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0071] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Met(O)¹⁴,Asp²⁸]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

[0072] des Met(O)¹⁴Asp²⁸Pro³⁶,Pro³⁷,Pro³⁸毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

- [0073] H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0074] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0075] des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0076] H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0077] H-Asn-(Glu)₅des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0078] H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- [0079] des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0080] H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0081] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0082] des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0083] H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0084] H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- [0085] 或其药理学容许的盐。
- [0086] 本发明进一步涉及如上所述的制剂,其另外包含 Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-谷氨酰(N^α-十六酰)))GLP-1(7-37)[liraglutide] 或其药理学容许的盐。
- [0087] 在一个实施方案中,本发明涉及一种包含如下浓度范围的甘精胰岛素的含水药物制剂:200-1000U/mL[等摩尔于 200-1000IU 人胰岛素]、优选 200U/mL 至 650U/mL、仍然优选 700U/mL 至 1000U/mL,更优选 270-330U/mL,最优选浓度为 300U/mL,条件是所述制剂中甘精胰岛素的浓度不为 684U/mL。
- [0088] 另外,所述制剂也可以包含毒蜥外泌肽 -4 的类似物,比如例如利西拉来(lixisenatide)、艾塞那肽(exenatide)和利拉鲁肽(liraglutide)。这些毒蜥外泌肽 -4 类似物在制剂中的存在范围为 0.1 μg 至 10 μg/U 甘精胰岛素,优选 0.2 至 1 μg/U 甘精胰岛素,更优选 0.25 μg 至 0.7 μg/U 甘精胰岛素。利西拉来(Lixisenatide)是优选的。
- [0089] 另外,所述含水药物制剂可以包含一种或多种选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。特别地,所述含水药物制剂可以包含 90 μg/mL 的锌、2.7mg/mL 的间甲酚和 20mg/mL 的甘油 85%。任选地,所述含水药物制剂可以包含 20 μg/mL 的聚山梨酯 20。
- [0090] 所述含水药物制剂的 pH 为 3.4 至 4.6,优选 4 或 4.5。
- [0091] 本发明涉及一种治疗 I 型和 II 型糖尿病的方法,其包括向所述糖尿病患者给药本发明的含水药物组合物。在多种公开的浓度范围内,优选的浓度是 300U/mL,优选的胰岛素类似物是甘精胰岛素。进一步,所述含水药物制剂也可以包含相对本发明含水药物制剂的本文公开范围内的锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠及其混合物。在一个优选的实施方案中,所述含水药物制剂还包含 0.1 μg 至 10 μg 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。
- [0092] 所述胰岛素优选地每日给药一次,但是当需要时可以每日给药两次。剂量需要量是通过获得正常或可接受的血糖水平测定的个体患者需要量的函数。

[0093] 本发明还涉及一种延长甘精胰岛素在治疗患者中 I 型和 II 型糖尿病中的暴露时间的方法,其包括向所述患者给药本发明的含水药物制剂。在多种公开的浓度范围内,优选的浓度是 300U/mL。其它含水药物制剂也可以包含相对本发明含水药物制剂的本文公开范围内的锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠及其混合物。在一个优选的实施方案中,所述含水药物制剂还包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

[0094] 本发明还涉及一种减少在用甘精胰岛素治疗患者中 I 型和 II 型糖尿病中低血糖发病率的方法,其包括向所述患者给药本发明的含水药物制剂。在多种公开的浓度范围内,优选的浓度是 300U/mL。其它含水药物制剂也可以包含相对本发明含水药物制剂的本文公开范围内的锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠及其混合物。在一个优选的实施方案中,所述含水药物制剂还包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

[0095] 本发明还涉及一种在用甘精胰岛素治疗患者 I 型和 II 型糖尿病中提供无峰长效基础胰岛素的方法,其包括向所述患者给药本发明的含水药物制剂。在多种公开的浓度范围内,优选的浓度是 300U/mL。该含水药物制剂进一步也可以包含相对本发明含水药物制剂的本文公开范围内的锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠及其混合物。在一个优选的实施方案中,所述含水药物制剂还包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

[0096] 根据任一前述项的含水制剂在治疗 1 型糖尿病和 2 型糖尿病中的用途。

[0097] 1. 一种含水药物制剂,其包含 200-1000U/mL [与 200-1000IU 人胰岛素等摩尔] 的甘精胰岛素,条件是所述制剂的浓度不是 684U/mL 的甘精胰岛素。

[0098] 2. 权利要求 1 的含水制剂,其包含 200U/mL 至 650U/mL 的甘精胰岛素。

[0099] 3. 权利要求 1 的含水制剂,其包含 700U/mL 至 1000U/mL 的甘精胰岛素。

[0100] 4. 权利要求 2 的含水制剂,其包含 270-330U/mL 的甘精胰岛素 [与 270-330IU 人胰岛素等摩尔]。

[0101] 5. 权利要求 4 的含水制剂,其包含 300U/mL 的甘精胰岛素 [与 300IU 人胰岛素等摩尔]。

[0102] 6. 前述权利要求中任一项的含水药物制剂,其包含毒蜥外泌肽 -4 的类似物。

[0103] 7. 权利要求 6 的含水制剂,其中所述毒蜥外泌肽 -4 的类似物选自利西拉来、艾塞那肽和利拉鲁肽。

[0104] 8. 权利要求 7 的含水制剂,其包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

[0105] 9. 权利要求 8 的含水制剂,其包含 0.2 至 1 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

[0106] 10. 权利要求 9 的含水制剂,其包含 0.25 μ g 至 0.7 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。

[0107] 11. 前述权利要求中任一项的含水制剂,其包含一种或多种选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。

[0108] 12. 权利要求 11 的含水制剂,其包含 90 μ g/mL 的锌、2.7mg/mL 的间甲酚和 20mg/mL 的甘油 85%。

[0109] 13. 权利要求 11 的含水制剂,其包含 90 μ g/mL 的锌、2.7mg/mL 的间甲酚、20 μ g/mL 的聚山梨酯 20 和 20mg/mL 的甘油 85%。

[0110] 14. 前述权利要求中任一项的含水制剂,其中 pH 为 3.4 至 4.6。

[0111] 15. 权利要求 15 的含水制剂,其中 pH 为 4。

- [0112] 16. 权利要求 15 的含水制剂,其中 pH 为 4.5。
- [0113] 17. 一种治疗患者中 I 型和 II 型糖尿病的方法,其包括向所述患者给药包含浓度为 300U/mL 的甘精胰岛素的含水药物组合物。
- [0114] 18. 权利要求 17 的方法,其中所述药物组合物进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。
- [0115] 19. 权利要求 17 的方法,其中所述药物组合物进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。
- [0116] 20. 一种延长长效胰岛素在治疗患者中 I 型和 II 型糖尿病中的暴露时间的方法,其包括向所述患者给药包含浓度为 300U/mL 的甘精胰岛素的含水药物组合物。
- [0117] 21. 权利要求 20 的方法,其中所述药物组合物进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。
- [0118] 22. 权利要求 20 的方法,其中所述药物组合物进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。
- [0119] 23. 一种在用长效胰岛素治疗患者 I 型和 II 型糖尿病中降低低血糖发病率的方法,其包括向所述患者给药包含浓度为 300U/mL 的甘精胰岛素的含水药物组合物。
- [0120] 24. 权利要求 23 的方法,其中所述药物组合物进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。
- [0121] 25. 权利要求 23 的方法,其中所述药物组合物进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 利西拉来 /U 甘精胰岛素。
- [0122] 26. 一种在治疗患者 I 型和 II 型糖尿病中提供无峰长效基础胰岛素的方法,其包括向所述患者给药包含浓度为 300U/mL 的甘精胰岛素的含水药物组合物。
- [0123] 27. 权利要求 26 的方法,其中所述药物组合物进一步包含选自锌、间甲酚、甘油、聚山梨酯 20 和钠的赋形剂。
- [0124] 28. 权利要求 26 的方法,其中所述药物组合物进一步包含 0.1 μ g 至 10 μ g 的利西拉来 /U 甘精胰岛素。
- [0125] 29. 根据前述权利要求中任一项的含水制剂在治疗 1 型糖尿病和 2 型糖尿病中的用途。
- [0126] 如下借助于某些实施例来描述本申请,其决不意味着起限制作用。
- [0127] 实施例 1 :试验设计的描述
- [0128] 该研究是在健康受试者中的单中心、随机、对照、单盲、四期、2- 处理、2- 顺序交叉研究,具有六次就诊 (visit) :
- [0129] 就诊 1: 筛选 (SCR)
- [0130] 就诊 2 至 5,阶段 (P) 1-4 : 处理,正常血糖钳夹期
- [0131] 就诊 6: 研究结束 (EOS)
- [0132] 受试者接受单一皮下剂量给药 0.4U/kg 的甘精胰岛素 U100 和甘精胰岛素 U300,在不同的四天中,将甘精胰岛素 U100 和甘精胰岛素 U300 交替注射到脐周区域的两个相对位点 (左、右、左、右)。以处理 R 和 T 给药研究药物,一式两份,在 P1 至 P4,以 2 个顺序 RTTR 或 TRRT 给药。每个剂量给药天之间相隔 4 至 18 天的清除期。
- [0133] R :0.4U/kg 体重的甘精胰岛素 U100 (市售制剂 ;参照)

[0134] T:0.4U/kg 体重的甘精胰岛素 U300(试验)

[0135] P1 必须在 SCR 之后不超过 3 至 21 天进行。EOS 就诊必须在 P4 之后 4 至 14 天之间进行。

[0136] 在 P1 至 P4 期间,使受试者连接到 Biostator 以测量血糖,并调节葡萄糖输注速率。在皮下注射研究药物之前,监测血糖水平和葡萄糖输注速率 (GIR)90 分钟 (基准期),并在给药研究药物之后,监测其 30 小时。开始输注 20% 的葡萄糖溶液以保持血糖水平在个体空腹血糖水平以下的 5%,所述个体空腹血糖水平确定为在给药研究药物之前 60、30 和 5 分钟测量的 3 次空腹血糖值的平均值。获得 GIR 分布。在正常血糖钳夹期间的预定时间采集血样,用于测定血清甘精胰岛素浓度。在葡萄糖钳夹期间,除了自来水,受试者禁食。

[0137] 对于个体而言,该研究的持续时间预期在 SCR 和 EOS 就诊之间至多 13 周。

[0138] 将该试验设计提交给独立的伦理委员会和 / 或公共机构审查委员会供审查和书面批准。该试验设计遵从第十八届世界卫生大会 (Helsinki, 1964) 和所有可适用修订的建议。该试验设计也遵从进行研究的德国法律和法规、以及任何可适用的指南。在进行任何研究相关的方法之前,获得知情同意书。

[0139] 实施例 2 :受试者的选择

[0140] 计划处理二十四 (24) 名健康受试者,以便 20 名完成试验。

[0141] 满足所有下述标准的受试者考虑参与该研究 :

[0142] 人口统计学

[0143] • 任何性别的受试者都为 18 至 50 岁龄 ;

[0144] • 体重 50kg 至 110kg, 体重指数 18 至 28kg/m²

[0145] 健康状态

[0146] • 按照全面的临床评价 (详述病史和全面身体检查) 证实是健康的 ;

[0147] • 不吸烟至少 3 个月 ;

[0148] • 12- 导联心电图,和生命体征,除非研究者认为是临床无关的异常,

[0149] ◦ 在仰卧位休息 5 分钟之后,生命体征正常 :

[0150] 95mmHg ≤ 收缩压 ≤ 140mmHg ;

[0151] 45mmHg ≤ 舒张压 ≤ 90mmHg ;

[0152] 40bpm ≤ 心率 ≤ 100bpm ;

[0153] ◦ 正常 12- 导联 ECG ;120ms<PR<220ms, QRS<120ms, QTc ≤ 430ms(对于女性 : QTc ≤ 450ms) ;

[0154] • 实验室参数在正常范围之内,除非研究者认为对于健康受试者是临床无关的异常 ;然而血清肌酸酐和肝酶 (AST, ALT) 应当严格地低于实验室标准上限 ;

[0155] • 正常代谢对照定义为空腹血清葡萄糖 (≤ 100mg/dL) 和糖基化血红蛋白 (HbA1c ≤ 6.1%) ; ;

[0156] • 在参与该研究前,受试者必须停止正常使用处方药物治疗剂至少四 (4) 周 ;

[0157] 女性受试者的义务

[0158] • 可能分娩 (定义为绝经前的和非外科手术绝育或绝经后少于 2 年) 和有性生活的女性受试者必须实行充分的节育。充分的节育定义为高度有效的避孕方法 (Pearl 指数 < 1%), 比如植入物、可注射的、联合口服避孕药或激素 IUDs (宫内避孕器)。用于该临床

试验目的的绝经后包括：闭经 2 年以上，或外科手术导致不育；

[0159] • 在研究前筛选期间，和在第一次钳夹之前，女性受试者必须进行阴性尿 β -人绒毛膜促性腺激素（ β -HCG）妊娠试验；

[0160] 规则

[0161] • 在涉及该研究的任何过程之前，填写书面知情同意书；

[0162] • 受健康保险系统保护，和 / 或遵照与生物医学研究有关的国家现行法律的规则；

[0163] • 没有在任何行政或法律监督下。

[0164] 在该研究中不包括具有下述任一项的受试者：

[0165] 病史和临床状态

[0166] • 具有任一种下述临床相关的疾病病史或存在下述疾病：心血管病、肺病、胃肠疾病、肝病、肾病、代谢病、血液病、神经病、精神病、全身性疾病、眼病或传染病；任何急性传染病或急性病的体征；

[0167] • 存在药物过敏或由医师诊断和治疗的过敏性疾病或其病史；

[0168] • 过度消耗含有黄嘌呤碱的饮料（>4 杯或玻璃杯 / 天）；

[0169] • 下述禁忌症（符合正常范围 - 如果值超出正常范围之外，如果研究者认为该异常值是临床无关的，则可以包括该受试者）：

[0170] - 医学史 / 外科手术史和身体检查

[0171] - 实验室化验（血液学、临床化学和通过测验片进行尿分析）

[0172] - 标准 12- 导联心电图

[0173] - 血压和心率

[0174] • 在参与研究之前 4 周，任何采用处方药物的正在进行治疗或采用处方药物的正常治疗

[0175] • 在该研究之前 3 个月，临床显著疾病的症状，或者在该研究之前 4 周，任何主要体内医学疾病的症状，根据研究者的意见，其可能干扰研究的目的。

[0176] • 存在已知干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的疾病或其它病症或其后遗症

[0177] • 药物滥用史或酒精滥用史

[0178] • 对研究药物或对具有类似化学结构药物的超敏反应史

[0179] • 渐进性不治之症

[0180] • 在该研究期间预先计划的外科手术

[0181] • 在之前 3 个月期间献血超过 500mL

[0182] 没有一名受试者被允许参与该研究超过一次。

[0183] 一般条件

[0184] • 在研究者的判断下，因为语言问题或心理发展差或由于导致受试者不能理解研究性质、范围或可能后果的智力条件，而在该研究期间可能不会服从的受试者

[0185] • 根据可适用的规则处于上述研究排除期间的受试者；

[0186] • 受试者是研究者或任一名助理研究者、助理研究员、药剂师、研究协调员、直接参与进行该试验设计的其它工作人员；

[0187] • 在 SCR 之前的 30 天之内接受试验药物。

[0188] 生物学状态

[0189] • 对任一种下述试验有阳性反应 :HBs 抗原、抗 -HCV 抗体、抗 -HIV1 抗体、抗 -HIV2 抗体 ;

[0190] • 在尿药物筛查上对 SCR(苯丙胺 / 甲基苯丙胺、巴比妥酸盐、苯并二氮杂~~草~~、大麻素、可卡因、阿片制剂) 有阳性结果 ;

[0191] • 酒精呼气试验阳性

[0192] 实施例 3 :处理

[0193] 研究处理详述

[0194]

药物代号: HOE901 (Lantus [®] U100 市售制剂)	(甘精胰岛素 U300 制剂)
INN:	
甘精胰岛素(重组人胰岛素类似物)	甘精胰岛素(重组人胰岛素类似物)
制剂: 3 mL 溶液 U100 药筒 (1 mL 包含 3.637mg 的 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg 人胰岛素 [等摩尔于 100 IU 人胰岛素]、30 μ g 的锌、 2.7 mg 的间甲酚、20 mg 的甘油 85%、HCl 和 NaOH 加至 pH 4.0; 比重 1.004 g/mL)	3 mL 溶液 U300 药筒 (1 mL 包含 10.913mg 的 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg 人胰岛素 [等摩尔于 300 IU 人胰岛素]、90 μ g 的锌、 2.7 mg 的间甲酚、20 mg 的甘油 85%、HCl 和 NaOH 加至 pH 4.0; 比重 1.006 g/mL)
剂量/给药途径	
0.4 U/kg 体重; 在禁食过夜之后, 单次 s.c.注射到脐周腹部	0.4 U/kg 体重; 在禁食过夜之后, 单次 s.c.注射到脐周腹部
制造商: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	制造商: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

[0195] Lantus[®] / 甘精胰岛素制剂剂量的计算

[0196] 为了计算给予每名受试者的甘精胰岛素的量 (0.4U/kg), 将体重 (kg) 确定为一个小数位, 并将计算的胰岛素量四舍五入至整数, 如下实施例所示 : 体重 75.3kg 的受试者接受 30U 胰岛素 ($75.3 \times 0.4 = 30.12$, 其四舍五入为 30) ; 体重 74.4kg 的受试者接受 30U 胰岛素 ($74.4 \times 0.4 = 29.76$, 其四舍五入为 30)。使用在阶段 1 第 1 天记录的体重来计算用于阶段 2、3 和 4 的研究药物剂量, 除非与阶段 1 相比, 体重变化超过 2kg。

[0197] 对于甘精胰岛素 U100 和甘精胰岛素 U300 两者而言, 单位的量相同。对于两种药物产品, 比重相同。然而, 与甘精胰岛素 U100 相比, 由于甘精胰岛素 U300 中三倍更高浓度的甘精胰岛素, 对于甘精胰岛素 U300, 其待注射的体积和由此的重量为 1/3。按重量制备提供独立剂量的注射器。将净重只记录在研究者的源文件中。

[0198] 输注液剂量的计算和制剂

[0199] 表 1 输注液的制剂

[0200]

药物代码	INN	制剂	制造商	剂量/给药途径
葡萄糖	葡萄糖	20%的输注溶液	Certified, PROFIL 选择	静脉内输注
Intramed 肝素钠	肝素	包含 5 ml 溶液的小瓶(5000 IU/mL)	Certified, PROFIL 选择	静脉内输注
0.9 % 氯化钠	氯化钠	溶液	Certified, PROFIL 选择	静脉内输注

[0201] 葡萄糖溶液 :用 Biostator 输注 20% 的葡萄糖溶液以保持受试者的个体血糖在预定目标水平。第二个输液泵 (Biostator 的一部分) 递送 0.9% 的氯化钠溶液,以保持管线开放 (line patent)。在需要的 20% 的葡萄糖溶液的量超过 Biostator 的输注能力时,采用第二个葡萄糖输注泵。

[0202] 肝素 :以约 2mL/h 的速率,将在 100ml 的 0.9% 氯化钠溶液中的 10000IU 肝素输注到双腔导管中,以保持其开放,用于通过 Biostator 测量血糖。

[0203] 盲法的说明 :

[0204] 这是一种单盲研究。不同体积的注射排除了药物的盲目。批准的不参与该研究的医学人员进行注射。研究者获取随机编号。

[0205] 将受试者分配给处理组的方法

[0206] 按照临床研究试验设计设定的试验过程,将研究药物仅仅给药至包括在该研究中的受试者。

[0207] 产生随机一览表,其将按性别分组的随机编号联系到在 P1 至 P4 注射的两个 Lantus[®] 制剂的处理顺序。

[0208] 在阶段 1 的第一天早晨,一旦研究者证实受试者满足试验设计规定的标准,按位置随机分配合格受试者。接着,在 P1 之前,按照其中受试者合格的顺序,给受试者分配随机编号。在 SCR 之后赋予资格的性别阶层 (gender stratum) 的第一名受试者接受对于合适性别阶层的第一个随机编号。在阶层之内赋予资格的下一个受试者接受在该阶层之内的下一个随机编号。使用随机编号作为用于将处理试剂盒分配给受试者的处理试剂盒编号。每名受试者给予载有已经分配给他的处理试剂盒编号的研究药物。包含所述 IP 的处理试剂盒载有一般信息、处理试剂盒编号、时期编号、在容器盒上写有受试者编号的字段、和按地方规则所需要的其它声明。

[0209] 如果已经给予,则永久性停止该研究的受试者将保留受试者编号和随机编号。

[0210] 包装和标记

[0211] 研究药物由 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany 根据随机方案包装。包含研究药物的药筒及包装其的硬纸盒都已经标记研究编号、随机编号、

批号、贮存条件、主办者和 P 编号。

[0212] 研究药物的供应接受一次装运。所有的容器都用相同格式标记。另外,提供用于注射的 1 类标记。将研究药物和备份药物贮存在不同冰箱中。

[0213] 在给药研究药物之前,药剂师或其指定人员准备好含有合适的研究药物的注射器,并给注射器标记受试者编号、随机编号和符合研究药物容器的合适时期。

[0214] 标记内容符合当地管理规范和要求。

[0215] 贮存条件

[0216] 将研究药物避光贮存在 +2℃ 至 +8℃ 下。防止研究药物冷冻。在配制期间,必须使药物避光。

[0217] 将贮存样品 (300 个药筒 Lantus® U100 和 300 个药筒甘精胰岛素 U 300) 保存在研究位置水平的相同安全条件下。

[0218] 实施例 4 :研究产品的评价

[0219] 活性或药效学

[0220] 甘精胰岛素刺激胰岛素受体是作用方式。接着外周葡萄糖摄取和内源葡萄糖生成抑制构成引起血糖浓度降低的葡萄糖动力学作用。得到的葡萄糖利用的最好表征是保持血糖浓度恒定所需要的葡萄糖的量 (gauge)。

[0221] 已经使用正常血糖钳夹技术评价在注射甘精胰岛素之后,保持血糖浓度低于基准水平 5% 所需葡萄糖的量。

[0222] 临床评价方法

[0223] 通过使用葡萄糖氧化酶方法的 Biostator (Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA) 进行在线血糖测定。

[0224] 也用使用葡萄糖氧化酶方法的 Super GL 葡萄糖分析器测定离体 (offsite) 血糖。

[0225] 药效学变量 / 端点

[0226] 每单位 (剂量) 的皮下注射胰岛素使用的葡萄糖的量是葡萄糖动力学作用的量度。

[0227] 连续记录的葡萄糖输注速率 (GIR) 反映了注射胰岛素的时间 - 作用曲线。

[0228] 第一变量 / 端点

[0229] 第一药效学变量是在 24 小时之内的葡萄糖输注速率时间曲线下面积 $[GIR-AUC_{0-24h} (mg \cdot kg^{-1})]$ 。

[0230] 第二变量 / 端点

[0231] 第二药效学变量是至 50% $GIR-AUC_{0-24h}$ 的时间 $[T_{50\% -GIR-AUC_{(0-24h)}} (h)]$ 。

[0232] 药代动力学

[0233] 采样时间

[0234] 在皮下注射研究药物之前 1 小时、30 分钟和立即,之后 30 分钟、1 小时、2 小时,然后每两小时直至注射之后 24 小时,和 30 小时,采集用于评价血清甘精胰岛素和 C-肽浓度的血样。

[0235] 甘精胰岛素样品的编号为 P00、P01、P02、P03、P04 等,C-肽样品的编号为 C00、C01、C02、C03、C04 等 (也参见研究流程图)。

[0236] 药代动力学样品的数量

- [0237] 每次钳夹就诊 (P1 至 P4) 采集最少 18 个样品。每名受试者采集合计 72 个样品。
- [0238] PK 处理过程
- [0239] 必须将采样的准确时间记录在 CRF 上。使用特定方法贮存和转运药代动力学样品 (甘精胰岛素, C-肽)。
- [0240] 生物分析方法
- [0241] 使用在 OECD Principles of Good Laboratory Practice (1997 年修订的), ENV/MC/CHEM (98) 17 中鉴定的适于这类研究的 Good Laboratory Practice (GLP) 要求和适于当地的 GLP 规定作为基础, 进行生物分析。
- [0242] 由于没有备份样品, 优先权测定甘精胰岛素。
- [0243] 甘精胰岛素
- [0244] 使用对甘精胰岛素校准的人胰岛素 (Insulin RIA 试剂盒, ADALTIS, Italy) 的放射免疫分析 (RIA) 测定血清甘精胰岛素浓度。
- [0245] 该测定的定量下限 (LLOQ) 为 $4.92 \mu\text{U/mL}$ 。
- [0246] C-肽
- [0247] 使用用于 C-肽的放射免疫分析 (RIA) (C-肽 RIA 试剂盒, ADALTIS, Italy) 测定血清 C-肽浓度。试剂盒 REF C-肽 10282。
- [0248] 定量下限 (LLOQ) 为 0.090 nmol/L 。
- [0249] 生物分析方法简述
- [0250]

分析物	胰岛素, C-肽
基质	血清
分析技术	RIA
定量下限	$4.92 \mu\text{U/mL}$ 胰岛素; 0.090 nmol/L 的 C-肽

[0251]

