



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201735941 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106106304

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*A61K38/28 (2006.01)**A61K38/26 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2010/05/19

歐洲專利局

10305532.3

2010/07/13

歐洲專利局

10305780.8

2011/02/10

歐洲專利局

11305140.3

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：貝可 瑞哈 BECKER, REINHARD (DE)；佛利克 安科 FRICK, ANNKE (DE)；

玻德克 彼得 BODERKE, PETER (DE)；伏爾斯特 克利斯提安 FUERST,

CHRISTIANE (DE)；穆勒 沃納 MUELLER, WERNER (DE)；特斯克 卡特琳

TERTSCH, KATRIN (DE)；沃納 烏瑞奇 WERNER, ULRICH (DE)；路斯 佩特

拉 LOOS, PETRA (DE)；斯庫艾特 伊莎貝兒 SCHOETTLE, ISABELL (DE)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：9 共 130 頁

(54)名稱

胰島素長效調配物

LONG-ACTING FORMULATIONS OF INSULINS

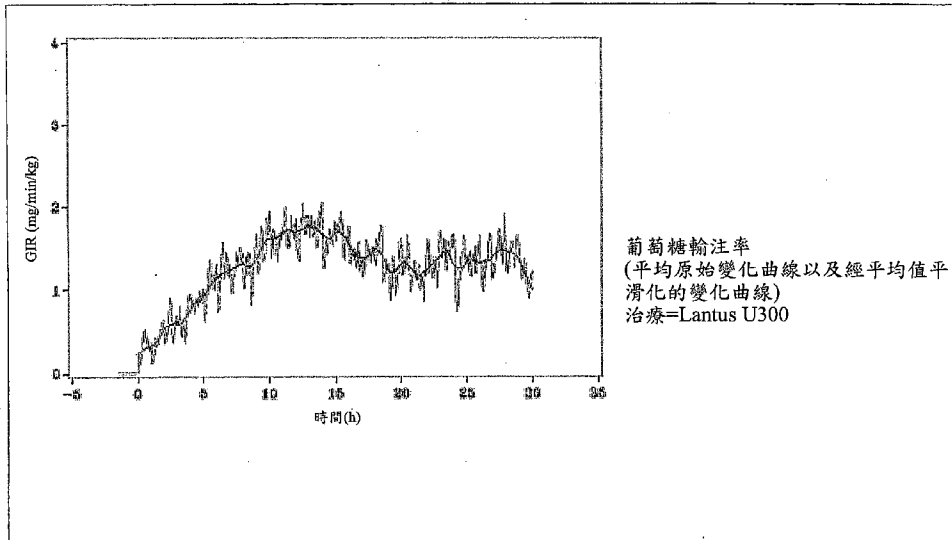
(57)摘要

本案是關於包含 200-1000U/mL 甘精胰島素[與 200-1000IU 人類胰島素等莫耳]的水性藥學調配物及其用途，限制條件為該調配物的甘精胰島素濃度不為 684U/mL。

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.

指定代表圖：

第 2 圖：葡萄糖輸注率(GIR) Lantus U300



發明摘要

※ 申請案號：106106304 (由104116749分割)

※ 申請日：100/05/17

※IPC 分類：*A61K 38/28* (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

胰島素長效調配物

LONG-ACTING FORMULATIONS OF INSULINS

【中文】

本案是關於包含200-1000 U/mL甘精胰島素[與200-1000 IU人類胰島素等莫耳]的水性藥學調配物及其用途，限制條件為該調配物的甘精胰島素濃度不為684 U/mL。

【英文】

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.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 2 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

胰島素長效調配物

LONG-ACTING FORMULATIONS OF INSULINS

【技術領域】

本案是關於一種水性藥學調配物及其用途，該水性藥學調配物包含 200-1000 U/mL 甘精胰島素(insulin glargine)(與 200-1000 IU 人類胰島素等莫耳)，其限制條件為該調配物的甘精胰島素濃度不為 684 U/mL。

【先前技術】

甘精胰島素(insulin glargine)為 31^B-32^B -Di-Arg 人類胰島素，一種人類胰島素的類似物，其在位置 A21 處進一步以甘胺酸置換天冬醯胺酸。

Lantus®是一種含有甘精胰島素的胰島素產品，其在單一劑量皮下注射之後可提供 24 小時基礎胰島素供給量(basal insulin supply)。

Lantus®的糖變化效用(glucodynamic effect)不同於其它目前販售的胰島素產品之處在於，自皮下注射位點起甘精胰島素的延遲與可預料吸收會產生平穩的 24 小時時間-濃度和作用變化曲線而沒有明確波峰。Lantus®發展成符合醫療需求的長效胰島素產品，能夠以每日單次注射來投藥而產生正常或近乎正常血糖控制(具有

在 24 小時內儘可能平穩的基礎胰島素變化曲線)。這樣的一個製劑提供良好的全日血糖控制，同時以一個較為明確的"波峰"效用將使用其他胰島素製劑而觀察到產生低血糖症的傾向降至最低。

相當多數的患者，尤其是因為肥胖症而有胰島素抗性增高的患者，會使用大劑量來控制血糖。舉例而言，100 U 的劑量需要注射 1 mL Lantus® U100，這可能會產生一些不適；每 mL Lantus® U100 含有 100U (3.6378 mg)甘精胰島素。為了降低注射體積，已發展出每 mL 含有 300 U 甘精胰島素的調配物。儘管本發明不限於甘精胰島素 U 300 調配物，本文所述的臨床研究是使用甘精胰島素 U 300 調配物來進行；每 mL 甘精胰島素 U300 含有 300 U (10.9134 mg)甘精胰島素。這個調配物容許患者以三分之一的注射體積注射相同單位數的甘精胰島素。期望甘精胰島素調配物 U100 以及 U300 皆會提供相同的胰島素接觸(exposure)以及相同有效性，亦即時間變化曲線(time profiles)。

【發明內容】

詳細說明

針對 Lantus U100 (已核准的參考(R)產品)的接觸以及活性的等效性，在非糖尿病健康受試者體內以正常血糖鉗制試驗甘精胰島素 U300(測試(T)藥物)的接觸以及活性。選定皮下投與 30 小時之後來說明甘精胰島素作用的長持續時間。在皮下投與之後由甘精胰島素濃度時間變化曲線來評估接觸，同時以每單位胰島素的葡萄糖利用(glucose utilization)評估活性。

重複設計容許有限數目的受試者如 FDA 指導方針"Guidance

for Industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence”
所建議般評估生物等效性以及變異性(variability)。

個別臨床研究預期能在接觸以及活性方面建立等效性。

針對這個研究選定的劑量為 0.4 U/kg；其對應於患者的平均基礎胰島素劑量。在非糖尿病健康受試者中，這個劑量會在血漿胰島素濃度產生非常大的升高以及持續葡萄糖降低效應，其可於正常血糖鉗制裝置中被量化。

如同隨機化計劃指定般以預定四向交叉次序(RTTR 或 TRRT)的方式，指導方針偏好的重複設計需要兩個重複的單一劑量 IP 注射(R：Lantus® U100，T：甘精胰島素 U300)。這是在 1-4 期(P)中的不同 4 天中實施。結果，每名受試者在環繞肚臍區域的兩個相反位置間接受兩個重複單一皮下劑量 0.4 U/kg Lantus® U100(R)與甘精胰島素 U300(T)。

以 4 至 18 天的廓清期(washout period)分開兩個給藥日。廓清期的長度獨立地改變而容許參與者以及研究人員調整其需求。依據經驗，4 天具有最小期間供復原，就一名參與者而言每週 1 次鉗制，而 18 天表示鉗制日之間的 3 週休息，容許受試者更自由地履行非研究相關的義務。

在正常血糖鉗制訪視之前，於 SCR (審查訪視)時針對資格來審查受試者，而在 EOS (研究結束)訪視時受試者參加最後檢查以確保正常健康狀態。審查以及 P1 不能相隔超過 21 天，同時 EOS 訪視不早於隔週與 P4 第 1 天相同的平日(亦即又 4 天之後)，且不晚於 P4 第 2 天之後的 14 日(亦即在又 14 天之後)。

這是個使用總計 4 次重複投與的單一劑量研究。IP 的效用持

續約 24 小時，這是為什麼受試者留在機構內 2 天的原因。受試者接觸於治療 4 次。

研究之主要目的在於使用正常血糖鉗制(euglycemic clamp)技術評估 Lantus® U100 (商業調配物)以及甘精胰島素 U300 在生物可用性(接觸)與生物效力(活性)上的平均生物等效性(ABE)。

研究之次要目的在於評估甘精胰島素 U300 的安全性以及耐受性。

如上所提，預期甘精胰島素調配物 U100 以及 U300 會提供相同的胰島素接觸以及相同的有效性。但令人驚訝的是，胰島素接觸以及有效性顯示有不同。甘精胰島素 U100 與甘精胰島素 U300 在生物可用性(接觸)與生物效力(活性)方面並不等效。在投與甘精胰島素 U300 之後，接觸以及活性相較於投與等量(0.4 U/kg)甘精胰島素 U100 之後的接觸以及活性少了約 40%。

但是，甘精胰島素 U300 確實顯示出要比甘精胰島素 U100 更為平坦的 PK (接觸)以及 PD (活性)變化曲線，對於基礎胰島素來說將會是所欲的。在相同 s.c.劑量給與健康受試者之後，這些甘精胰島素 U100 與甘精胰島素 U300 調配物之間在接觸與活性上令人驚訝且出乎意料的差異實際顯示於下圖中。要注意的是，血糖同時是恆定的。

在健康、血糖正常的小獵犬中另外進行甘精胰島素降低血糖效用的評估。在甘精胰島素濃度逐漸增加的情況下，平均作用時間分別從 6.8 小時(U100)增加至 7.69 小時(U300)。透過甘精胰島素濃度從 100 增加至 300 U/mL，小獵犬的血糖降低時間-作用變化曲線變得更為平坦且活性延長。小獵犬中的現有數據與在人類中的

數據相符，這顯示較高藥物濃度的甘精胰島素與作用變化曲線以及更長的持續期間正相關。

此外，藉由顯微鏡研究濃度為 100 U/mL、300 U/mL、500 U/mL、700 U/mL 與 1000 U/mL 之甘精胰島素調配物的沉澱物。這些研究結果揭示，在沉澱特性上的差異會隨著濃度增加有明顯更大的顆粒。

再者，關於溶解特性，藉由使用活體外測試系統研究較高濃度的甘精胰島素調配物的影響。為了這麼做，使用 pH 為 7.4 的磷酸鹽緩衝液模擬活體內條件進行沉澱研究。

使用 HPLC 技術來研究沉澱胰島素的上清液以測定甘精胰島素含量。

WO2008/013938 A2 揭示一種包含甘精胰島素濃度為 684 U/mL 的水性藥學調配物。

儘管本發明不限於甘精胰島素 U300 調配物，但如說明書中詳細說明的，使用其他更濃之甘精胰島素調配物仍然有效，本文所述的臨床研究使用甘精胰島素 U300 調配物來進行。

1 mL 甘精胰島素 U300 調配物含有 10.913 mg 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg 人類胰島素(與 300 IU 人類胰島素等莫耳)、90 µg 鋅、2.7 mg m-甲酚、20 mg 甘油 85%、HCl 與 NaOH 且 pH 4.0；比重 1.006 g/mL。

然而，可以改變有關於賦形劑的種類及其濃度。

藥學調配物含有 200-1000 U/mL 甘精胰島素(與 200-1000 IU 人類胰島素等莫耳)，其中該調配物的甘精胰島素濃度不為 684 U/mL，較佳為 250-500 U/mL 甘精胰島素(與 250-500 IU 人類胰島

素等莫耳)，更佳為 270-330 U/mL 甘精胰島素(與 270-330 IU 人類胰島素等莫耳)，而又更佳為 300 U/mL 甘精胰島素(與 300 IU 人類胰島素等莫耳)。

可添加界面活性劑至藥學調配物，例如本身是非離子性界面活性劑。特別偏好藥學上慣用的界面活性劑，諸如，例如：

多元醇的部份及脂肪酸酯與醚，諸如甘油、山梨糖醇及類似物(Span®、Tween®，尤其是 Tween® 20 與 Tween® 80，Myrj®，Brij®)、克列莫佛® (Cremophor®)或泊洛沙姆(poloxamer)。界面活性劑以 5-200 µg/ml、較佳地 5-120 µg/ml 且更佳地 20-75 µg/ml 的濃度存在於藥學組成物中。

調配物可另外含有防腐劑(例如酚、m-甲酚、p-甲酚、對羥基苯甲酸酯)、等張劑(例如甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、右旋糖、海藻糖、氯化鈉、甘油)、緩衝物質、鹽、酸與鹼另外還有賦形劑。這些物質在所有情況下可以單獨存在或另擇地如混合物般存在。

甘油、右旋糖、乳糖、山梨糖醇與甘露糖醇以 100-250 mM 的濃度、NaCl 以至高 150 mM 的濃度存在於藥學製劑中。緩衝物質，諸如例如磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、精胺酸、甘胺鹽甘胺酸或 TRIS (亦即 2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇)緩衝劑及其對應鹽以 5-250 mM，較佳 10-100 mM 的濃度存在。其他賦形劑尤其可以是鹽或精胺酸。

調配物的鋅濃度落在達到 0-1000 µg/mL，較佳 20-400 µg/mL，更佳 90 µg/mL 的濃度範圍內。但是，鋅可以氯化鋅的形式存在，但鹽類不限於氯化鋅。

在藥學調配物中，甘油及/或甘露糖醇可以 100-250 mmol/L 的

濃度存在，及/或 NaCl 較佳地以至高 150 mmol/L 的濃度存在。

在藥學調配物中，緩衝物質可以 5-250 mmol/L 的濃度存在。

本發明之再一目的為一種藥學胰島素調配物，其進一步含有添加劑，諸如，例如延遲胰島素釋放的鹽。此等延遲釋放胰島素與上述調配物的混合物亦涵括於本文中。

本發明之再一目的為一種製造此等藥學調配物的方法。為了製造該等調配物，將成分溶解於水中並藉由使用 HCl 及/或 NaOH 調整 pH。同樣地，本發明之再一目的為此等調配物用於治療糖尿病的用途。

本發明之再一目的為在製造胰島素、胰島素類似物或胰島素衍生物或其製劑的過程中使用或添加界面活性劑作為安定劑。

本發明進一步關於一種如上所述的調配物，其亦額外含有類升糖素肽-1 (GLP-1)或其類似物或衍生物，或艾塞那汀(exendin)-3 或艾塞那汀-4 或其類似物或衍生物，較佳為艾塞那汀-4。

本發明進一步關於一種如上所述的調配物，其中艾塞那汀-4 的類似物是選自包含下列的群組：

H-desPro³⁶-艾塞那汀-4-Lys₆-NH₂、
H-des(Pro^{36,37})-艾塞那汀-4-Lys₄-NH₂，以及
H-des(Pro^{36,37})-艾塞那汀-4-Lys₅-NH₂，
或其藥理上可耐受之鹽。

本發明進一步關於一種如上所述的調配物，其中艾塞那汀-4 的類似物是選自包含下列的群組：

desPro³⁶[Asp²⁸]艾塞那汀-4 (1-39)、
desPro³⁶[IsoAsp²⁸]艾塞那汀-4 (1-39)、

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]艾塞那汀-4 (1-39)、
 desPro³⁶[Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]艾塞那汀-4 (1-39)、
 desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]艾塞那汀-2 (1-39)、
 desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]艾塞那汀-2 (1-39)、
 desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]艾塞那汀-4 (1-39)以及
 desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]艾塞那汀-4 (1-39)，
 或其藥理上可耐受之鹽。

本發明進一步關於一種如前段所述的調配物，其中-Lys₆-NH₂ 附接於艾塞那汀-4 類似物的 C 端。

本發明進一步關於一種如上所述的調配物，其中艾塞那汀-4 的類似物是選自包含下列的群組：

H-(Lys)₆-desPro³⁶[Asp²⁸]艾塞那汀-4(1-39)-Lys₆-NH₂、
 desAsp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 艾塞那汀-4(1-39)-NH₂、
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]艾塞那汀-4(1-39)-NH₂、
 H-Asn-(Glu)₅desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸] 艾 塞 那 汀
 -4(1-39)-NH₂、
 desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]艾塞那汀-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸] 艾 塞 那 汀
 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、
 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸] 艾 塞 那 汀
 -4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、
 H-(Lys)₆-desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾 塞 那 汀
 -4(1-39)-Lys₆-NH₂、
 H-desAsp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵] 艾 塞 那 汀

-4(1-39)-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-NH₂、

desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-Lys₆-NH₂、

desMet(O)¹⁴Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ 艾塞那汀-4(1-39)-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-NH₂、

desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀-4(1-39)-(Lys)

₆-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-Lys₆-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀

-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀
-4(1-39)-Lys₆-NH₂、

desAsp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵] 艾塞那汀
-4(1-39)-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞
那汀-4(1-39)-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸] 艾塞那汀
-4(1-39)-NH₂、

desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞那汀
-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] 艾塞
那汀-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]
艾塞那汀-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂、

或其藥理上可耐受之鹽。

本發明進一步是關於一種如上所述的調配物，其另外含有
Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-麩胺醯基(N^α-十六醯基)))GLP-1(7-37)[類胰高血
糖素肽(liraglutide)]或其藥理上可耐受之鹽。

在一個具體例中，本發明是關於一種水性藥學調配物，其含
有範圍為 200-1000 U/mL(與 200-1000 IU 人類胰島素等莫耳)的甘
精胰島素，較佳為 200 U/mL 至 650 U/mL，仍較佳為 700 U/mL 至
1000 U/mL，更佳為 270 U/mL 至 330 U/mL，而最佳為濃度 300 U/mL，
其限制條件為該調配物的甘精胰島素濃度不為 684 U/mL。