测定体积	对于胰岛素为 $100 \mu\text{L}$; 对于 C-肽为 $100 \mu\text{L}$
方法参考	Adaltis S.p.A. Italy; Kit REF 10624 胰岛素 (方法 No. 435VAL02) 和 Kit REF C-肽 10282 (方法 No. DMPK/FRA/2003-0002)

- [0252] 药代动力学变量 / 端点
- [0253] 甘精胰岛素浓度时间曲线是皮下注射 IP 的全身胰岛素暴露的量度。
- [0254] 第一变量 / 端点
- [0255] 第一药代动力学变量是血清甘精胰岛素浓度时间曲线下面积 $[\text{INS-AUC}_{0-24\text{h}} (\mu\text{U} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1})]$ 。
- [0256] 第二变量 / 端点
- [0257] 第二药代动力学变量是达到 50% $\text{INS-AUC}_{0-24\text{h}}$ 的时间 $[\text{T}_{50\%} - \text{INS-AUC}_{(0-24\text{h})} (\text{h})]$ 。
- [0258] 采样血量
- [0259]

采样血量	
档案式 Blood/基因型分型	0mL
血液学/临床化学/血清学(20 + 12 mL)	32 mL
RBC, Hb, Hct (2×2 mL), 任选的	4 mL
血糖(2 mL/h×32×4)	256 mL
血糖(0.3 mL×4×34)	41 mL
PK 甘精胰岛素(3.5 mL×18×4)	252 mL
总量	585 mL

[0260] 保护试验盲目的测量方法

[0261] 这是一个单盲研究。在临床完成之后,进行生物分析测定。已知处理编码用于报告根据研究者和 / 或主办者的判断出乎意料的和与使用 IP 合理有关的任何严重不良事件 (SAE)。

[0262] 实施例 5 :研究方法

[0263] 就诊一览表

[0264] 筛选过程

[0265] 在开始研究之前,检查每名潜在受试者的病历以确定有资格参与。在 SCR 筛查之前,受试者禁食 (除了水)10 小时。

[0266] 评价下述项目 / 检查 :

[0267] • 年龄,和种族

[0268] • 身体检查 (包括心血管系统、胸和肺、甲状腺、腹部、神经系统、皮肤和粘膜和肌骨骼系统)

[0269] • 相关的病史和外科手术史 (只记录与该研究有关的发现)

[0270] • 人体测量学 :身高和体重,计算 BMI [体重 kg • (身高 m)⁻²]

[0271] • 血压和心率 (在仰卧位 5 分钟和直立位 3 分钟之后)

[0272] • 中心体温 (鼓室的)

[0273] • 标准 12- 导联 ECG

[0274] • 血液学状态,临床化学和尿分析 (通过测验片进行)

[0275] • 凝固状态 (INR, aPPT)

[0276] • 尿药筛查

[0277] • 酒精筛查 (呼气分析器)

[0278] • 正常代谢对照定义为空腹血糖 ($\leq 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 和糖基化血红蛋白 ($\text{HbA1c} \leq 6.1\%$);

[0279] • 乙型肝炎 / 丙型肝炎和 HIV 试验

[0280] 在受试者筛选失败的情况下,在 SCR 获得的所有数据包括筛选试验的实验室结果都在病历卡中可获得。

[0281] 就诊类型的说明

[0282] 时期

[0283] 每个研究期 (P1 至 P4) 持续 2 天, 第 1 天和第 2 天。第 1 天为正常血糖钳夹和给药研究药物的起始天。第 2 天为正常血糖钳夹结束天, 其在给药研究药物之后持续 30 小时。在研究期 (P1-P4) 之间存在 4-18 天的清除期。在给药每个研究药物之前 2 天, 不允许重体力作业 (例如骑车爬山、重体力庭院维护等)。在正常血糖钳夹之前 24 小时至结束, 不允许消耗酒精饮料、葡萄柚汁和包含黄嘌呤衍生物的刺激性饮料 (茶、巧克力、咖啡、Coke™ 类饮料等) 和葡萄柚。在每个研究期 (P1 至 P4) 的第 1 天之前, 受试者禁食 (除了水) 10 小时, 继续禁食 (除了水) 直到正常血糖钳夹结束。在每次钳夹就诊, 受试者必须住在门诊部约 32 小时。

[0284] 在阶段 1 第一天早晨, 分配给受试者 9 位受试者编号, 从 276001001 起始。具有资格进入 SCR 的下一受试者接受受试者编号 276001002 等。第一名受试者接受随机编号 101。具有资格的下一名受试者接受随机编号 102。

[0285] 受试者被要求确保他们必须没有临床显著的身体状态变化, 并且从前期开始就服从如试验设计规定的一般和限制饮食。违反研究标准的受试者会从参与研究中排除。根据违反的种类, 受试者可以从特定时期排除, 允许重新设定研究天数。任何试验设计的违反都已经过主办者预先基于一种情况 - 接 - 情况的基础进行讨论。

[0286] 将从上个时期开始的受试者健康状况的任何变化都记录在受试者的病历 (源) 和 CRF 中。

[0287] 在第 1 天早晨休息至少 5 分钟之后、在每次给药研究药物之后 30 小时 (第 2 天) 完成钳夹之前和之后, 记录仰卧位的血压、心率和中心体温 (鼓室的)。只在第 1 天早晨开始钳夹之前, 评估体重、酒精筛查和 RBC、Hb、HcT (只在 P3 和 P4 的钳夹期之前)。

[0288] 在每个期间的第 1 天, 受试者在 6:30am 进入就诊室。在经过上述检查之后, 给受试者制备三个静脉管。以逆行方式对手背静脉或左臂侧腕静脉插管, 并连接到 Biostator (Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA), 以便连续地抽取动脉化的静脉血, 用于测定血糖。为了获得动脉化, 将左手放入在约 55°C 的“隔热箱”。将第二个静脉管放入左臂的肘前静脉, 并用于收集样品进行血清甘精胰岛素和参照血糖的测定。第三个静脉在对侧前臂静脉插管, 以允许用 Biostator 输注 20% 的葡萄糖溶液和 0.9% 的生理盐水。

[0289] Biostator 测定血糖水平, 并调节葡萄糖输注速率以保持血糖水平低于个体空腹血糖 5%, 确定为在给药研究药物之前 60、30 和 5 分钟测量的 3 个空腹血糖值的平均值。在给药研究药物之前 60、30 和 5 分钟采集用于测定血糖的另外 0.3mL 血样, 以检查基于葡萄糖氧化酶方法的实验室参照。

[0290] 在约 09:00am, 使用标准化皮肤褶皱技术, 将甘精胰岛素 U100 (市售制剂) 或甘精胰岛素 U300 注射至距脐 (左、右、左、右) 侧 5cm 的脐周区域。使用具有 0.30mm × 8mm 的针 (30G) 的 0.5mL U100 胰岛素注射器 (制造商: Beckton & Dickinson)。

[0291] 用其相应的治疗试剂盒编号、受试者编号 (在随机之后, 记录在容器 - 盒子上) 和阶段编号 (参见部分 8.5 包装和标记) 标记研究药物。

[0292] 在给药研究药物之后, 一旦血糖水平由个体禁食水平下降 5%, 开始以可变速率输注 20% 的葡萄糖溶液以保持个体禁食水平。钳夹期的持续时间为 30 小时。根据血糖变化,

使用预定算法,以 1 分钟间隔,通过 Biostator 调节葡萄糖递送速率。基于葡萄糖氧化酶方法,在整个钳夹期以 30 分钟间隔,相对实验室参照值核对来自 Biostator 的血糖值。如有必要,根据实验室参照方法的结果,再校准 Biostator。在钳夹期间,受试者保持仰卧位。

[0293] 在给药研究药物之前 1 小时、30 分钟和立即,和之后 30 分钟、1 小时、2 小时,然后每两小时直至给药研究药物之后 24 小时,以及 30 小时,采集用于测定血清甘精胰岛素和 C-肽浓度的血样。

[0294] 在每个研究期 (P1 至 P4) 的第 2 天,在完成正常血糖钳夹之后进餐。记录血压、心率和中心体温 (鼓室的),并采集血糖样品。在研究者确保受试者安全之后,受试者从就诊室出院。

[0295] 在整个钳夹期间,观察注射部位。将受试者健康状况的任何变化都记录在受试者的病历 (源) 和 CRF 中。

[0296] 血液学安全性

[0297] 分析在 P3 的 RBC、Hb 和 Hct,以用于在 P4 遭遇的贫血。如果是阳性,P 3 和 P4 之间的间隔延至最大允许的 18 天,在 P 4 之前,进行另一次 RBC、Hb 和 Hct 评价。

[0298] 出院手续

[0299] 在 P4 之后 4 至 14 天之间,受试者返回进行 EOS 就诊。受试者禁食 (除了水) 10 小时。将从上个时期开始的受试者健康状况的任何变化都记录在受试者的病历 (源) 和 CRF 中。

[0300] 评价下述项目 / 检查:

[0301] • 身体检查 (包括心血管系统、胸和肺、甲状腺、腹部、神经系统、皮肤和粘膜和肌骨骼系统)

[0302] • 体重

[0303] • 血压和心率 (在仰卧位 5 分钟之后)

[0304] • 中心体温 (鼓室的)

[0305] • 标准 12-导联 ECG

[0306] • 血液学状态,临床化学和尿分析 (通过测验片进行)

[0307] • 尿的 β -HCG 试验 (仅仅针对女性)

[0308] 在每个时期的第 2 天,在研究者全面考查可获得的安全性数据之后,受试者出院。

[0309] 生物样品的收集一览表

[0310] 血液

[0311] SCR (筛查):

[0312] • 血液学、临床化学、HbA1c、血清学 (乙型肝炎 / 丙型肝炎试验、HIV 试验): 收集约 20ml 的血液。

[0313] P1 至 P4 (第 1 天和第 2 天):

[0314] • 血糖

[0315] Biostator 自动地以一分钟间隔测量整个钳夹期间的血糖,包括在给药研究药物之前的时期。Biostator 需要的血体积为 $2\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。对于 4 个时期,需要用于 Biostator 的葡萄糖读数的血量估计为 252ml。在给药之前 60、30、5 和 0 分钟和以 30 分钟的间隔在给药之后直到钳夹结束 (30 小时),采集来自 Biostator 的用于检查血糖值得血样 (0.3ml)。

对于四个时期,采集的血量估计为 41ml。

[0316] • 血清甘精胰岛素和 C-肽的浓度

[0317] 在给药之前 1 小时、30 分钟和立即,之后 30 分钟、1 小时、2 小时,然后每两小时直至给药之后 24 小时,和 30 小时,采集静脉血样 (3.5ml)。对于四个时期,采集的血量估计为 252ml。首先进行甘精胰岛素的测定。备用样品仅仅用于测定 C-肽的浓度。

[0318] • RBC、Hb、Hct

[0319] 在开始钳夹期 3 和 4 期之前,采集静脉血。两个时期采集约 4ml 的血液。

[0320] 研究结束 (EOS) 就诊

[0321] • 血液学、临床化学:采集约 12ml 的血液。

[0322] • 尿的 β -HCG 试验 (仅仅针对女性)

[0323] 总血量 SCR-EOS:

[0324] 总共,在整个研究期间,每名受试者采集约 585mL 的血液。

[0325] 尿

[0326] 在 SCR 和 EOS 进行定性尿药筛查。尿药筛查由苯丙胺 / 甲基苯丙胺、巴比妥酸盐、苯二氮~~革~~、大麻素、可卡因、阿片制剂组成。在 SCR 和 EOS,用测验片进行定性安全性尿分析。安全性尿分析由以下分析组成:pH、蛋白、葡萄糖、血液、红细胞、白细胞、胆红素、尿胆素原、酮、比重和亚硝酸盐。

[0327] 其它研究变量的测量一览表

[0328] 在 SCR 和 EOS 进行身体检查。

[0329] 在 SCR、在钳夹期之前和之后的 P1 至 P4 和在 EOS 量取中心体温 (鼓室的)。

[0330] 在 SCR 和 EOS,在仰卧位休息约 5 分钟之后,以及在直立位 3 分钟之后,测量血压和心率。在第 1 天早晨开始钳夹过程之前、在每次给药研究药物之后 30 小时 (第 2 天) 的完成钳夹过程之后,记录仰卧位在至少 5 分钟之后的 P1 至 P4 血压和心率。

[0331] 记录在 SCR 和 EOS 的心电图 (标准 12-导联)。测量在 SCR 的体重和身高。在 P1 至 P4 的第 1 天早晨 (给药研究药物之前) 和在 EOS,记录体重。

[0332] 在 P1 至 P4 的第一天早晨 (在给药研究药物之前),在 SCR 和 EOS,进行酒精筛查 (乙醇,呼气分析器)。

[0333] 研究限制

[0334] 从第 1 天晚上 (P1 至 P4) 和整个期间 (钳夹时期),受试者戒除喝酒、茶叶、咖啡、柑橘或可乐饮料、吸烟。在整个研究期间,也禁止食用柑桔类水果。在整个试验持续时间期间,直到最后一次对照,要求受试者按照稳定的生活方式,而没有强的身体运动。

[0335] 源数据的定义

[0336] 报道在 CRF 中的下列所有评价都受到合适表征鉴定的源文件的支持,所述文件涉及:

[0337] • 受试者的鉴别,病史;

[0338] • 临床检查、生命体征、体重和身高;

[0339] • 实验室评价, ECG;

[0340] • 药代动力学时间点;

[0341] • 就诊和评价的日期和时间;

- [0342] • 给药日期和时间, 及注射位置 ;
- [0343] • AE ;
- [0344] • 钳夹持续时间 (开始和结束时间)
- [0345] • 其它
- [0346] CRF 被认为是用于其它项目的源文件。
- [0347] 实施例 6 :统计学需要考虑的事项
- [0348] 该实施例提供用于研究的统计分析计划的信息。在受试者入选之前, 起草统计分析计划。
- [0349] 样本量的确定
- [0350] $INS-AUC_{(0-24h)}$ 是第一参数, 因此对其进行样本量的计算。
- [0351] 为了该样本量计算的目的, 考虑在 0.125 至 0.225 之间自然 log- 转化的 $INS-AUC_{(0-24h)}$ 的一些受试者内 $SD_{内}$ 。
- [0352] 对于 4- 期、2- 处理、2- 顺序交叉设计, 使用用于平均生物等效性方法的样本量计算方法。如果制剂比例的 90% CI 完全包含在 [0.80-1.25] 之内, 则推断该参数的平均生物等效性。
- [0353] 研究 HOE901/1022 是对可变性假定的基础。基于研究 HOE901/1022 的统计分析, 可以预期在自然 log- 转化的标度上受试者内标准偏差 ($SD_{内}$) 的值为 0.175。
- [0354] 下表显示了证实调节的几何学平均值 (测试制剂对比参照制剂) 比例的平均生物等效性所需要的受试者数量, 其使用生物等效性参照区间 : [0.80-1.25], 假定实际比例为 0.85 至 1.15, 90% 功效 (power)。
- [0355] 表 2 : 获得至少 90% 功效需要的受试者总数
- [0356]

	在自然 log-标度上的 $SD_{(内)}$				
	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225
假定的实际比例	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

- [0357] N = 受试者总数
- [0358] 采用该设计, 需要 20 名受试者 (每顺序 10 名) 证实两种甘精胰岛素制剂的生物等效性, 90% 功效, 允许实际比例 0.9, 如果在自然对数标度上的实际 $SD_{内}$ 为 0.175 的话。

[0359] 24 名随机受试者包括退出的潜在情况。

[0360] 受试者描述

[0361] 受试者处置

[0362] 对于各顺序和全部的所有受试者,产生受试者可计算性 (accountability) 的详细信息,其包括如下受试者数量:包括的、随机的、暴露的 (即接受任何量的研究药物)、完成的 (完成全部研究处理期的受试者)、中止的 (伴随中止的主要原因)。

[0363] 将在最后就诊的受试者处置列在表中,包括顺序组、在给药最后时的处置状态以及最后给药研究药物的日期、最后就诊日期、中止原因。将在给药第一种研究药物开始时或之后发生的该研究的所有退出者全部记录在临床研究报告 (CSR) 中。

[0364] 试验设计偏差

[0365] 在数据库锁定之前,检查该试验设计在入选和排除标准、治疗顺应性、禁止治疗剂和计划评价的时间和有效性方面的顺应性。在数据库锁定之前,由研究组鉴定试验设计偏差,并列在数据评价报告中,包括漏失数据和 IP 中止,并将其归类为次要偏差或主要偏差。

[0366] 列出由研究者报道的入选和排除标准的个体偏差。

[0367] 将其它偏差列在和 / 或描述在 CSR 内。

[0368] 分析人群

[0369] 待分析的人群

[0370] 按照处理顺序和排除原因列出从任何分析人群中排除的受试者。将任何相关信息完全记录在 CSR 中。

[0371] 在受试者接受与根据随机一览表分配不同处理的情况下,根据接受的处理,而不是根据随机处理进行分析。

[0372] 药代动力学人群

[0373] 没有与给药研究药物相关的任何主要偏差、且其 PK 参数可获得的所有受试者都包括在药代动力学人群中。对于在某些而不是所有研究天数中具有不足 PK 特征的受试者,将足够的特征参数包括在该分析中。

[0374] 药效学人群

[0375] 没有与给药研究药物相关的任何主要偏差、且其 PD 参数可获得的所有受试者都包括在药效学人群中。对于在某些而不是所有研究天数中具有不足 GIR 特征的受试者,将足够的特征参数包括在该分析中。

[0376] 安全性人群

[0377] 安全性评价是基于接受一定剂量研究药物的受试者 (暴露人群),与给予处理的量无关,包括过早退出的受试者。

[0378] 人口统计学和基准特征

[0379] 受试者的人口统计学特征、病史和诊断

[0380] 收集下述数据:性别、筛查时的年龄、身高、体重和种族。根据体重和身高数据计算每名受试者的体重指数 (BMI):

[0381] $BMI = \text{体重 [kg]} \cdot (\text{身高 [m]})^{-2}$

[0382] 分别列出并归纳涉及人口统计学和背景特征的所有变量。

[0383] 分别列出并描述来自涉及病史和诊断的入选标准的偏差。

[0384] 基准药效学参数

[0385] 按顺序归纳基准血糖水平。

[0386] 基准安全性参数

[0387] 对于安全性变量,取在期间内或研究中给药研究药物之前的最新排定值作为基准值,无论是否适用于变量。如果在给药之前复查基准给药前值,则该复查值被认为是基准,并用于统计中。

[0388] 研究处理暴露的程度和顺应性

[0389] 如果合适,分别列出并归纳研究药物给药的详细信息和补充信息。

[0390] 之前的 / 相伴药物 / 治疗

[0391] 根据世界卫生组织 - 药物参考表 (WHO-DRE) 编码之前的和相伴药物 / 治疗 (如果有的话),并分别列出。

[0392] 药效学变量的分析

[0393] 药效学变量的描述

[0394] 为了根据胰岛素给药获得不同体重受试者之间的可比较性,所有 GIR 的值都除以受试者的体重 (kg),用于分析。因此,如下 GIR 总是指体重标准化的葡萄糖输注速率。

[0395] 第一 PD 变量是:

[0396] • 体重标准化的葡萄糖输注速率时间曲线下面积 $[GIR-AUC_{(0-24h)} (mg \cdot kg^{-1})]$

[0397] 第二 PD 变量是:

[0398] • 达到 50% 的 $GIR-AUC_{(0-24h)}$ 的时间 $[T_{50\% - GIR-AUC_{(0-24h)}} (h)]$

[0399] 导出下述另外的 PD 变量

[0400] • 直到钳夹结束时的体重标准化的葡萄糖输注速率时间曲线下面积 $[GIR-AUC_{(0-end)} (mg \cdot kg^{-1})]$

[0401] • 体重标准化的葡萄糖输注速率时间曲线下面积分数

[0402] $[GIR-AUC_{(4-20h)}, GIR-AUC_{(0-12h)}, GIR-AUC_{(12-24h)} (mg \cdot kg^{-1})]$

[0403] • 最大体重标准化的葡萄糖输注速率 $[GIR_{max} (mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1})]$

[0404] • 达到 GIR_{max} 的时间 $[GIR-t_{max} (h)]$

[0405] 为了提供有意义的和可靠的数据,从每名受试者的平滑 GIR 曲线导出 GIR_{max} 的值和相应达到 GIR_{max} 的时间。

[0406] 第一分析

[0407] 为了评估 $GIR-AUC_{(0-24h)} (mg \cdot kg^{-1})$ 的相对生物功效 (活性),用线性混合作用模型分析未转化的参数。

[0408] 混合模型包括固定项:顺序、时期、制剂,和用于顺序之内受试者的任意项,受试者之间和受试者内变化 (variance) 的具体制剂,及受试者 - 被 (by) - 制剂变化。然后,基于 Fieller's 原理 [Fieller, 1954] 获得制剂比例 (T/R) 的点估计和 90% 置信区间。

[0409] 如果对于该制剂比例的置信区间在 $[0.80-1.25]$ 之内,则得出生物功效 (活性) 相等的结论。

[0410] 检查对于变量分布的假定。

[0411] 第二分析 / 第二变量的分析

[0412] 将个体和平均体重标准化的 GIR- 分布以及随着时间的平均百分数累积分布绘

图。

[0413] 分别列出 PD 参数,并产生描述性统计学。

[0414] 使用如对于第一分析描述的相应线性混合作用模型导出制剂比例 (T/R) 与置信限度用于部分的 (fractional)GIR-AUC($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和最大标准化的葡萄糖输注速率 $[\text{GIR}_{\text{max}}(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})]$

[0415] 无参数性分析达到 50% -GIR-AUC 的时间 (h) 和达到 GIR_{max} 的时间 $[\text{GIR}-t_{\text{max}}(\text{h})]$ 。

[0416] 钳夹的进行

[0417] 将个体血糖浓度分布绘图。

[0418] 安全性数据的分析

[0419] 所有安全性数据的概述都是基于安全性人群。

[0420] 用于安全性数据分析的个体处理阶段从第一次给药研究药物开始,以 EOS 就诊结束。

[0421] 不良事件

[0422] 使用 MedDRA (使用版本) 编码所有的 AE。

[0423] 定义

[0424] 处理突然出现的 AE

[0425] 将所有的 AE 归类如下:

[0426] • 处理 - 突然出现的 AE (TEAE): 在处理期间首次出现,或在处理期间恶化的 AE,如果之前存在的话;

[0427] • 非处理突然出现的 AE (NTEAE): 在处理期间之外出现,且在处理期间没有恶化的 AE;

[0428] 对制剂分配

[0429] 为了分析的目的,将每个 TEAE 分配于在 AE 发生和 / 或恶化前给予的最后一个制剂。如果 TEAE 是在一种制剂时发展,并在随后制剂下恶化,则认为 TEAE 用于两种制剂。

[0430] 遗漏信息

[0431] 在遗漏信息或信息不一致的情况下,AE 被视为 TEAE,除非可以清楚地排除其不是 TEAE (例如,通过部分的日期或其它信息)。

[0432] 如果 AE 的开始日期不全或遗漏,则假定在第一次给药研究药物之后出现,除非如果不全的日期显示出 AE 在处理之前开始。

[0433] 处理 - 突然出现的不良事件

[0434] 分别列出所有的 AE。按照制剂将其归纳,包括按照系统器官分类来归纳。

[0435] 死亡、严重的及其它显著不良事件

[0436] 如果有任何这样的情况,分别列出死亡、严重的 AE 及其它显著的 AE,并详细描述在研究报告中。

[0437] 导致处理中止的不良事件

[0438] 分别列出导致处理中止的 AE,并详细描述在研究报告中。

[0439] 临床实验室评价

[0440] 将潜在临床显著异常 (PCSA) 和范围外 (out-of-range) 标准限定在该研究的统计分析计划中。通过参数报告潜在临床显著异常 (PCSA) 的定义和范围外的定义。