此外，該調配物亦可含有艾塞那汀-4 的類似物，諸如，例如

利西拉來(lixisentatide)、艾塞那肽及類胰高血糖素肽。這些艾塞那汀-4 類似物以每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 的範圍存在於調配物中，較佳為每 U 甘精胰島素 0.2 至 1 μg ，而更佳為每 U 甘精胰島素 0.25 μg 至 0.7 μg 。較佳為利西拉來。

此外，該水性藥學調配物可包含一或多種選自於包含下列之群組的賦形劑：鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 及鈉。特別地，該水性藥學調配物可含有 90 $\mu\text{g/mL}$ 鋅、2.7 mg/mL m-甲酚及 20 mg/mL 甘油 85%。另擇地，該水性藥學調配物可含有 20 $\mu\text{g/mL}$ 聚山梨糖醇酯 20。

該水性藥學調配物的 pH 是介於 3.4 與 4.6 之間，較佳為 4 或 4.5。

本發明是關於一種治療第 I 型以及第 II 型糖尿病的方法，其含有對該患者投與本發明之水性藥學組成物給糖尿病患者。在所揭示的各種濃度範圍中，較佳濃度為 300 U/mL 而較佳胰島素類似物為甘精胰島素。該水性藥學調配物亦可含有鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 與鈉及其混合物，相對於本發明之水性藥學調配物落在本文揭示之範圍內。在一個較佳具體例中，該水性藥學調配物亦含有每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 利西拉來。

胰島素較佳地每天投與 1 次，但若需要的話可每天投與 2 次。劑量需求是個別患者需求的函數，其是依據達到正常或可接受之血糖含量來決定。

本發明亦關於一種在患者體內治療第 1 型及第 2 型糖尿病時延長甘精胰島素的接觸持續時間的方法，其包含對該患者投與本發明之水性藥學調配物。在所揭示的各種濃度範圍中，較佳濃度

為 300 U/mL。此外，該水性藥學調配物亦可包含鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 與鈉及其混合物，相對於本發明之水性藥學調配物落在本文揭示之範圍內。在一個較佳具體例中，該水性藥學調配物亦包含每 U 甘精胰島素 0.1 μ g 至 10 μ g 利西拉來。

本發明亦關於一種在患者體內使用甘精胰島素治療第 1 型及第 2 型糖尿病時降低低血糖症發生的方法，其包含對該患者投與本發明之水性藥學調配物。在所揭示的各種濃度範圍中，較佳濃度為 300 U/mL。此外該水性藥學調配物亦可包含鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 與鈉及其混合物，相對於本發明之水性藥學調配物落在本文揭示之範圍內。在一個較佳具體例中，該水性藥學調配物亦含有每 U 甘精胰島素 0.1 μ g 至 10 μ g 利西拉來。

本發明亦關於一種在患者體內治療第 1 型及第 2 型糖尿病時提供無波峰長效基礎胰島素的方法，其包含對該患者投與本發明之水性藥學調配物。在所揭示的各種濃度範圍中，較佳濃度為 300 U/mL。此外該水性藥學調配物亦可包含鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 與鈉及其混合物，相對於本發明之水性藥學調配物落在本文揭示之範圍內。在一個較佳具體例中，該水性藥學調配物亦包含每 U 甘精胰島素 0.1 μ g 至 10 μ g 利西拉來。

如前項任一者之水性調配物在治療第 I 型糖尿病以及第 II 型糖尿病上的用途。

圖式

下圖實際顯示，在相同 s.c.劑量給與健康受試者之後，Lantus U100 以及 Lantus U300 調配物(甘精胰島素 U100 以及

甘精胰島素 U300 調配物)之間在接觸(PK)與活性(PD)上有令人驚訝且出乎意料的差異，同時血糖(PD)是恆定的。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為葡萄糖輸注率(GIR) Lantus U100。

第 2 圖為葡萄糖輸注率(GIR) Lantus U300。

第 3 圖為血清胰島素濃度；Lantus U100 (左)與 U300 (右)。

第 4 圖為血糖(1/2)。

第 5 圖為血糖(2/2)。

第 6 圖為 0.4 U/kg、0.6 U/kg 以及 0.9 U/kg HOE-901-U300 (甘精胰島素 U300)相較於 0.4 U/kg Lantus® U100 (甘精胰島素 U100)在第 1 型糖尿病患者體內使用正常血糖鉗制技術的隨機化、4-次序、交叉、雙盲、劑量反應研究結果。上區：甘精胰島素濃度(mU/L)，中區：血糖(BG, mg/dL)，下區：葡萄糖輸注率(GIR, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。曲線顯示所有個體之全部數據點經 LOWESS 平滑化的平均值(母體平均值)；LOWESS 是一種自受干擾之時序或由 2 種變數間之”雜訊”連結的散佈圖產生一群”平滑”數值的數據分析技術。

第 7 圖為葡萄糖輸注率(GIR, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。曲線顯示所有個體之全部數據點經 LOWESS 平滑化的平均值(母體平均值)；LOWESS 是一種自受干擾之時序或由 2 種變數間之”雜訊”連結的散佈圖產生一群”平滑”數值的數據分析技術。

說明：變化曲線 1 至 3(由上至下)

0.4、0.6 以及 1.2 U/kg Lantus® U100 (甘精胰島素 U100) 在第 1 型糖尿病患者體內使用正常血糖鉗制技術的隨機化、雙盲、平行組劑量反應研究結果。

說明：變化曲線 4 至 7(由上至下)

0.4、0.6 以及 0.9 U/kg HOE-901-U300 (甘精胰島素 U300) 相較於 0.4 U/kg Lantus® U100 (甘精胰島素 U100) 在第 1 型糖尿病患者體內使用正常血糖鉗制技術的隨機化、4-次序、交叉、雙盲劑量反應研究結果。

第 8 圖為濃度逐漸增加之甘精胰島素調配物之沉澱物的光學顯微鏡圖像：

A：100 U/mL、B：300 U/mL、C：500 U/mL、D：700 U/mL 及 E：1000 U/mL，其中放大倍率為 100x 並且包括最大直徑。所有沉澱是以 60U 甘精胰島素來進行。

第 9 圖是甘精胰島素 U-100 相對於 U-300 在血糖正常的狗中的時間-作用變化曲線。

【實施方式】

下面藉助一些非限制性的實施例說明本案。

實施例 1：方案說明

本研究是單一中心、隨機化、受控、單盲、4 期、2-治療、2-次序交叉研究，健康受試者有 6 次訪視：

訪視 1：	審查(SCR)
訪視 2 至 5，1-4 期(P)：	治療、正常血糖鉗制期
訪視 6：	研究結束(EOS)

在不同 4 天，接受單一皮下劑量 0.4 U/kg 甘精胰島素 U100 以及甘精胰島素 U300 的受試者交替注射在肚臍周圍區域的兩個相反位點(左、右、左、右)。在 P1 至 P4，研究藥物以 2 種次序(RTTR 或 TRRT)重複 R 與 T 治療。以 4 至 18 天的廓清期分開各個給藥日。

R：0.4 U/kg 體重甘精胰島素 U100 (商業調配物；參考)

T：0.4 U/kg 體重甘精胰島素 U300 (測試)

P1 必須在 SCR 之後不超過 3 至 21 天時進行。EOS 必須在 P4 之後 4 至 14 天間進行。

在 P1 至 P4 期間，受試者連接至生物監控器(Biostator)用以測量血糖以及調整葡萄糖輸注率。在皮下注射研究藥物之前監測血糖含量與葡萄糖輸注率(GIR) 90 分鐘(基線期)，並且在投與研究藥物之後監測 30 小時。20%葡萄糖溶液輸注開始將血糖含量維持在低於個別空腹血糖含量(如同在研究藥物投與之前 60、30 與 5 分鐘測得 3 次空腹血糖值之平均值)的 5%處。取得 GIR 的變化曲線。在正常血糖鉗制期的預定時間取得血液樣本供測定血清甘精胰島素濃度。除了自來水以外，受試者在葡萄糖鉗制期空腹。

就一名個體來說，這個研究的持續期間預期在 SCR 與 EOS 訪視之間最高為 13 週。

將方案呈交至獨立的倫理委員會及/或審核委員會進行審核以及書面認可。方案符合第 18 屆健康大會(Helsinki, 1964)以及所有適當修正案的建議。方案亦符合研究進行之處德國的法律與規定，以及所有適當的指導方針。在進行任何與研究相關的程序之前要取得受試同意書。

實施例 2：選擇受試者

計劃治療二十四(24)名健康受試者以得到 20 名完成者。

符合下列標準的受試者招入研究中：

人口學

- 受試者性別不拘，介於 18 至 50 歲；

- 體重介於 50 kg 與 110 kg 間，而身體質量指數介於 18 與 28 kg/m² 間；

健康狀態

- 在綜合臨床評估(詳細醫療病史以及完整身體檢查)之後證明為健康；

- 至少 3 個月非吸煙者；

- 12 導程心電圖以及生命徵象(除非研究人員認為異常為臨床上不相干的)

- 仰位姿勢靜止 5 分鐘之後的生命徵象正常：

95 mmHg≤收縮壓≤140 mmHg；

45 mmHg≤舒張壓≤90 mmHg；

40 bpm≤心率≤100 bpm；

- 正常 12 導程 ECG；120 ms < PR < 220 ms，QRS < 120 ms，QTc ≤430 ms(女性：QTc≤450 ms)；

- 實驗室參數落在正常範圍內，除非研究人員認為異常對於健康受試者來說為臨床上不相干的；但是血清肌酸酐與肝臟酵素(AST、ALT)應限定低於實驗室正常值的上限；

- 如空腹血清葡萄糖(≤100 mg/dL)以及糖化血紅素(HbA1c ≤ 6.1%)所定義的正常代謝控制；

- 在參與研究之前，受試者必須停止使用處方藥物療法至少四

(4)週；

女性受試者義務

▪可能懷孕的女性受試者(定義為停經前且並未接受外科手術避孕或停經後不到 2 年者)以及性活躍者必須進行適當的避孕。適當避孕定義為高度有效的避孕方法(珀爾指數<1%)，諸如植入、注射、組合口服避孕或激素 IUD (子宮內裝置)。關於臨床試驗的停經後包括：停經 2 年或更久或接受外科手術絕孕；

▪女性受試者必須在研究前審查期以及在第 1 次鉗制前具有陰性尿液 β -人類子宮絨毛膜促性腺素(β -HCG)懷孕測試；

規定

▪在任何關於本研究的程序前提交受試同意書；
▪適用健保系統及/或符合與生醫研究相關之有效國家法律建議；
▪未處於任何行政或法律監管。

具有下列任一者的受試者不得加入本研究：

醫療病史及臨床狀況

▪臨床上關於心血管、肺、胃腸、肝、腎、代謝、血液學、神經學、精神、全身性、眼或感染疾病的任何病史或存在；任何急性感染疾病或急性病症的症候；

▪藥物過敏或由臨床醫師診斷與治療之過敏性疾病的存在或病史；

▪過量飲用有黃嘌呤鹼基的飲料(每天>4 杯或 4 瓶)；

▪下列禁忌症(依據正常範圍-若數值在正常範圍以外而研究人員認為異常為臨床上不相干的，受試者可加入)：

- 醫療/外科手術病史與身體檢查

- 實驗室測試(依據量桿的血液學、臨床化學及尿液分析)

- 標準 12 導程心電圖

- 血壓與心率

- 在參與本研究之前的 4 週內有任何正在使用處方藥的治療或任何使用處方藥的常規治療

- 依據研究人員的意見，在研究之前的 3 個月內有任何臨床明顯病症的症狀，或在研究之前的 4 週內有任何重要內科醫學疾病的症狀，其可能會干擾研究目的

- 已知會干擾藥物吸收、分佈、代謝或排泄之疾病或其他病況的存在或後遺症

- 濫用藥物或酒精的病史

- 對研究藥物或具有類似化學結構之藥物過敏的病史

- 進行性致命疾病

- 在研究期間預先計劃好的外科手術

- 在前 3 個月期間捐血超過 500 mL

不容許受試者參與此研究超過 1 次。

一般條件

- 在研究人員的判斷下，可能無法在研究期間順從或因為語言問題或心智發展不佳或因為心智狀態讓受試者無法理解研究之特性、範疇與可能結果而無法合作的受試者

- 依據實施規定處於先前研究之排除期的受試者

- 受試者為直接涉入研究進行的研究人員或任何副研究人員、研究助理、藥劑師、研究協調者、其他工作人員

- 在 SCR 之前 30 天內收到實驗藥物
生物狀態
- 對下列測試為陽性反應：HBs 抗原、抗-HCV 抗體、抗-HIV1 抗體、抗-HIV2 抗體；
- 在 SCR 時的尿液藥物篩檢為陽性結果(安非他命/甲基安非他命、巴比妥鹽、苯二氮平、大麻、古柯鹼、鴉片劑)；
- 陽性酒精呼吸測試

實施例 3：治療

研究治療的詳細內容

藥物代碼：HOE901 (Lantus® U100 商業調配物)	(甘精胰島素 U300 調配物)
INN： 甘精胰島素(重組型人類胰島素類似物)	甘精胰島素(重組型人類胰島素類似物)
調配物： 3 mL 溶液 U100 的藥匣(1 mL 含有 3.637 mg 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg 人類胰島素[與 100 IU 人類胰島素等莫耳]、30 µg 鋅、2.7 mg m-甲酚、20 mg 甘油 85%、HCl 以及 NaOH 調整為 pH 4.0；比重 1.004 g/mL)	3 mL 溶液 U300 的藥匣(1 mL 含有 10.913 mg 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg 人類胰島素[與 300 IU 人類胰島素等莫耳]、90 µg 鋅、2.7 mg m-甲酚、20 mg 甘油 85%、HCl 以及 NaOH 調整為 pH 4.0；比重 1.006 g/mL)
劑量/投藥途徑	

0.4 U/kg 體重；在過夜空腹之後單次 s.c.注射至肚臍周圍的腹部	0.4 U/kg 體重；在過夜空腹之後單次 s.c.注射至肚臍周圍的腹部
製 造 商 : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	製 造 商 : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

有關 Lantus®/甘精胰島素調配物之劑量估算

為估算給予每名受試者的甘精胰島素數量(0.4 U/kg)，測定體重(以 kg 表示)至小數點第一位，而所算出的胰島素數量四捨或五入至如下例中所示的整數：體重為 75.3 kg 的受試者受到 30 U 胰島素($75.3 \times 0.4 = 30.12$ ，其四捨為 30)；體重為 74.4 kg 的受試者受到 30 U 胰島素($74.4 \times 0.4 = 29.76$ ，其五入為 30)。除非體重相較於第 1 期改變超過 2 kg，否則在第 1 期第 1 天所記錄的體重被用來估算第 2、3 與 4 期的研究藥物劑量。

就甘精胰島素 U100 以及甘精胰島素 U300 來說，以單位(Unit)表示的數量是相同的。兩種藥物產品的比重相同。但是若甘精胰島素 U300 的甘精胰島素濃度與甘精胰島素 U100 相較之下高出 3 倍，那麼要注射的體積以及重量為甘精胰島素 U300 的 1/3。提供個別劑量的注射器是按照體重來製備。淨體重僅書面紀錄在研究人員的原始文件中。

估算與製備用於輸注的劑量

表 1-準製輸注

藥物代碼	INN	調配物	製造商	劑量/投藥途徑
葡萄糖	葡萄糖	20%溶液用於輸	經 PROFIL	iv 輸注

		液	認證、選定	
髓內肝	肝素	含有 5 mL 溶液	經 PROFIL	iv 輸注
素鈉		的小管	認證、選定	
		(5000 IU/mL)		
0.9%氯	氯化鈉	溶液	經 PROFIL	iv 輸注
化鈉			認證、選定	

葡萄糖溶液：以生物監控器輸注 20%葡萄糖溶液而將受試者的個別血糖維持於預訂目標含量。第 2 輸注泵(生物監控器的一部份)遞送 0.9%氯化鈉以維持導管通暢。若所需的 20%葡萄糖溶液量超過生物監控器的輸注容量，使用第二個葡萄糖輸注泵。

肝素：100 mL 0.9%氯化鈉溶液中的 10000 IU 肝素以約 2 mL/h 的速率輸注至雙腔導管中並維持通暢以供生物監控器測量血糖。
盲態方法的詳細內容：

此為單盲研究。注射不同體積可避免藥物的盲態。注射是由經授權未涉入本研究的醫事人員來製作。研究人員取得隨機代碼。

將受試者分派治療組的方法

研究藥物僅在臨床研究方案開始程序之後投與給參加此研究的受試者。

作出將依據性別來分層的隨機化號碼與兩種在 P1 至 P4 時要被注射的 Lantus®調配物的治療次序結合之隨機計劃表。

在第 1 期第 1 天早上，只要經研究人員確認受試者符合方案中所指明的標準，符合資格的受試者就依照地點隨機化。之後在 P1 之前依照受試者合格的確認順序將隨機化號碼分配給受試者號

碼。在 SCR 之後符合資格之性別層的第 1 名受試者收到適當性別層的第 1 個隨機化號碼。在該層中符合資格的下一名受試者收到該層的下一個隨機化號碼。隨機化號碼用作為將治療套組分派給受試者之治療套組號碼。每位受試者被給予帶有所分派到之治療套組號碼的研究藥物。含有 IP 的治療套組帶有一般資訊、治療套組號碼、期號、將受試者號碼書寫於容器上的區域以及當地規定所需的額外說明。