- [0441] 按照受试者和就诊列出个体数据,以及补充信息。
- [0442] 通过方程式分析具有超出正常范围值的受试者和具有 PCSA 的受试者,且整体用于结束研究评价。列出具有基准后 (post-baseline)PCSA 的受试者。.
- [0443] 生命体征
- [0444] 潜在临床显著异常 (PCSA) 和范围外标准在该研究的统计分析计划中定义。PCSA 的定义和范围外的定义已经通过参数报告。
- [0445] 通过方程式分析具有 PCSA 的受试者,且整体用于结束研究评价。列出具有基准后 (post-baseline)PCSA 的受试者。
- [0446] 通过方程式概述原始数值和衍生参数,且整体用于结束研究评价。通过受试者和具有异常标号的就诊以及补充信息列出个体数据。
- [0447] ECG
- [0448] 潜在临床显著异常 (PCSA) 和范围外标准在该研究的统计分析计划中定义。PCSA 的定义和范围外的定义已经通过参数报告。
- [0449] 整体分析在研究结束时具有 PCSA 的受试者。列出具有基准后 PCSA 的受试者。
- [0450] 整体概述在 SCR 和 EOS 的原始数值和衍生参数。通过受试者和具有异常标号的就诊以及补充信息列出个体数据。
- [0451] 药代动力学数据的分析
- [0452] 药代动力学参数:
- [0453] 使用实际相对时间得出 PK 参数。
- [0454] 第一变量是
- [0455] • $INS-AUC_{(0-24h)} \cdot (\mu U \cdot h \cdot mL^{-1})$
- [0456] 第二 PK 变量是
- [0457] • 达到 50% 的 $INS-AUC_{(0-24h)}$ 的时间 (h) $[T_{50\%} - INS-AUC_{(0-24h)} (h)]$
- [0458] 导出下述另外的 PK 变量:
- [0459] • 分级的 $INS-AUC [INS-AUC_{(4-20h)}, INS-AUC_{(0-12h)}, INS-AUC_{(12-24h)} (\mu U \cdot h \cdot mL^{-1})]$
- [0460] • 直到钳夹结束的 $INS-AUC [INS-AUC_{(0-结束)} (\mu U \cdot h \cdot mL^{-1})]$
- [0461] • 最大血清胰岛素浓度 $[INS-C_{max} (\mu U \cdot mL^{-1})]$
- [0462] • 达到 $INS-C_{max}$ 的时间 $[INS-T_{max} (h)]$
- [0463] 统计分析
- [0464] 描述性分析
- [0465] 浓度数据的描述性统计以试验设计的时间给出。
- [0466] 将个体和平均血清胰岛素浓度分布绘图。
- [0467] 分别列出血清胰岛素浓度,并产生每个时间点的描述性统计学。
- [0468] 通过方程式产生 PK 参数的描述性统计学。
- [0469] 将 C-肽的分布绘图,并描述性地表征。
- [0470] 第一分析
- [0471] 为了评估 $INS-AUC_{(0-24h)}$ 的相对生物利用度,用线性混合作用模型分析 log-转化的参数。
- [0472] 混合模型包括固定项:顺序、时期、制剂和用于顺序之内受试者的任意项,受试者

之间和受试者之内变化的具体制剂,及受试者-被 (by)-制剂变化。

[0473] 对于 $INS-AUC_{(0-24h)}$,通过计算估计量和在混合作用模型框架之内的制剂方式之间差异的 90% 置信区间获得制剂比例 (T/R) 的点估计和 90% 置信区间,然后,通过反对数转化将其转化成比例标度。

[0474] 如果对于该制剂比例的置信区间在 $[0.80-1.25]$ 之内,则得出生物利用度相等的结论。

[0475] 第二和另外的 PK 参数的分析

[0476] 无参数性分析达到 50% - $INS-AUC$ 的时间 (h) 和达到最大浓度的时间 $[INS-T_{max}(h)]$ 。

[0477] 采用如对于第一分析所描述的相应线性混合作用模型分析 Log- 转换的部分的 (fractional) $INS-AUCs$ 和 $INS-AUC_{(0-结束)} (\mu U \cdot h \cdot mL^{-1})$ 和最大血清甘精胰岛素浓度 $[INS-C_{max} (\mu U \cdot mL^{-1})]$ 。报告点估计值和置信区间。

[0478] C- 肽

[0479] 将 C- 肽的可获得的分布绘图,并描述性地表征。

[0480] PK/PD 分析

[0481] 如果合适,以探索性方式进行 PK/PD 分析。

[0482] 实施例 6 :研究结果

[0483] 受试者处置

[0484] 总共筛选 35 名受试者,11 名女性,24 名男性,其中 24 名健康的合格受试者参与,随机接受至少一次给药的研究药物。在 24 名随机受试者中,1 名受试者在第一个给药处理期间应自己要求退出该研究。二十三 (23) 名受试者根据实验设计完成该研究,且包括在药效学 (PD) 和药代动力学 (PK) 分析中。所有 24 名处理的受试者都包括在安全性评价中。

[0485] 不存在主要的试验设计偏差。

[0486] 人口统计学特征

[0487] 收集下述数据 :性别、筛选年龄、身高、体重和种族。根据体重和身高数据计算每名受试者的体重指数 (BMI) : $BMI = \text{体重 [kg]} \cdot (\text{身高 [m]})^{-2}$ 。

[0488] 表 3- 受试者特征的概述 - 安全人群

[0489]

	统计学/种类	性别		总数 (N=24)
		男性 (N=17)	女性 (N=7)	
年龄(岁)	N	17	7	24
	平均值(SD)	34.8 (6.4)	39.1 (5.6)	36.1 (6.3)
	(Min , Max)	(25 , 45)	(32 , 45)	(25, 45)
体重 (kg)	N	17	7	24
	平均值 (SD)	80.25 (10.42)	64.17(5.70)	75.56 (11.82)
	(Min , Max)	(65.9, 101.2)	(57.6, 74.2)	(57.6, 101.2)
身高(cm)	N	17	7	24

[0490]

	平均值(SD)	180.6(6.0)	166.3 (5.1)	176.4 (8.7)
	(Min , Max)	(171, 189)	(158, 174)	(158, 189)
BMI(kg/m2)	N	17	7	24
	平均值(SD)	24.55(2.40)	23.19(1.55)	24.15 (2.24)
	(Min , Max)	(20.5, 28.3)	(21.4, 24.6)	(20.5, 28.3)
种族[n (%)]	黑种人	1 (5.9)	0 (0)	1 (4.2)
	高加索人/白种人	16 (94.1)	7 (100)	23 (95.8)

[0491] 钳夹的进行

[0492] 两个处理组 Lantus U 100 和 Lantus U 300 在个体禁食基准血糖浓度方面类似，其用于定义个体葡萄糖钳夹水平。在给药之后钳夹的持续时间为 30 小时，其在所有处理期间都相同。

[0493] 第一端点

[0494] 没有建立 Lantus U 100 和 Lantus U 300 的生物利用度（暴露）等效性。没有建立 Lantus U 100 和 Lantus U 300 的生物功效（活性）等效性。

[0495] 第一变量

[0496] 对于 Lantus U 100 和 Lantus U 300, 0 至 24 小时的血清甘精胰岛素浓度时间曲线下面积 (INS-AUC_(0-24h)) 不相等。采用 U300 的暴露少约 40%。对于 Lantus U 100 和 Lantus U 300, 从 0 至 24 小时的 GIR 对时间的曲线下面积 (GIR-AUC_(0-24h)) 不相等。采用 U300 的活性低约 40%。

[0497] 第二变量

[0498] 对于 Lantus U 100 和 Lantus U 300, 达到 50% 的 INS-AUC_(0-24h) 的时间 (h) 类似。对于 Lantus U 300, 达到 50% 的 GIR-AUC_(0-24h) 的时间 (h) 长 0.545 (h) (0.158-1.030), 其

是统计学显著的。

[0499] 安全性

[0500] 没有报道严重的不良事件 (AE)。每次处理的五 (5) 名受试者 (试验和参照) 总共报道了 14 例 TEAE, 全部是轻度至中度, 消除了且没有后遗症。最常报道的事件是头痛 (4 名受试者 / 处理), 接着是恶心、呕吐和发热 (U 100 各 1 名受试者), 和程序性疼痛 (U 300 1 名受试者)。值得注意的是, 头痛是钳夹研究通常观察到的, 其与输注高摩尔渗透压浓度的葡萄糖溶液有关。然而, 不能排除与研究产品的关系。没有报道注射部位的反应。

[0501] 结论

[0502] 甘精胰岛素 U 100 和甘精胰岛素 U 300 在生物利用度 (暴露) 和生物功效 (活性) 方面不相等。与给药相同量 (0.4U/kg) 的甘精胰岛素 U100 之后的暴露和活性相比, 在给药甘精胰岛素 U300 之后的暴露和活性少约 40%。

[0503] 然而, 甘精胰岛素 U300 显示出比甘精胰岛素 U100 更平坦的 PK (暴露) 和 (活性) 分布, 如对于基础胰岛素所期望的。将在相同 s. c. 给药至健康受试者之后甘精胰岛素 U100 和甘精胰岛素 U300 制剂之间在暴露和活性方面的这些令人惊奇且出人意料的差异有效地显示在下图中。值得注意的是, 同时血糖恒定。

[0504] 给药甘精胰岛素 U 300 没有安全性和耐受性问题。

[0505] 实施例 7: 研究比较三种不同皮下剂量的甘精胰岛素 U300 的葡萄糖药效学活性和暴露的研究理论基础

[0506] 来自健康受试者的研究结果 (参见实施例 1-6) 显示 **Lantus® U100** 和甘精胰岛素 U300 之间的暴露和有效性是不相等的。对于 U100 和 U300, 受试者接受相同剂量的甘精胰岛素 (0.4U/kg), 但是 U300 递送相同单位量产生比 U 100 的递送少约 40% 的暴露和作用。然而, 甘精胰岛素 U300 显示出比 **Lantus® U 100** 更平坦的药效特性, 如对于基础胰岛素所期望的。

[0507] 因此, 在下述实施例中描述的新研究在 1 型糖尿病患者的正常血糖钳夹设置中比较了三种不同皮下剂量的甘精胰岛素 U300 对比标准剂量的 **Lantus® U100** 的葡萄糖药效学活性和暴露。该研究针对的是近似 U300 剂量, 其等效于 0.4U/kg 的 **Lantus® U100**, 如在钳夹技术提供的血糖处理参数评价的。

[0508] 根据在皮下给药之后的浓度 - 时间分布评价甘精胰岛素的暴露, 和以葡萄糖利用 / 单位胰岛素评价活性。

[0509] 该研究设计为在患有 1 型糖尿病的受试者中的正常血糖钳夹设置中, 评价与标准剂量的 **Lantus® U100** 相比, 不同的甘精胰岛素 U300 剂量的代谢效应和暴露。该研究包括 4 个处理 (R、T₁、T₂ 和 T₃)、4 个处理期 (TP1-4) 和 4 个顺序。对于安全性参数的最终评价, 采用一个筛查就诊 (D-28 至 D-3)、4 个处理就诊 (在 TP1 至 TP4 中的 D1 至 D2) 和一个研究结束就诊 (在最后一次给药之后的 D5 至 D14 之间)。

[0510] 根据拉丁方设计, 以交叉、双盲和随机方式, 将受试者暴露于每个处理 R、T₁、T₂ 和 T₃ 一次。该设计被认为适用于评价与 **Lantus® U100** 相比的不同甘精胰岛素 U300 剂量的药理学功效和暴露。

[0511] 为了在 1 型糖尿病患者中提供血糖正常, 良好地表征选择用于该研究的 0.4U/kg

剂量的Lantus[®] U 100, 且其易于在 1 型糖尿病患者的其它钳夹研究中进行研究。

[0512] 测定甘精胰岛素 U300 的三种不同剂量, 0.4、0.6 和 0.9U/kg。该剂量范围允许插入 (intrapolating) 等效于 0.4U/kg 的Lantus[®] U 100 的近似剂量。已经在健康志愿者中测试了 0.4U/kg 剂量的甘精胰岛素 U300 (参见实施例 1-6), 发现在预定观察期末的 30 小时之内, 比 0.4U/kg 的Lantus[®] U100 的活性低。与参照药物 (0.4U/kg 的Lantus[®] U 100) 相比, 如通过总葡萄糖处置测量的 0.4U/kg 甘精胰岛素 U300 的生物活性低 39.4%。相应较高剂量的甘精胰岛素 U300, 例如 0.6U/kg 的甘精胰岛素 U300, 预期可导致与 0.4U/kg 的Lantus[®] U100 近似相等的葡萄糖药效活性。而且, 成比例的剂量提高允许研究剂量 - 成比例的暴露和作用分布。

[0513] 患有 1 型糖尿病患者的研究避免了内源性胰岛素的混杂影响, 并且允许较好地评价暴露和作用持续时间。

[0514] 进一步, 缺少特异性用于甘精胰岛素的测定迫使使用识别 (read) 所有内源性胰岛素的测定。因此, 任何不同于外源性甘精胰岛素的附加来源的胰岛素都会引起胰岛素的浓度虚假的过高。

[0515] 该研究具有交叉设计; 由于实际的和伦理的原因, 采用不超过 3 个 U300 剂量与Lantus[®] U100 进行比较。由于延长了作用持续时间, 长效胰岛素产品的葡萄糖药效活性的评价要求正常血糖钳夹设置至多 36 个小时。

[0516] 在两种制剂 U100 和 U300 中, 活性药物成分甘精胰岛素是相同的。在该研究中使用的剂量在正常使用的范围之内。尽管不能完全排除低血糖症的总风险, 但是通过正常血糖钳夹技术对其控制。

[0517] 药效学

[0518] 通过在 1 型糖尿病患者中的正常血糖钳夹技术评价甘精胰岛素的药效学活性, 所述正常血糖钳夹技术是评价外源性给药的胰岛素产品对血糖处置的作用的证实的标准方法。

[0519] 用于评价正常血糖钳夹设置中葡萄糖处置的特定参数是体重标准化的葡萄糖液输注速率 (GIR)、处置的总葡萄糖、GIR-AUC₀₋₃₆ 和达到一定 GIR-AUC₀₋₃₆ 的百分数的时间, 比如达到 50% GIR-AUC₀₋₃₆ 的时间。

[0520] 辅助参数是最大平滑的体重标准化的 GIR、GIR_{max} 和达到 GIR_{max} 的时间, GIR-T_{max}。

[0521] 甘精胰岛素作用的持续时间来源于给药和高于正常血糖 (钳夹) 水平的预定偏差之间的时间。

[0522] 由于在皮下给药之后, 甘精胰岛素作用的持续时间长, 进行葡萄糖监测 36 小时。

[0523] 药代动力学

[0524] 由于甘精胰岛素的缓释性质, 在浓度分布图中缺少明显的峰。因此, 计算达到 50% 的 INS-AUC 的时间 (T_{50% INS-AUC}₀₋₃₆) 作为用于甘精胰岛素暴露分布时间位置的量度, INS-C_{max} 和 INS-T_{max} 充当另外的量度。

[0525] 第一研究目标

[0526] 该研究的主要目标是评价三种不同甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg Lantus[®] U100 的代谢效应比例。

[0527] 第二研究目标

[0528] 该研究的第二研究目标是评价三种不同的甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg 的 Lantus® U 100 的暴露比例、比较不同的甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U kg Lantus® U 100 的作用持续时间、研究甘精胰岛素 U300 的剂量响应和剂量暴露关系、及评价甘精胰岛素 U300 在患有 1 型糖尿病的受试者中的安全性和耐受性。

[0529] 实施例 8 :研究设计, 试验设计的说明

[0530] I 期, 在接受单剂量甘精胰岛素的患有 1 型糖尿病的男性和女性受试者中进行单中心、双盲、随机、交叉 (4 个处理、4 个处理期和 4 个顺序 ; 拉丁方)、活性控制, 且处理期之间的间歇持续时间 (5-18 天, 优选 7 天), 所述单剂量甘精胰岛素为 :

[0531] • 0.4U/kg Lantus® U100 (= 参照 R)

[0532] • 0.4U/kg 甘精胰岛素 U300 (= 试验 T₁)

[0533] • 0.6U/kg 甘精胰岛素 U300 (= 试验 T₂)

[0534] • 0.9U/kg 甘精胰岛素 U300 (= 试验 T₃)

[0535] 在四个处理期 (TP1 至 TP4) 中, 采用如下四个顺序交叉给予四个处理 R 和 T₁₋₃:

[0536] • R-T₁-T₂-T₃

[0537] • T₃-R-T₁-T₂

[0538] • T₂-T₃-R-T₁

[0539] • T₁-T₂-T₃-R

[0540] 随机分配给受试者 (1:1:1:1 比例)。

[0541] 参与研究的持续时间

[0542] • 一个受试者的总研究持续时间 : 约 4-11 周 (min-max 持续时间, 取决于清除期, 不包括筛选)

[0543] • 对于一名受试者, 研究的各个部分的持续时间 :

[0544] - 筛选 : 3 至 28 天 (D-28 至 D-3)

[0545] - 处理期 1-4 : 2 天 (1 夜住宿)

[0546] - 间歇 : 5-18 天 (优选地在连续给药之间 7 天)

[0547] - 研究结束的就诊 : 在最后一次给药研究药物之后 D5 和 D14 之间 1 天

[0548] 实施例 9 : 受试者的选择

[0549] 计划受试者数量 : 至少 24 名受试者参与, 以便有 20 名可评价的受试者。

[0550] 入选标准 :

[0551] 人口统计学

[0552] I 01. 男性或女性受试者, 18 至 65 岁 (含端值), 患有 1 型糖尿病超过 1 年, 如 American Diabetes Association (American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998 ; 21:5-19) 定义的

[0553] I 02. 总胰岛素剂量 < 1.2U/kg/ 天

[0554] I 03. 如果是男性, 体重 50.0kg 至 95.0kg (含端值), 如果是女性, 体重 50.0kg 至 85.0kg (含端值), 体重指数 18.0 至 30.0kg/m² (含端值),

[0555] 健康状态

- [0556] I 04. 禁食阴性血清 C-肽 ($<0.3\text{nmol/L}$)
- [0557] I 05. 葡萄糖血红蛋白 (HbA1c) $\leq 9.0\%$
- [0558] I 06. 在研究之前,稳定的胰岛素方案至少 2 个月 (关于受试者的安全性和研究的科学完整性)
- [0559] I 07. 病史和身体检查正常 (心血管系统、胸和肺、甲状腺、腹部、神经系统、皮肤和粘膜、和肌肉-骨骼系统),除非研究者认为异常是临床无关的且不妨碍研究的进行 (关于受试者的安全性和研究的科学完整性)
- [0560] I 08. 在仰卧位休息 10 分钟之后的生命体征正常 : $95\text{mmHg} < \text{收缩压} < 140\text{mmHg}$;
 $45\text{mmHg} < \text{舒张压} < 90\text{mmHg}$; $40\text{bpm} < \text{心率} < 100\text{bpm}$
- [0561] I 09. 在 仰 卧 位 休 息 10 分 钟 之 后 , 标 准 12- 导 联 ECG 正 常 ;
 $120\text{ms} < \text{PQ} < 220\text{ms}$, $\text{QRS} < 120\text{ms}$, $\text{QTc} \leq 440\text{ms}$ (如果是男性), $\leq 450\text{ms}$ (如果是女性)
- [0562] I 10. 实验室参数在正常范围 (或研究者定义的筛查阈值) 之内,除非研究者认为异常对于糖尿病患者是临床无关的 ;然而,血清肌酸酐应当严格地低于上述实验室标准 ;
肝酶 (AST, ALT) 和胆红素 (除非受试者被证实为 Gilbert 综合征) 应当不超过 1.5ULN
- [0563] 只对于女性受试者
- [0564] I 11. 可能分娩的女性 (绝经后少于两年或非外科手术绝育超过 3 个月) 必须在筛查时具有阴性血清 $\beta\text{-HCG}$ 妊娠试验,且在 TP1 至 TP4 的第一天具有阴性尿 $\beta\text{-HCG}$ 妊娠试验,并且必须使用高度有效的节育方法,其定义为根据进行人类临床药物试验的非临床安全性研究的指导注意事项 (GPMP/IGH/286/95, 修改版) 引起失败率低 (即每年低于 1%) 的那些。在整个研究期间,可能分娩的女性必须使用两种不同的避孕方法,例如隔膜和杀精子剂包覆的避孕套。使用避孕套和杀精子乳膏不是足够可靠的。
- [0565] 对于存在绝经后少于两年的绝经后女性,和非外科手术绝育不超过 3 个月的女性,将测定激素状态 ($\text{FSH} > 30\text{IU/L}$, 雌二醇 $< 20\text{pg/mL}$)
- [0566] 排除标准 :
- [0567] 病史和临床状态
- [0568] E 01. 具有任一种下述临床相关疾病病史或存在下述疾病 :心血管病、肺病、胃肠疾病、肝病、肾病、代谢病 (除了 1 型糖尿病)、血液病、神经病、精神病、全身性疾病 (影响整个身体)、眼病、妇科病 (如果是女性) 或传染病 ;任何急性传染病或急性病的体征 ;
- [0569] E 02. 在过去 6 个月期间,超过一次严重低血糖症的发作、伴随癫痫发作、昏迷或需要其他人帮助
- [0570] E 03. 经常严重的头痛和 / 或偏头痛、复发性恶心和 / 或呕吐 (每月超过 2 次)
- [0571] E 04. 在入选之前 3 个月内,失血 ($\geq 300\text{mL}$)
- [0572] E 05. 有症状的低血压 (无论血压下降多少),或无症状的体位性低血压,定义为当从仰卧位改变为直立位时在三分钟之内 SBP 降低等于或大于 20mmHg
- [0573] E 06. 存在药物过敏或由医师诊断和临床显著的过敏性疾病或其病史 ;
- [0574] E 07. 在研究期间,可能需要用临床研究试验设计不允许的药物进行治疗
- [0575] E 08. 在过去三个月期间参与任何使用研究药物的试验
- [0576] E 09. 在研究之前 3 个月,具有临床显著的疾病的症状,根据研究者的意见,其可能干扰该研究目的

- [0577] E 10. 存在药物或酒精滥用（酒精消耗 > 40 克 / 天）
- [0578] E 11. 每天吸烟超过 5 支香烟或等量物，在研究期间不能戒除吸烟
- [0579] E 12. 过度消耗含有黄嘌呤碱的饮料（>4 杯或玻璃杯 / 天）
- [0580] E 13. 如果是女性，妊娠（定义为阳性 β -HCG 试验）、母乳喂养
- [0581] 干扰物质
- [0582] E 14. 在入选之前的 14 天之内，或者在药物的消除半衰期或药效半衰期 5 倍时间之内，服用任何药物（包括 St John's Wort），无论在研究开始之前的最后一个月最长地和正常地使用任何不同于胰岛素的药物，除了甲状腺激素、降脂药和抗高血压药，如果是女性，除了激素避孕或绝经激素替代治疗；在最后 28 天之内进行任何疫苗接种
- [0583] 一般条件
- [0584] E 15. 在研究者的判断下，因为语言问题或心理发展差而在该研究期间可能不会服从或不能配合的受试者
- [0585] E 16. 根据可适用的规则处于上述研究排除期间的受试者；
- [0586] E 17. 在紧急状况下不能接触的受试者
- [0587] E 18. 受试者是研究者或任一名助理研究者、助理研究员、药剂师、研究协调员或直接参与进行该试验设计的其它工作人员；
- [0588] 生物学状态
- [0589] E 19. 对任一种下述试验有阳性反应：乙型肝炎表面（HBs Ag）抗原、抗 - 乙型肝炎核心抗体（抗 HBc Ab）（如果化合物具有可能的免疫活性）、抗丙型肝炎病毒（抗 HCV2）抗体、抗人免疫缺陷病毒 1 和 2 抗体（抗 -HIV1 和抗 -HIV2Ab）
- [0590] E 20. 在尿药物筛查上有阳性结果（苯丙胺 / 甲基苯丙胺、巴比妥酸盐、苯二氮草、大麻素、可卡因、阿片制剂）；
- [0591] E 21. 酒精试验阳性
- [0592] 研究的特异性
- [0593] E 22. 已知对于甘精胰岛素和赋形剂有超敏反应
- [0594] E 23. 深腿静脉血栓形成或在一级亲属中频繁出现深腿静脉血栓形成的任何病史或存在该疾病（父母、同胞或孩子）
- [0595] 实施例 10：处理
- [0596] 研究产品
- [0597] • 甘精胰岛素
- [0598] 使用两种不同的甘精胰岛素制剂：
- [0599] - 包含 100U/mL 甘精胰岛素的注射用 **Lantus[®] U100** 溶液（市售产品）
- [0600] - 包含 300U/mL 甘精胰岛素的注射用甘精胰岛素 U300 溶液
- [0601] • 剂量：
- [0602] - **Lantus[®] U 100** : 0.4U/kg（= 参照 R）
- [0603] - 甘精胰岛素 U300 : 0.4、0.6 和 0.9U/kg（= 试验 T₁-T₃）
- [0604] • 容器：3ml 的玻璃药筒
- [0605] • 施用途径：皮下，脐的左边和右边水平 5cm

- [0606] • 条件 : 禁食
- [0607] • 处理持续时间 : 每个时期 1 天, 单剂量
- [0608] • 开始 : 在处理期 1 至 4 (TP1-4) 的第 1 天 (D1) 09:00
- [0609] • 提供 100% 入选受试者的另外的处理
- [0610] 表 4- 处理
- [0611]

	参照处理	试验处理
	Lantus® U100	甘精胰岛素 U300
INN	甘精胰岛素(重组人胰岛素类似物)	甘精胰岛素(重组人胰岛素类似物)
制剂	3 mL 溶液 U100 的药筒 1 mL 包含: 3.637 mg 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg g 人胰岛素[等摩尔于 100 IU 人胰岛素] 30 µg 锌 2.7 mg 间甲酚 20 mg 甘油 85% HCl 和 NaOH, pH 4.0 比重 1.004 g/mL	3 mL 溶液 U300 的药筒 1 mL 包含: 10.913 mg 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg 人胰岛素[等摩尔于 300 IU 人胰岛素] 90 µg 锌 2.7 mg 间甲酚 20 mg 甘油 85% HCl 和 NaOH, pH 4.0 比重 1.006 g/mL
剂量	0.4 U/kg	• 0.4 U/kg • 0.6 U/kg • 0.9 U/kg
制造商	sanofi-aventis Deutschland GmbH	sanofi-aventis Recherche &Montpellier, France
批号	市售制剂, 购自 CRO	tbd