永久中止研究的受試者保有受試者號碼以及隨機化號碼(若已給予的話)。

包裝與標籤

由德國 Frankfurt am Main 的 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 依據隨機計劃表包裝研究藥物。含有研究藥物的藥匣以及包裝它們的容器已標上研究號碼、隨機化號碼、批號、儲存條件、贊助者以及 P 號。

一次出貨會收到研究藥物供應量。所有容器有相同格式的標籤。另外，提供一組關於注射器的標籤。研究藥物以及備用藥物儲存於不同冰箱中。

在投與研究藥物之前，藥劑師或其委任人製備含有適當研究藥物的注射器且將注射器標上受試者號碼、隨機化號碼以及依據研究藥物容器的適當期間。

標籤內容與當地規定說明以及要求相符。

貯存條件

在+2°C 至+8°C 的溫度下避光儲存研究藥物。避免冷凍研究藥物。在製備期間不需要讓藥物避光。

以研究地點的含量將儲藏樣本(300 藥匣 Lantus® U100 以及 300 藥匣甘精胰島素 U 300)貯存於相同安全條件下。

實施例 4：評估研究產品

活性或藥效學(pharmacodynamics)

藉由甘精胰島素刺激胰島素受體為作用模式。之後周邊葡萄糖攝取以及抑制內生性葡萄糖生產包含會產生降低血糖濃度的糖變化效用。所產生的葡萄糖利用最好是藉由估算維持血糖濃度恆定所需的葡萄糖來鑑別。

採用正常血糖鉗制技術來評估在注射甘精胰島素之後維持血糖濃度低於基線含量 5%所需的葡萄糖量。

臨床評估方法

藉由生物監控器(Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA)使用葡萄糖氧化酶法來進行線上血糖測定。

亦使用葡萄糖氧化酶法以 Super GL 葡萄糖分析儀測定遠隔血糖。

藥效學變數/終點

每單位皮下注射胰島素所利用的葡萄糖量是一種葡萄糖效用的測量方法。

連續紀錄的葡萄糖輸注率(GIR)反映注射胰島素的時間作用變化曲線。

主要變數/終點

主要葡萄糖藥效學變數是在 24 小時內葡萄糖輸注率時間曲線下的面積[GIR-AUC_{0-24h} (mg·kg⁻¹)]。

次要變數/終點

次要藥效學變數是相對於 50% GIR-AUC_{0-24h} 的時間 [T_{50%-GIR-AUC_{0-24h}} (h)]。

藥動學

取樣時間

用於評估血清甘精胰島素濃度以及 C-肽濃度的血液樣本在皮下注射研究藥物之前 1 小時、30 分鐘以及立即，之後 30 分鐘、1 小時、2 小時與每 2 小時至 24 小時和注射後 30 小時取得。

甘精胰島素樣本的編號為 P00、P01、P02、P03、P04 等，C-肽樣本的編號為 C00、C01、C02、C03、C04 等(亦參見研究流程圖)。

藥動學取樣的號碼

每個鉗制訪視最少取得 18 個樣本(P1 至 P4)。每名受試者取得總計 72 個樣本。

PK 操作程序

樣本收集的確切時間必須記錄在 CRF 上。關於貯存以及運送藥動學樣本(甘精胰島素、C-肽)是使用特定程序。

生物分析方法

使用可應用於此類型研究的良好實驗室操作(GLP)(經良好實驗時操作的 OECD 原則(如在 1997 年修訂)、ENV/MC/CHEM (98)17)以及應用於當地國家的 GLP 規定之要求作為基礎來進行生物分析。

因為沒有備用樣本可供使用，優先測定甘精胰島素。

甘精胰島素

使用針對人類胰島素的放射免疫分析(RIA)(Insulin RIA kit,

ADALTIS, Italy)校準甘精胰島素來測定血清甘精胰島素濃度。Kit REF 10624

關於這個分析的量化下限(LLOQ)為 4.92 $\mu\text{U/mL}$ 。

C-肽

使用針對 C-肽的放射免疫分析(RIA)(C-peptide RIA kit, ADALTIS, Italy)來測定血清 C-肽濃度。Kit REF C-peptide 10282

量化下限(LLOQ)為 0.090 nmol/L。

生物分析方法的摘要

分析物	胰島素、C-肽
基質	血清
分析技術	RIA
量化下限	胰島素為 4.92 $\mu\text{U/mL}$ ；C-肽為 0.090 nmol/L
分析體積	胰島素為 100 μL ；C-肽為 100 μL
方法出處	Adaltis S.p.A. Italy；Kit REF 10624 胰島素(方法編號 435VAL02)以及 Kit REF C-peptide 10282 (方法編號 DMPK/FRA/2003-0002)

藥動學變數/終點

甘精胰島素濃度時間曲線是一種皮下注射 IP 之全身性胰島素接觸的測量方法。

主要變數/終點

主要藥動學變數是血清甘精胰島素濃度時間曲線下的面積 [INS-AUC_{0-24h} ($\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)]。

次要變數/終點

次要藥動學變數是相對於 50% INS-AUC_{0-24h} 的時間 [T_{50%}-INS-AUC_(0-24h) (h)]。

取樣血液體積

取樣血液體積	
存檔血液/基因型	0 mL
血液學/臨床化學/血清學(20 + 12 mL)	32 mL
視情況選用的 RBC、Hb、Hct (2 × 2 mL)	4 mL
血糖(2 mL/h×32×4)	256 mL
血糖(0.3 mL×4×34)	41 mL
PK 甘精胰島素(3.5 mL×18×4)	252 mL
總計	585 mL

保障試驗盲態的測量方法

這是一個單盲研究。在臨床完成之後進行生物分析測定。已知治療代碼以供依據研究人員及/或贊助者的判斷通報任何預期之外且與使用 IP 合理有關的嚴重不良事件(SAE)。

實施例 5：研究程序

訪視計劃表

審查程序

在研究開始之前檢核每位可能受試者的醫療紀錄以確定符合參與資格。在 SCR 的審查檢查之前，受試者已空腹 10 小時(除了水以外)。

已評估下列項目/檢查：

- 年齡以及種族
- 身體檢查(包括心血管系統、胸部與肺部、甲狀腺、腹部、神經系統、皮膚與黏膜以及肌肉骨骼系統)
- 相關醫療及外科手術病史(僅有與研究相關的結果會被書面記錄)

- 人體計測：身高與體重、計算 BMI [體重以 kg 計·(身高以 m 計)⁻²]
- 血壓與心率(在仰位 5 分鐘之後以及在站立姿勢 3 分鐘之後)
- 核心體溫(耳)
- 標準 12-導程 ECG
- 血液學狀態、臨床化學以及尿液分析(按照量桿)
- 凝血狀態(INR、aPPT)
- 尿液藥物篩檢
- 酒精篩檢(呼吸分析儀)
- 正常代謝控制，定義為空腹血糖($\leq 100 \text{ mg.dL}^{-1}$)而糖化血紅素 (HbA1c $\leq 6.1\%$)
- B/C 型肝炎與 HIV 測試

假若受試者審查不合格，所有在 SCR 取得的數據(包括篩檢試驗的實驗室結果)在受試者的醫療紀錄中是可利用的。

關於訪視類型的說明

時期

每個研究期(P1 至 P4)持續 2 天，第 1 天及第 2 天。第 1 天是正常血糖鉗制以及投與研究藥物開始之日。第 2 天是正常血糖鉗制結束之日，正常血糖鉗制在投與研究藥物之後持續 30 小時。在研究期(P1-P4)之間有 4 至 18 天的廓清期。在每次投與研究藥物 2 天之前不允許有費力活動(例如登山、重度園藝等)。在 24 小時前不允許飲用酒精性飲料、葡萄柚汁以及含有黃嘌呤衍生物的刺激性飲料(茶、巧克力、咖啡、類似可樂™的飲品等)與葡萄柚直到正常血糖鉗制完成。受試者在每次研究期的第 1 天前已空腹 10 小時(除了水以外)並且持續空腹直到正常血糖鉗制結束(除了水以外)。

每次鉗制訪視時受試者必須待在診所約 32 個小時。

在第 1 期第 1 天早上，已將 9 位數受試者號碼(自 276001001 起)分派給受試者。下一名符合參加 SCR 的受試者得到受試者號碼 276001002。第 1 名受試者得到隨機化號碼 101。下一名符合資格的受試者得到隨機化號碼 102。

要求受試者確認他們的身體狀況沒有臨床上顯著的改變且順從自前期起在方案中所限定的一般與飲食限制。違反研究標準會排除受試者參與研究。端視違反的類型而定，受試者可能僅會在特定期被排除，而容許重新計劃研究日。任何違反方案會以個案為基礎與贊助商進一步討論。

自最後一期起，受試者在任何健康狀態上的改變被記述在受試者醫療紀錄(原始資料)與 CRF 中。

在第 1 天早上、在鉗制步驟之前以及於每次研究藥物投與 30 小時後鉗制步驟完成之後(第 2 天)紀錄仰位至少 5 分鐘之後的血壓、心率以及核心體溫(耳)。僅在第 1 天早上鉗制開始之前評估體重、酒精篩檢以及 RBC、Hb、HcT (僅在 P3 與 P4 的鉗制期之前)。

在每期第 1 天，容許受試者在 6:30 am 進入診所。在通過上述檢查之後，受試者準備 3 條靜脈導管。將左手的手背靜脈或掌側靜脈以逆行的方式置入套管並且連結至生物監控器(Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA)以連續抽取動脈化靜脈血供測定血糖。為了達到動脈化，左手置放在約 55°C 的熱匣(Hot-Box)中。將第 2 條靜脈導管置入左臂的肘前靜脈並用來收集測定血清甘精胰島素與參考血糖的樣本。第三條靜脈在對側前臂置入套管而容許以生物監控器輸注 20%葡萄糖溶液與 0.9%食鹽水。

生物監控器測定血糖含量並且調整葡萄糖輸注率以維持血糖含量低於個別空腹血糖 5%，如同在投與研究藥物之前 60、30 與 5 分鐘所測得的 3 次空腹血糖值的平均值。在投與研究藥物之前 60、30 與 5 分鐘取得供測定血糖的額外 0.3 mL 血液樣本以供與根據葡萄糖氧化酶法的實驗室參考比對確認。

在約 09:00 am 時，使用標準皮膚鑿技術將甘精胰島素 U1000(商業調配物)和甘精胰島素 U300 注射至肚臍側 5 cm (左、右、左、右)的肚臍周圍區域內。使用體積 0.5 mL 的 U100 胰島素注射器(製造商：Beckton & Dickinson)與 0.30 mm x 8 mm (30G)的注射針。

研究藥物標上其個別的治療套組號碼、受試者號碼(在隨機化之後記錄於容器上)以及期號(參見 8.5 節包裝與標示)。

在投與研究藥物之後，一旦血糖含量從個別空腹含量掉落達 5%時以可變速率開始輸注 20%葡萄糖溶液來維持含量。鉗制期的持續時間為 30 小時。葡萄糖投遞的速率由生物監控器因應血糖變化使用預定演算法以 1 分鐘為間隔來調整速率。在整個鉗制中，以 30 分鐘為間隔比對依據葡萄糖氧化酶法的實驗室參考值來確認生物監控器的血糖值。若需要的話，生物監控器要依據實驗室參考方法的結果來重新校準。受試者在鉗制期期間維持仰位。

在服藥之前 1 小時、30 分鐘以及當下與之後 30 分鐘、1 小時、2 小時和之後每 2 小時直到 24 小時，與投與研究藥物之後 30 小時取得用於測定血清甘精胰島素以及 C-肽濃度的血液樣本。

在每個研究期(P1 至 P4)的第 2 天，於正常血糖鉗制完成之後供餐。紀錄血壓、心率以及核心體溫(耳)，並且取得用於血糖的樣

本。受試者在研究人員確認其安全後離開診所。

在整個鉗制期期間觀察注射位點。受試者任何在健康狀態上的變化會記述在受試者的醫療記錄(原始資料)與 CRF 上。

安全性血液學

在 P3 時針對在 P4 時會產生的貧血來分析 RBC、Hb 以及 Hct。若為陽性，將 P3 與 P4 的間隔延長至最大容許為 18 天且在 P4 之前額外評估 RBC、Hb 以及 Hct。

離院程序

在 P4 之後 4 至 14 天之間受試者返回進行 EOS 訪視。受試者已空腹 10 小時(除了水以外)。自最後 1 期起受試者任何在健康狀態上的變化會記述在受試者的醫療記錄(原始資料)與 CRF 上。

已評估下列項目/檢查：

- 身體檢查(包括心血管系統、胸部與肺部、甲狀腺、腹部、神經系統、皮膚與黏膜以及肌肉骨骼系統)
- 體重
- 血壓與心率(在仰位姿勢 5 分鐘之後)
- 核心體溫(耳)
- 標準 12-導程 ECG
- 血液學狀態、臨床化學以及尿液分析(按照量桿)
- 尿液中的 β -HCG 測試(僅針對女性)

在研究人員完整檢閱有效安全性數據之後，受試者在每 1 期的第 2 天離院。

生物樣本的收集計劃表

血液

SCR (審查)

- 血液學、臨床化學、HbA1c、血清學(B/C 型肝炎測試、HIV 測試)：收集約 20 mL 血液。

P1 至 P4(第 1 天及第 2 天)

·血糖

生物監控器以 1 分鐘為間隔自動地測量血糖歷時整個鉗制期，包括在研究藥物之前的時期。生物監控器所需的血液體積為 $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。估算 4 個時期需要 252 mL 血液體積供生物監控器讀取葡萄糖。在給藥之前 60、30、5 與 0 分鐘，並且在給藥之後以 30 分鐘為間隔收集血液樣本(0.3 mL)供生物監控器檢核血糖值直到鉗制結束(30 小時)。估算 4 個時期需要收集 41 mL 血液體積。

·血清甘精胰島素以及 C-肽濃度

在給藥之前 1 小時、30 分鐘以及當下，與給藥之後 30 分鐘、1 小時、2 小時和之後每 2 小時直到 24 小時，與 30 小時收集靜脈血液樣本(3.5 mL)。4 個時期估算收集 252 mL 血液體積。優先測定甘精胰島素。多餘的樣本僅用於測定 C-肽濃度。

·RBC、Hb、Hct

在開始鉗制期 3 與 4 之前收集靜脈血液。2 個時期需要收集約 4 mL 血液體積。

研究結束(EOS)訪視：

- 血液學、臨床化學：收集約 12 mL 血液。

- 尿液中的 β -HCG 測試(僅針對女性)

總血液體積 SCR-EOS：

每位受試者在整個研究期間總計收集約 585 mL 血液。

尿液

在 SCR 以及 EOS 時進行定量尿液藥物篩檢。尿液藥物篩檢有安非他命/甲基安非他命、巴比妥鹽、苯二氮平、大麻、古柯鹼、鴉片劑。在 SCR 以及 EOS 時進行使用量桿的定量安全性尿液分析。安全性尿檢包括分析下列：pH、蛋白質、葡萄糖、血液、紅血球、白血球、膽紅素、尿膽原質、酮、比重及亞硝酸鹽。

關於其他研究變數的測量計劃表

在 SCR 以及 EOS 時執行身體檢查。

在 SCR、P1 至 P4 時於鉗制期之前與之後和在 EOS 時取得核心體溫(耳)。

在 SCR 以及 EOS 時，於仰位姿勢靜止 5 分鐘後測量血壓與心率，而亦於站立姿勢 3 分鐘後測量血壓與心率。在 P1 至 P4 時，於第 1 天早上開始鉗制程序之前，以及在每次投與研究藥物之後 30 小時鉗制程序完成後(第 2 天)仰位姿勢至少 5 分鐘後紀錄血壓及心率。

在 SCR 及 EOS 時紀錄心電圖(標準 12 導程)。在 SCR 時測量體重與身高。在 P1 至 P4 的第 1 天早上(在投與研究藥物之前)與在 EOS 時紀錄體重。

在 SCR 及 EOS 時，與 P1 至 P4 的第 1 天早上(在投與研究藥物之前)進行酒精篩檢(乙醇、呼吸分析儀)。

研究限制

從第-1 天晚上(P1 至 P4)以及整個期間(鉗制日)，受試者限制飲用酒精、茶、咖啡、柑橘或可樂飲料、吸煙。在整個研究期間亦禁止食用柑橘果實。要求受試者在試驗期間遵循平穩的生活型

態直到最終控制，沒有任何費力身體活動。

原始資料數據的定義

所有記述於 CRF 中的下列評估是受到與下列相關的經簽認的原始文件所支持：

- 受試者識別、醫療病史；
- 臨床檢查、生命徵象、體重與身高；
- 實驗室評估、ECG；
- 藥動學時間點；
- 訪視與評估的日期及時間；
- 投藥日期與時間，以及注射位點；
- AE；
- 鉗制持續時間(開始與結束時間)；
- 其他。

CRF 被認為是其他項目的原始資料文件。

實施例 6：統計學考量

這個實施例提供關於研究之統計學分析計劃的資訊。統計學分析計劃在受試者加入之前已計劃好。

決定樣本大小

INS-AUC_(0-24h)為主要參數，因此必須計算樣本大小。

為了計算樣本大小，要考量數個在 0.125 與 0.225 之間經自然 log 換算的 INS-AUC_(0-24h)的受試者間 SD 之內。將有關平均生物等效性方法的樣本大小計算法用於 4-期、2-治療、2-次序交叉設計中。若調配物比例的 90% CI 完全被包含在[0.80-1.25]之間，那麼平均生物等效性推定為參數。

研究 HOE901/1022 是變異性假定的基礎。依據研究 HOE901/1022 的統計學分析，0.175 的數值預期在經自然 log 換算的比例上落入受試者標準偏差(SD_{之內})。

下表表示證明經調整之幾何平均值的平均生物等效性比例所需的受試者數目(測試相對於參考調配物)，使用生物等效性參考區間：[0.80-1.25]，假定真正的比例介於 0.85 與 1.15，具有 90%檢力(power)。

表 2-達到至少 90%檢力所需的受試者總數

	依據自然 log 比例的 SD(之內)				
	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225
假定真正比例	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

N=受試者的總數

使用這個設計，需要 20 名受試者(每個次序 10 名)來證明 2 種甘精胰島素調配物的等效性，具有 90%檢力，容許真正的比例為 0.9，若真正的 SD_{之內}按照自然 log 比例為 0.175。

數目為 24 的隨機受試者為退出的潛在受試者。

受試者說明

受試者的處置

針對各次序以及所有受試者提供受試者說明的詳細概述，包括加入、隨機化、接觸(亦即接受任何數量的研究藥物)、完成(亦即完成全部研究治療期的受試者)、中止的受試者數目還有中止的

主要原因。

在最後訪視時的受試者處置呈現在包括下列的列表：次序組、在研究結束時的處置狀態與最後投與研究藥物的日期、最後訪視的日期、中止原因。在臨床研究報告(CSR)主文中完整以書面記述所有退出研究者(在第 1 次開始投與研究藥物當時或之後)。

方案偏離

在數據庫鎖定之前，就納入以及排除標準、治療順從性、禁止的療法以及計劃評估的時間與可利用性來檢視方案的順從性。方案偏離是由研究團隊在資料庫鎖定之前進行進行鑑別並且列示在數據檢視報告中，包括遺漏數據以及 IP 中止，與分為次要或主要偏離。

列出研究人員所通報之納入及排除標準的受試者偏離。

其他偏離已在 CSR 的主文中列出及/或說明。

分析母體

要被分析之母體(population)

自任一分析母體排除的受試者是以治療次序還有排除原因來列出。在 CSR 中以書面記述任何相關資訊。

若發生受試者接受不同於依據隨機計劃表所分派的治療，則依據接受的治療而非依據隨機化治療來進行分析。

藥動學母體

所有不具有跟投與研究藥物相關之任何主要偏離的受試者，以及自其而來的 PK 參數是可使用的，被納入藥動學母體中。就在某些但非所有研究日中具有不夠充分之 PK 變化曲線的受試者而言，充分變化曲線的參數納入分析中。

藥效學母體

全部沒有任何跟投與研究藥物相關之主要偏離的受試者，以及自其而來的 PD 參數是可使用的，被納入藥效學母體中。就在某些但非所有研究日中具有不夠充分之 GIR-變化曲線的受試者而言，充分變化曲線的參數納入分析中。

安全性母體

安全性評估是依據接受某劑量研究藥物的受試者(接觸母體)，不論投藥治療的數量為何(包括過早退出的受試者)。

人口學以及基線特性

受試者人口學特性、醫療病史以及診斷

收集下列數據：性別、審查時的年齡、身高、體重與種族。

每名受試者的身體質量指數(BMI)是由體重與身高數據算出：

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

獨立列出並且歸納所有涉及人口學以及背景特性的變數。

獨立列出並且說明與醫療病史以及診斷相關的納入標準的偏離。

基線藥效學參數

按次序歸納基線血糖含量。

基線安全性參數

關於安全性變數，於期間內或研究內在投與研究藥物之前的最新預定值用作基線值，凡是可用作為變數者。若基線投藥前數值在投藥前重新檢核，經重新檢核的數值被認為是基線且用於統計學中。

研究治療接觸的程度以及順從性

若適當的話，獨立列出並且歸納研究藥物給藥的細節以及補充資訊。

先前/合併藥物/療法

依據世界衛生組織-藥物參考列表(WHO-DRL)將先前以及合併藥物/療法(若有的話)編碼並且單獨列出。

分析藥效學變數

藥效學變數的說明

為了在受試者間依據體重達到可比較性，視胰島素給藥而定，GIR 的所有數值被除以受試者體重(以 kg 計)以供分析。因此，下文中的 GIR 總是意指經體重標準化的葡萄糖輸注率。

主要 PD 變數為：

- 經體重標準化的葡萄糖輸注率時間曲線下的面積
[GIR-AUC_(0-24h)(mg·kg⁻¹)]

次要 PD 變數為：

- 相對於 50% GIR-AUC_(0-24h) [T_{50%} - GIR-AUC_(0-24h)(h)]的時間

衍生下列額外 PD 變數：

- 經體重標準化的葡萄糖輸注率時間曲線下至鉗制結束的面積
[GIR-AUC_(0-結束)(mg·kg⁻¹)]

- 經體重標準化的葡萄糖輸注率時間曲線下的切面面積
[GIR-AUC_(4-20h)，GIR-AUC_(0-12h)，GIR-AUC_(12-24h) (mg·kg⁻¹)]

- 最大經體重標準化的葡萄糖輸注率[GIR_{max} (mg·kg⁻¹·min⁻¹)]

- 相對於 GIR_{max} 的時間[GIR-t_{max} (h)]

為了提供有意義且可信賴的數據，GIR_{max} 以及對應於 GIR_{max} 之時間的數值是由每位受試者之平滑化 GIR 曲線導出。

主要分析

為了估算 $\text{GIR-AUC}_{(0-24\text{h})}(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$ 的相對生物效力(活性)，以線性混合效應模型分析未經換算的參數。

混合模型包括次序、時期、調配物的固定期間以及順序間之受試者的隨機期間，與受試者間特定的調配物以及受試者間的變量和受試者對調配物變量。依據菲勒定理(Fieller's theorem)[Fieller, 1954]獲得點估算值以及有關調配物比例(T/R)之 90%信賴區間。

若調配物比例的信賴區間落在[0.80-1.25]內，推斷有相等生物效力(活性)。

已檢核有關變數分佈的假定。

次要分析/次要變數的分析

已就經個別以及平均體重標準化之 GIR 變化曲線與平均百分比累積變化曲線相對時間作圖。

單獨列出 PD 參數，並且產生描述性統計學。

使用針對主要分析所述的對應線性混合效應模型，就切面 $\text{GIR-AUCs}(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$ 以及最大經標準化葡萄糖輸注率 [$\text{GIR}_{\text{max}}(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$] 導出具有信賴限度的調配物比例(T/R)。

非參數地分析相對於 50%-GIR-AUC(h) 的時間以及相對於 GIR_{max} 的時間 [$\text{GIR-t}_{\text{max}}(\text{h})$]。

實施鉗制

將血糖濃度的個別變化曲線作圖。

分析安全性數據

所有安全性數據的歸納是以安全性母體為基礎。

個別治療期關於安全性數據的分析是以研究藥物第 1 次投與

作為開始並且以 EOS 訪視作為結束。

不良事件

所有 AE 是使用 MedDRA (使用中的版本)來編碼。

定義

治療意外 AE

所有 AE 分類如下：

·治療意外 AE (TEAE)：在治療期第 1 次發生，或若先前有出現的話，當治療期期間惡化的 AE；

·非治療意外 AE (NTEAE)：在治療期以外發生但沒有在治療期期間惡化的 AE。

分派調配物

為供分析，在 AE 發生及/或惡化之前，各 TEAE 分派最後給予調配物。若 TEAE 在某次調配物時發生且在下一個調配物時惡化，其被視為 2 次調配物的 TEAE。

遺漏資訊

若有遺漏或前後矛盾的資訊，AE 會被看作 TEAE，除非可明確排除它不是 TEAE (例如依據部分日期或其他資訊)。

若 AE 的開始日期不完整或遺漏，會假定在研究藥物第 1 次投與之後發生，除非不完整的日期表示 AE 是在治療之前開始。

治療意外不良事件

單獨列出所有 AE。依據調配物(包括按系統器官分類來)來歸納它們。

死亡、嚴重與其他顯著不良事件

若有任何此等事例，單獨列出死亡、嚴重 AE 及其他顯著不良

AE 並且在研究報告中詳細說明。

造成治療中止的不良事件

單獨列出造成治療中止的 AE 並且在研究報告中詳細說明。

臨床實驗室評估

已在本研究的統計學分析計劃中定義潛在的臨床顯著異常 (PCSA) 以及範圍外標準。按照參數來記述潛在的臨床顯著異常 (PCSA) 以及範圍外標準。

接受試者以及按照訪視與補充資訊來列示個別數據。

依照調配物來分析具有數值超出正常範圍的受試者以及具有 PCSA 的受試者，且直到研究評估結束。列出帶有基線後 PCSA 的受試者。

生命徵象

已在本研究的統計學分析計劃中定義潛在的臨床顯著異常 (PCSA) 以及範圍外標準。按照參數來記述潛在的臨床顯著異常 (PCSA) 以及範圍外標準。

依照調配物來分析具有數值超出正常範圍的受試者以及具有 PCSA 的受試者，且直到研究評估結束。列出帶有基線後 PCSA 的受試者。

依照調配物歸納原始數據以及衍生參數且直到研究評估結束。依照受試者以及依照訪視以旗幟代表異常列出個別數據，以及補充資料。

ECG

已在本研究的統計學分析計劃中定義潛在的臨床顯著異常 (PCSA) 以及範圍外標準。按照參數來記述潛在的臨床顯著異常

(PCSA)以及範圍外標準。

整體分析在研究結束時具有 PCSA 的受試者。列出帶有基線後 PCSA 的受試者。

在 SCR 時以及在 EOS 時整體歸納原始數據以及衍生參數。按照受試者以及按照訪視以旗幟代表異常列出個別數據以及補充資訊。

分析藥動學數據

藥動學參數

實際相對時間用於導出 PK 參數。

主要變數為

·INS-AUC_(0-24h)($\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)

次要 PK 變數為

·相對於 50% INS-AUC_(0-24h) [T_{50%-INS-AUC}(h)]的時間

衍生下列額外 PK 變數：

·切面 INS-AUC [INS-AUC_(4-20h), INS-AUC_(0-12h), INS-AUC_(12-24h) ($\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)]

·高至鉗制結束的 INS-AUC [INS-AUC_(0-結束)($\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)]

·最大血清胰島素濃度[INS-C_{max}($\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)]

·相對於 INS-C_{max} 的時間 [INS-T_{max}(h)]

統計學分析

描述性分析

濃度數據的描述性統計學是按照方案時間來呈現。

對個別與平均血清胰島素濃度變化曲線作圖。

單獨列出血清胰島素濃度並且得到每時間點的描述性統計

學。

PK 參數的描述性統計學是按照調配物而產生。

對 C-肽的變化曲線作圖並且描述性地鑑別。

主要分析

為了估算 $INS-AUC_{(0-24h)}$ 的相對生物可用性，以線性混合效應模型分析經 log 換算的參數。

混合模型包括次序、時期、調配物的固定期間以及關於次序內之受試者的隨機期間，與受試者間特定的調配物以及受試者間的變量和受試者對調配物變量。

關於 $INS-AUC_{(0-24h)}$ ，藉由在混合效應模型框架內計算點估算值以及調配物平均值間差異之 90% 信賴區間，接而按照反 log 換算而被換算成比例尺度而得到點估算值以及調配物比例(T/R)的 90% 信賴區間。

若調配物比例的信賴區間落在[0.80-1.25]內，推斷有相等生物可用性(活性)。

分析次要及額外 PK 參數

非參數地分析相對於 50%-INS-AUC (h)的時間以及相對於最大濃度的時間[INS- $T_{max}(h)$]。

使用針對主要分析所述的對應線性混合效應模型來分析經 log 換算的切面 INS-AUC 以及 $INS-AUC_{(0-結束)} (\mu U \cdot h \cdot mL^{-1})$ 與最大血清甘精胰島素濃度[INS- $C_{max}(\mu U \cdot mL^{-1})$]。記述點估算值以及信賴區間。

C-肽

如可得到的，對 C-肽的變化曲線作圖並且描述性地鑑別。

PK/PD 分析

若適當的話，以探究的方式進行 PK/PD 分析。

實施例 6：研究結果

受試者處置

審查全部 35 名受試者，11 位女性和 24 位男性，其中 24 名健康合格受試者參加、隨機化並且接受至少一種劑量的研究藥物。在 24 名隨機化受試者，1 名在第 1 次劑量治療期之後因個人要求而退出研究。二十三(23)名受試者按照方案完成研究並且納入藥效學(PD)與藥動學(PK)分析。所有 24 名經治療的受試者納入安全性評估中。

沒有主要方案偏離。

人口學特性

收集下列數據：性別、審查時的年齡、身高、體重與種族。每名受試者的身體質量指數(BMI)是由體重與身高數據算出： $BMI = \frac{\text{體重[kg]}}{(\text{身高[m]})^2}$

表 3-受試者特性的摘要-安全性群

	統計學/類別	性別		全部 (N=24)
		男性 (N=17)	女性 (N=7)	
年齡(歲)	N	17	7	24
	平均(SD)	34.8 (6.4)	39.1 (5.6)	36.1 (6.3)
	(Min , Max)	(25 , 45)	(32 , 45)	(25 , 45)
體重(kg)	N	17	7	24
	平均(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
	平均(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(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)
種族[n (%)]	黑人	1 (5.9)	0 (0)	1 (4.2)
	高加索人/白人	16 (94.1)	7 (100)	23 (95.8)

鉗制實施

2 個治療組(Lantus U 100 以及 Lantus U 300)就個別空腹基線血糖濃度(用來定義個別葡萄糖鉗制含量)是相似的。在給藥之後的鉗制持續期間為 30 小時且在所有實驗期均相同。

主要終點

Lantus U 100 以及 Lantus U 300 在生物可用性(接觸)上未建立等效性。Lantus U 100 以及 Lantus U 300 在生物效力(活性)上未建立等效性。

主要變數

在血清甘精胰島素濃度時間曲線下從 0 至 24 小時的面積

有關 Lantus U 100 以及 Lantus U 300 的 $INS-AUC_{(0-24h)}$ 並不相等。其中 U 300 的接觸少了約 40%。有關 Lantus U 100 以及 Lantus U 300 在 GIR 相對於時間曲線從 0 至 24 小時下的面積不相等。U300 活性少了約 40%。

次要變數

有關 Lantus U 100 以及 Lantus U 300 在相對於 50% $INS-AUC_{(0-24h)}(h)$ 的時間是相似的。Lantus U 300 在相對於 50% $INS-AUC_{(0-24h)}(h)$ 的時間多出約 0.545 (h)(0.158-1.030)，其為統計學上顯著的。

安全性

未通報嚴重的不良事件(AE)。每次治療(測試與參考)有五(5)名受試者通報共計 14 次 TEAE，其全為輕微至中等程度，而且沒有後遺症即消退。最為頻繁通報的事件為頭痛(每次治療有 4 名受試者)，然後是噁心、嘔吐以及發燒(U100 每次有 1 名受試者)以及常規疼痛(U300 有 1 名受試者)。要注意的是，頭痛就鉗制研究來說是常見的觀察結果且與輸注高滲透葡萄糖溶液有關。但是，無法排除與研究產品的關聯性。沒有通報注射位點反應。

結論

甘精胰島素 U 100 以及甘精胰島素 U 300 在生物可用性(接觸)以及生物效力(活性)上並不相等。相較於甘精胰島素 U 100 在投與相同數量(0.4 U/kg)之後的接觸與活性，在甘精胰島素 U300 之後的接觸以及活性少了約 40%。

但是，甘精胰島素 U300 確實顯示要比甘精胰島素 U100

有更為平坦的 PK (接觸)以及 PD (活性)變化曲線，對於基礎胰島素來說會是所欲的。於甘精胰島素 U100 以及甘精胰島素調配物之間，這些在相同 s.c.劑量給予健康受試者之後於接觸與活性上令人驚訝且出乎意料的差異實際顯示在下圖中。要注意的是，同時血糖是恆定的。

投與甘精胰島素 U300 沒有安全性以及耐受性的問題。

實施例 7: 研究比較甘精胰島素 U300 的 3 種不同皮下劑量之糖變化活性與接觸的研究說明

健康受試者的研究結果(參見實施例 1-6)顯示，Lantus® U100 與甘精胰島素 U300 之間在接觸以及有效性方面並不相等。接受相同劑量的甘精胰島素(0.4 U/kg) U100 以及 U300 的受試者，但投遞相同單位-數量 U300 會產生約比 U100 少 40%的接觸以及效用。然而，甘精胰島素 U300 確實顯示要比 Lantus® U100 更為平坦的藥效學變化曲線，對於基礎胰島素來說會是所欲的。

因此，下面實施例中所述的新研究比較 3 種不同皮下劑量的甘精胰島素 U300 相對於標準劑量的 Lantus® U100 作為比對物在正常血糖鉗制設定中之第 1 型糖尿病患者的糖變化活性與接觸。這個研究旨在估算與 0.4 U/kg Lantus® U100 等效的 U300 劑量，如同藉由依據鉗制技術之血糖處置提供的參數所評估般。甘精胰島素接觸是由濃度-時間變化曲線在皮下投與之後被估算出且活性為每單位胰島素的葡萄糖利用。

研究設計成評估不同甘精胰島素 U300 劑量相較於 Lantus® U100 的標準劑量在正常血糖鉗制設定中之第 1 型糖

尿病的代謝效用與接觸。研究包含 4 種處理(R、T₁、T₂ 與 T₃)、4 個治療期(TP1-4)以及 4 種次序。有 1 次審查訪視(D-28 至 D-3)、4 次治療訪視(TP1 至 TP4 的 D1 至 D2)，以及 1 次研究結束訪視(最後 1 次給藥後的 D5 至 D14 間)，最後評估安全性參數。