- [0612] INN = 国际非专利药品名称
- [0613] 给药
- [0614] 这是全部 4 次给药研究药物的单剂量研究。将受试者随机分成不同顺序的参照组和试验处理组, 使得每名受试者接受参照处理 (R) 和每个试验处理 (T₁₋₃) 一次。
- [0615] 在脐的左或右给予注射, 两个位置使用不同的注射。5 至 18 天的清除期分开了连续给药天, 优选 7 天 (连续给药之间的 7 天)。清除期的长度单独变化, 以允许参与者和研究者按照他们的需要调节。凭经验, 5 天包括恢复的最短时期, 能够使参与者每周进行 1 次

钳夹,而 18 天代表给药天之间 3 周的休息,使受试者更自由地履行与研究无关的职责,如果不可避免的话。

[0616] 在禁食条件下给予 IP 给药;在整个钳夹期间,受试者持续禁食。

[0617] 在钳夹前 (pre-clamp) 期间,在给药之前的最后一小时,在没有任何葡萄糖输注下,血糖浓度在 5.5mmol/L (100mg/dL) $\pm 20\%$ 的范围之内。当在没有任何葡萄糖输注下血糖稳定至少 1 小时时,给药 IP。在处理期 1 至 4 的第 1 天,IP 给药不能早于早晨 09:00,且不能晚于 14:00。如果在 14:00 点之前血糖不稳定,不进行给药。终止就诊,在 1-7 天之后,该受试者安排新的给药就诊。

[0618] 对于每名受试者和给药,使用新药筒。

[0619] 由不参与该研究或在 CRO 的该研究小组的人员进行 IP 给药。该人员得到随机编码以准备根据开放的随机列表进行 IP 给药,并据此给药受试者。随后进行制备和给药,并由第二个独立的人员核对。相应的剂量配制和处理顺序的文件严格保密,而不对任何其他人员公开。

[0620] IP (甘精胰岛素) 剂量的计算

[0621] 为了计算给予每名受试者的甘精胰岛素的量,测定体重 (kg) 至一个小数位,并将计算的胰岛素量四舍五入成整数,如下对于 0.6U/kg 甘精胰岛素剂量的实例所示:

[0622] • 体重 75.3kg 的受试者接受 45U 胰岛素 ($75.3 \times 0.6 = 45.18$, 其四舍五入成 45);

[0623] • 体重 74.4kg 的受试者接受 45U 胰岛素 ($74.4 \times 0.6 = 44.64$, 其四舍五入成 45);

[0624] 对于所有处理期,使用在 TP1D1 期间记录的体重用于计算研究药物剂量。如果在 TP1 和后续 TP 之一期间,受试者的体重变化小于或等于 2kg ,则研究药物剂量不变化。如果在 TP1 和后续 TP 之一期间,受试者的体重变化超过 2kg ,则根据在相应处理期间 D1 的体重重新计算研究药物剂量。

[0625] 注射器和针

[0626] 仅仅使用接有适于准确地给药少量注射剂溶液的针的注射器 (例如 Becton Dickinson, Ref 305502, 尺寸: 1ML 27G $3/80.40 \times 10$)。注射器由研究者提供。

[0627] 其它产品

[0628] 将在钳夹过程期间使用的其它产品描述在表 5 中。

[0629] 表 5- 输液制剂

[0630]

药物代码	INN	制剂	制造商	给药剂量/途径
葡萄糖	葡萄糖	20%的输注溶液	Certified, PROFIL 选择	静脉输注

[0631]

Intramed 肝素 钠	肝素	包含 5 ml 溶液 的小瓶(5000 IU/mL)	Certified, PROFIL 选择	静脉输注
0.9 %氯化钠	氯化钠	溶液	Certified, PROFIL 选择	静脉输注
Apidra®	格鲁辛胰岛素 (Insulin glulisine)	100 U/mL 的 注射液	sanofi-aventis	静脉输注

[0632] 葡萄糖溶液、氯化钠溶液、肝素和格鲁辛胰岛素都由研究者提供。

[0633] 葡萄糖溶液 :用 Biostator™ 输注 20% 葡萄糖溶液, 以保持受试者个体血糖在确定目标水平。第二个输液泵 (Biostator™ 的一部分) 递送 0.9% 的氯化钠溶液, 以保持管线开放。在需要的 20% 的葡萄糖溶液的量超过 Biostator™ 的输注能力时, 采用第二个葡萄糖输注泵。

[0634] 肝素 :经由双腔导管输注低剂量肝素溶液 (10.000 单位的肝素 /100ml 盐水)。将肝素溶液与用于 Biostator™ 血糖测量的血液一起收集在该导管的另一个腔中, 旨在防止在系统中血液凝固。

[0635] 格鲁辛胰岛素 :将 15U Apidra® [100U/mL] 加入 49ml 的盐水溶液中, 向其中加入受试者自体血液, 以防止粘合, 产生浓度 0.3U/mL, 以单独的速率输注以获得血糖正常。

[0636] 盲法的说明

[0637] 受试者以随机、盲和交叉设计的方式接收四种不同的处理 (R、T₁、T₂ 和 T₃)。

[0638] 为了保持盲目, 第三方不盲目的人员参与 IP 配药和给药。该人员不另外参与在 CRO 的研究和 / 或作为研究小组的一部分, 不给任何人公开任何信息, 保证该研究保持盲目状态。他 / 她得到随机编码, 据此给药受试者。随后进行 IP 的配制和给药, 由也获取该随机编码但同样必须保密的第二个独立的人员核对。

[0639] 将受试者分配给处理组的方法

[0640] 只对于签写知情同意书的受试者, 根据临床研究试验设计给药 IPs。

[0641] 恰在处理期 1 的第 1 天给药研究产品之前, 分配符合所有的入选 / 排除标准的受试者 :

[0642] • 在处理期 1 的 D1 早晨, 根据入选时间顺序的递增受试者编号。9 位受试者编号由 3 部分组成 (例如 276001001、276001002、276001003 等), 其中第一个 3 位 (276) 是国家编号, 中间 3 位是位置编号, 最后 3 位是该位置受试者的递增编号。受试者编号保持不变, 使能够在整个研究期间识别受试者。

[0643] • 按计划顺序的处理编号按照随机列表, 下一个合格的受试者总是接受根据随机列表的下一个处理编号。

[0644] IP 给药是按照随机处理顺序。

[0645] 如果已经分配, 则该研究中退出的受试者将保留受试者编号和其处理编号。代替

的受试者具有不同的识别编号（即，500+ 中止该研究的受试者编号）。每名受试者接受与中止试验的受试者相同的处理顺序。

[0646] 筛选不合格的受试者分配不同的编号，例如 901、902（仅仅在签署知情同意书之后的筛选期间出现 AE 的情况下，记录在 CRF 中）。

[0647] 注意：在研究者证实受试者有资格参与该研究之后，进行受试者的随机化。基准参数是在非常靠近给药之前可获得的参数。

[0648] 包装和标记

[0649] 甘精胰岛素 U300 溶液由 sanofi-aventis 提供在 3ml 药筒的重组盒中。

[0650] 相应的 IP 编号是在 sanofi-aventis 的职责下根据药品生产质量管理规范和地方管理要求包装的，并提供给 CRO。

[0651] 标记内容符合地方管理规范和要求。

[0652] **Lantus® U100** 是市售可获得的，由 CRO 订购。

[0653] 贮存条件

[0654] 所有的 IP 都由研究者贮存在合适的锁闭的室中，并且必须是只有经过许可的个人才能获取。

[0655] IP 必须贮存在 +2°C 至 +8°C，避光保存，不能冷冻。

[0656] 在研究期间获取随机编码

[0657] 为了保持盲目，第三方未盲人员负责 IP 配药和给药。该人员不另外参与在 CRO 的研究和 / 或作为研究小组的一部分，不给任何人公开任何信息，保证该研究保持盲目状态。他 / 她得到随机编码，据此给药受试者。随后进行 IP 的配制和给药，由也获取该随机编码但同样必须保密的第二个独立的人员核对。

[0658] 在不良事件的情况下，不破解编码，除非在研究产品的知识对于治疗受试者是必不可少的情况下。对于每名受试者，包含处理名称的编码破解材料以封袋提供。在整个临床试验期间，将其原位保存在安全的地方。在临床试验完成时，主办者取回所有的编码破解材料（打开的或密封的）。

[0659] 如果盲目被破解，研究者在源数据中记录打开日期和破解编码的原因。

[0660] 研究者，临床药剂师或允许贮存和配药 IP 的其它人员负责保证在研究中使用的 IP 是如主办者说明的安全保存的，并且符合可适用的管理要求。

[0661] 所有的 IP 都是根据临床试验设计配药的，研究者的职责是保证保留发放和退回的 IP 的精确记录。

[0662] 相伴处理

[0663] 在研究期间，不允许使用相伴药物，如在排除标准 No. E14 中规定的，下述提及的药物除外，并且在处理期 1 的第 1 天受试者入选之前的给定时间范围（参见 E14）之内停止使用。

[0664] 为了防止干扰采用钳夹测量的受试者标准胰岛素处理，受试者必须禁止使用基础胰岛素且转向

[0665] •如果是正接受长效胰岛素产品，即，**Lantus®**（甘精胰岛素）、**Levemir®**（地特胰岛素（detemir））或特慢胰岛素，从 TP1 的 D1 给药之前 48 小时至 TP4 转向中效 - 或短效胰岛素产品，

[0666] • 如果是正接受中效胰岛素产品即 NPH- 胰岛素, 在 TP1 的 D1 给药之前 24 小时至 TP4 转向短效胰岛素。

[0667] 最后一次皮下注射短效胰岛素不迟于给药研究药物之前 9 小时。处于泵治疗的受试者在第 1 天的早晨, 每次 IP 给药之前至少 6 小时 (假定开始 IP 给药在 09:00, 则在约 03:00 时钟时间) 中止胰岛素输注。

[0668] 对于不会危及受试者安全的有症状不良事件 (例如头痛), 保留用于持续长时间的重度或中度不良事件的相伴药物。特别地, 如果存在肝毒性的已知风险, 或者一旦出现肝酶异常, 禁用扑热息痛 / 对乙酰氨基酚。

[0669] 然而, 如果由于任何原因, 需要特定处理, 必须将精确记录保留在合适的记录表上, 包括药物名称 (国际非专利名称)、每日剂量和如此使用的持续时间。主办者必须在 48 小时之内, 经由电子邮件或传真通知, 除了治疗头痛之外。

[0670] 潜在过敏性反应的治疗应当遵照如在其它文件 (Samspon HA, Munoz-Furlong A., Campbell RE 等人, 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) 中公开的建议。根据过敏反应的严重性, 认为可以采用苯苄胺、皮质类固醇和肾上腺素治疗。

[0671] 处理的衡算计量性和顺应性

[0672] • IP 顺应性 :

[0673] -IP 是在直接医学督导下给药的, 由负责配药和给药 IP 的人员或他的 / 她的代表完成适当的报告 ; 关于处理顺序或剂量的任何信息都是不公开的, 锁定文件, 参与该研究的其它人员不能取得

[0674] -IP 摄入是通过可测量的药物测定结果证实的

[0675] • IP 衡算计量性 :

[0676] - 负责配药和给药 IP 的人员或他的 / 她的代表计数保留在退回包装中药筒的数量, 然后填写在处理记录表中。

[0677] - 研究者将关于结束的天和时间信息记录在病例报告表 (GRF) 的合适页中。

[0678] - 然后, 负责研究的监测小组通过将其与 IP 和数据库锁定 (防止研究不是盲的) 之后的合适衡算计量性表比较来核对 CRF 数据

[0679] 使用的药筒由研究者保管, 直到在数据库锁定之后, 在研究结束时, 由主办者进行完全的文档调整。

[0680] 实施例 11 : 研究产品的评价

[0681] 该研究设计为评价三种不同的甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg 的 Lantus® U 100 的代谢效应和暴露比例、比较不同的甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg Lantus® U 100 的作用持续时间、研究甘精胰岛素 U300 的剂量响应和剂量暴露关系、及评价甘精胰岛素 U300 在患有 1 型糖尿病的受试者的正常血糖钳夹设置中的安全性和耐受性。

[0682] 药效学

[0683] 正常血糖钳夹

[0684] 通过正常血糖钳夹技术评价甘精胰岛素的药效学作用, 主要是总葡萄糖处置和胰

胰岛素作用的持续时间。

[0685] 在正常血糖钳夹期间,连续地测量动脉化的静脉血葡萄糖浓度,其反映所有组织的总葡萄糖利用的供应,和需要保持受试者血糖浓度在其目标水平(钳夹水平)的葡萄糖输注速率(GIR),且使用 Biostator™装置(连续葡萄糖监测系统,Life Sciences Instruments,Elkhart,IN,USA)记录。

[0686] 需要的葡萄糖量(GIR-AUC)是外源性胰岛素过量介导的葡萄糖摄入到组织的量度(葡萄糖处置或使葡萄糖降低的活性)。Biostator™以1mm间隔测定血糖水平,并使用预定义算法调节响应血糖的变化的葡萄糖输注速率。

[0687] 钳夹过程

[0688] 为了防止干扰采用钳夹测量的受试者标准胰岛素处理,受试者必须禁止使用基础胰岛素,且转向

[0689] •如果正接受长效胰岛素产品,即,Lantus®(甘精胰岛素)、Levemir®(地特胰岛素)或特慢胰岛素,在TP1的D1给药之前48小时至TP4,转向中效或短效胰岛素产品,

[0690] •如果正接受中效胰岛素产品即NPH-胰岛素,在TP1的D1给药之前24小时至TP4,转向短效胰岛素。

[0691] 最后一次皮下注射短效胰岛素不迟于给药IP之前9小时。处于泵治疗的受试者在第1天的早晨,每次IP给药之前至少6小时(假定开始IP给药在09:00,时钟时间3:00)中止胰岛素输注。

[0692] 在处理期1至4(TP1-TP4),受试者在禁食过夜至少10小时之后D1的早晨进入临床。

[0693] 在第1天的早晨,开始预钳夹过程,受试者连接Biostator™。利用静脉推注给药快速作用胰岛素类似物(例如格鲁辛胰岛素)和如果需要接着单独输注葡萄糖将血糖浓度调节至4.4-6.6mmol/L(80-120mg/dL),并保持在这些限度之内。

[0694] 然后,在给药研究药物之前60分钟,在给药之前最后一小时没有任何葡萄糖输注下,调节血糖至5.5mmol/L(100mg/dL)±20%(正常血糖钳夹水平)。在紧接给药研究药物之前,中止格鲁辛胰岛素输注。

[0695] 当在没有任何葡萄糖输注下,血糖稳定在5.5mmol/L(100mg/dl)±20%之内至少1小时时,给药IP(=TP1至TP4中D1的T0,约09:00)。如通过随机分配,受试者接受参照或试验药物(R,T₁₋₃,参见表4)。在脐的左或右给予注射剂。

[0696] 在处理期1至4的第1天,IP给药不能早于早晨09:00时钟时间,且不能晚于14:00。如果在14:00之前,在预钳夹期间,血糖不稳定,不进行给药。终止就诊,在1-7天之后,该受试者安排新的给药就诊。

[0697] 在禁食条件下给予IP给药;在整个钳夹期间,受试者持续禁食。

[0698] 利用静脉输注葡萄糖溶液直到钳夹结束,连续地保持正常血糖钳夹血糖水平。

[0699] 在进餐之间,补充任何基础胰岛素的目标是加入或者甚至代替内源性胰岛素分泌。在没有内源性胰岛素分泌的受试者中,如果邀请参与该研究,外源性胰岛素应当提供处置肝脏葡萄糖产生所需要恰好量的胰岛素。如果完全匹配,不需要额外的葡萄糖来补偿过量的胰岛素。得到的葡萄糖输注速率接近零。一旦胰岛素作用中止,血糖浓度升高。通过Biostator™读取达到开始升高的时间和达到血糖浓度超过预定阈值的时间。

[0700] Lantus® U100 和甘精胰岛素 U300 的选择剂量高于平均基础需要,其导致产生一些葡萄糖需求,该需求在高达 36 个小时的相当大的 GIR 中反映。

[0701] 指示钳夹的进行,即保持血糖在钳夹基准水平的精确性的相应参数是在钳夹期间的血糖可变性。血糖可变性的量度是每个独立钳夹的变异系数 (CV%)。

[0702] 低的血糖变异系数对于适当地评价钳夹设置中胰岛素作用是必要的。

[0703] 钳夹期不能超过注射研究药物后 36 个小时,这是预定的钳夹终点。

[0704] 在整个葡萄糖钳夹 (预钳夹和钳夹) 期间,受试者持续禁食,同时可以随意地喝水。

[0705] 一旦在停止葡萄糖输注之后,在钳夹终点之前,血糖超过 11.1mmol/L (200mg/dL) 30 分钟,并且研究者证实排除了任何导致假性血糖水平高于 11.1mmol/L (200mg/dL) 的可能错误,则给予在钳夹的预 IP 给药时间使用的格鲁辛胰岛素,以延长观察期 36 个小时。在那种情况下,主办者必须通知。

[0706] 当血糖充分地在同等血糖 (isoglycemic) 范围之内,受试者解除钳夹设置。

[0707] 在 TP1 至 TP4 出院当天,即第 2 天,参与者重新服用他们的预研究药物。

[0708] IP 的作用持续约 24-36 小时,其是参与者被限制在该研究机构 2 天的原因。

[0709] 5 至 18 天的清除期分开了连续夹钳期间的天数,优选 7 天 (连续给药之间的 7 天)。清除期的长度单独变化,以允许参与者和研究者按照他们的需要调节。凭经验,5 天包括恢复的最短时期,能够使参与者每周进行 1 次钳夹,而 18 天代表给药天之间 3 周的休息,使受试者更自由地履行与研究无关的职责,如果不可避免的话。

[0710] 筛选和 TP1 的 D1 分开不超过 28 天,而 EOS 出现在最后给药之后分别不早于 D5 或不迟于 D14。

[0711] 药效学采样时间

[0712] 以 2mL/h 的速率,连续地抽取动脉化的静脉血,用于测定预钳夹 (给药 IP 之前) 和钳夹期 (给药 IP 之后至多 36 小时) 的期间每分钟动脉血葡萄糖浓度。

[0713] 在连接到 Biostator™ 之后直到给予药物 36 小时,以至少 30 分钟间隔收集动脉化的静脉血样 (0.2mL),用于 Biostator™ 同步校准,其是一种技术要求。

[0714] 药效学样品数量

[0715] 在钳夹过程期间,连续地测量血糖。另外,在给药 IP 之后,收集处理期间每名受试者至少 74 份样品用于 Biostator™ 的校准。总计收集 74*4*24 个样品或 7104 个样品 (参见下表)。

[0716] 表 6- 钳夹期间每名受试者的血样数量和等分试样

[0717]

时期	葡萄糖 ^a	葡萄糖 ^b
TP1	连续地	74
TP2	连续地	74

[0718]

TP3	连续地	74
TP4	连续地	74
每名受试者的样品总数	连续地	296

[0719] ^a以 2mL/h 进行连续葡萄糖监测用于 PD

[0720] ^b校准

[0721] 药效学处理过程

[0722] 表 7- 样品处理过程

[0723]

分析物	血样体积	处理过程
用于 PD 的葡萄糖	2mL/h	无
用于 PD 的葡萄糖	2mL/h	无
用于校准的葡萄糖	200μL	将血液装入毛细管中，然后装入样品杯中，立即进行分析

[0724] 药效学参数

[0725] 计算在 36 小时之内体重标准化的 GIR 下面积 ($GIR-AUC_{0-36}$) 和达到在 36 小时内总 $GIR-AUC$ 50% 的时间 ($T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$)。

[0726] 将血糖控制的持续时间作为来自给药的血糖正常至偏离上述钳夹葡萄糖水平 (100mg/dL) 的时间。在预定界限内控制血糖的时间来自给药至指定阈值, 例如在 110、130 和 150mg/dL 的血糖水平。

[0727] 另外, 评价最大平滑体重校正的 $GIR(GIR_{max})$ 和达到 GIR_{max} 的时间 $GIR-T_{max}$ 。

[0728] 当合适时, 导出其它辅助参数。

[0729] 安全性

[0730] 基准人口统计学特征

[0731] 基准人口统计学特征由以下组成：

[0732] • 年龄 (岁)

[0733] • 体重 (kg)

[0734] • 身高 (cm)

[0735] • 体重指数 (BMI) (kg/m^2)

[0736] 在基准时和在研究期间的安全性评价

[0737] • 在筛选时的身体检查：心血管系统、胸和肺、甲状腺、腹部、神经系统、皮肤和粘膜, 及肌骨骼系统, 和相关的病史和外科手术史、糖尿病史 (诊断为糖尿病、开始胰岛素治疗、后期并发症); 只记录与该研究有关的发现

[0738] • 过去和现在吸烟状态

[0739] • 在给药前和研究期间的身体检查：心血管系统、腹部和肺; 只记录与该研究有关的发现

- [0740] • 体温（耳的）
- [0741] • 生命体征：在仰卧休息位 10 分钟之后测量的心率、呼吸率与收缩压和舒张压，在直立位 3 分钟之后的心率与收缩压和舒张压（除了当连接到 Biostator™ 时的不定期测量）
- [0742] 实验室试验（禁食条件下的血样）：
- [0743] • 血液学：红细胞计数（RBC）、血细胞比容（Hct）、血红蛋白（Hb）、具有不同（嗜中性粒细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、单核细胞和淋巴细胞）的白细胞计数（WBC）、血小板、INR 和 aPTT
- [0744] • 生物化学：
- [0745] - 电解质：钠、钾、碳酸氢盐、氯化物、钙
- [0746] - 肝功能：AST、ALT、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶（ γ GT）、总胆红素和结合胆红素
- [0747] - 肾脏功能：肌酸酐、BUN
- [0748] - 代谢：葡萄糖、白蛋白、总蛋白、总胆固醇、甘油三酯、HbA1c（在筛选时、D1TP1 和 EOS）、LDH、淀粉酶、脂肪酶、C-肽（只在筛选时）
- [0749] - 潜在性肌肉毒性：肌酸酐磷酸激酶（CPK）
- [0750] - 血清学：乙型肝炎抗原（HBs Ag）、抗乙型肝炎核心抗体（抗 HBc Ab）、抗丙型肝炎抗体（抗 HCV2）、抗-HIV1 和抗-HIV2 抗体
- [0751] • 档案式血样：将 5ml 的血样收集到干燥、红色有盖管中，在 4℃ 下，以约 1500g 离心 10 分钟；然后，将血清转运到三个贮存管中，立即盖上盖，并以直立位冷冻在 -20℃。如果存在任何意想不到的安全性问题，使用该样品以确保可获得给药前的基准值，用于之前没有评价的参数（例如血清学）。如果没有使用该样品，在主办者批准之后，研究者将其销毁。
- [0752] • 尿分析：蛋白质、葡萄糖、血液、酮体、pH
- [0753] - 定性：使用试剂条，在新排泄的标本上进行测验片的定性检测；
- [0754] - 定量：在对于任一项上述参数，由尿测验片进行的尿样试验阳性的情况下，需要定量测量葡萄糖、蛋白质、红细胞和白细胞计数（例如，通过定量测量证实任一个阳性测验片参数）。
- [0755] • 尿药物筛查：苯丙胺 / 甲基苯丙胺、巴比妥酸盐、苯二氮~~革~~、大麻素、可卡因、阿片制剂
- [0756] • 酒精呼气试验
- [0757] • 妊娠 / 激素试验（如果是女性）：
- [0758] - 在筛选时血液中的 β -HCG
- [0759] - 在 TP1 至 TP4 第 1 天的尿 β -HCG
- [0760] -FSH/ 雌二醇，如果绝经后小于 2 年，只在筛选时
- [0761] • 不良事件：受试者主动报告的或研究者观察到的
- [0762] • ECG 遥测（单导联）
- [0763] • 12-导联 ECG（自动）
- [0764] • 抗胰岛素抗体
- [0765] 在禁食条件下，采集用于实验室试验的血样

[0766] ECG 方法

[0767] ECG 遥测

[0768] • 由医务人员连续地监测 ECG 遥测。将所有心律不齐事件都印记并包括在受试者的 GRF 中。该文件允许事件的诊断、出现时间和持续时间,并由研究者或代表签字。保留 ECG 遥测记录用于考虑研究产品暴露的可能再分析。

[0769] 十二导联 ECG

[0770] • 在仰卧位至少 10 分钟之后,使用心电图装置 (MAC 5500™) 记录十二导联 ECG。在整个研究中,将电极置于同一位置用于每个 ECG 记录 (用擦不掉的笔标记导联的附着位点)。

[0771] • 在 PK 采样 (如果有的话) 之前,一直记录 ECG。在 ECG 之后,尽可能快 (在 15 分钟之内) 地抽取 PK 样品。

[0772] • 每个 ECG 同时由 12 导联的 10 秒记录组成,导致:

[0773] - 单个 12 导联 ECG (25mm/s, 10mm/mV), 打印输出 HR、PR、QRS、QT、QTc 自动校正评价,包括日期、时间、起始和受试者数量、研究者的签字和每个导联至少 3 个复合波 (complexes)。研究者的医学意见和自动值记录在 CRF 中。该打印输出保留在位点水平。

[0774] - 能够最终由 ECG 中心实验室进一步阅读的数字存储器:每个数字文件通过理论时间 (天和时 DxxTxxHxx)、实际日期和实际时间 (记录器时间)、主办者研究编码、受试者编号 (即 3 位数) 及地点和国家编号 (如果有关的话) 鉴别。

[0775] • 数字记录、数据存储和数据传输 (每当需要时) 都符合所有可适用的管理要求 (即, FDA 21CFR, 部分 11)。

[0776] 当在与研究产品给药和 / 或进餐的同时制订生命体征、ECG 和血样时间表时,其应当在给药研究产品和 / 或进餐之前进行。每当测量用于 PK、PD 或符合安全性的生命体征、ECG 和血样时,注意下述顺序:ECG、生命体征、PD、PK 和安全性样品;为了重视 PK 样品的精确计时 (指 PK 样品的时间窗允许的流程图),在预定时间之前进行其它测量。评价一览表适于该研究设计。

[0777] 注射部位的局部耐受性

[0778] 主要根据综合刺激评级 (Global Irritation Score) 对注射部位的发现 (比如红斑、水肿、丘疹、硬化、小疱、大水疱) 进行评级。将根据评定标度得分 ≥ 3 的局部注射部位反应另外记录为不良事件。

[0779] 要求受试者报告注射部位的感觉。

[0780] 药代动力学

[0781] 为了评价甘精胰岛素药代动力学,导出直到 36 个小时的胰岛素浓度曲线 (INS-AUC) 下面积 $INS-AUC_{0-36}$ 和达到 50% 的 $INS-AUC_{0-36}$ 的时间。另外,获得最大胰岛素浓度 $INS-C_{max}$ 和达到 C_{max} 的时间 ($INS-T_{max}$)。

[0782] 采样时间

[0783] 在注射研究药物之后的时间点 0H、1H、2H、4H、6H、8H、12H、16H、20H、24H、28H、32H 和 36H,采集血液用于测定甘精胰岛素浓度。

[0784] 药代动力学样品数量

[0785] 表 8- 每名受试者的血样数量

[0786]

时期	胰岛素(甘精胰岛素)
处理期 1	13
处理期 2	13
处理期 3	13
处理期 4	13
每名受试者的样品总数	52

[0787]

样品总数^a 52*24= 1248

^a假定 24 名受试者完成该研究

[0788] 药代动力学处理过程

[0789] 给药 IP 和采样的准确时间必须记录在 CRF 中。

[0790] 药代动力学参数

[0791] 对于单一给药之后的甘精胰岛素浓度,使用无房室方法,计算下述药代动力学参数。参数包括,但不限于下述的:

[0792] 表 9—药代动力学参数和定义列表

[0793]

参数	药物/分析物	定义/计算
$C_{\max}$	胰岛素	观察的最大浓度
$T_{\max}$	胰岛素	达到 $C_{\max}$ 的第一时间
AUC_{0-36}	胰岛素	使用梯形法从时间零至给药后 36 小时计算的浓度对比时间曲线下面积
$T_{50\%-AUC}$	胰岛素	达到 50%的 AUC_{0-36} 的时间

[0794] 采血量

[0795] 表 10—采血量

[0796]

类型	每样品体积	样品数	总量
血清学	2 mL	1	2 mL
血液学	2.7 mL	5	13.5 mL
凝结	2 mL	3	6 mL
生物化学	5 mL	3	15 mL
档案式样品	5 mL	1	5 mL
胰岛素	3 mL	13*4	156 mL
葡萄糖校准	0.2 mL	74*4	59.2 mL
连续的葡萄糖	2 mL/h	40*4	320 mL
β-HCG (如果是女性) ^a	0 mL	1	0 mL
[0797]			
FSH/雌二醇(如果是女性) ^{a,b}	0 mL	1	0 mL
抗胰岛素抗体	3 mL	2	6 mL
总量			582.7mL

[0798] ^a血清学中包括的

[0799] ^b如果绝经后小于 2 年

[0800] 保护试验盲目的措施

[0801] 为了保持盲目,第三方不盲目的人员参与 IP 配药和给药。该人员不另外参与该研究和 / 或不是在 CRO 的该研究小组的人员或主办者。他 / 她得到 sanofi aventis 提供的随机编码,且不会向任何其他人员公开该随机编码或任何其它信息。为了安全性原因,处理随机编码对于任何 Suspected Unexpected Adverse Drug Reaction (SUSAR) 的卫生主管部门是非盲目的,其原因可能是与根据研究者和 / 或主办者的判断使用 IP 有关。

[0802] 受试者的安全性

[0803] 研究者是在安全问题的情况下,负责采取所有临床相关决策的主要人员。

[0804] 如果判断必须的话,应当以及时的方式正视专业医师的意见(例如,急性肾衰竭、惊厥、皮疹、血管性水肿、心脏停搏、心电图变化等)。

[0805] 实施例 12 :研究方法

[0806] 就诊一览表

[0807] 筛选过程

[0808] 在直到入选前 3 天的 28 天之内,进行筛选过程,以确定受试者有资格参与。受试者接受来自研究者提供的关于研究目的和研究方法的信息。在涉及该研究的任何行为之前,受试者签署知情同意书。此后,开始记录不良事件。

[0809] 在筛选之前,受试者禁食(除了水)10 小时(如有必要,排除用于对抗低血糖症的

少量碳水化合物类)。

[0810] 筛选就诊包括下述研究：

[0811] 1 人口统计学（年龄、性别、种族、过去和现在的吸烟状态、身高、体重、BMI）

[0812] 2 身体检查（心血管系统、胸和肺、甲状腺、腹部、神经系统、皮肤和粘膜，及肌骨骼系统）和相关的病史和外科手术史、糖尿病史（诊断为糖尿病、开始胰岛素治疗、后期并发症）；只记录与该研究有关的发现

[0813] 3 相关的之前的处理和所有的相伴处理、在研究进入之前的最后 2 个月的平均胰岛素方案

[0814] 4 ECG（标准 12 导联）、生命体征测量（在仰卧休息位 10 分钟之后、和在直立位 3 分钟之后的脉搏率、收缩压和舒张压）、和中心体温（耳的）

[0815] 5 实验室试验：血液学、HbA1c、C-肽、临床化学、血清学、尿分析、尿药筛查、酒精呼气试验、 β -HCG 和 FSH/雌二醇血试验（仅仅女性，如果可适用的话）

[0816] 如果最后试验的结果是结论性的，允许在一周之内再次试验。

[0817] 满足所有的入选标准，并且不符合任一个排除标准的受试者有资格参与该入选就诊。

[0818] 在筛选失败的情况下，将筛选检查的基本结果记录在源文件中。

[0819] 入选过程（处理期 1 的第 1 天）

[0820] 在 TP1 的 D1 早晨的约 07:00，具有资格参与该研究的受试者以禁食状态进入临床。

[0821] 在给药第一天（D1，TP1）进行入选检查，其包括下述研究：

[0822] 身体检查与更新病史（AE）、之前 / 相伴药物和耳的体温

[0823] 体重，BMI（筛选时测量的身高）

[0824] ECG（标准 12 导联）、生命体征测量（在仰卧休息位 10 分钟之后、和在直立位 3 分钟之后的心率、呼吸率、收缩压和舒张压）

[0825] 实验室试验：血液学、临床化学、尿分析、尿药筛查、酒精呼气试验、 β -HCG 尿检验（仅仅女性，如果可适用的话）

[0826] 每名受试者按照他 / 她入选该研究的时间先后顺序接受递增的标识编号。

[0827] 在研究者证实受试者合格之后，在 D1/TP1 进行随机编号，如果同时随机编号超过一名受试者，根据在第 1 天 / TP1 早晨入选的时间先后顺序连续地随机编号受试者，即具有最低受试者编号的受试者接受下一个可获得的随机编号。

[0828] D1/TP1 的实验室试验的结果是基准值，被认为是验证性的，除了 β -HCG 尿检验（基于在筛选就诊期间收集的样品），其必须是阴性的。

[0829] 如果受试者最后参加，采集血样用于存档，并用于测定抗胰岛素抗体（仅仅在 D1/TP1）。

[0830] 就诊类型的说明

[0831] 处理期 1-4（D1 至 D2）

[0832] 为了防止干扰采用钳夹量度的受试者标准胰岛素处理，受试者禁止使用基础胰岛素，且转向

[0833] • 如果正接受长效胰岛素产品，即，Lantus[®]（甘精胰岛素）、Levemir[®]（地特胰岛素）或特慢胰岛素，在 TP1 的 D1 给药之前 48 小时至 TP4，转向中效 - 或短效胰岛素产品，

[0834] • 如果正接受中效胰岛素产品即 NPH- 胰岛素, 在 TP1 的 D1 给药之前 24 小时至 TP4, 转向短效胰岛素。

[0835] 最后一次皮下注射短效胰岛素不迟于给药 IP 之前 9 小时。处于泵治疗的受试者在第 1 天的早晨, 每次 IP 给药之前至少 6 小时 (假定开始 IP 给药在 09:00, 则在约 03:00) 中止胰岛素输注。

[0836] 在到达临床时, 受试者被要求确保他们的身体状况必须不会因为上述就诊而发生临床相关变化, 该就诊中他们服从如在试验设计中规定的一般限制和饮食限制, 并且他们改变其胰岛素治疗, 如果需要的话。违反研究标准会将该受试者排除进一步参与研究。根据违反的种类, 受试者可以从特定研究天排除, 允许重新设定研究天一次, 或者整个研究。

[0837] 将自从最后一次就诊的受试者健康状况的和相伴药物的任何变化都记录在受试者的病历 (源) 和 CRF 中。

[0838] 在给药研究药物之后不久的早晨 (每个 TP 的 D1), 记录体重、生命体征、12 导联 ECG、ECG 监测和中心体温, 进行尿分析及尿药和酒精筛查。

[0839] 根据受试者的体重计算注射需要的甘精胰岛素的量。

[0840] 在处理期 3 的第 1 天, 分析血液学检测贫血的出现。如果是阳性的, 将处理期 3 和 4 之间的间歇间隔延长至最大允许的 18 天, 或将 TP4 的开始延期, 直到血液学参数正常。在处理期 4 的第 1 天进行另外的血液学评价。

[0841] 受试者保持禁食 (除了水), 直到正常血糖钳夹结束。

[0842] 然后, 受试者准备开始预钳夹过程: 将三个静脉管连接到自动葡萄糖读数装置 (Biostator™), 并保持半斜卧位整个采样期时间。在约 07:30, 给左臂的手背静脉或侧腕静脉插管, 并将其连接到 Biostator™, 以便连续抽取动脉化的静脉血, 用于测定血糖浓度。将左手放入加热箱 (“Hot-Box”), 其提供约 55°C 的空气温度, 允许静脉血动脉化。将第二个静脉管放入左臂的肘前静脉, 并用于收集样品用于胰岛素和参照血糖的测定。在对侧前臂给第三个静脉插管, 用 Biostator™ 中的泵输注 0.9% 的盐水和 20% 的葡萄糖溶液, 或者用外部泵输注格鲁辛胰岛素。

[0843] 从插入血管导管直到在 D1 的约 09:00 给药研究药物之前 60 分钟, 血糖水平保持在 4.4 至 6.6 mmol/L (80–120 mg/dL, 预钳夹)。根据血糖水平, 给予另外的静脉内推注格鲁辛胰岛素, 以保持血糖在目标范围之内。在给药研究药物之前 1 小时内, 不给予静脉内推注, 直到钳夹结束。以至少 30 分钟间隔采集另外的血样用于测定血糖, 以核对基于葡萄糖氧化酶方法的实验室参照。如有必要, 根据实验室参照方法的结果再校准 Biostator™。分别地调节胰岛素输注速率。在钳夹运行期间, 使胰岛素和葡萄糖输注速率最小, 同时保持血糖在目标水平。利用高精度输液泵 (Terumo Spritzenpumpe TE 311™) 注格鲁辛胰岛素溶液, 通过高精度输液泵 (Terumo Infusionspumpe TE 171™) 施加 20% 的葡萄糖溶液。

[0844] 在给药研究药物之前 60 分钟调节钳夹水平, 以保持血糖在约 5.5 mmol/L (100 mg/dL), 直到钳夹期结束。在运行阶段 (预钳夹) 期间没有满足目标葡萄糖水平的情况下, 延长预钳夹, 并延期给药 IP 直到 14:00。如果在直到 14:00 之内, 不能建立目标葡萄糖水平, 终止就诊, 在 1–7 天之后, 该受试者安排新的给药就诊。

[0845] 在紧接给药研究药物之前, 停止格鲁辛胰岛素输注。此后立即采集用于 PK 的第一胰岛素样品。在约 09:00, 给药如下任一研究药物 (表 4):

- [0846] • 参照处理 (R, 0.4U/kg Lantus® U100)
- [0847] • 或在一脐周位置, 给药试验处理 (T₁₋₃)
- [0848] 其是根据随机计划, 使用标准化的皮褶技术。
- [0849] 在钳夹期间, 在注射 IP 之后 2 小时和 12 小时和在钳夹终点时, 采取 12 导联 ECG。
- [0850] 在整个研究期间, 优选地由同一人给药研究药物。注射结束定义时间零 (T0), 其限定随后钳夹期和 PK 采样的起始时间。
- [0851] 每个钳夹观察期持续 36 小时, 因此, 在 D2 的约 21:00, 预定的钳夹结束时间结束。此后, 当血糖良好地在同等血糖范围内时, 受试者解除正常血糖钳夹设置, 接受进餐和其正常胰岛素治疗。
- [0852] 一旦在停止葡萄糖输注之后, 在钳夹期间, 血糖超过 11.1mmol/L (200mg/dL) 30 分钟, 并且研究者证实排除了任何导致假性血糖水平高于 11.1mmol/L (200mg/dL) 的可能错误, 则给予在钳夹的预 IP 给药时间使用的长效胰岛素类似物 (例如格鲁辛胰岛素), 延长夹钳期 36 个小时, 用于药代动力学采血。在那种情况下, 主办者必须得到通知。此后, 当血糖良好地在同等血糖范围内时, 受试者解除正常血糖钳夹设置, 接受进餐和其正常胰岛素治疗。
- [0853] 在注射研究药物之后 15 分钟以及 1 个小时, 评价注射部位反应, 如果根据评定量表观察到得分 ≥ 3 , 则记录为 AE。
- [0854] 在出院之前, 提供随意地膳食, 并重新开始正常胰岛素治疗。重复测定生命体征 (在仰卧休息位 10 分钟之后和在直立位 3 分钟之后测量的心率; 收缩压和舒张压), 并测量血糖 (血糖读数必须高于 80mg/dL)。在研究者确保其状态良好之后的 TP1 的 D2 至 TP4, 受试者出院。
- [0855] 研究结束的就诊
- [0856] 在 TP4 中最后一次给药之后, 在 D5 至 D14 之间, 受试者返回进行研究结束 (EOS) 的就诊。受试者禁食 (除了水) 10 小时。EOS 包括下述研究:
- [0857] 身体检查 (重量, 体温) 与更新病史
- [0858] ECG、生命体征测量
- [0859] 实验室试验: 血液学、HbA1c、生物化学、尿分析, 如果是女性, β -HCG 血试验
- [0860] 自从 TP4 出现的任何 AE 或服用的相伴药物
- [0861] 用于抗胰岛素抗体测定的血样
- [0862] 研究者基于所有可获得的临床结果, 确保受试者可以安全地离开该研究。
- [0863] 研究限制
- [0864] 在第 -2 至 -1 天 (Days-2to-1), 受试者停止其正常胰岛素治疗, 取决于使用的胰岛素类型 (长效, NPH, 中效)。此后, 单独通过多次皮下注射正常短效胰岛素控制血糖水平。
- [0865] 在 TP1 的第 2 天至 TP4 出院之后, 重新开始正常胰岛素治疗。
- [0866] 在整个研究中和在研究之前两周, 受试者没有服用任何干扰受试者的代谢控制或胰岛素敏感度的相伴药物。
- [0867] 在给药每种研究药物之前 24 小时直至钳夹结束, 不允许消耗酒精饮料、葡萄柚汁和包含黄嘌呤衍生物的刺激性饮料 (茶叶、咖啡、可口可乐样饮料、巧克力)。
- [0868] 在钳夹期间, 如果当连接到 Biostator™ 时不能通过静脉内葡萄糖输注充分地抵

消低血糖症,给予橙汁或类似的碳水化合物类作为矫正措施。

[0869] 在给药每种研究药物之前 2 天内,不允许任何费力的身体活动。

[0870] 每天吸烟 5 支或 5 支以下香烟的受试者包括在该研究中,受试者可以在研究期间吸烟,除了在 TP1 的 D1 和 D2 至 TP4。

[0871] 在筛选当天,受试者在过夜禁食至少 10 小时(除了作为对抗低血糖症的少量碳水化合物,如有必要)到达研究单位(unit)。

[0872] 在 TP1 的第 1 天早晨至 TP4,受试者在过夜禁食至少 10 小时之后进入临床,并且保持禁食直到在第 2 天钳夹期结束。在钳夹结束之后,随意提供饮食。

[0873] 每 36 小时期间,流体供应为至少 2500mL。

[0874] 源数据的定义

[0875] 报道在 CRF 中的下列所有评价都受到合适表征鉴定的源文件的支持,所述文件涉及:

- [0876] • 受试者的鉴别
- [0877] • 病史(在过敏反应的情况下)
- [0878] • 临床检查、生命体征、体重和身高、体温;
- [0879] • 实验室评价, ECG
- [0880] • 药代动力学时间点;
- [0881] • 就诊和评价的日期与时间;
- [0882] • 不良事件
- [0883] • IP 给药
- [0884] • 之前/相伴药物
- [0885] • 钳夹过程的开始/结束,钳夹数据

[0886] 实施例 13:统计学需要考虑的事项

[0887] 样本量的确定

[0888] 该研究的主要目标是评价给予一种剂量的 U100(R) 和三种不同剂量的 U300(T1 至 T3) 的甘精胰岛素相对代谢效应。基于研究 PKD10086 的数据,可以预期在自然 log- 转化标度上 $GIR-AUC_{\text{钳夹结束}}$ 的 $SD_{\text{内}}$ 的值为约 0.375。为了样品量计算的目的,使用在 0.325 至 0.425 的受试者内的 $SD_{\text{内}}$ 。

[0889] 表 11 显示对于校正几何平均数的成对治疗比例的最大不精密度(imprecision)(按照 90%置信区间),所述校正几何平均数是用 90%确信度(assurance)得到的,受试者总数 N 为 16 至 24,假定 $\log-GIR-AUC_{0-36}$ 的真实受试者内 SD 值为 0.325 至 0.425。

[0890] 表 11 任何成对比例的最大不精密度

[0891]

置信水平: 90%		观察到的等于如下比例的最大宽度 90% CI			
确信度: 90%					
在 log 标度 上的受试 者内 SD	受试 者的 总数	最大不精 密度(%)	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)
[0892]					
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)

[0893] 对于 20 名受试者, 如果 $GIR-AUC_{0-36}$ 的真实受试者内 SD 多达 0.375, 则用最大不精密度 19.9% (即, 90% CI 为观察到比例的 0.80 和 $1/0.80 = 1.25$ 倍) 与 90% 确信度评估处理比例。

[0894] 为了得到 20 名完成受试者, 将包括 24 名受试者。

[0895] 受试者的描述

[0896] 受试者安置

[0897] 产生受试者衡算量性的详细信息, 其包括如下受试者计数: 包括的、随机的、暴露的 (即接受任何数量的研究药物)、完成的 (完成全部研究处理期的受试者)、中止的 (伴随中止的主要原因)。

[0898] 将在最后就诊的受试者安置列在表中,包括顺序组、在研究最后时的安置状态以及最后给药研究药物的日期、最后就诊日期、中止原因。将在给药第一种研究药物开始时或之后发生的该研究的所有退出者全部记录在临床研究报告(CSR)中。

[0899] 试验设计偏差

[0900] 在研究数据锁定之前,相对于人群定义所限定的标准及其它研究标准检验临床试验设计偏差,所述其它研究标准包括:

[0901] • 入选标准和排除标准;

[0902] • 处理顺应性;

[0903] • 临床试验设计对于禁止治疗的顺应性;

[0904] • 临床试验设计对于就诊和完全处理持续时间之间间隔的顺应性;和

[0905] • 是否进行计划活性和安全性评价,等。

[0906] 涵盖的偏差包括,但不局限于:

[0907] • 在随机之后没有任何评价(任何变量的)的受试者;

[0908] • 未暴露的受试者;

[0909] • 没有任何基本变量评价(如果相关的话)的受试者;

[0910] • 即使不满足入选标准但参与研究的受试者;

[0911] • 在研究期间发展为退出标准而没有退出的受试者;

[0912] • 接受错误处理或不正确给药的受试者;

[0913] • 接受禁止相伴药物的受试者。

[0914] 列出并概述主要偏差。

[0915] 分析人群

[0916] 将来自任何分析人群的所有排除因素(药效学、药代动力学和/或安全性)完全地记录在CSR中。

[0917] 按照处理顺序和排除原因列出从任何分析人群中排除的受试者。将任何相关信息完全记录在CSR中。将分析人群的受试者频率、全部处理和每个处理都制成列表。

[0918] 在受试者接受与根据随机一览表分配不同的处理的情况下,根据接受的处理,而不是根据随机处理进行分析。

[0919] 药效学人群

[0920] 没有与给药研究药物相关的任何主要偏差、且其PD参数可获得的所有受试者都包括在药效学人群中。对于在一个而不是两个治处理期间具有不足PD特征的受试者,将足够的特征参数包括在该分析中。

[0921] 对于在给药IP之后36个小时观察期之内接受(因为安全性原因)格鲁辛胰岛素的受试者,仅仅考虑截止给药格鲁辛胰岛素时为止的药效学数据。

[0922] 从药效学分析中排除

[0923] 列出所有从药效学分析中的所有排除形式及理由。在数据库锁定和破盲之前,基于对数据的评价,确定并记录排除。

[0924] 安全性人群

[0925] 所有暴露于任何比较研究处理的受试者,无论给予处理的量多少,都包括在安全性人群中。

[0926] 药代动力学人群

[0927] 没有与给药研究药物相关的任何主要偏差、且其胰岛素 PK 参数可获得的所有受试者,都包括在药代动力学人群中。对于一个而不是所有处理期间具有不足胰岛素 PK 特征的受试者,将足够的特征参数包括在该分析中。

[0928] 甘精胰岛素的生物分析测定受到其它胰岛素如格鲁辛胰岛素的干扰。因此,从评价中排除在给药 IP 之后 36 个小时钳夹观察期之内接受(因为安全性原因)格鲁辛胰岛素的受试者的甘精胰岛素药代动力学数据。

[0929] 人口统计学和基准特征

[0930] 受试者的人口统计学特征、病史和诊断

[0931] 收集下述数据:性别、年龄、身高、体重和种族。由给药前的体重和身高数据计算每名受试者的基准体重指数(BMI):

[0932] $BMI = \text{体重 [kg]} / (\text{身高 [m]})^2$

[0933] 分别列出并归纳用于安全性人群的涉及人口统计学和背景特征的所有变量。

[0934] 分别列出并描述来自涉及病史和诊断的入选标准的偏差。

[0935] 基准安全性参数

[0936] 对于安全性变量,取在期间内或研究中给药研究药物之前的最新排定值作为基准值,无论是否适用于变量。如果在给药之前复查基准给药前值,则该复查值被认为是基准,并用于统计中。

[0937] 研究处理暴露的程度和顺应性

[0938] 如果合适,分别列出并归纳研究药物剂量给药的详细信息和补充信息。

[0939] 按照处理归纳个体的甘精胰岛素总剂量。

[0940] 之前的/相伴药物/治疗剂

[0941] 根据世界卫生组织-药物参考表(WHO-DRE,在数据库锁定时使用的最新版本)编号之前和相伴药物/治疗剂(如果有的话),并分别列出。

[0942] 分别列出相伴胰岛素药物(皮下)。

[0943] 列出在钳夹过程期间任何时间给予的胰岛素输注或推注,并以个体为基础绘制随着时间的推移的图。以个体为基础,列出在钳夹过程期间给药之后给予的胰岛素输注或推注。

[0944] 药效学变量的分析

[0945] 所有的药效学分析涵盖药效学人群的数据。对于多种分析,不进行 α -水平的调节。

[0946] 对于甘精胰岛素的药效学,连续地记录在钳夹过程期间的血糖浓度和葡萄糖输注速率(GIR)。

[0947] 统计分析比较试验处理(T_1 至 T_3)与参照处理(R)

[0948] 药效学变量的描述

[0949] 为了获得受试者体重调节的胰岛素给药的受试者之间的可比较性,所有 GIR 的值都除以受试者的体重(kg),用于分析。因此,即使没有另外指出,在下述中的 GIR 总是指体重标准化的葡萄糖输注速率。

[0950] 第一 PD 变量

[0951] 下述 PD 变量被认为是一级的。

[0952] • 体重标准化的葡萄糖输注速率时间曲线下面积 $[GIR-AUC_{0-36} (mg/kg)]$

[0953] $GIR-AUC_{0-36}$ 是根据用于具有分钟时间量程的分级常值函数的矩形规则计算的。

[0954] 第二 PD 变量

[0955] 导出下述 PD 变量,其被认为是二级的:

[0956] • 达到 $GIR-AUC_{0-36}$ 的 50% 的时间 (h) $[T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36} (h)]$