依據拉丁方格設計，以交叉、雙盲以及隨機化的方式使受試者接觸各治療 R、T₁、T₂ 與 T₃ 一次。這個設計被認為適於評估不同甘精胰島素 U300 劑量相較於 Lantus® U100 的藥理學效用與接觸。

針對研究所選定之 0.4 U/kg 的 Lantus® U100 劑量特徵為在第 1 型糖尿病患者體內提供正常血糖並且在其他第 1 型糖尿病患者的鉗制研究中易於研究。

測試甘精胰島素 U300 的 3 種不同劑量，0.4、0.6 與 0.9 U/kg。這個劑量範圍容許內插算出與 0.4 U/kg Lantus® U100 等效的大略劑量。在健康自願者中測試劑量為 0.4 U/kg 的甘精胰島素 U300(參見實施例 1-6)並且發現在 30 小時(預先界定的觀察期終點)內的活性要比 0.4 U/kg Lantus® U100 還低。0.4 U/kg 甘精胰島素 U300 的生物活性如藉由總葡萄糖處置所測得的，要比參考藥物(0.4 U/kg Lantus® U100)還低 39.4%。對應較高劑量的甘精胰島素 U300 (例如 0.6 U/kg 甘精胰島素 U300)預期會造成與 0.4U/kg Lantus® U100 相較之下大略相等的糖變化活性。此外，按比例劑量漸增容許探究劑量-比例的接觸以及效用變化曲線。

在第 1 型糖尿病患者的研究中要避免混淆內源性胰島素

的影響並且最好容許評估作用的接觸以及持續時間。

此外，缺乏對甘精胰島素有特異性的分析迫使要使用會讀取所有內源性胰島素的分析。因此，外源性甘精胰島素以外的任何胰島素添加來源可能會造成胰島素濃度假性過高。

這個研究有一個交叉設計；為了實施與道德上的理由，不超過 3 種 U300 劑量會與 Lantus® U100 比對。評估長效胰島素產品的糖變化活性需要正常血糖鉗制設定至 36 小時，因為作用時間延長了。

活性藥學成份，甘精胰島素，在兩種調配物(U100 以及 U300)中是相同的。本研究中所使用的劑量是落在常規使用範圍內。儘管無法完全排除低血糖症的整體風險，會藉由正常血糖鉗制技術來控制。

藥效學

甘精胰島素的藥效學活性是在第 1 型糖尿病患者中藉由正常血糖鉗制技術來評估，該技術建立標準程序來評估外源投與的胰島素產品對於血糖處置的效用。

專用於在正常血糖鉗制設定中評估葡萄糖處置的參數為經體重標準化的葡萄糖輸注率(GIR)、處置的總葡萄糖、 $GIR-AUC_{0-36}$ 以及相對於某個比例 $GIR-AUC_{0-36}$ 的預定時間(諸如相對於 50% $GIR-AUC_{0-36}$ 的時間)。

輔助參數為最大平滑經體重標準化的 GIR 、 GIR_{max} 以及相對於 GIR_{max} 的時間， $GIR-T_{max}$ 。

自給與以及超出正常血糖(鉗制)含量的預先指定偏離之間的時間導出甘精胰島素的作用持續時間。

葡萄糖監測進行 36 小時，因為甘精胰島素在皮下投與之後的作用持續時間長。

藥動學

因為甘精胰島素有持續釋放的特性，在濃度變化曲線上缺乏明顯的波峰。因此，相對於 50% INS-AUC 的時間($T_{50\% \text{ INS-AUC}_{0-36}}$)是如同甘精胰島素接觸變化曲線之時間位置的計算方法來計算，而 $\text{INS-C}_{\max}$ 與 $\text{INS-T}_{\max}$ 作為額外的計算方法。

主要研究目的

本研究的主要目的為評估三種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4U/kg Lantus® U100 的代謝效用比例。

次要研究目的

本研究的次要目的為評估三種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4 U/kg Lantus® U100 的接觸比例、比較三種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4U/kg Lantus® U100 的作用持續時間、探究甘精胰島素 U300 的劑量反應與劑量接觸關聯性以及評估甘精胰島素 U300 在第 1 型糖尿病受試者中的安全性與耐受性。

實施例 8：研究設計，方案說明

第 1 期，單中心、雙盲、隨機化、交叉(4 種治療、4 個治療期以及 4 種次序；拉丁方格)、主動控制，在處理期之間第 1 型糖尿病的男性與女性受試者有廓清期(5-18 天，較佳為 7 天)，其接受下列單一劑量的甘精胰島素：

0.4 U/kg Lantus® U100 (=參考 R)

- 0.4 U/kg 甘精胰島素 U300 (=測試 T₁)

- 0.6 U/kg 甘精胰島素 U300 (=測試 T₂)

- 0.9 U/kg 甘精胰島素 U300 (=測試 T₃)

4 種治療 R 與 T₁₋₃ 以 4 種次序在 4 個處理期(TP1 至 TP4)

中交叉給予

- R-T₁-T₂-T₃

- T₃-R-T₁-T₂

- T₂-T₃-R-T₁

- T₁-T₂-T₃-R

隨機分派給受試者(比例為 1 : 1 : 1 : 1)。

研究參與的持續時間

- 1 名受試者的總研究持續時間：約 4-11 週(最短-最長持續時間，端視廓清期而定，排除審查)

- 1 名受試者之研究的各個部份的持續時間：

- 審查：3-28 天(D-28 至 D-3)

- 治療期 1-4：2 天(停留過夜 1 次)

- 廓清：5-18 天(較佳地在連續給藥之間 7 天)

- 研究結束訪視：在最後一次投與研究藥物之後，D5 與 D14 之間的 1 天

實施例 9：選擇受試者

受試者的計劃數目：至少 24 名受試者加入而有 20 名可供評估的受試者。

納入標準

人口學

- I 01. 男性或女性受試者，年齡介於 18 與 65 歲，包括患有如美國糖尿病學會 (American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:5-19)所定義之第 1 型糖尿病超過 1 年
- I 02. 總胰島素劑量<1.2 U/kg/天
- I 03. 包括體重介於 50.0 kg 與 95.0 kg (若為男性)，介於 50.0 kg 與 85.0 kg (若為女性)。包括身體質量指數介於 18.0 與 30.0 kg/m²

健康狀態

- I 04. 空腹陰性血清 C-肽(<0.3 nmol/L)
- I 05. 糖化血紅素(HbA1c)≤9.0%
- I 06. 在研究之前有穩定的胰島素給藥方案歷時至少 2 個月(關乎受試者的安全性以及研究的準確完整性)
- I 07. 醫療病史以及身體檢查的結果正常(心血管系統、胸部與肺部、甲狀腺、腹部、神經系統、皮膚與黏膜以及肌肉骨骼系統)，除非研究人員認為任何異常在臨床上是不相干的而且不會干擾研究進行(關乎受試者的安全性以及研究的準確完整性)
- I 08. 仰位姿勢靜止 10 分鐘之後的生命徵象正常：95 mmHg≤收縮壓≤140 mmHg；45 mmHg≤舒張壓≤90 mmHg；40 bpm≤心率≤100 bpm

I 09. 仰位姿勢靜止 10 分鐘後的標準 12-導程 ECG 正常；

$120 \text{ ms} < \text{PQ} < 220 \text{ ms}$ ， $\text{QRS} < 120 \text{ ms}$ ， $\text{QTc} \leq 440$

ms(若為男性)，女性 $\text{QTc} \leq 450 \text{ ms}$

I 10. 實驗室參數落在正常範圍內(或研究人員位置之

限定的審查閾值)，除非研究人員認為異常對於糖

尿病患者來說為臨床上不相干的；但是血清肌酸

酞應限定低於實驗室正常值的上限；肝臟酵素

(AST、ALT)以及膽紅素(除非受試者證實為吉伯特

氏症候群)不應高於 1.5 ULN

僅女性受試者

I 11. 依據對於進行藥物人類臨床試驗之非臨床安全性

研究的指導 (CPMP/ICH/286/95，修訂)註解，可

能懷孕的女性(停經後不到 2 年且並未接受外科手

術絕孕超過 3 個月)，在審查時必須有陰性血清

β -HCG 懷孕測試以及在 TP1 至 TP4 的第 1 天尿液

β -HCG 懷孕測試為陰性，且必須使用高效避孕方

法(定義為造成低失敗率，亦即每年少於 1%)。在

整個研究期間，有可能懷孕的女性受試者使用 2

種獨立方法來避孕，例如子宮帽與塗抹殺精劑的

保險套。使用保險套與殺精乳霜不足以信賴。

對於停經後不到 2 年的停經後婦女，以及未接受外科手
術絕孕超過 3 個月的婦女，要測定激素狀態($\text{FSH} > 30 \text{ IU/L}$ 、

雌二醇 $< 20 \text{ pg/mL}$)

排除標準

醫療病史以及臨床狀態

- E 01. 臨床上關於心血管、肺、胃腸、肝、腎、代謝(除了第 1 型糖尿病以外)、血液學、神經學、精神、全身性(影響整個身體)、眼、婦科(若為女性)或感染疾病的任何病史或存在；任何急性感染疾病或急性病症的症候
- E 02. 在過去 6 個月內超過 1 次嚴重低血糖症伴隨癲癇、昏迷或需要他人協助
- E 03. 頻繁嚴重頭痛及/或偏頭痛、復發性嘔吐及/或噁心(1 個月超過 2 次)
- E 04. 在納入前 3 個月內失血(≥ 300 ml)
- E 05. 症狀性低血壓(凡是血壓降低)或非症狀性姿勢性低血壓，如在 3 分鐘內當由仰位改變成站立姿勢時 SBP 減少等於或超過 20 mmHg 所定義
- E 06. 藥物過敏或臨床上依據研究人員判斷之明顯過敏性疾病的存在或病史
- E 07. 在研究期可能需要不被臨床研究方案所允許的藥物
- E 08. 在過去 3 個月參加任何研究藥物的試驗
- E 09. 依據研究人員的意見，在研究前 3 個月內有可能干擾研究目的之臨床上明顯病症的症狀
- E 10. 濫用藥物或酒精(飲用酒精 > 40 公克/天)
- E 11. 每天抽超過 5 根香煙或等量，在研究期間無法戒菸

E 12. 過量飲用有黃嘌呤鹼基的飲料(每天>4 杯或 4 瓶)

E 13. 若為女性的話，懷孕(定義為陽性 β -HCG 測試)，
哺乳

干擾物質

E14. 在納入之前的 14 天內任何藥物(包括聖約翰草)，
或降低該藥物的半衰期或藥效半衰期 5 倍，不論
是在研究開始之前最後 1 個月使用最長與頻繁的
任何胰島素以外的藥物，除了甲狀腺激素、降脂
與抗高血壓藥物，而且若是女性的話，除了激素
避孕或停經激素替代療法；在 28 天內有接種任何
疫苗

一般條件

E 15. 在研究人員的判斷下，可能無法在研究期間順從
或因為語言問題或心智發展不佳而無法合作的受
試者

E 16. 依據實施規定處於先前研究之排除期的受試者

E 17. 緊急時無法聯繫的受試者

E18. 受試者為直接涉入方案進行的研究人員或任何副
研究人員、研究助理、藥劑師、研究協調者、或
其他工作人員

生物狀態

E 19. 對下列任一測試為陽性反應：B 型肝炎表面(HBs
Ag)抗原、抗 B 型肝炎核心抗體(抗-HBc Ab)(若化
合物可能具有免疫活性)、抗 C 型肝炎病毒(抗

-HCV2)抗體、抗人類免疫缺乏病毒 1 與 2 抗體(抗-HIV1 與抗-HIV2 Ab)

E 20. 尿液藥物篩檢為陽性反應(安非他命/甲基安非他命、巴比妥鹽、苯二氮平、大麻、古柯鹼、鴉片劑)

E 21. 陽性酒精測試

研究特性

E 22. 已知對甘精胰島素與賦形劑會過敏

E 23. 任何腳深部靜脈栓塞的病史或存在，或一等親(父母、兄弟姐妹或子女)中時常出現腳深部靜脈栓塞

實施例 10：治療

研究產品

·甘精胰島素

使用甘精胰島素的 2 種不同調配物：

-用於注射的 Lantus® U100 溶液，含有 100 U/mL 甘精胰島素(行銷產品)

-用於注射的甘精胰島素 U300 溶液，含有 300 U/mL 甘精胰島素

·劑量

-Lantus® U100：0.4 U/kg (=參考 R)

-甘精胰島素 U300：0.4、0.6 與 0.9 U/kg (=測試 T₁-T₃)

·容器：3 mL 玻璃藥匣

·施用途徑：皮下，肚臍水平左右 5 cm

·條件：空腹

- 治療持續時間：每期 1 天、單一劑量
- 開始：治療期 1 至 4 (TP1-4)第 1 天(D1)09:00
- 提供 100%納入的受試者額外治療

表 4-治療

	參考治療 Lantus® U100	測試治療 甘精胰島素 U300
INN	甘精胰島素(重組型人類胰島素類似物)	甘精胰島素(重組型人類胰島素類似物)
調配物	3 mL 溶液 U100 的藥匣 1mL 含有： 3.637 mg 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg 人類胰島素[與 100 IU 人類胰島素等莫耳] 30 µg 鋅 2.7 mg m-甲酚 20 mg 甘油 85% HCl 以及 NaOH，pH 4.0 比重 1.004 g/mL	3 mL 溶液 U300 的藥匣 1mL 含有： 10.913 mg 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg 人類胰島素[與 300 IU 人類胰島素等莫耳] 90 µg 鋅 2.7 mg m-甲酚 20 mg 甘油 85% HCl 以及 NaOH，pH 4.0 比重 1.006 g/mL
劑量	0.4 U/kg	0.4 U/kg 0.6 U/kg 0.9 U/kg
製造商	sanofi-aventis Deutschland GmbH	sanofi-aventis Recherche & Development, Montpellier, France
批號	商業化調配物，透過 CRO 購買	有待定義

INN=國際非專有藥名

給藥

這是個總計投與研究藥物 4 次的單劑量研究。受試者隨機化分成參考以及測試治療的不同次序，而使得每名受試者收到參考治療(R)以及測試治療(T₁₋₃)之一者 1 次。

注射在肚臍之左或之右，其中兩個位點用於個別注射。5-18 天的廓清期將連續給藥日分開來，較佳為 7 天(連續給藥之間有 7 天)。廓清期長度會獨立地改變而容許參與者以及研究人員調整其需求。按照經驗，對於參與者來說，5 天含有復原的最小期間而能夠每週有 1 次鉗制，而 18 天代表給藥日之間有 3 週休息，容許受試者自由履行非研究相關義務，若不可避免的話。

IP 投與是在空腹狀態下投與；受試者在整個鉗制期持續空腹。

血糖濃度在 5.5 mmol/L (100 mg/dL) $\pm 20\%$ 的範圍內，在鉗制前的期間於給藥前最後 1 小時沒有葡萄糖輸注。當在沒有葡萄糖輸注的情況下血糖穩定至少 1 小時，投與 IP，在治療期 1 至 4 第 1 天，IP 投與不會發生在比早上 09:00 時鐘時間早，但不會晚於 14:00 時鐘時間。若在 14:00 前血糖不穩定，就不會給藥。中止訪視且重新排定受試者在 1-7 天後有新的給藥訪視。

依照受試者以及給藥使用新藥匣

IP 投與是由未涉入本研究或 CRO 之研究團隊一份子的人來完成。這個人取得隨機代碼按照公開隨機列表來準備 IP 投與並對應給藥予受試者。準備以及給藥繼而為第二名獨立者來追蹤並查核。給藥準備以及治療次序的個別文件嚴格保密且不可洩漏給他人。

估算 IP 的劑量(甘精胰島素)

為估算給予每位受試者的甘精胰島素數量，測定體重(以

kg 表示)至小數點第 1 位，而所算出的胰島素數量四捨或五入至如下例中有關劑量為 0.6 U/kg 甘精胰島素之整數：

- 體重為 75.3 kg 的受試者接受 45 U 胰島素 ($75.3 \times 0.6 = 45.18$ ，其四捨為 45)；
- 體重為 74.4 kg 的受試者接受 45 U 胰島素 ($74.4 \times 0.6 = 44.64$ ，其五入為 45)。

在 TP1 D1 期間所記錄的體重被用來計算用於所有治療期的研究藥物劑量。若受試者在 TP1 與後續 TP 之一者間的體重改變少於或等於 2 kg，研究藥物劑量不會改變。若在 TP1 與後續 TP 之一者間的體重改變超過 2 kg，要依據個別治療期 D1 的體重來重新計算研究藥物劑量。

注射器以及注射針

僅使用適當附接至準確實施少量注射溶液之帶有注射針的注射器(例如 Becton Dickinson, Ref 305502, Dimensions : 1 ML 27G 3/8 0.40x10)。注射器是由研究人員提供。

其他產品

其他在鉗制程序中所使用的產品記述於表 5 中。

表 5-準備輸注

藥物代碼	INN	調配物	製造商	劑量/投藥途徑
葡萄糖	葡萄糖	20% 溶液用於輸注	經 PROFIL 認證、選定	iv 輸注
髓內肝素鈉	肝素	含有 5 mL 溶液的小管 (5000 IU/mL)	經 PROFIL 認證、選定	iv 輸注

0.9% 氯化鈉	氯化鈉 溶液	經 PROFIL 認證、選定	iv 輸注
Apidra®	甘精胰島素 100 U/mL 用於注射	sanofi-aventis	iv 輸注