[0957] • 最大平滑的体重标准化的葡萄糖输注速率 $[GIR_{max} (mg*min/kg)]$

[0958] • 在给药后达到 GIR_{max} 的第一个时间 $[GIR-T_{max} (h)]$

[0959] • 根据从给药至平滑的血糖浓度曲线等于或低于 105mg/dL 的最后值的时间计算血糖正常的持续时间 (平滑的血糖分布升高至高于钳夹水平的时间)。

[0960] • 控制血糖在预定界线之内的持续时间定义为从给药至平滑的血糖浓度曲线等于或低于下述的最后值的时间:

[0961] -110mg/dL

[0962] -130mg/dL

[0963] -150mg/dL

[0964] 平滑

[0965] 在 GIR 校正中,原始体重标准化的 GIR 的最大值受到干扰 (noise)。因此, GIR_{max} 和达到 GIR_{max} 的时间的推导是基于用于原始体重标准化的 GIR 数据的 LOESS (在平滑散点图中局部加权回归) 平滑技术。由于如在 Lantus[®] 下已知的 GIR 分布的预期形态学,使用平滑因子 6% (**SAS**[®], PROC LOESS, 因子 0.06)。

[0966] 血糖水平同样受到干扰。因此,血糖正常的持续时间和血糖控制的持续时间是基于用于原始血糖水平的 LOESS (在平滑散点图中局部加权回归) 平滑技术。由于预期的形态学,使用平滑因子 6% (**SAS**[®], PROC LOESS, 因子 0.06)。

[0967] 在平滑性不充分的情况下,使用不同的平滑因子进行补充分析。

[0968] 另外的 PD 变量

[0969] 导出其它参数,如:

[0970] • 至葡萄糖输注结束的时间,作为在给药之后 GIR 高于 0 的最近时间

[0971] 如果认为是解释结果所必需的,导出另外的 PD 变量。

[0972] 第一 PD 分析

[0973] 在如下所述的分析之前,log 转换 (自然 log) $GIR-AUC_{0-36}$ 。

[0974] 使用 SAS PROC MIXED,用线性混合作用模型分析 Log 转换的 $GIR-AUC_{0-36}$,所述线性混合作用模型具有顺序、时期和处理的固定条件:

[0975] $\log(\text{参数}) = \text{顺序} + \text{时期} + \text{处理} + \text{误差}$

[0976] 并且具有用于顺序部分 (sequence block) 内受试者的处理 (i, i) 方差和协方差的非结构 R 矩阵。

[0977] 通过计算估计量和在线性混合作用模型框架之内的处理平均值之间差异的 90% CI 获得处理几何平均值 (T_1/R 、 T_2/R 、 T_3/R) 比例的 90% 置信区间 (CI),然后,通过反对数转化将其转化成几何平均值的比例。如果对于该比例的 90% CI 完全在 0.80 至 1.25 等效参

照区间之内,则得出等效的结论。

[0978] 个体比例列表(试验处理对比参照处理)提供有相应描述性统计。

[0979] 第二分析/第二变量的分析

[0980] GIR 分布的描述性表示

[0981] 对于原始、平滑的和累积的原始数值,绘制个体体重标准化的 GIR(mg*min/kg)。

[0982] 通过处理,将平均和中值体重标准化的 GIR- 分布以及随着时间的中值百分数累积分布绘图。

[0983] 累积曲线图涵盖给药至钳夹结束的时间。

[0984] 推导的 PD 参数的描述性表示

[0985] 分别列出 PD 参数,并通过处理产生描述性统计学。

[0986] 第二 PD 参数的处理比例

[0987] 使用用于第一分析的如上所述相应线性混合作用模型,导出具有置信限度的处理比例 (T_1/R 、 T_2/R 、 T_3/R) 用于最大标准化的葡萄糖输注速率 [GIR_{max} (mg*min/kg)]。处理之间的探索性比较是基于常规生物等效性标准 (90% 置信限度 0.80 至 1.25)。

[0988] 对于每个处理, $GIR-T_{max}$ 值的分布由直方图表示。另外,提供试验处理和参照之间 $GIR-T_{max}$ 的差值直方图。

[0989] 第二 PD 参数的处理差异

[0990] 基于用于成对处理比较的 Hodges-Ehmann 方法无参数性分析 $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}(h)$ 。导出用于配对处理差异 (T_1-R 、 T_2-R 、 T_3-R) 中间值的 CI。对于每个处理, $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ 值的分布由直方图表示。另外,提供处理 (T_1-R 、 T_2-R 、 T_3-R) 之间 $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ 的差值直方图。

[0991] 对于每个处理, $GIR-T_{max}$ 值的分布由直方图表示。另外,提供试验处理和参照之间 $GIR-T_{max}$ 的差值直方图。

[0992] 血糖正常和血糖控制的持续时间由直方图表示。处理比较是非参数性进行的。

[0993] 钳夹的进行

[0994] 将个体血糖浓度分布绘图。

[0995] 钳夹持续时间按每个钳夹以给药和钳夹结束之间的时间(小时)导出。

[0996] 每个钳夹的个体血糖可变性作为个体钳夹开始和个体钳夹结束(或钳夹期间第一次给药格鲁辛胰岛素)之间血糖值的变异系数(CV%)导出。每个钳夹的个体平均血糖水平作为个体钳夹开始和个体钳夹结束(或钳夹期间第一次给药格鲁辛胰岛素)之间血糖值的算术平均值导出。

[0997] 分别列出处理之内的参数,并描述性地归纳。

[0998] 安全性数据的分析

[0999] 安全性评价是基于对个体价值(潜在地临床显著的异常)、描述性统计学(一览表,图解)和统计分析(合适的判断,置信区间)(如果需要的话)的评价。根据 sanofi-aventis 的标准化标准使用“潜在的临床显著的异常”(PCSA)。将标准记录在该研究的统计分析计划中。根据 sanofi-aventis 关于分析和报告来自临床试验的安全性数据的标准进行安全性分析。

[1000] 所有的安全性分析涵盖安全性人群的数据。

- [1001] 对于所有的安全性数据,将观察期分成三个不同类型的部分:
- [1002] • 处理前期定义为当受试者签署知情同意书至第一次给药研究药物之间的时间。
- [1003] • 正处理 (On-Treatment) 期定义为 (第一次) 给药研究药物直到 72 小时后的时间。
- [1004] • 处理后期定义为正处理期后至在下一个时期 (第一次) 给药研究药物或后续期结束的时间。
- [1005] 不良事件
- [1006] 使用 MedDRA (数据库锁定时使用的最新版本) 编码所有的 AE。
- [1007] 对所有的不良事件提供下述列表:
- [1008] • 所有不良事件的列表 (通过受试者)
- [1009] • 与不良事件有关的意见列表
- [1010] 定义
- [1011] 对于安全性数据,将观察期分成三个不同类型的部分:
- [1012] • 处理前期定义为当受试者签署知情同意书和第一次给药比较研究药物之间的时间。
- [1013] • 每个时期的正处理期定义为 (第一次) 给药研究药物直到 72 小时后的时间。
- [1014] • 处理后期定义为正处理期后至在下一个时期 (第一次) 给药研究药物或后续期结束的时间。
- [1015] 处理突然出现的不良事件
- [1016] 将所有 AE 归类如下:
- [1017] • 处理 - 突然出现的不良事件 (TEAE) 是在正处理期的期间出现 (包括恶化) 的任何 AE
- [1018] • 非处理突然出现的不良事件 (NTEAE) 是没有归类为 TEAE 的任何 AE:
- [1019] - 处理前 AE, 定义为在第一次给药研究药物之前的处理前期间发展的 (或恶化的) AE。
- [1020] - 处理后 AE 定义为在处理后期发展的而在正处理期没有恶化的 AE。
- [1021] 对处理的分配
- [1022] 为了分析的目的,将每个 TEAE 分配至在 AE 的发生 (或恶化) 前给予的最后一个处理。如果 TEAE 是在一个处理发展,并在随后处理下恶化,则认为其是这两种处理的处理 - 突然出现事件。
- [1023] 遗漏信息
- [1024] 在遗漏信息或信息不一致的情况下, AE 被视为 TEAE, 除非可以清楚地排除其不是 TEAE (例如,通过部分的日期或其它信息)。
- [1025] 如果 AE 的开始日期不全或遗漏,则被认为在第一次给药研究药物之后出现,除非不全的日期显示出 AE 在处理之前开始。
- [1026] 处理 - 突然出现的不良事件
- [1027] 列出处理突然出现的不良事件,并按照处理归纳:
- [1028] • TEAE 的概述 (具有至少一个 TEAE、严重 TEAE、引起中止、死亡 (如果有的话) 的 TEAE 的受试者的数量和百分数)

- [1029] • 按照主要系统器官分类和优先项（具有至少一个 TEAE 的受试者的数量和百分数）归纳所有处理 – 突然出现的不良事件（“文本格式表”）
- [1030] – 不含事件数量的表（用于临床研究报告的主体）
- [1031] – 含有事件数量的表（用于临床研究报告的附件）
- [1032] – 含有每个制剂（U 100, U300）的受试者数量和全部受试者的表（用于临床研究报告的附件）
- [1033] • 按照处理、系统器官分类和优先项对具有处理中突然出现的不良事件的受试者列表
- [1034] 死亡、严重的及其它显著不良事件
- [1035] 在出现任何事件的情况下，分别列出死亡、严重的 AE 及其它有显著的 AE，并详细描述在研究报告中。
- [1036] 导致治疗中止的不良事件
- [1037] 在出现任何事件的情况下，产生所有导致处理中止的个体受试者列表。
- [1038] 临床实验室评价
- [1039] 血液学和生物化学数据
- [1040] 在处理期 1 的 D1 和 EOS 测量实验室安全性参数。经一览表，评价在正处理期的这些安全性参数（除了在 TP3 和 TP4 的血液学）。
- [1041] 用作基准的值（血液学和生物化学）是在第一处理期的 D1 给药前时收集的值。如果对于任一名受试者重复任一个预定基准试验，则最后一个复查的值被认为是基准，条件是它们在第一次 IP 给药之前也进行过。
- [1042] 提供下表和列表：
- [1043] • 原始数据和由基准的变化（包括肌酸酐的变化%）的描述性统计学
- [1044] • 提供一个特定的来自具有基准后 PCSA 的受试者的个体数据的列表，按照功能和测量时间排序
- [1045] • 按照生物功能和测量时间，列出所有个体数据，包括计划血液学和生物化学的复查值。如果有的话，来自不定期实验室试验的数据都包括在该列表中。在这些列表中，当低于或高于实验室下限或上限时，和 / 或当达到 PCSA 标准的绝对限度（当定义了）时，标注个体数据，
- [1046] • 经受至少一种下述情形的受试者肝功能数据的列表：
- [1047] – 在研究期间，至少出现一次 ALT>3ULN 和至少出现一次总胆红素 >2ULN，其中至少一个是在第一次给药之后
- [1048] – 对在第一次给药后的相同样品，提供结合胆红素 > 35% 总胆红素和总胆红素 > 1.5ULN，这与正处理期的定义无关。
- [1049] • 提供涉及 ALT $\geq$ 2ULN 增加的列表，特别地包括关于药物摄入、病史和外科手术史、饮酒习惯、触发因素、事件详细信息与 ALT 值、相关体征和症状的信息。
- [1050] • 提供范围外定义的列表。
- [1051] 在具有 PCSA 的受试者列表中，肝功能数据、CPK 和嗜酸性细胞表示为多个相应 ULN。
- [1052] 尿分析数据

- [1053] 列出所有定性的尿试验结果（测验片），包括复查值。
- [1054] 生命体征
- [1055] 血压和心率
- [1056] 在仰卧休息位 10 分钟之后，以及在直立位 3 分钟之后，测量心率与收缩压和舒张压（SBP 和 DBP），除了当连接到 Biostator™时。
- [1057] 用作基准的值是每个处理期的 D1 给药前评价值。如果对于任一名受试者重复任一个预定基准试验，则最后一个复查的值被认为是基准，条件是它们在 IP 给药之前也进行过。
- [1058] 对于心率和血压，计算随着仰卧位至直立位变化的体位差异。。
- [1059] 对于所有的参数，进行“正处理”分析，包括所有未计划的值和复查值。
- [1060] 提供下表和列表：
- [1061] •提供具有 PCSA 的受试者计数的归纳表作为基准后 PCSA 的发病率表，无论基准状态是正常或异常
- [1062] •对于心率和血压（仰卧位和直立位），以描述性统计学归纳原始数据和由基准的变化（仅仅仰卧位），对于测量（位置）每个参数的类型和时间点，基于计划的给药前测量和定义的基准
- [1063] •列出所有的个体数据，包括未计划的值和复查复查（仰卧位、直立位、体位差异）。在该列表中，当达到 PCSA 标准的限度（当定义了）时，标注该值
- [1064] •提供个体基准后 PCSA 的数据列表
- [1065] •也将与生命体征评价有关的注释列在附件中，如果有的话。
- [1066] 体重、体重指数和体温
- [1067] 用作体重和 BMI 基准的值是在 TP1 的 D1 收集的值。
- [1068] 用作体温基准的值是在每个 TP 的 D1 收集的值。
- [1069] 列出个体数据，包括标注（仅体重），用于当达到 PCSA 标准的限度时的值。
- [1070] ECG
- [1071] 分析心率、PQ-、QRS- 和 QT- 间隔及源自自动读数的校正的 QT (QTc) 作为原始参数值和由基准的变化。
- [1072] 用作基准的值是在每个时期的第 1 天给药前的值。如果对任一名受试者重复预定的任一基准试验，复查值被认为是基准，条件是它们在该期间药物给药之前也进行过。
- [1073] 对于所有的参数，使用在正处理期进行的所有基准后评价（包括复查值）进行正处理分析。通过处理组，将具有基准后 PCSA 的受试者计数提供在归纳表中，无论基准的状态正常或异常。
- [1074] 按照参数、处理和测量时间，将所有参数的原始数据和由基准的变化以描述性统计学归纳。
- [1075] 列出所有个体数据，包括复查值，按照处理、受试者、就诊和测量时间排序。在该列表中，标记达到 PCSA 标准限度的值。
- [1076] 提供来自具有基准后 PCSA 的受试者的个体数据的列表，按照测量类型排序和按照受试者、时期和测量时间排序。
- [1077] 另外，还提供在第一次给药之后，具有 QTc 延长（对于男性，>450ms，对于女性，

>470ms) 或由基准的变化 $QTc > 60ms$ (对于男性和女性) 的受试者的心脏特性的单独列表和具有至少一个定性评价异常 (即, ECG 异常) 的受试者列表。

[1078] 其它相关安全性参数

[1079] 身体检查

[1080] 提供关于身体检查的注释列表, 如果有的话。

[1081] 注射部位的局部耐受性

[1082] 处理的频率分布是对于注射部位局部耐受性的水平提供。列出个体数据。在每个标准和处理之内, 计数具有最严重后果的受试者。

[1083] 过敏性反应

[1084] 过敏性反应的列表

[1085] 将过敏反应的任一个情况都记录为不良事件, 记录详细的补充信息。所有的情况都详细描述在临床研究报告中。

[1086] 列出个体情况和所有的补充数据。

[1087] 过敏病史和家族病史

[1088] 记录具有任何出现潜在过敏反应的受试者的过敏病史和家族病史。将所有过敏病史和过敏家族病史的详细情况都逐个地列出。

[1089] 抗胰岛素抗体

[1090] 提供一览表, 其具有受试者数量, 用于在研究期间和来自研究后调查的抗胰岛素抗体结果。提供个体受试者列表。

[1091] 药代动力学数据的分析

[1092] 药代动力学参数:

[1093] PK 参数的列表如上显示。另外, 在统计分析内容中, 导出胰岛素的 $T_{50\%} - AUC_{0-36}$ 。

[1094] 统计分析

[1095] 列出甘精胰岛素的药代动力学参数, 并至少使用算术平均值和几何平均值、标准偏差 (SD)、平均标准误差 (SEM)、变异系数 (CV%)、每个处理的最小量、中值量和最大量归纳。

[1096] 所有的药代动力学分析涵盖如上定义的相应药代动力学人群的数据。对于多种分析, 不进行 α -水平的调节。

[1097] 统计分析比较试验处理 (T_1 至 T_3) 对比参照处理 (R)。

[1098] 处理比例的分析

[1099] 对于甘精胰岛素, 进行 AUC_{0-36} 的分析。在如下所述所有的分析之前, AUC_{0-36} 值是 log-转换的 (自然 log)。

[1100] 使用 SAS PROC MIXED, 用线性混合作用模型分析 Log 转换的参数, 所述线性混合作用模型具有顺序、时期和处理的固定条件:

[1101] $\text{Log}(\text{参数}) = \text{顺序} + \text{时期} + \text{处理} + \text{误差}$

[1102] 并且具有用于顺序部分内受试者的处理 (i, i) 方差和协方差的非结构 R 矩阵。

[1103] 通过计算估计量和在线性混合作用模型框架之内的处理平均值之间差异的 90% CI 获得处理几何平均值 ($T_1/R, T_2/R, T_3/R$) 比例的评估值和 90% 置信区间 (CI), 然后, 通过反对数转化将其转化成几何学平均值的比例。如果对于该比例的 90% CI 全部都在 0.80 至

1.25 等效参照区间之内,则得出生物等效的结论。

[1104] 个体处理比例 (T_1/R 、 T_2/R 、 T_3/R) 的列表伴随相应描述性统计学提供。

[1105] 胰岛素的 $T_{50\%}-AUC_{0-36}$

[1106] 对于每个处理,胰岛素 $T_{50\%}-AUC_{0-36}$ 值的分布由直方图表示。另外,提供处理 (T_1-R 、 T_2-R 、 T_3-R) 之间 $T_{50\%}-AUC_{0-36}$ 的差值直方图。

[1107] 非参数性分析 $T_{50\%}-AUC_{0-36}(h)$ 。

[1108] 甘精胰岛素 U300 的剂量暴露关系

[1109] 剂量暴露关系的描述性分析

[1110] 甘精胰岛素 U300 的剂量暴露关系由如下图解性描述

[1111] • 每名受试者的暴露与每名受试者总剂量的图

[1112] • 每名受试者的暴露与每 kg 体重的剂量的图

[1113] • 每名受试者剂量标准化暴露与每 kg 体重的剂量 (剂量标准化成 0.6U/kg) 的图

[1114] 如果认为是结果解释所必需的,加入另外的描述性分析。

[1115] 剂量暴露关系的统计分析

[1116] 根据在 Gough 等人 (Gough K, Hutchison M, Keene O et al. Assessment of dose proportionality: report from the pharmaceutical industry. Drug Information Journal 1995 ;29:1039-1048) 中的建议,对于试验处理 T_1-T_3 计算的甘精胰岛素的 AUC,使用经验幂模型 (power model) ($PK-参数 = a * 剂量^b$) 与“估算”解释来评估剂量暴露关系。

[1117] 所述经验幂模型提供不成比例程度的容易和可解释的测量,其可用于证实比例性和评价药代动力学和任何偏差的临床显著性。然而,为了可以评价药代动力学和任何不成比例的临床显著性,剂量比例性研究的分析需要评估,而不是显著性测定。

[1118] 该幂模型适合 log 转换的标度,其使用剂量 (U/kg 体重) 的随机系数幂模型:

[1119] $\log(参数) = (\log(\alpha) + \alpha[i]) + (\beta + \beta[i]) * \log(剂量)$

[1120] 其中 $\log(\alpha)$ 和 β 分别是人群截距和斜率, $\alpha[i]$ 和 $\beta[i]$ 分别是 α 和 β 的随机偏差,对于 i-th 受试者。

[1121] 在 SAS®/PROC MIXED 方法中经由估计的广义最小二乘法获得具有 90% 置信区间的 β 估计值,其具有协方差参数的限制最大似然 (REML) 估计值。 β 的估计值和 90% 置信区间进一步用于得到与剂量增加 r 倍有关的 PK 参数增加的估计值和 90% 置信区间 ($r = 1.5$ 和 $r = 2.25$ [即,高剂量 / 低剂量]),其通过对 β 估计值和置信限度对 r 取幂。

[1122] 如果有模型拟合不足的证据,使用混合作用模型 (如用于分析处理比例) 进行分析。通过首先对混合作用模型框架中剂量之间的成对差异用 CI 计算估计值,然后使用反对数转换将其转换成比例来获得与成对剂量增加有关的参数增加的估计值,CI 为 90%。

[1123] PK/PD 分析

[1124] 如果合适,生成图形显示 (散布图) 来研究 PK/PD 关系。

[1125] 实施例 14 : 研究结果

[1126] 受试者安置

[1127] 总共 24 名患有 1 型糖尿病的受试者参与,随机化且接受至少一个剂量的研究药物。在 24 名随机受试者中,2 名受试者应自己要求退出该研究。二十二 (22) 名受试者根据实验设计完成该研究,且包括在药效学 (PD) 和药代动力学 (PK) 分析中。所有 24 名处理的

受试者都包括在安全性评价中。

[1128] 不存在主要的试验设计偏差。

[1129] 人口统计学特征

[1130] 收集下述数据（表 12）：性别、筛选时的年龄、身高、体重和种族。由体重和身高数据计算每名受试者的体重指数（BMI）：

[1131] $BMI = \text{体重 [kg]} \cdot (\text{身高 [m]})^{-2}$ 。

[1132]

表 12: 人口统计学					
性别	BMI (kg/m ²)	体重(kg)	年龄(岁)	种族(n) [%]	N
5 F, 19 M	25.55 1.99 (SD) 最小 20.5: 最大 28.3	79.38 9.67 (SD) 最小 57.3: 最大 94.3	42.6 10.0 (SD) 最小 19:最大 60	高加索人 /白种人 24 [100]	N 24

[1133] 钳夹的进行

[1134] 在每名受试者的四个处理期，R(Lantus U 100)、T1(0.4U/kg HOE901-U 300)、T2(0.6U/kg HOE901-U 300) 和 T3(0.9U/kg HOE901-U 300) 中，在胰岛素药物之前的个体基准血糖浓度类似，定义钳夹水平为 100mg/dL。在给药之后钳夹的观察期的持续时间为 36 小时，所有处理期都相同。

[1135] 第一端点

[1136] R 和 T 在生物利用度（暴露）和生物功效（活性）方面的等效性未建立。

[1137] 第一变量

[1138] R 与 T1 和 T2 的 0 至 36 小时血清甘精胰岛素浓度时间曲线下面积 (INS-AUC_(0-36h)) 不相等，与 T3 的接近相等。与 R 相比，T1 的暴露评估少约 37%，T2 少约 43% 而 T3 类似。

[1139] R 与 T1 和 T2 的 0 至 36 小时 GIR 对比时间曲线下面积 (GIR-AUC_(0-36h)) 不相等，与 T3 的接近相等。保持血糖控制所需要的外源性葡萄糖消耗评估为，T1 少约 88%、T2 少约 67%，而与 T3 接近类似。

[1140] 第二变量

[1141] R 中达到 50% 的 INS-AUC_(0-36h) 的时间 (h) 为约 14h，因此，分别与 T₁、T₂ 和 T₃ 的约 16h、16h 和 19h 相比较短。

[1142] R 中达到 50% 的 GIR-AUC_(0-36h) 的时间 (h) 为约 12h，因此，分别与 T₁、T₂ 和 T₃ 的约 17h、18h 和 20h 相比较短。

[1143] 安全性

[1144] 没有报告严重不良事件 (AE) 或由于 AE 而退出。R 中的两名受试者、T1 的 2 名受

试者和 T3 的 4 名受试者报告了总共 8 例 TEAE, 全部都是轻度至中度, 消退后无后遗症。最常报道的事件是头痛。值得注意的是, 头痛是钳夹研究通常观察到的, 其与输注高摩尔渗透压浓度葡萄糖溶液有关。然而, 不能排除与研究产品的关系。T₁、T₂和 T₃都没有报告注射部位反应, 而在 R 中 2 名受试者在注射部位发展了察觉不到的红斑。

[1145] 结论

[1146] 在单剂量给药之后, 相同剂量的 R 和 T U 300 在生物利用度 (暴露) 和生物功效 (活性) 方面不相等。与在给药 R(0.4U/kg) 之后的暴露和活性相比, 在 T₁(0.4U/kg) 和 T₂(0.6U/kg) 之后的暴露和活性更小。R 和 T₃在暴露和外源性葡萄糖消耗方面事实上相等。

[1147] 然而, T₁、T₂和 T₃显示出仍然平坦的 PK (暴露) 和 PD (活性) 分布, 甚至比 R 围绕平均值的起伏更小, 即, 如对于基础胰岛素供应所期望的分布。当比较 R 和 T₃时, 这是特别明显的, 其提供了额定当量的总暴露和总葡萄糖消耗, 尽管分布不同。

[1148] 将 R(Lantus U 100) 和 T(HOE901-U300) 制剂在患有 1 型糖尿病的受试者中的暴露和活性方面中这些令人惊奇且出人意料的差异有效地显示在下图中。

[1149] 此外, 给药 T(HOE901-U300) 没有安全性和耐受性问题。

[1150] 实施例 15: 比较在患有 1 型糖尿病的患者中, 两种不同的皮下给药的 (HOE901-U300) 与 Lantus U100 的葡萄糖药效活性和暴露的研究基本原理