葡萄糖溶液、氯化鈉溶液、肝素與甘精胰島素由研究人員提供。

葡萄糖溶液：以生物監控器輸注 20%葡萄糖溶液以將受試者個別血糖維持於預訂目標含量。第 2 輸注泵(生物監控器™的一部份)遞送 0.9%氯化鈉以維持管線暢通。若所需的 20%葡萄糖溶液量超過生物監控器™的輸注容量，使用第二個輸注泵。

肝素：經由雙腔導管輸注低劑量肝素溶液(10.000 單位肝素/100 mL 食鹽水)。肝素溶液與血液一起在導管的其他腔室中用於生物監控器™血糖測定且旨在防止血液在系統中凝集。

甘精胰島素：15 U Apidra® [100 U/mL]給予 49 mL 食鹽水溶液，對其添加 1 mL 受試者自身的血液以防止黏著，形成約 0.3 U/mL 的濃度，以單獨的速率輸注達到正常血糖。

盲法(blinding methods)的說明

受試者在隨機化、盲態以及交叉設計中接受 4 次不同治療(R、T₁、T₂ 以及 T₃)。

為了維持盲態，非盲態第三人加入 IP 分派及給藥。這個人不是以其他方式加入研究及/或 CRO 研究團隊的一份子，不會將任何資訊洩漏給任何人並且確保要保持研究的盲態。他/她取得隨機代碼並且對應地對受試者給藥。準備 IP 以及

給藥是由取得隨機代碼但同時也與信賴結合的第二名獨立者來追蹤及檢核。

分派受試者至治療組的方法

依據臨床研究方案將 IP 投與已遞交書面受試同意書的受試者。

符合所有納入/排除標準的受試者在治療期 1 第 1 天投與研究產品之前才被分派：

在治療期 1 第 1 天早上依據加入時間順序之漸增的受試者號碼。9 位數受試者號碼有 3 個部份(例如 276 001 001、276 001 002、276 001 003 等)，其中前 3 位數(276)為國家號碼，中間 3 位數為區域號碼而最後 3 位數為該區域內的受試者的漸增號碼。受試者號碼保持不變且容許在整個研究期間能夠辨識受試者

根據隨機化列表以預先計劃順序的治療號碼，其中下一名合乎資格的受試者永遠獲得依據隨機化列表的次一個治療號碼

IP 投與和隨機化治療次序一致。

若已分派的話，退出研究的受試者保有其受試者號碼及其治療號碼。取而代之的受試者有不同的識別號碼(亦即 500+ 中止研究的受試者號碼)。每名受試者接受與中止試驗的受試者相同的治療次序。

未通過審查的受試者被分派不同的號碼，例如 901、902 (要紀錄在 CRF 中，僅是為了避免在簽署受試同意書之後於審查期間發生 AE)。

註解：受試者隨機化發生在研究人員確認受試者符合本研究的資格之後。基線參數為最接近給藥前的可用參數。

包裝與標籤。

由 sanofi-aventis 提供在重新包裝在 3 mL 藥匣中的甘精胰島素 U300 溶液。

IP 的個別號碼是 sanofi-aventis 依職責按照良好作業規範以及當地規定要求來包裝並提供給 CRO。

標籤內容與地方規定說明以及要求相符。

Lantus® U100 是商業上可取得的並且由 CRO 訂購。

貯存條件

所有 IP 由研究人員依職責貯存在適當的上鎖房間，而且必須僅有授權人員才能取用。

IP 必須避光貯存在+2°C 至+8°C 下，且必須不能冷凍。

在研究期間取得隨機化代碼

為了維持盲態，非盲態第三人負責 IP 分派及給藥。這個人不是以其他方式加入研究及/或 CRO 研究團隊的一份子，不會將任何資訊洩漏給任何人並且確保要保持研究的盲態。他/她取得隨機代碼並且對應地對受試者給藥。準備 IP 以及給藥是由亦取得隨機代碼但同時也與信賴結合的第二名獨立者來追蹤及檢核。

若有不良事件，不會破壞代碼，除非在研究藥物的知識對於治療受試者來說是極其重要的情況下。關於每名受試者，破壞代碼的材料(含有治療名稱)以信封提供。在整個臨床試驗中都存放在安全地點。在完成臨床試驗時，贊助商收回所

有破壞代碼的材料(打開或密封的)。

若破壞盲態，研究人員以文件在原始文件數據中記述公開日期以及破壞代碼的原因。

研究人員、臨床藥劑師或其他容許儲存或分派 IP 的人員要負責確保研究中所使用的 IP 安全地如贊助商所說明般保管著且符合當地規定要求。

按照臨床試驗方案來分派所有 IP 且確保維持精確之 IP 核發與交返紀錄是研究人員的職責。

合併治療

在研究期間使用合併藥物是不被允許的，如排除標準 E14 中所指明，除非該處所提及的藥物在受試者加入之前於治療期 1 第 1 天停用一個預定時間框架(參見 E14)。

為避免受試者的標準胰島素治療干擾鉗制測定，受試者必須避免使用基礎胰島素並改換

·中效或速效胰島素產品，在 TP1 至 TP4 的第 1 天給藥前 48 小時起，若針對長效胰島素產品，亦即 Lantus®(甘精胰島素)、Levemir®(地特)或特慢胰島素，

·速效胰島素，自 TP1 至 TP4 的第 1 天給藥之前 24 小時，若針對中效胰島素產品，亦即 NPH-胰島素

最後 1 次皮下注射速效胰島素在投與研究藥物之前不超過 9 小時。正在進行泵療法的受試者在第 1 天早上，每次 IP 投與前至少 6 小時中止胰島素輸注(約 03:00 時鐘時間，假定在 09:00 開始 IP 給與)。

對於不會危及受試者安全性的症狀性不良事件(例如頭

痛)，就持續很久之嚴重程度或中等程度的不良事件，暫時不使用合併藥物。特別地，若有已知有肝毒性的風險，或一旦發生肝臟酵素異常，禁止使用乙醯胺酚/撲熱息痛(paracetamol)。

但是，若因為任何原因需要特定治療，必須在適當的紀錄表格留下精確紀錄，包括藥物名稱(國際非專有藥名)、日劑量以及使用持續時間。必須在 48 小時內以 e-mail 或傳真通知贊助商，除了治療頭痛以外。

遵從他處所公開的建議(Samspon 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)來治療潛在過敏反應。視以抗組織胺來治療之過敏反應的嚴重性而定，可考慮皮質類固醇以及腎上腺素。

治療責任及順從性

·IP 順從性：

-在直接醫療監督下投與 IP，且由負責分派與投與 IP 的人或他/她的代表人來完成適當紀錄；不應揭露任何關於治療次序或劑量的資訊且文件應上鎖而使得其他涉入研究人員無法取得

-藉由可量測的藥物分析結果確認 IP 攝入

·IP 責任：

- 負責分派以及投與 IP 的人或他/她的代表人計算包裹內剩餘的交返藥匣數量，然後填寫於治療日誌表格內

- 研究人員將關於給藥的天數以及時間紀錄在個案報告表格(CRF)的適當頁面上

- 負責研究的監測小組繼而在數據資料庫上鎖後藉由比對 CRF 數據與 IP 和適當責任表格來檢核 CRF 數據

使用過的藥匣由研究人員保管直到在數據資料庫上鎖後於研究結束時與贊助商文件完全一致。

實施例 11：評估研究產品

本研究設計成評估 3 種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4 U/kg Lantus® U100 的代謝效用以及接觸比例、比較不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4 U/kg Lantus® U100 的作用持續時間、探究甘精胰島素 U300 的劑量反應與劑量接觸，及評估甘精胰島素 U300 在第 1 型糖尿病者體內於正常血糖鉗制設定時的安全性與耐受性。

藥效學

正常血糖鉗制

甘精胰島素的藥效學效用，主要為總葡萄糖處置以及胰島素作用持續時間，是藉由正常血糖鉗制技術來評估。

在正常血糖鉗制期間，使用生物監控器™裝置(連續葡萄糖監控系統(Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA))連續測量並且紀錄動脈化靜脈血糖濃度(其反映提供所有組織的總葡萄糖利用供應量以及維持受試者血糖濃度於目標含量(鉗制含量)所需的葡萄糖輸注率(GIR))。

所需要的葡萄糖數量(GIR-AUC)是一種由外源性過量胰島素所媒介的葡萄糖攝入組織(葡萄糖處置或降低葡萄糖活性)的測量方法。生物監控器(Biostator™)以 1 分鐘為間隔測定血糖含量並且因應血糖改變使用預定演算法來調整葡萄糖輸注率。

鉗制程序

為了避免受試者標準胰島素治療干擾鉗制測量方法，受試者必須避免使用基礎胰島素並改換

·中效或速效胰島素產品，在 TP1 至 TP4 的第 1 天給藥前 48 小時起，若針對長效胰島素產品，亦即 Lantus®(甘精胰島素)、Levemir®(地特)或特慢胰島素，

·速效胰島素，自 TP1 至 TP4 的第 1 天給藥之前 24 小時起，若針對中效胰島素產品，亦即 NPH-胰島素

最後 1 次皮下注射速效胰島素在 IP 投與之前不超過 9 小時。正在進行泵療法的受試者在第 1 天早上，每次 IP 投與前至少 6 小時中止胰島素輸注(約 03:00 時鐘時間，假定在 09:00 開始 IP 給與)。

在治療期 1 至 4 (TP1-TP4)，允許受試者在過夜空腹至少 10 小時之後於 D1 早上進入診所。

在第 1 天早上，開始鉗制前程序而受試者連接至 Biostator™。血糖濃度調整為 4.4-6.6 mmol/L (80-120 mg/dL) 並且藉由 iv 推注-投與速效胰島素類似物(格魯辛胰島素)以及之後依需要個別輸注葡萄糖而維持在這個範圍內。

研究藥物投與前 60 分鐘，在給藥前最後 1 小時沒有任何

葡萄糖輸注的情況下將血糖調整至 5.5 mmol/L (100 mg/dL) $\pm 20\%$ (正常血糖鉗制含量)。在投與研究藥物之前立即中止格魯辛胰島素輸注。

當血糖在沒有任何葡萄糖輸注的情況下於 5.5 mmol/L (100 mg/dL) $\pm 20\%$ 的範圍穩定至少 1 小時，投與 IP (=T0, TP1 至 TP4 第 1 天，約 09:00)。受試者按照隨機化被分派收到參考或測試藥物(R、T₁₋₃，參見表 4)。注射在肚臍之左或之右。

在治療期 1 至 4 第 1 天，IP 投與不會發生在早於早上 09:00 時鐘時間，但也不會晚於 14:00 時鐘時間。若血糖在 14:00 時鐘時間之前於鉗制前不穩定的話，就不會給藥。中止訪視且重新計劃受試者在 1-7 天後有新的給藥訪視。

IP 投與是在空腹狀態下投與；受試者在整個鉗制期持續空腹。

正常血糖鉗制血糖含量是藉由 iv 輸注葡萄糖溶液連續維持直到鉗制結束。

任何基礎胰島素補充品之目的是要在兩餐之間補充甚至取代內源性胰島素分泌。在沒有內源性胰島素分泌的受試者體內，如同受邀參與本研究的參與者，應提供處置肝醣生成恰好所需胰島素數量的外源性胰島素。若恰好符合，不需要額外葡萄糖來補償過量胰島素。所產生的葡萄糖輸注率約為 0。一旦胰島素作用停止，血糖濃度上升。開始上升的時間到血糖濃度超過預定閾值的時間是由 Biostator™來讀取。

選定劑量的 Lantus® U100 以及甘精胰島素 U300 優於平均基礎所需，其依次產生一些葡萄糖需求反映在極大 GIR 上

直到 36 小時。

實施鉗制的對應參數表徵(亦即將血糖精確保持在鉗制基線含量)是血糖隨著鉗制期的變異性。血糖變異性的測量方法是每個獨立鉗制變異性(CV%)的係數。

在血糖方面低係數變異對於正確評估胰島素在鉗制設定中的效用是不可或缺的。

鉗制期間不超過研究藥物投與後的 36 小時，預定鉗制結束。

受試者在整個葡萄糖鉗制期間(鉗制前以及鉗制)持續空腹但可自由取用水。

若血糖在停止輸注葡萄糖之後在鉗制結束前超過 11.1 mmol/L (200 mg/dL)達 30 分鐘且研究人員確認排除任何可能會造成超過 11.1 mmol/L (200 mg/dL)之偽血糖含量的錯誤，給予在鉗制的 IP 前投與時間中所用的格魯辛胰島素以延長觀察期至 36 小時。在那個情況下，必須通知贊助商。

當血糖落在等血糖範圍時，受試者自鉗制設定脫離。

參與者重新開始他們在 TP1 至 TP4 離開當天(亦即第 2 天)的研究前藥物治療。

IP 效用持續約 24-36 小時，這是參與者被限制於機構中 2 天的原因。

5 至 18 天的廓清期將連續鉗制期日分開來，較佳為 7 天(7 天介於連續給藥之間)。廓清期的長度獨立地改變而容許參與者以及研究人員調整其需求。按照經驗，對於參與者來說，5 天含有能夠復原的最小期間而有每週 1 次鉗制，而 18 天代

表給藥日之間有 3 週休息，容許受試者自由履行非研究相關義務，若不可避免的話。

審查以及 TP1 的 D1 間隔不超過 28 天，而 EOS 在最後 1 次給藥之後分別不早於 D5 或不晚於 D14。

藥效學取樣時間

在鉗制前(IP 投與前)以及鉗制期(IP 投與之後至 36 小時)以 2 mL/h 的速率每分鐘連續取出動脈化靜脈血以供測定動脈血糖濃度。

關於技術規定的同步 Biostator™校準的動脈化靜脈血液樣本(0.2 mL)是以 30 分鐘為間隔於連結至 Biostator™之後收集至給藥後 36 小時。

藥效學樣本的號碼

在鉗制程序期間連續測定血糖。此外，每名受試者以及每個治療期將至少收集 74 個樣本供在 IP 投與後校準 Biostator™。總計收集 74*4*24 個樣本或 7104 個樣本(參見下表)。

表 6-每名受試者在鉗制期間的血液樣品以及等分試樣的號碼

期	葡萄糖 ^a	葡萄糖 ^b
TP1	連續	74
TP2	連續	74
TP3	連續	74
TP4	連續	74
每名受試者的樣本總數	連續	296

^a就 PD 以 2 mL/h 連續葡萄糖監測

^b校準

藥效學操作程序

表 7-樣本操作程序

分析物	血液樣本體積	操作程序
用於 PD 的葡萄糖	2 mL/h	無
用於校準的葡萄糖	200 µL	將血液充填至毛細管 接著置入樣品杯中立即分析

藥效學參數

計算經體重標準化之 GIR 下在 36 小時內的面積 (GIR-AUC₀₋₃₆)以及相對於在 36 小時內 50%總 GIR-AUC 的時間(T_{50%-GIR-AUC₀₋₃₆})。

血糖控制持續時間在正常血糖中被當作自給藥至偏離以上鉗制葡萄糖含量(100 mg/dL)的時間。在預定限度內受控血糖的時間被視為自給藥起至指定閾值(例如血糖含量為 110、130 及 150 mg/dL)的時間。

此外，評估最大平滑經體重校正的 GIR (GIR_{max})以及相對於 GIR_{max} 的時間，GIR-T_{max}。

若適當的話，衍生進一步的補充參數。

安全性

基線人口學特性

基線人口學特性是由下列所構成：

·年齡(歲)

- 體重(kg)
- 身高(cm)
- 身體質量指數(BMI)(kg/m²)

在基線以及研究期間的安全性評估

·審查時的身體檢查：心血管系統、胸部與肺部、甲狀腺、腹部、神經系統、皮膚與黏膜以及肌肉骨骼系統與相關醫療和外科手術病史、糖尿病病史(診斷為糖尿病、開始治療糖尿病、晚期併發症)；僅有與研究相關的結果會被書面記錄下來

- 過去以及目前吸煙狀態

·給藥前以及研究期間的身體檢查：心血管系統、腹部與肺部；僅有與研究相關的結果會被書面記錄下來

- 體溫(耳)

·生命徵象：在仰位靜止姿勢 10 分鐘之後測得心率、呼吸速率以及收縮壓與舒張壓，還有在站立姿勢 3 分鐘之後的心率和收縮壓與舒張壓(當連接至 Biostator™，除了未計劃的測定外)

實驗室測試(在空腹狀態的血液樣本)：

·血液學：紅血球計數(RBC)、血容比(Hct)、血紅素(Hb)、差異(嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核球與淋巴球)白血球計數(WBC)、血小板、INR 以及 aPTT

- 生化學：

-電解質：鈉、鉀、碳酸氫鹽、氯化物、鈣

-肝臟功能：AST、ALT、鹼性磷酸酶、 γ -麩胺醯轉化酶(γ GT)、總與結合型膽紅素

- 腎臟功能：肌酸酐、BUN

- 代謝：葡萄糖、白蛋白、總蛋白質、總膽固醇、三酸甘油酯、HbA1c (審查時，D1 TP1 以及 EOS)、LDH、澱粉酶、脂肪酶、C-肽(僅審查時)

- 潛在肌肉毒性：肌酸酐磷酸激酶(CPK)

- 血清學：B 型肝炎抗原(HBs Ag)、抗 B 型肝炎核心抗體(抗-HBc Ab)、抗 C 型肝炎抗體(抗-HCV2)、抗 HIV1 與抗 HIV2 抗體

- 存檔血液樣本：將 5 mL 血液樣本收集至乾燥、紅蓋試管內，在 4°C 下以約 1500 g 離心 10 分鐘；接著將血清轉移至 3 個儲藏試管中，它們立即被上蓋並且以站立位置冷凍於-20 °C 下。若發生任何意料之外的安全性問題時使用這個樣本，俾以確保藥物前基線值可供用於先前未經評估的參數(例如血清學)。若未使用到樣本，在經過贊助商同意後，研究人員會銷毀。

- 尿液分析：蛋白質、葡萄糖、血液、酮體、pH

- 定量：使用試劑條以量桿對新鮮排出的樣品進行定量偵測；

- 定量：在依照尿液量桿的上述尿液樣本參數為陽性的情況下，關於葡萄糖、蛋白質、紅血球以及白血球計數的定量測量方法是必須的(例如，為了確認依照定量測量方法的任何陽性量桿參數)

- 尿液藥物篩檢：安非他命/甲基安非他命、巴比妥鹽、苯二氮平、大麻、古柯鹼、鴉片劑

- 酒精呼吸測試
- 懷孕/激素試驗(若為女性)：
- 審查時血液中的 β -HCG
- 在 TP1 至 TP1 第 1 天的尿液 β -HCG
- 若停經後不超過 2 年，僅在審查時的 FSH/雌二醇
- 不良事件：由受試者自發通報或由研究人員所觀察到的
- ECG 遙測(單導程)
- 12 導程 ECG(自動化)
- 抗胰島素抗體

在空腹狀態下取得血液樣本供實驗室測試之用。

ECG 方法學

ECG 遙測

·由醫事人員連續監控 ECG 遙測。任何心律不整事件將以印刷的方式做為文件證明並且納入受試者的 CRF 中。這份文件提供事件的診斷、發生時間以及持續時間，並且由研究人員或代理人簽名。保留 ECG 遙測紀錄以供可能關於研究產品接觸的再分析。

12 導程 ECG

·在仰位姿勢至少 10 分鐘之後使用心電圖裝置(MAC 5500™)紀錄 12 導程 ECG。在整個研究過程中每次 ECG 紀錄皆將電極置放在相同位置(以持久筆標示導程的附接位置)

·在 PK 取樣(若有的話)之前一直紀錄 ECG。在 ECG 之後盡可能快速取得 PK 樣本(15 分鐘內)。

·每個 ECG 由同時 12 導程的 10 秒紀錄所構成，產生：

-單一 12 導程 ECG (25 mm/s，10 mm/mV)文件，有 HR、PR、QRS、QT、QTc 自動校正估算值，包括日期、時間、受試者的姓名首個字母與號碼、研究人員署名以及每個導程至少 3 個複合波。研究人員的醫學意見以及自動數值紀錄於 CRF 中。以場所等級(site level)保留這份文件。

-最後能夠由 ECG 中央實驗室進一步讀取的數位儲存器；按理論時間(天與時間 DxxTxxHxx)、實際日期以及實際時間(記錄時間)、贊助商研究代碼、受試者號碼(亦即 3 位數)以及地點與國家號碼(若相關的話)來識別每個數位檔案。

數位紀錄、資料儲存以及傳輸(每當需要時)與所有可使用的管理要求(亦即 FDA 21 CFR，第 11 部分)相符。

當生命徵象、ECG 以及血液樣本與研究產品投與及/或用餐計劃在同一時間，在研究產品投與及/或用餐前先進行。每當生命徵象、ECG 以及用於 PK、PD 或安全性的血液樣本同時發生，遵守下列順序：ECG、生命徵象、PD、PK 以及安全性樣本；以便能顧及 PK 樣本的實際時間(參照流程圖關於 PK 樣本可容許的時窗)，其他測量在計劃時間之前完成。調整評估計劃表符合研究設計。

注射位點的局部可耐受性

注射位點的發現(諸如紅斑、水腫、丘疹、肥厚、水泡、起泡)主要是依據整體刺激計分(Global Irritation Score)來分級。依據等級量尺，計分 ≥ 3 的局部注射位點反應另外紀錄為不良反應。

要求受試者通報注射位點處的感覺。

藥動學

為了評估甘精胰島素的藥動學，導出胰島素濃度曲線 (INS-AUC) 下至 36 小時的面積 (INS-AUC₀₋₃₆) 以及相對於 50% 之 INS-AUC₀₋₃₆ 的時間。另外，取得最大胰島素濃度 INS-C_{max} 以及相對於 C_{max} 的時間 (INS-T_{max})。

取樣時間

在注射研究藥物之後的時間點 0H、1H、2H、4H、6H、8H、12H、16H、20H、24H、28H、32H 與 36H 收集血液供測定甘精胰島素濃度。

藥動學樣本的號碼

表 8-每名受試者之血液樣本的號碼

期	胰島素(甘精)
治療期 1	13
治療期 2	13
治療期 3	13
治療期 4	13
每名受試者的樣本總數目	52
樣本總數目 ^a	52*24=1248

^a 假定有 24 名受試者完成研究

藥動學操作程序

IP 投與以及樣本收集的實際時間必須紀錄在 CRF 中。

藥動學參數

使用非隔室方法(non-compartmental methods)在單次給

藥之後計算甘精胰島素濃度的下列藥動學參數。參數包括，
但不限於下列。

表 9-藥動學參數以及定義的列表

參數	藥物/分析物	定義/計算
C _{max}	胰島素	觀察到的最大濃度
T _{max}	胰島素	達到 C _{max} 的最早時間
AUC ₀₋₃₆	胰島素	使用梯形法自投藥後時間 0 至 36 小時所計算出的濃度相對於時間曲線下的面積
T _{50%-AUC}	胰島素	相對於 50%-AUC ₀₋₃₆ 的時間
取樣的血液體積		

表 10-取樣的血液體積

類型	每個樣本的體積	樣本數目	總計
血清學	2 mL	1	2 mL
血液學	2.7 mL	5	13.5 mL
凝血	2 mL	3	6 mL
生化學	5 mL	3	15 mL
存檔樣本	5 mL	1	5 mL
胰島素	3 mL	13*4	156 mL
葡萄糖校準	0.2 mL	74*4	59.2 mL
連續葡萄糖	2 mL/h	40*4	320 mL
β-HCG(若為女性) ^a	0 mL	1	0 mL
FSH/雌二醇 (若為女性) ^{a,b}	0 mL	1	0 mL

抗胰島素抗體	3 mL	2	6 mL
總計			582.7 mL

^a 包括在血清學中

^b 若停經後不到 2 年

保護試驗盲態的測量方法

為了維持盲態，非盲態第三人加入 IP 分派及投與。這個人不會以其他方式加入研究及/或是 CRO 或贊助商研究團隊的一份子。他/她有 sanofi-aventis 所提供的隨機代碼且不會將隨機代碼或任何其他資訊洩漏給其他人。為安全起見，治療隨機化代碼是非盲態的，以供在通報任何疑似非預期嚴重不良藥物反應(SUSAR)給健康主管機構且依據研究人員及/或贊助商的判斷與使用 IP 合理有關時。

受試者安全性

如果發生安全問題，研究人員是負責做出所有臨床上相關決定的首要人員。

若經判斷為必要的，應即時正視專家意見(例如急性腎衰竭、抽搐、皮膚疹、血管性水腫、心跳停止、心電圖改變等)。

實施例 12：研究程序

訪視計劃表

審查程序

在納入之前 28 天至 3 天內進行審查程序以決定受試者的參與資格。受試者自研究人員處收到關於研究目的以及程序的資訊。受試者在任何與本研究相關的活動之前簽署受試同意書。之後開始紀錄不良事件。

在審查之前，受試者必須空腹 10 小時(除了水以外)(若需要的話，排除少量醣類反制低血糖症)。

審查訪視包括下列調查：

1. 人口學(年齡、性別、種族、過去以及目前吸煙狀態、身高、體重、BMI)
2. 身體檢查(心血管系統、胸部與肺部、甲狀腺、腹部、神經系統、皮膚與黏膜以及肌肉骨骼系統)與相關醫療和外科手術病史、糖尿病病史(診斷為糖尿病、開始胰島素治療、晚期併發症)；僅有與本研究相關的結果會被記錄
3. 在參加研究前最後 2 個月內有相關先前或目前合併治療，平均胰島素治療方案
4. ECG(標準 12 導程)、生命徵象測量值(仰位靜止姿勢 10 分鐘之後以及站立位置 3 分鐘之後測得的脈搏率、收縮壓與舒張壓)以及核心體溫(耳)
5. 關於血液學、HbA1c、C-肽、臨床化學、血清學、尿液分析、尿液藥物篩選、酒精呼吸測試、 β -HCG 以及 FSH/雌二醇血液測試(僅有女性，若適合的話)的實驗室測試允許在 1 週內重複試驗以確認最終測試結果。

符合所有納入標準且沒有排除標準的受試者有資格參與納入訪視。

若審查不及格，將審查的基本結果記錄在原始檔案上。
納入程序(治療期 1 的第 1 天)

允許有資格加入研究的受試者以空腹狀態在 TP1 第 1 天

早上約 07:00 時至診所。

納入審查在第 1 給藥日(D1, TP1)進行並且包括下列調查：

身體檢查，更新醫療病史(AE)、先前/伴隨藥物以及耳溫體重、BMI(在審查時所測得的身高)

ECG (標準 12 導程)、生命徵象測量(在仰位靜止姿勢 10 分鐘之後以及在站立位置 3 分鐘之後的心律、呼吸率、收縮壓與舒張壓)

實驗室測試，有血液學、臨床化學、尿液分析、尿液藥物篩選、酒精呼吸測試、 β -HCG 尿液測試(僅有女性，若適合的話)

每名受試者依據他/她加入研究的時間順序得到數目逐漸增加的識別號碼。

在研究人員確認受試者資格之後，於 D1/TP1 進行隨機化。若超過 1 名受試者同時隨機化，則依據在第 1 天/TP1 早上加入的時間順序來依序隨機化，亦即最小受試者號碼的受試者得到另一個隨機化號碼。

D1/TP1 的實驗室測試結果為基線值(baseline values)且被認為是經認證的，除了 β -HCG 尿液測試以外(根據在審查訪視期間收集到的樣本)，其必須為陰性。

若受試者最後加入，取得血液樣本做為存檔並且用來測定抗胰島素抗體(僅在 D1/TP1)。

依類型說明訪視

治療期 1-4 (D1 至 D2)

為了避免受試者的標準胰島素治療會干擾鉗制測量，受試者要避免使用基礎胰島素並改換

- 中效或速效胰島素產品，在 TP1 至 TP4 的 D1 給藥前 48 小時起，若針對長效作用胰島素產品，亦即 Lantus®(甘精胰島素)、Levemir®(地特)或特慢胰島素，

- 速效胰島素，自 TP1 至 TP4 的 D1 給藥之前 24 小時起，若針對中效胰島素產品，亦即 NPH-胰島素

最後 1 次皮下注射速效胰島素在 IP 投與之前不超過 9 小時。正在進行泵療法的受試者在第 1 天早上，每次 IP 投與前至少 6 小時中止胰島素輸注(約 03:00 時鐘時間，假定在 09:00 開始 IP 給與)。

在抵達診所之後，要求受試者確認他們從前次訪視起在身體狀況上沒有臨床顯著的改變且順從方案中所定義的一般與飲食限制與改變其胰島素治療(若需要的話)。違反研究標準會排除受試者進一步參與研究。端視違反的類型而定，受試者可能僅有特定期間被排除，而容許再列入研究日。受試者自前次訪視起任何在身體狀況上的改變以及合併藥物會記述在受試者的醫療紀錄(原始資料)與 CRF 中。

在離投與研究藥物前不久的早上(每次 TP 的 D1)，紀錄體重、生命徵象、12 導程 ECG、ECG 監控以及核心體溫，進行尿液分析以及尿液藥物與酒精篩檢。

注射所需的甘精胰島素數量將依據受試者體重而計算出。

針對治療期 3 的第 1 天發生的貧血分析血液學。若為陽

性，治療期 3 與治療期 4 之間的廓清間隔必須延長至最大容許的 18 天或 TP4 將延後開始直到血液學參數正常化。在治療期 4 的第 1 天作額外的血液學評估。

受試者維持空腹(除了水以外)直到正常血糖鉗制結束。

之後受試者準備開始鉗制前程序，其中 3 條靜脈導管連接至自動血糖讀取裝置(Biostator™)且在整個取樣期的期間維持半斜躺姿勢。在約 07:30 時，將左手的手背靜脈或掌側靜脈置入套管並且連結至 Biostator™以連續抽取動脈化靜脈血供測定血糖濃度。左手置放在加熱盒(“熱匣”)中，其提供約 55°C 的氣溫，容許靜脈血動脈化。將第 2 條靜脈導管置入左臂的肘前靜脈並用來收集胰島素與參考血糖測定的樣本。第三條靜脈在對側前臂置入套管而容許以 Biostator™的泵輸注 0.9%食鹽水與 20%葡萄糖溶液，或以外部泵輸注格魯辛胰島素。

在 D1 自插入血管導管起直到在約 09:00 投與研究藥物之前 60 分鐘，將血糖含量維持在 4.4 至 6.6 mmol/L (80-120 mg/dL，鉗制前)。視血糖含量給予額外靜脈內推注注射格魯辛胰島素俾以將血糖維持於目標範圍內。在投與研究藥物之前的 1 小時內，不提供靜脈內推注注射直到鉗制結束。以至少 30 分鐘為間隔取得額外的血液樣本供測定血糖，俾以比對以葡萄糖氧化酶法之實驗室參考來作為檢核。若需要的話，依據實驗室參考法重新校準 Biostator™。

單獨地調整胰島素輸注率。在鉗制進行期間將胰島素以及葡萄糖輸注率降至最低，同時將血糖維持於目標含量。利

用高精度輸注泵(Terumo Spritzenpumpe TE 311™)輸注格魯辛胰島素溶液，以高精度輸注泵(Terumo Infusionpumpe TE 171™)輸注 20%葡萄糖溶液。

在投與研究藥物之前 60 分鐘調整鉈制含量俾以將血糖維持在約 5.5 mmol/L (100 mg/dL)直到鉈制期結束。假若在進行期(鉈制前)不符合目標葡萄糖含量，則延長鉈制前而 IP 投與延後直到 14:00 時鐘時間。若目標葡萄糖含量未能在 14:00 時鐘時間達到其間，那麼中止訪視而重新計畫受試者在 1-7 天後有另一次給藥訪視。

在投與研究藥物之前立即中止格魯辛胰島素輸注。PK 的第 1 個胰島素樣本在那之後立即採得。依據隨機化計劃使用標準化皮膚裨技術在下列情況中，於約 09:00 時投與研究藥物(表 4)

- 參考治療(R, 0.4 U/kg Lantus® U100)
- 或測試治療(T₁₋₃)

在鉈制期間，於 IP 注射後 2 與 12 小時以及鉈制結束之時取得 12 導程 ECG。

在整個研究期間較佳地由同一人投與研究藥物。注射結束定義時間 0 (T0)，其界定出其後鉈制期以及 PK 取樣的起始時間。

每個鉈制觀察期持續 36 小時並因而約在 D2 的 21:00 (預定鉈制結束)結束。之後，當血糖正好落在等血糖範圍內時，受試者脫除正常血糖鉈制設定，進食並且獲得其慣常胰島素治療。

假若在鉗制期期間停止葡萄糖輸注後血糖超過 11.1 mmol/L (200 mg/dL) 歷時 30 分鐘且研究人員確認排除任何可能會造成超過 11.1 mmol/L (200 mg/dL) 之偽血糖含量的錯誤，給予在鉗制的 IP 前投與時間中所使用的速效胰島素類似物 (例如格魯辛胰島素) 以延長鉗制期至 36 小時以供藥動學血液取樣。在那個情況下，必須通知贊助商。之後，當血糖正好落在等血糖範圍內時，受試者脫除正常血糖鉗制設定，進食並且獲得其慣常胰島素治療。

在注射研究藥物之後 15 分鐘以及 1 小時評估注射位點反應，而且若觀察到依據等級量尺計分 ≥ 3 時紀錄為不良反應。

在離開之前，隨意取用食物並且恢復慣常胰島素治療。重複測量生命徵象 (心率；在仰位靜止姿勢 10 分鐘之後以及站立姿勢 3 分鐘之後測得的收縮壓與舒張壓) 並且測定血糖 (血糖讀值必須超過 80 mg/dL)。在研究人員確認受試者的健康之後，他們於 TP1 至 TP4 的 D2 離開。

研究結束訪視

受試者在 TP4 最後 1 次給藥後的 D5 與 D14 之間返回進行研究結束 (EOS) 訪視。受試者已空腹 10 小時 (除了水以外)。

EOS 包括下列調查：

身體檢查 (體重、體溫)，更新醫療病史

ECG、生命徵象測量

實驗室測試，有血液學、HbA1c、生化學、尿液分析以及若為女性的話有 β -HCG 血液測試

發生任何 AE 或自 TP4 起有伴隨藥物治療
血液樣本供用於抗胰島素抗體測定。

研究人員確認所有可用的臨床結果，受試者可以安全地
自研究中退出。

研究限制

受試者在第-2 至-1 天停止其慣用胰島素治療，端視所用
胰島素種類(長效、NPH、中效)而定。之後，完全由多次皮下
注射慣用速效胰島素控制血糖含量。

慣用胰島素治療在 TP1 至 TP4 的第 2 天離院之時恢復使
用。

在研究期間以及在研究前 2 周，受試者不能使用任何會
干擾受試者之代謝控制或胰島素敏感性的合併用藥。

不允許在投與每個研究用藥之前 24 小時飲用酒精性飲
料、葡萄柚汁以及含有黃嘌呤衍生物的刺激性飲料(茶、咖啡、
可樂類飲品、巧克力)直到鉗制結束。

當連接至 Biostator™時，若無法適當地被靜脈內葡萄糖
輸注中和的話，提供柳橙汁或類似碳水化合物做為低血糖症
的校正測量之用。

在投與每個研究藥物之前 2 天內不允許進行過度勞動的
活動。

每天吸菸 5 根或更少根香煙的受試者被納入研究中，而
受試者在研究期間可吸菸，除了在 TP1 至 TP4 的 D1 與 D2
以外。

在審查當天，受試者在空腹過夜至少 10 小時之後來到

分隊(若需要的話，排除少量碳水化合物反制低血糖症)。

在 TP1 至 TP4 的第 1 天早上，受試者容許在空腹過夜至少 10 小時之後來到診所，並保持著空腹直到第 2 天的鉗制期結束。鉗制結束之後可任意飲食。

液體供給為每 36 小時週期至少 2500 mL。

原始數據的定義

下列所有在 CRF 中所記述的評估是由與下列相關之經適當簽認的原始文件所支持：

- 受試者鑑別
- 醫療病史(如果發生過敏反應)
- 臨床檢查、生命徵象、體重與身高、體溫
- 實驗室評估、ECG
- 藥動學時間點
- 訪視與評估的日期和時間
- 不良事件
- IP 投與
- 先前/合併藥物
- 鉗制程序的開始/結束、鉗制數據