[1151] 由在健康受试者和患有 1 型糖尿病 (参见之前的实施例) 中的研究结果显示 Lantus[®] U100 和甘精胰岛素 U300 的暴露和功效不相等。对于 U100 和 U300, 受试者接受相同剂量的甘精胰岛素 (0.4U/kg), 但递送相同单位量的 U300 比递送 U100 产生更少的暴露, 以更少的外源性葡萄糖消耗以保持血糖控制。尽管 Lantus U100 显示的暴露和药效分布在平均值周围没有明显的起伏, 然而, HOE901-U300 显示的暴露和药效分布起伏更小, 如基础胰岛素供应所期望的, 具有仍然更长的作用持续时间。

[1152] 为了评价稳态条件下的药代动力学和药效学特征, 因此, 在下述实施例中描述的新的研究比较了甘精胰岛素 U300 的两种不同的皮下剂量对比作为比较的 Lantus[®] U100 的标准剂量, 其在患有 1 型糖尿病的患者中使用最终正常血糖钳夹设置。该研究旨在评估与 0.4U/kg 的 Lantus[®] U100 等效的 U300 剂量, 如通过钳夹技术提供的血糖控制和血糖处置参数来评价。

[1153] 甘精胰岛素暴露是根据在稳态重复皮下给药之后的浓度 - 时间分布和在稳态下每单位胰岛素的葡萄糖利用的活性来评价的。

[1154] 该研究包括在 2 个平行组中的两个交叉处理 (R 和 T1, 和 R 和 T2), 各自具有 2 个处理期 (TP1, TP2) 和 2 个顺序。存在一个筛查就诊 (D-21 至 D-3)、处理就诊 (TP1 的 D1 至 D10 和 TP2, 晚上给药), 具有居家期间 (在 D1 至 D4 早晨和 D8 早晨至 D10 晚上, 用于钳夹评价) 和一个研究结束就诊 (在最后一次给药后的 D7 至 D10 之间), 具有安全参数的最终评价。

[1155] 选择用于该研究的 0.4U/kg 的 Lantus[®] U100 剂量良好地表征以提供给 1 型糖尿病患者的血糖正常的血糖控制, 并且易于在采用 1 型糖尿病患者的其它钳夹研究中进行研究。

[1156] 试验两种不同剂量 0.4 和 0.6U/kg 的甘精胰岛素 U300。该剂量范围允许插入等

效于 0.4U/kg 的 Lantus® U100 的近似剂量。已经在健康志愿者和患有糖尿病的受试者中测试了 0.4U/kg 剂量的甘精胰岛素 U300 (参见之前的实施例), 发现在分别的预定观察期末 30 小时和 36 之内, 比 0.4U/kg 的 Lantus® U100 的活性低。与参照药物 (0.4U/kg 的 Lantus® U100) 相比, 用 0.4U/kg 的甘精胰岛素 U300 的血糖控制需要更少的总葡萄糖处置。相应较高剂量的甘精胰岛素 U300, 例如 0.6U/kg 的甘精胰岛素 U300, 预期在较少的总葡萄糖处置下可导致甚至更严格的血糖控制。而且, 成比例的剂量提高允许研究剂量 - 比例的暴露和作用分布。

[1157] 具有 1 型糖尿病患者的研究避免了混淆影响内源性胰岛素, 并且允许较好地评价暴露和作用持续时间。

[1158] 该研究具有交叉设计; 基于上述研究结果, 不超过 2 个 HOE901-U300 剂量与 Lantus® U100 进行比较。由于延长了作用持续时间, 长效胰岛素产品的葡萄糖药效活性的评价要求正常血糖钳夹设置超过 24 个小时, 其为预定的注射间隔。

[1159] 在两种制剂 U100 和 U300 中, 活性药物成分甘精胰岛素是相同的。在该研究中使用的剂量在正规使用的范围之内。尽管不能完全排除低血糖症的全面风险, 但是其通过正常血糖钳夹技术而控制。

[1160] 药效学

[1161] 通过在 1 型糖尿病患者中的正常血糖钳夹技术评价甘精胰岛素的药效学活性, 所述正常血糖钳夹技术是评价外源性给药的胰岛素产品对血糖处置的证实的标准方法。

[1162] 用于评价正常血糖钳夹设置中葡萄糖处置的特定参数是体重标准化的葡萄糖液输注速率 (GIR)、分别在 24 和 36 小时之内的总葡萄糖处置、 $GIR-AUC_{0-24}$ 和 $GIR-AUC_{0-36}$ 、和达到给定百分数的 $GIR-AUC_{0-24}$ 和 $GIR-AUC_{0-36}$ 的时间比如达到 50% $GIR-AUC_{0-36}$ 的时间。

[1163] 辅助参数是最大平滑的体重标准化的 GIR、 GIR_{max} 和达到 GIR_{max} 的时间 $GIR-T_{max}$ 。

[1164] 甘精胰岛素作用的持续时间推导自给药和高于正常血糖 (钳夹) 水平的预定偏差之间的时间。

[1165] 由于在皮下给药之后, 甘精胰岛素作用的持续时间长, 进行葡萄糖监测 36 小时。

[1166] 药代动力学

[1167] 由于甘精胰岛素的缓释性质, 在浓度分布图中缺少明显的峰。因此, 计算达到 50% 的 $INS-AUC$ 的时间 (例如, $T_{50\%} INS-AUC_{0-36}$) 作为用于甘精胰岛素暴露分布时间位置的量度, $INS-C_{max}$ 和 $INS-T_{max}$ 充当另外的量度。

[1168] 第一研究目标

[1169] 该研究的第一目标是评价在稳态下, 两种不同甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg Lantus® U100 的血糖控制和要求的外源性葡萄糖消耗。

[1170] 第二研究目标

[1171] 该研究的第二研究目标是评价在稳态下, 两种不同的甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg 的 Lantus® U100 的暴露比例、比较两种不同的甘精胰岛素 U300 剂量与 0.4U/kg Lantus® U100 的作用持续时间、研究甘精胰岛素 U300 的剂量响应和剂量暴露关系、及评价甘精胰岛素 U300 在患有 1 型糖尿病的受试者中的安全性和耐受性。

[1172] 实施例 16: 长效胰岛素的酸性制剂在较高浓度下的溶出性质的变化

[1173] 通过使用体外试验系统研究较高浓度的甘精胰岛素制剂对于溶出性质的影响。为此,使用具有 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液模拟体内条件来进行沉淀研究。

[1174] 使用 HPLC 技术研究沉淀胰岛素的上清液以测定甘精胰岛素含量。

[1175] 该研究的详细描述

[1176] 沉淀缓冲溶液的制备:

[1177] 将 19.32mg 的磷酸二氢钠一水合物 (M:137.98g/mol) 溶于 1mL 水中。使用 0.1M 氢氧化钠或 0.1M 盐酸调节 pH 至 7.4。

[1178] 沉淀研究的进行:

[1179] 将具有浓度至多 1000U/mL 且包含相同总量的甘精胰岛素和缓冲液的甘精胰岛素药物产品溶液置于塑料管中,轻轻振摇。在甘精胰岛素沉淀之后,以较慢转速离心分散液达预定的时间。抽出限定量的溶出介质,用新制缓冲液介质代替。

[1180] 胰岛素含量的测定:

[1181] 通过使用两个流动相系统的逆相 HPLC,相对各自胰岛素参照标准定量来自上清液的样品中甘精胰岛素的含量,所述流动相系统包含磷酸二氢钠缓冲液的水溶液、氯化钠 (NaCl) 和不同量的乙腈。

[1182] 使用八月桂基柱作为固定相,检测波长为 215nm。

[1183] 相比 Lantus U100,甘精胰岛素从较高浓度的溶液 (例如 U500 和 U1000) 的释放分布比较平坦且延长。

[1184] 实施例 17:沉淀物的显微镜下研究

[1185] 通过显微镜检查研究具有浓度 100U/mL、300U/mL、500U/mL、700U/mL 和 1000U/mL 的甘精胰岛素制剂沉淀物。所述制剂 (含有相同量的 60U 的甘精胰岛素) 沉淀在 200 μ L 的磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中,且通过具有放大倍数 100x 的透射光光学显微镜 (Olympus Model BX61) 研究,显示在下述中的图象也呈现最大直径。这些研究显示沉淀特征的不同,随着浓度增加,产生显著更大的颗粒。

[1186] 将结果显示在图 8 中。

[1187] 实施例 18:甘精胰岛素在狗中的降血糖作用

[1188] 在健康血糖量正常毕格 (Beagle) 犬中评价甘精胰岛素的降血糖作用。狗接受单次皮下注射 0.3IU/kg。在第一次注射之前和随后直到 24 小时,测定静脉血糖。

[1189] 动物是最初从 Harlan 获得的 ~ 30 只健康的血糖量正常的雄性毕格犬群。将狗饲养在标准化条件下的狗舍组中。在研究开始前一天,将狗随机分配在研究笼中。在开始前 18 小时和在整個试验期间,狗禁食,自由取得自来水。在本研究中狗的体重为 13kg 至 27kg。在每个试验之后,允许狗恢复至少两周。

[1190] 将动物随机分成 $n = 6$ 的组。在时间点 0,用单剂量的试验化合物处理动物。以单次皮下注射剂量 0.3IU/kg 给药甘精胰岛素。

[1191] 在给药药物前 (0h) 和此后直到 24 小时,经由刺穿前臂静脉 (头静脉) 连续地进行采血。酶法测定血糖 (在 Roche/Hitachi 912 上的 **Gluko-quant®** Glucose/HK 试剂盒)。

[1192] 在健康的血糖量正常的毕格犬中试验在皮下注射不同浓度甘精胰岛素制剂 100 和 300 单位 /mL 之后对血糖的作用。

[1193] 随着甘精胰岛素的浓度增加,平均作用时间分别从 6.8h (U 100) 增加至

7. 69h (U300)。

[1194] 通过甘精胰岛素的浓度从 100 增加到 300U/mL, 在狗中降血糖时间-作用分布朝着更平坦和延长的活性变化。

[1195] 狗的更新数据与人类中的数据一致, 表明较高药物浓度的甘精胰岛素与作用的分布和较长的持续时间正相关。

[1196] 附图

[1197] 下图有效地表明在给予健康受试者相同皮下 (s. c.) 剂量之后, Lantus U100 和 Lantus U300 制剂 (甘精胰岛素 U100 和甘精胰岛素 U300 制剂) 之间在暴露 (PK) 和活性 (PD) 方面, 具有令人惊奇且出人意料的差异, 同时血糖 (PD) 恒定。

[1198] 附图简述

[1199] 图 1: 葡萄糖输注速率 (GIR) Lantus U100

[1200] 图 2: 葡萄糖输注速率 (GIR) Lantus U300

[1201] 图 3: 血清胰岛素浓度; Lantus U100 (左) 和 U300 (右)

[1202] 图 4: 血糖 (1/2)

[1203] 图 5: 血糖 (2/2)

[1204] 图 6: 使用正常血糖钳夹技术, 在患有 1 型糖尿病的患者中, 0.4、0.6 和 0.9U/kg 的 HOE-901-U300 (甘精胰岛素 U300) 对比 0.4U/kg **Lantus® U100** (甘精胰岛素 U100) 的随机、4- 顺序、交叉、双盲、剂量响应研究的结果。上图: 甘精胰岛素浓度 (mU/L), 中图: 血糖 (BG, mg/dL), 下图: 葡萄糖输注速率 (GIR, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。曲线显示所有受试者的所有数据点的 LOWESS 平滑的平均值 (总体平均值 (population averages)); LOWESS 是一种由受干扰影响的时间序列, 或由具有 2 个变量之间的“干扰”关系的散布图产生“平滑”数值集合的数据分析技术。

[1205] 图 7: 葡萄糖输注速率 (GIR, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。曲线显示所有受试者的所有数据点的 LOWESS 平滑的平均值 (总体平均值); LOWESS 是一种由受干扰影响的时间序列, 或由具有 2 个变量之间的“干扰”关系的散布图产生“平滑”数值集合的数据分析技术。

[1206] 图例: 曲线 1 至 3 (自上而下)

[1207] 使用正常血糖钳夹技术, 在患有 1 型糖尿病的患者中, 0.4、0.6 和 1.2U/kg 的 **Lantus® U100** (甘精胰岛素 U100) 的随机、双盲、平行组剂量响应研究的结果。

[1208] 图例: 曲线 4 至 7 (自上而下)

[1209] 使用正常血糖钳夹技术, 在患有 1 型糖尿病的患者中, 0.4、0.6 和 0.9U/kg 的 HOE-901-U300 (甘精胰岛素 U300) 对比 0.4U/kg **Lantus® U100** (甘精胰岛素 U100) 的随机、4- 顺序、交叉、双盲、剂量响应研究的结果。.

[1210] 图 8: 随浓度升高, 甘精胰岛素制剂沉淀物的光学显微镜图像:

[1211] A: 100U/mL、B: 300U/mL、C: 500U/mL、D: 700U/mL 和 E: 1000U/mL、放大倍数 100x, 且包括最大直径。用 60U 的甘精胰岛素进行所有的沉淀。

[1212] 图 9: 在血糖量正常的狗中甘精胰岛素 U-100 对比 U-300 的时间-作用曲线

[1213] 缩写列表

[1214] °C 摄氏度

[1215]	ABE	平均生物等效性
[1216]	AE	不良事件
[1217]	ALT	丙氨酸氨基转移酶
[1218]	aPPT	活化的部分凝血激酶时间
[1219]	ARF	急性肾功能衰竭
[1220]	AST	天冬氨酸氨基转移酶
[1221]	β -HCG	β -人绒毛膜促性腺激素
[1222]	bpm	搏动 / 分钟
[1223]	cm	厘米
[1224]	CPK	肌酸酐磷酸激酶
[1225]	CRF	病历报告表
[1226]	DRF	不符分辨表 (Discrepancy Resolution Form)
[1227]	ECG	心电图
[1228]	EOS	研究 (就诊) 结束
[1229]	GCP	优良临床试验规范
[1230]	GGT	γ -谷氨酰转移酶
[1231]	Hb	血红蛋白
[1232]	HbA1c	糖基化血红蛋白
[1233]	HBs	乙型肝炎表面
[1234]	Hct	血细胞比容
[1235]	HCV	丙型肝炎病毒
[1236]	HIV	人类免疫缺陷性病毒
[1237]	HR	心率
[1238]	INN	国际非专利名称
[1239]	INR	国际标准化比值 (凝血酶原时间)
[1240]	IP	研究的产品
[1241]	IRB/IEG	公共机构审查委员会 / 独立的伦理委员会
[1242]	Kg	千克
[1243]	LOQ	定量极限
[1244]	PT	凝血酶原时间
[1245]	QTc	ECG 机器自动校正的 QT 间隔
[1246]	QTcB	Bazett 公式校正的 QT 间隔
[1247]	QTcF	Fridericia 公式校正的 QT 间隔
[1248]	QtCN	总体方法校正的 QT 间隔
[1249]	QtNi	单独的总体方法校正的 QT 间隔
[1250]	RBC	红细胞计数
[1251]	SBP	收缩压
[1252]	SCR	筛查 (就诊)
[1253]	UDS	尿药筛查

[1254]	ULN	正常范围的上限
[1255]	WBC	白细胞计数

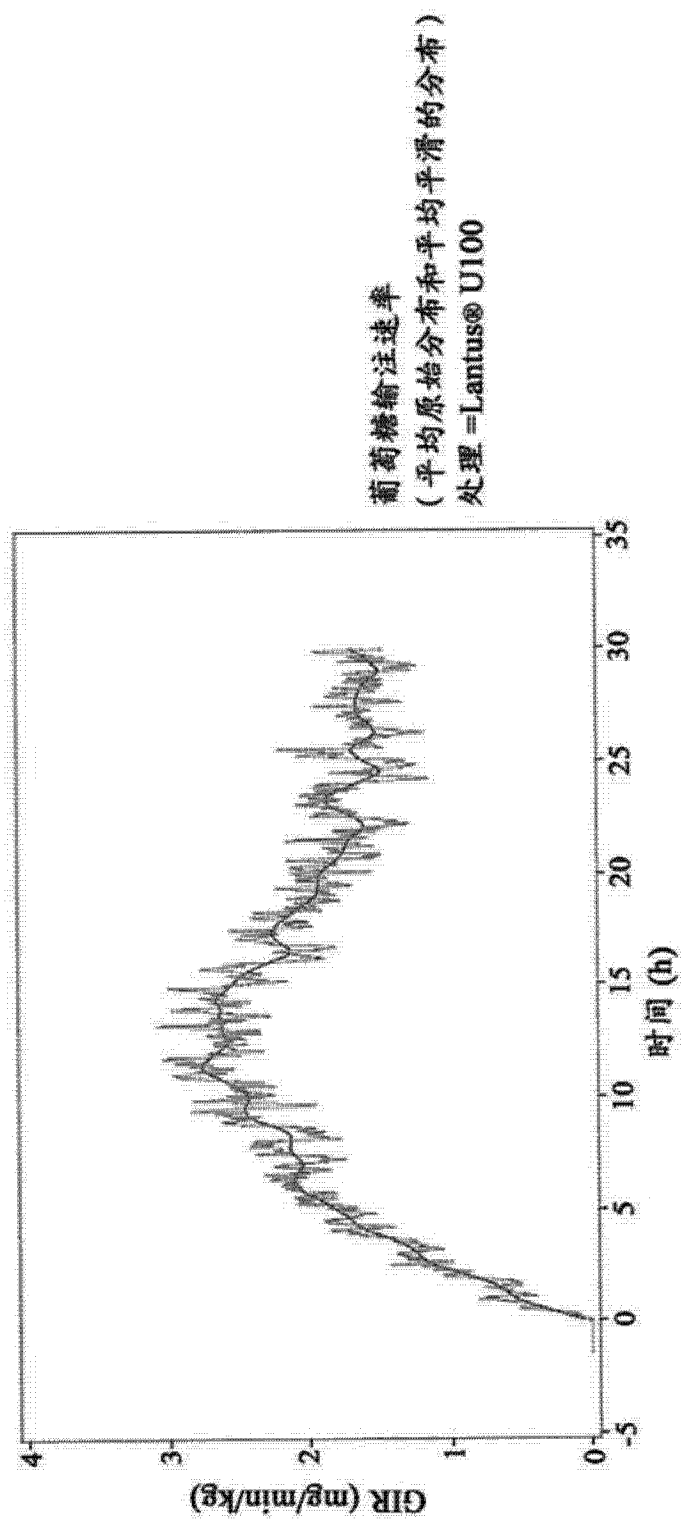


图1:葡萄糖输注速率 (GIR)Lantus U100

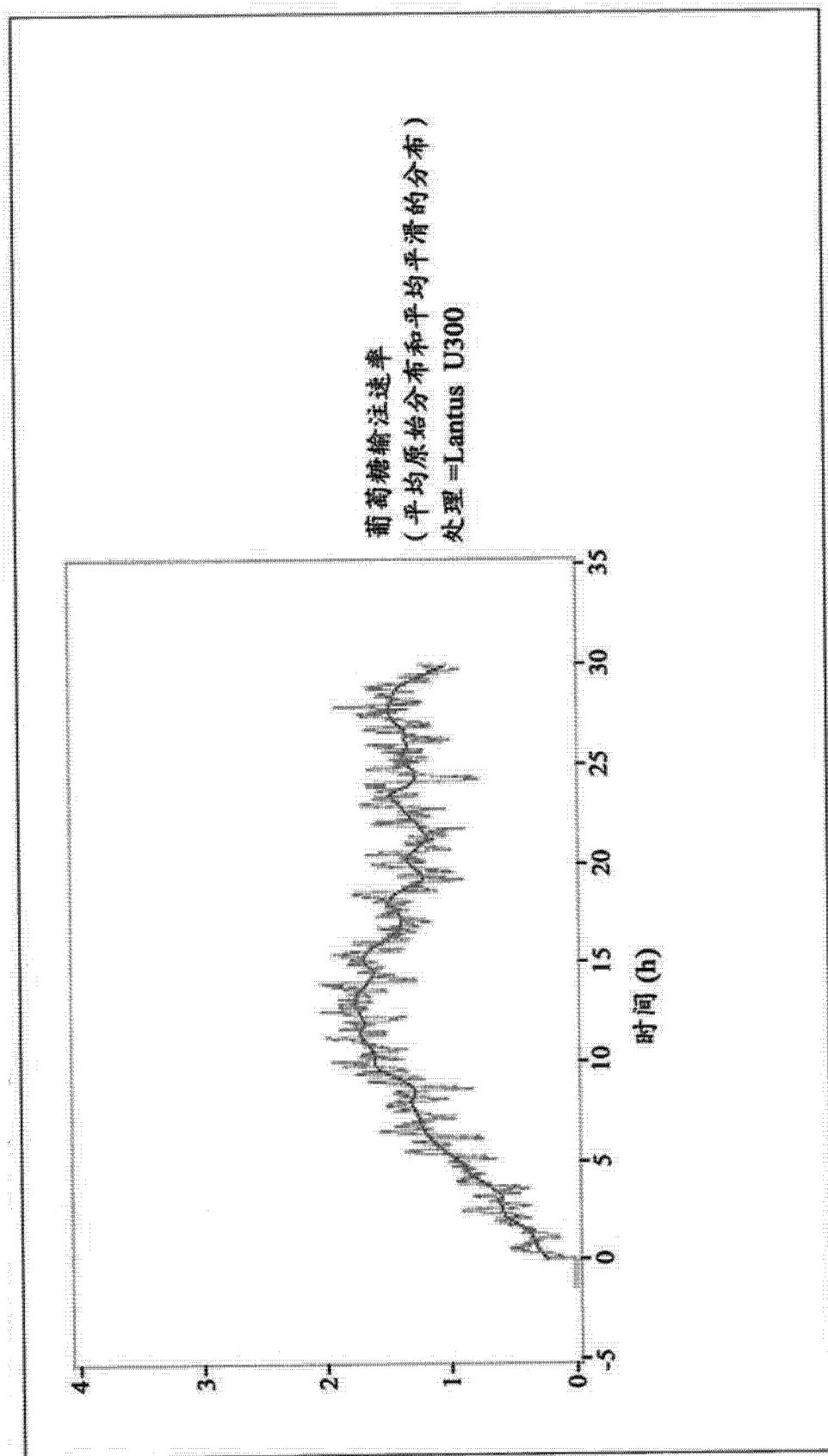


图 2 : 葡萄糖输注速率 (GIR) Lantus U300

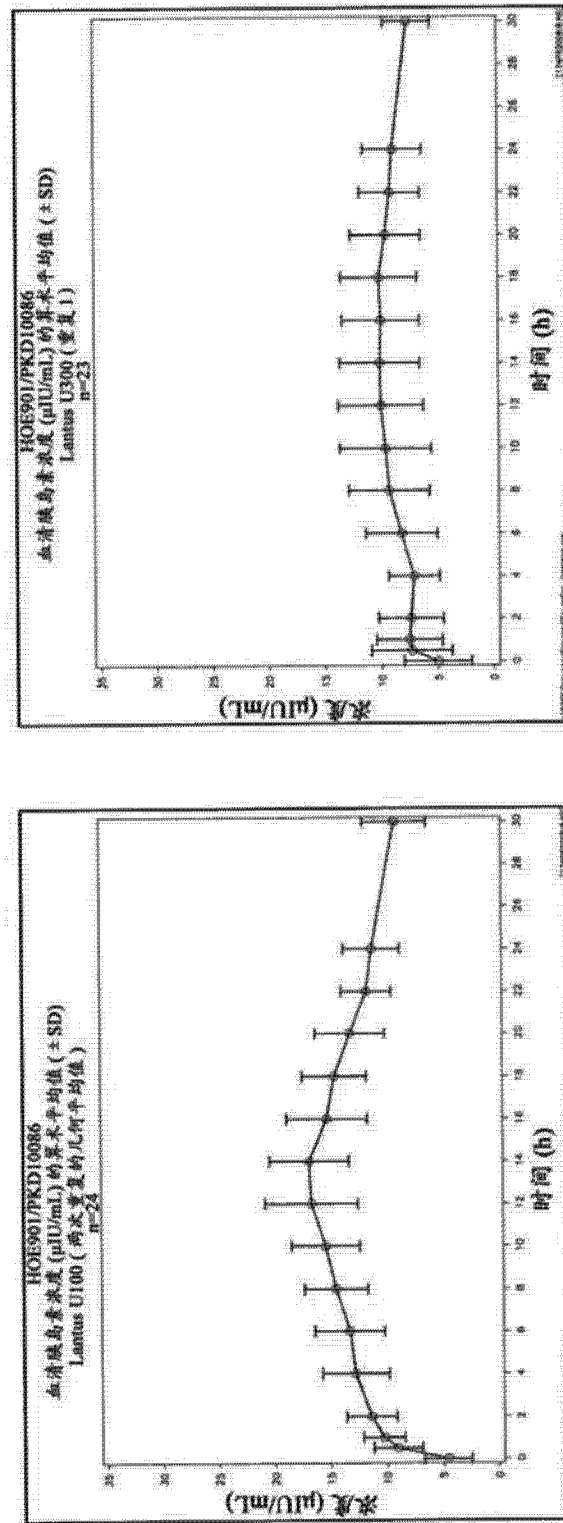


图3:血清胰岛素浓度;Lantus U100(左)和U300(右)

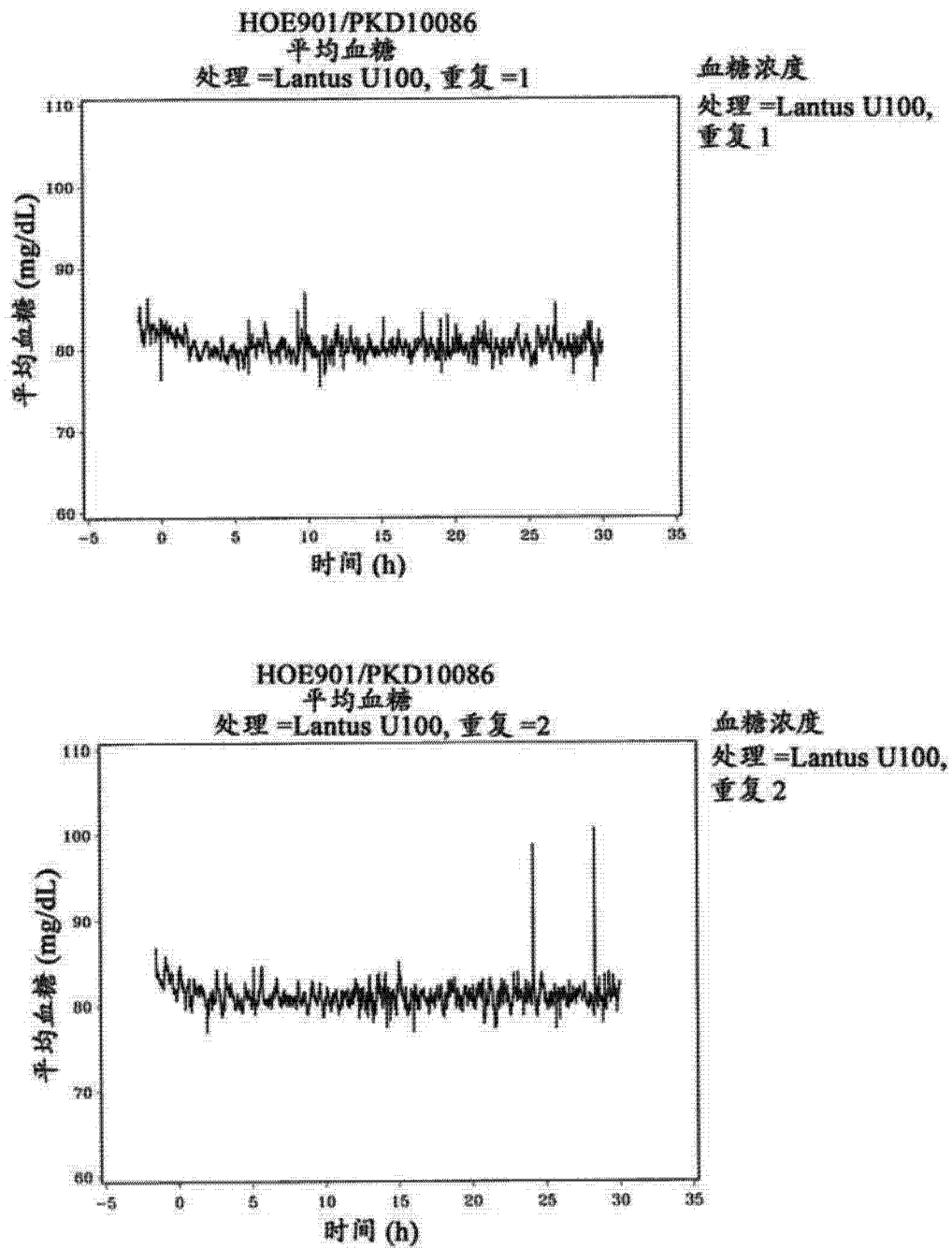


图4:血糖 (1/2)

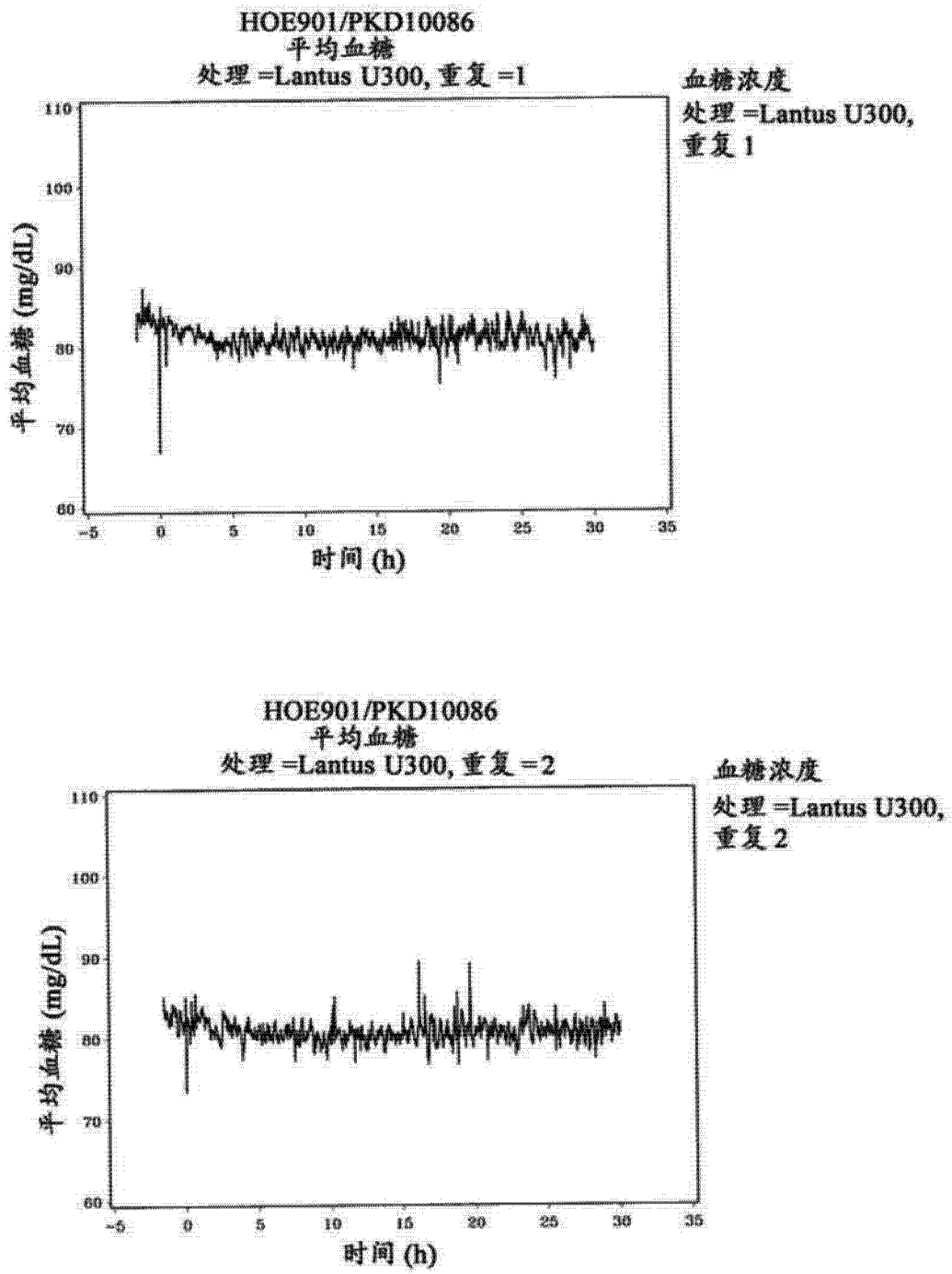


图5:血糖 (2/2)

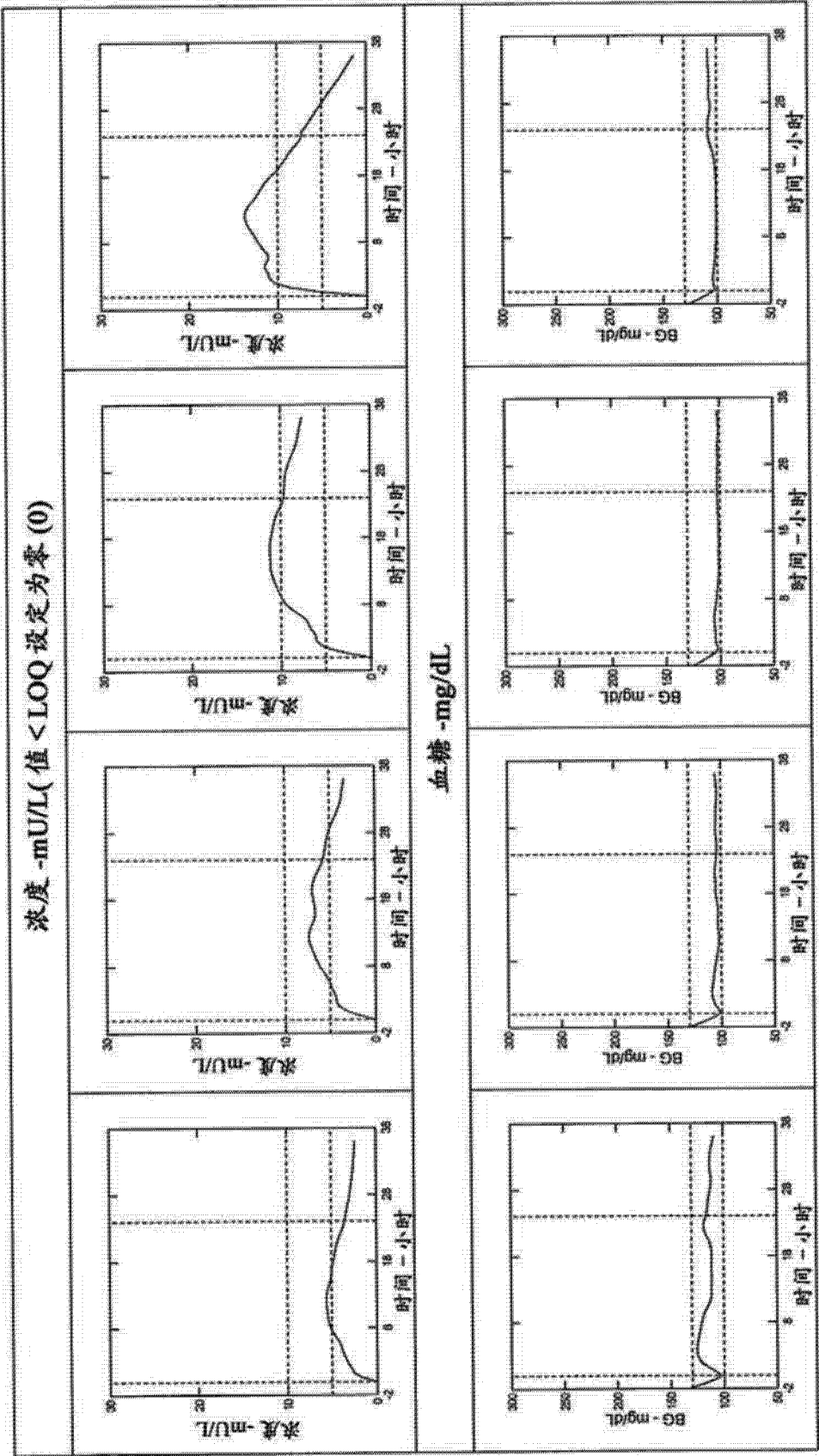


图 6

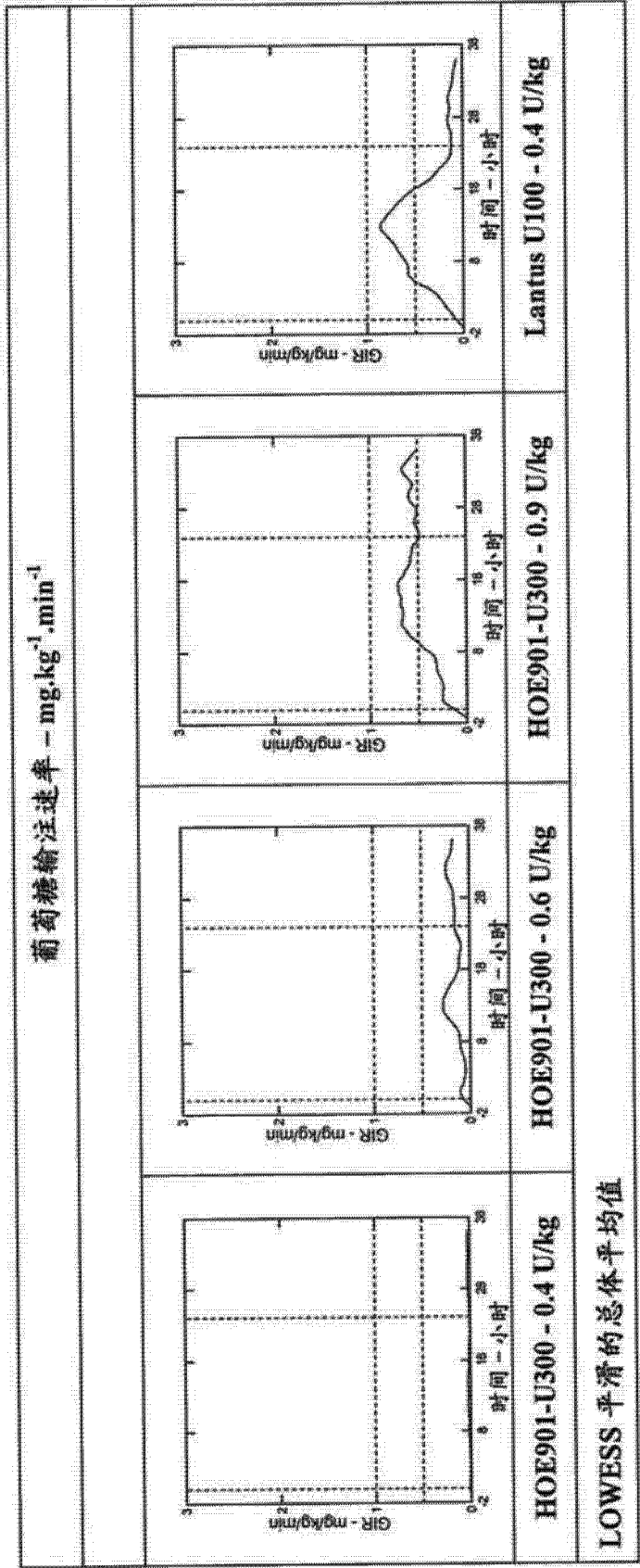


图 6(续)

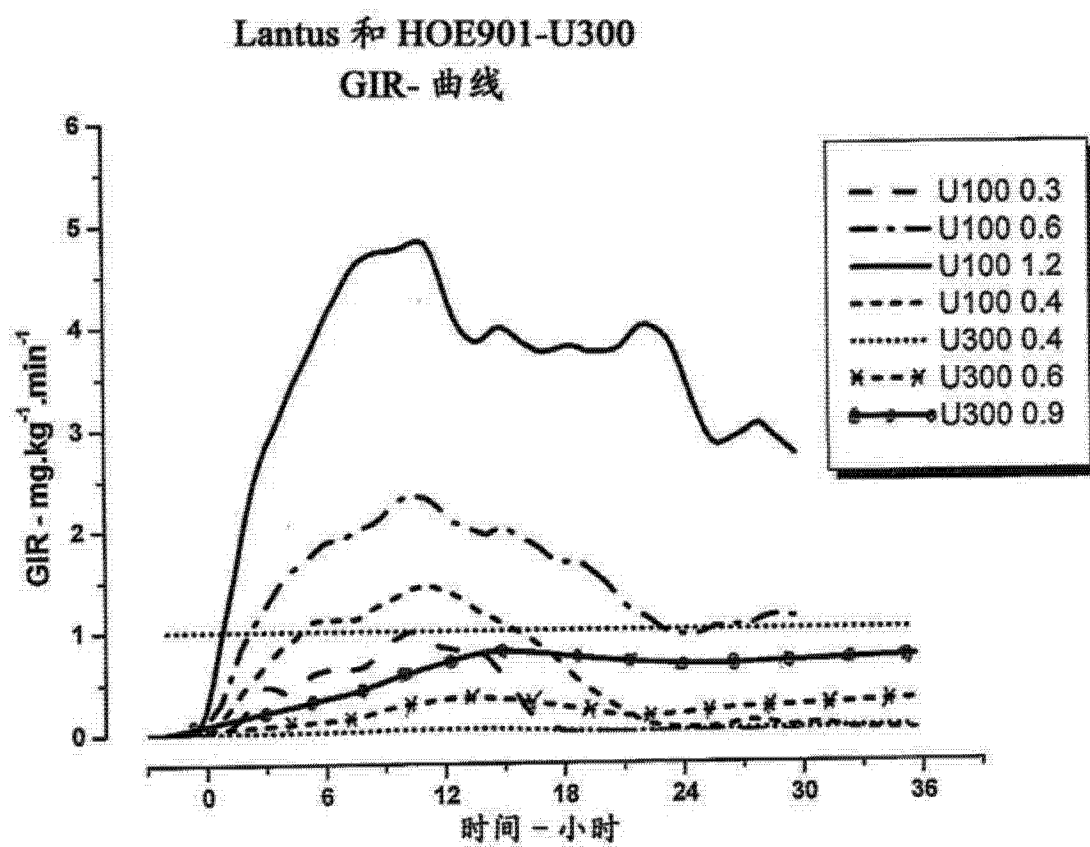


图 7

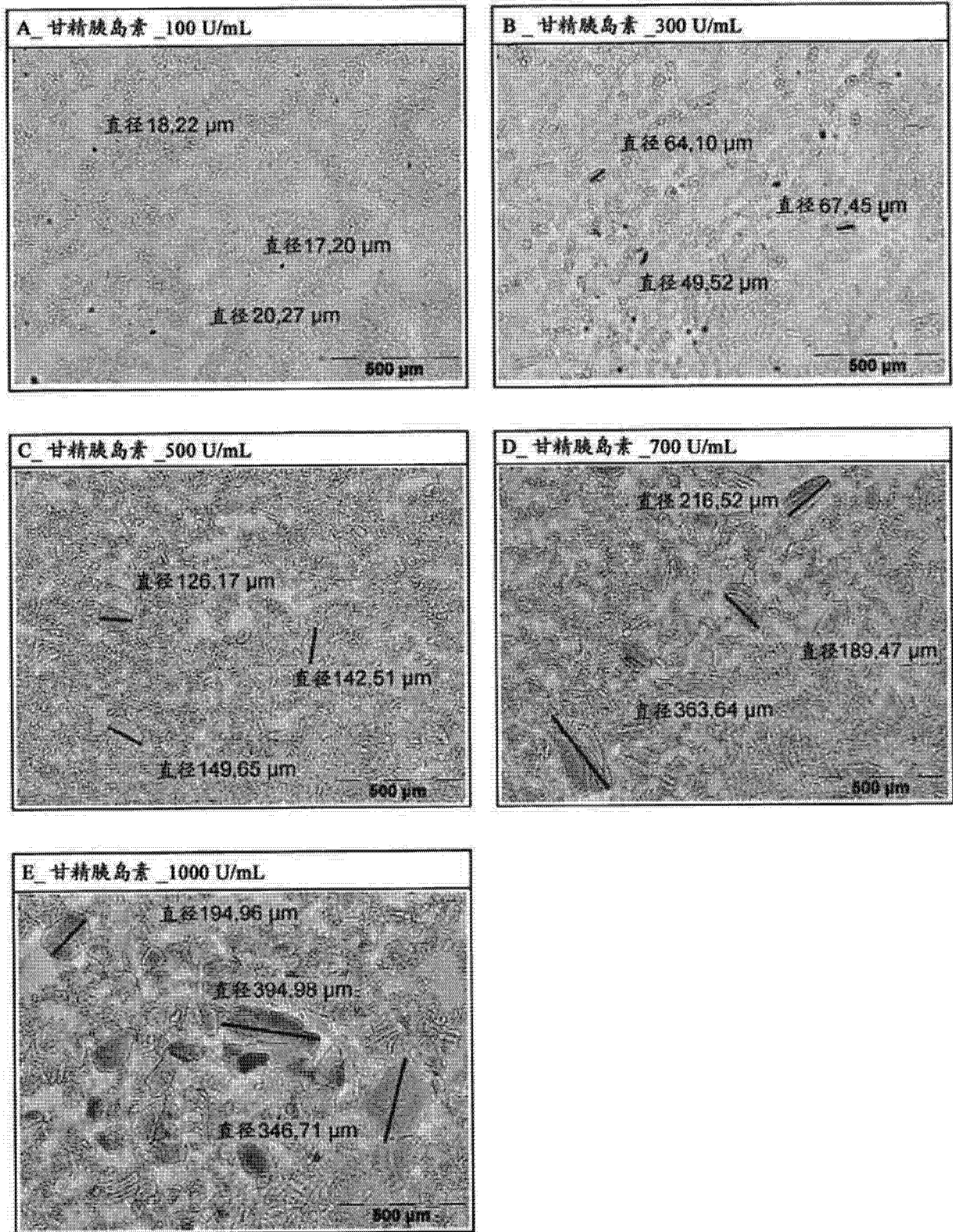


图 8

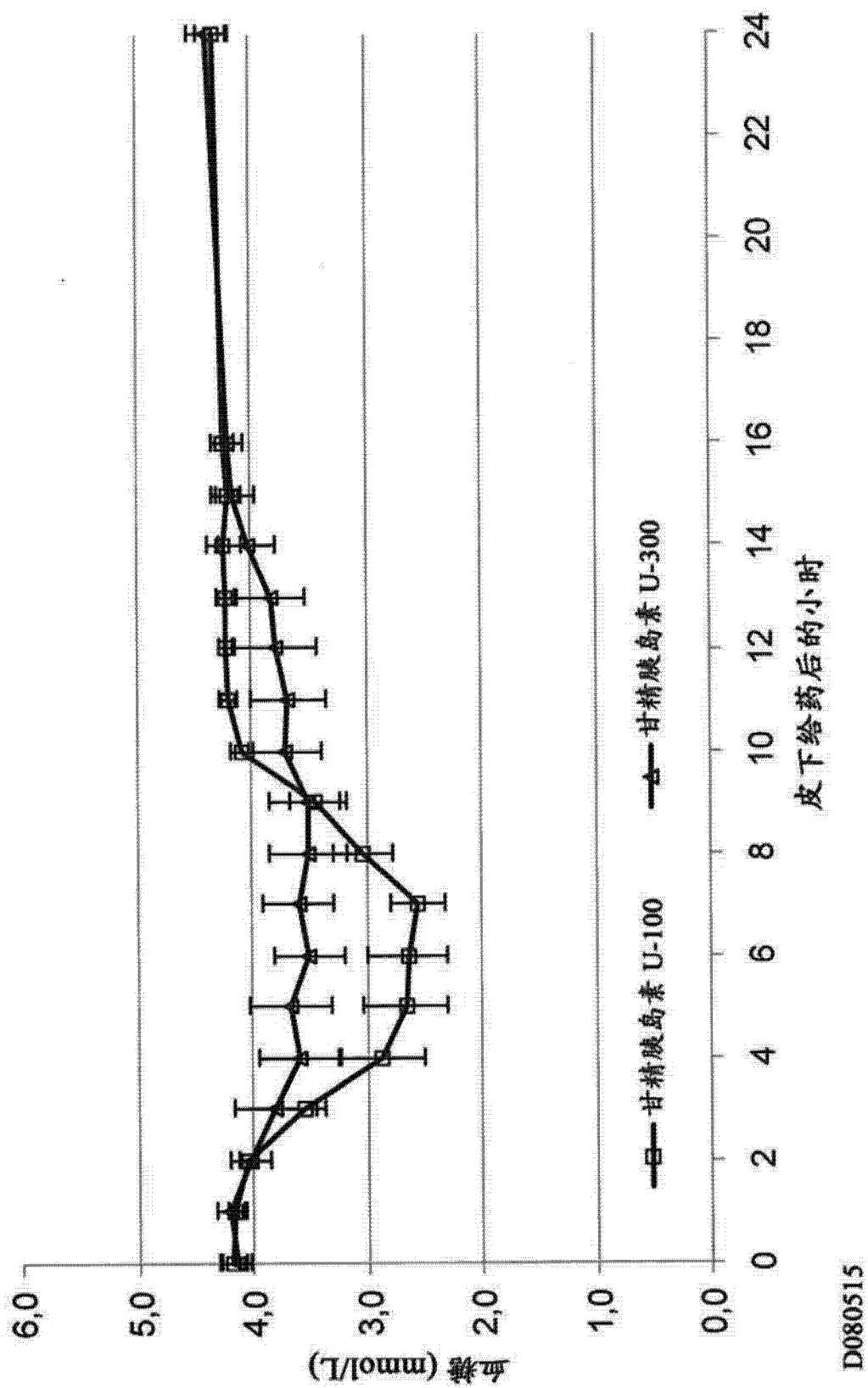


图 9

Abstract

The application relates to an aqueous pharmaceutical formulation comprising 200 – 1000 U/mL [equimolar to 200 – 1000 IU human insulin] of insulin glargine, with the proviso that the concentration of said formulation is not 684 U/mL of insulin glargine, and its use.