實施例 13：統計學考量

決定樣本大小

本研究之主要目的為評估以單一劑量 U100 (R)以及 3 種不同劑量 U300 (T_1 至 T_3)給予甘精胰島素的相對代謝效用。依據研究 PKD10086 的數據，在經 log 換算的比例上預期 GIR-AIC_{鉗制結束} 的 SD 之內的數值為約 0.375。為了計算樣本大小，

使用 0.325 與 0.425 之間的受試者間 SD。

表 11 顯示就受試者總數 N 介於 16 與 24，假定就 log GIR-AUC₀₋₃₆ 而言實際受試者內 SD 數值介於 0.325 至 0.425，經調整幾何平均數之成對治療比例的最大不精密度(就 90% 信賴區間而言)，其是以 90%保證而獲得。

表 11-就任何成對比例的最大不精密度

信賴水準：90% 保證：90%			所觀察之比例等於下列的最大寬度 90% CI		
Log 比例 的受試者 內 SD	受試 者總 數目	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)
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)

在 20 名受試者的情況下，若 GIR-AUC₀₋₃₆ 的實際受試者內 SD 如 0.375 這麼多，治療比例將以 19.9% 的最大不精密度 (亦即，90% CI 將為 0.80 且 1/0.80=所觀察到的比例 1.25 倍)，90%保證來估算。

將納入 24 名受試者俾以有 20 名完成的受試者。

受試者說明

受試者處置

做出受試者說明的詳細摘要，包括加入、隨機化、接觸 (亦即接受任何數量的研究藥物)、完成 (亦即完成所有研究治療期的受試者)、中止的受試者數目以及中止的主要原因。

在最後訪視時的受試者處置呈現在包括下列的列表：次序組、在研究結束時的處置狀態與最後投與研究藥物的日期、最後訪視的日期、中止原因。在第 1 次投與研究藥物當時或開始之後所有退出研究者會完全地以書面記錄在臨床研究報告(CSR)的正文中。

方案偏離

在鎖定研究數據之前，相對於母體定義所界定的標準以及包括下列的其他研究標準調查臨床試驗方案偏離(Clinical Trial Protocol deviation)：

- 納入與排除標準；

- 治療順從性(treatment compliance)；
- 關於限制性療法之臨床試驗方案的順從性；
- 關於訪視間的時間隔以及總治療持續時間之臨床試驗方案的順從性；以及

- 是否進行計劃的活動以及安全性評估等。

所涵括的偏離包括但不限於下列：

- 在隨機化之後沒有(任一變數之)任何評估的受試者；
- 未接觸的受試者；
- 沒有評估主要變數的受試者(若相關的話)；
- 即使不符合納入標準還是進入研究的受試者；
- 在研究期間出現退出標準但沒有退出的受試者；
- 收到錯誤治療或不正確劑量的受試者；
- 收到限制性合併藥物的受試者。

列出並歸納主要偏離。

分析母體

所有從分析母體(藥效學、藥動學及/或安全性)排除者完全以書面記錄於 CSR 中。

以治療次序和排除原因列出從任何分析母體排除的受試者。將任何相關的資訊完整地以書面記錄於 CSR 中。列表呈現關於分析母體的受試者、全部以及每次治療的次數。

關於與依據隨機化計劃表分派的受試者不同之受治療受試者，依據所受治療而非依據隨機化治療來進行分析。

藥效學母體

全部沒有任何跟投與研究藥物相關之主要偏離的受試

者，以及自其而來的 PD 參數是可供使用，被納入藥效學母體。就在一個而非兩個治療期中具有不夠充分之 PD 變化曲線的受試者而言，充分變化曲線的參數納入分析中。

就在 IP 給藥之後 36 小時的觀察期內(因為安全性因素)收到格魯辛胰島素的受試者而言，僅有部分藥效學數據納入考量直到投與格魯辛胰島素之時。

自藥效學分析排除

所有自藥效學分析排除者與原因一起被列出。在資料庫鎖定以及非盲態之前依據檢核數據來決定以及書面記錄排除。

安全性母體

所有接觸於任何比較研究治療的受試者，不論投與的治療數量為何，皆納入安全性母體。

藥動學母體

所有不具有跟投與研究藥物相關之任何主要偏離的受試者，以及自其而來的 PK 參數是可使用的，被納入藥動學母體。就在一個而非所有治療期具有不夠充分之胰島素 PK 變化曲線的受試者而言，充分變化曲線的參數納入分析中。

關於甘精胰島素的生物分析試驗會被其他像是格魯辛胰島素的胰島素干擾。因此，那些受試者(因為安全理由在 IP 投與之後的 36 小時鉗制觀察期收到格魯辛胰島素)的甘精胰島素的藥動學數據被排除評估。

人口學以及基線特性

受試者人口學特性、醫療病史以及診斷

收集下列數據：性別、年齡、身高、體重以及種族。自給藥前體重與身高數據計算出每名受試者的基線身體質量指數(BMI)：

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

獨立列出並且歸納所有涉及人口學以及背景特性的變數。

獨立列出並且說明與醫療病史以及診斷相關的納入標準的偏離。

基線安全性參數

關於安全性變數，於期間內或研究內在投與研究藥物之前的最新預定值用作基線值，凡是可用作為變數者。若基線投藥前數值在投藥前重新檢驗，經重新檢核的數值被認為是基線且用於統計學中。

研究治療接觸以及順從性的程度

若適當的話，獨立列出並歸納研究藥物給藥以及補充資訊的細節。

按治療歸納甘精胰島素的獨立總劑量。

先前/合併藥物/療法

依據世界衛生組織-藥物參考列表(WHO-DRL，在資料庫鎖定時使用中的最新版本)將先前以及合併藥物/療法編碼(若有的話)並且單獨列出。

分開列出合併胰島素藥物(皮下)。

在鉗制程序期間的任何時候給予的胰島素輸注或推注獨立被列出或相對於時間作圖。在鉗制程序期間給藥之後給

予的胰島素輸注或推注獨立被列出。

分析藥效學變數

所有藥效學分析涵括藥效學母體的數據。就多分析而言沒有調整 α 水準。

關於甘精胰島素的藥效學，在鉗制程序期間連續紀錄血糖濃度以及葡萄糖輸注率(GIR)。

統計學分析比較測試治療(T_1 至 T_3)與參考治療(R)。

藥效學變數的說明

為了在受試者經體重調整之胰島素給藥間達到可比較性，GIR 的所有數值被除以受試者體重(以 kg 計)以供分析。因此，除非另有說明，否則下文中的 GIR 總是意指經體重標準化的葡萄糖輸注率。

主要 PD 變數

下列 PD 變數被認為是主要的。

- 經體重標準化的葡萄糖輸注率時間曲線下的面積 [GIR-AUC₀₋₃₆ (mg/kg)]

依據關於逐步常數函數以時序表(以分鐘計)的矩形規則估算出 GIR-AUC₀₋₃₆。

次要 PD 變數

衍生下列 PD 變數並且它們被視為是次要的：

- 相對於 50% GIR-AUC₀₋₃₆ 的時間 [$T_{50\%}$ - GIR-AUC₀₋₃₆(h)]
- 最大平滑之經體重標準化的葡萄糖輸注率 [GIR_{max}(mg*min/kg)]
- 給藥之後達到 GIR_{max} 的最早時間 [GIR-T_{max}(h)]

- 自給藥至平滑血糖濃度曲線的最終數值為 105 mg/dL 或低於 105 mg/dL 的時間計算出正常血糖持續時間(經平滑血糖變化曲線升高超出鉗制含量的時間)

- 在預定範圍內受控血糖持續時間定義為自給藥至平滑血糖濃度曲線的最終數值為下列或低於下列的時間

- 110 mg/dL

- 130 mg/dL

- 150 mg/dL

平滑化

經原始體重標準化的 GIR 最大值受到 GIR 調整的干擾。因此， GIR_{max} 以及相對於 GIR_{max} 的時間的偏離是根據用於經原始體重標準化之 GIR 數據的 LOESS (平滑散佈圖中的局部加權回歸)平滑化技術。因為 GIR-變化曲線的預期型態已知在 Lantus®之下，使用 6%的平滑因子(SAS®, PROC LOESS, factor 0.06)。

血糖含量也會受到干擾。因此，正常血糖的持續時間以及血糖控制的持續時間是根據用於原始血糖含量的 LOESS (平滑散佈圖中的局部加權回歸)平滑化技術。因為預期型態，使用 6%的平滑因子(SAS®, PROC LOESS, factor 0.06)。

如果有不適當平滑化，在額外的分析中使用不同平滑因子。

額外 PD 變數

- 相對於葡萄糖輸注結束的時間，當給藥之後 GIR 高於 0 的最新時間

若對於解釋結果來說被認為是必要的，要導出額外的 PD 變數。

主要 PD 分析

在下述分析之前，GIR-AUC₀₋₃₆ 經 log 換算(自然 log)。

使用 SAS PROC MIXED 以具有次序、期間以及治療的固定期間的線性混合效應模型分析經 log 換算的 GIR-AUC₀₋₃₆

$\log(\text{參數}) = \text{次序} + \text{期間} + \text{治療} + \text{誤差}$

以及關於次序框治療的非結構 R 矩陣(i,i)變數與共變數。

藉由估算線性混合效應模型框架內的治療平均值之間的差異之估算值與 90% CI 而得到關於治療幾何平均數(T₁/R、T₂/R、T₃/R)的比例的 90%信賴區間(CI)，之後藉由反 log 換算而轉換成幾何平均值的比例。若 90% CI 的比例完全落在 0.80 至 1.25 對等參考區間，推斷有等效性。

以對應描述性統計學提供獨立比例(測試治療相對於參考治療)的列表。

次要分析/次要變數的分析

GIR 變化曲線的描述性表示

針對原始、經平滑化以及累積原始數值將單獨經體重標準化的 GIR (mg*min/kg)作圖。

按照治療將平均以及中位經體重標準化 GIR-變化曲線以及中位百分比累積變化曲線相對於時間作圖。

總體曲線圖(cumulative plots)涵括給藥至鉗制結束的時間。

導出 PD 參數的描述性表示(descriptive presentations)

單獨列出 PD 參數，並且按照治療產生描述性統計學。

關於次要 PD 參數的治療比例

使用上面針對主要分析所述之對應線性混合效應模型導出關於最大經標準化葡萄糖輸注率[GIR_{max}(mg*min/kg)]之具有信賴界限(confidence limits)的治療比例(T₁/R、T₂/R、T₃/R)。治療之間的探索性比較(exploratory comparison)是以習知生物等效性標準(90%信賴界限為 0.80 至 1.25)為基礎。

GIR-T_{max}數值的分佈是以各治療的柱狀圖來表示。此外，提供測試治療以及參考之間在 GIR-T_{max} 上的柱狀圖差異。

關於次要 PD 參數的治療差異

非參數地依據關於成對治療比較的何吉-雷曼法(Hodges-Lehmann method)分析 T_{50%}-GIR-AUC₀₋₃₆(h)。以中位數導出成對治療差異(T1-R、T2-R、T3-R)的 CI。T_{50%}-GIR-AUC₀₋₃₆數值的分佈是以每個治療的柱狀圖來表示。此外，提供治療之間(T1-R、T2-R、T3-R)在 T_{50%}-GIR-AUC₀₋₃₆ 上的柱狀圖差異。

GIR-T_{max}數值的分佈是以各治療的柱狀圖來表示。此外，提供測試治療以及參考之間在 GIR-T_{max} 上的柱狀圖差異。

正常血糖以及血糖控制的持續時間是以柱狀圖來表示。治療比較是以非參數的方式來進行。

實施鉗制

將血糖濃度的個別變化曲線作圖。

以小時為單位導出每次鉗制隨著給藥以及鉗制結束之

間的時間的鉗制持續時間。

導出每次鉗制的血糖單獨變異性作為鉗制(或在鉗制期間第 1 次投與格魯辛胰島素)的單獨開始以及單獨結束之間的血糖數值的變異係數(CV%)。導出每次鉗制的單獨平均血糖含量作為鉗制(或在鉗制期間第 1 次投與格魯辛胰島素)的單獨開始以及單獨結束之間的血糖數值的算術平均值。

單獨列出參數並且在治療之間描述性地歸納。

分析安全性數據

安全性評估是以檢閱單獨數據(潛在臨床上顯著異常)、描述性統計學(歸納表、圖式)以及若需要的話統計學分析(適當估算、信賴區間)為基礎。”潛在臨床上顯著異常”(PCSA)標準是依據 sanofi-aventis 的標準來使用。標準是以書面記錄在本研究的統計學分析計劃中。安全性分析是依據與分析相關的 sanofi-aventis 標準以及臨床試驗之通報安全性數據報導來進行。

所有安全性分析涵括安全性母體的數據。

就全部安全性數據而言，觀察期間分成 3 個不同類型的區段：

- 治療前期，定義為當受試者呈交受試同意書時以及第 1 次投與研究藥物之間的時間

- 正在治療期，定義為自(第 1 次)投與研究藥物至 72 小時後的時間

- 治療後期，定義為正在治療期之後到下一期(第 1 次)投與研究藥物或追蹤期結束的時間

不良事件

所有 AE 是使用 MedDRA (資料庫鎖定之時使用中的最新版本)來編碼。

下列提供所有不良事件：

- 所有不良事件的列表(按照受試者)
- 關於不良事件的註解列表

定義

就安全性數據而言，觀察期間分成 3 個不同類型的區段：

- 治療前期，定義為當受試者呈交受試同意書時以及第 1 次投與比較研究藥物之間的時間
- 每期的正在治療期，定義為自(第 1 次)投與研究藥物至 72 小時後的時間
- 治療後期，定義為正在治療期之後到下一期(第 1 次)投與研究藥物或追蹤期結束的時間

治療意外不良事件

所有 AE 分類如下：

·治療意外不良事件(TEAE)為任何正在治療期的期間發生(包括惡化)的 AE

·非治療意外不良事件(NTEAE)為任何不被歸類為 TEAE 的 AE：

-治療前 AE，定義為在第 1 次研究藥物給藥之前的治療前期發生(或惡化)的 AE

-治療後 AE，定義為在治療後期間發生但是沒有於正在

治療期間惡化的 AE。

分派治療

為供分析，在 AE 發生(或惡化)之前，各 TEAE 分派最後給予治療。若 TEAE 在某次治療時發生且在下一次治療時惡化，其被視為 2 次治療的治療意外。

遺漏資訊

若遺漏或前後矛盾的資訊，AE 會被看作 TEAE，除非可明確排除它不是 TEAE (例如依據部分資料或其他資訊)。

若 AE 的開始日期不完整或遺漏，會假定在研究藥物第 1 次投與之後發生，除非不完整的日期表示 AE 是在治療之前開始。

治療意外不良事件

按治療列出並歸納治療意外不良事件：

- TEAE 的概要(有至少 1 次 TEAE 之個體的數目與百分比、嚴重 TEAE、造成中止的 TEAE、死亡(若有的話))

- 按主要系統器官級別以及偏好術語的所有治療意外不良事件的概要(有至少 1 次 TEAE 之個體的數目與百分比)(‘文中表’)

- 沒有事件數目的表(關於臨床研究報告的主文)

- 有事件數目的表(關於臨床研究報告的附件)

- 有每個調配物(U100、U300)之受試者數目以及所有受試者數目的表(關於臨床研究報告的附件)

- 按治療、系統器官級別以及偏好術語呈現治療意外不良事件之個體的列表

死亡、嚴重與其他顯著不良事件

若有任何此等事例，單獨列出死亡、嚴重 AE 及其他顯著不良 AE 並且在研究報告中詳細說明。

造成治療中止的不良事件

若有任何此等事例，做出個別受試者關於所有造成治療中止之不良事件的列表。

臨床實驗室評估

血液學以及生化學數據

在治療期 1 的 D1 以及 EOS 測定實驗室安全性參數。每個計劃表，於正在治療期的期間(除了 TP3 與 TP4 的血液學以外)評估這些安全性參數。

要用作為基線的該等數值(血液學與生化學)是在第 1 治療期的 D1 給藥前收集到的數值。若任一位受試者重複任何計劃基線試驗，假定是在第 1 次 IP 投與之前完成的話，最後重新檢核的數值被視為基線。

提供下表及列表：

- 關於原始數據以及與基線之變化的描述性統計學(包括肌酸酐的%變化)

- 提供具有基線後 PCSA 之受試者的個別數據的具體列表，按測量的功能以及時間歸納

- 按測量的生物功能以及時間列出所有個別數據，包括重新檢核的數值，關於計劃血液學與生化學。若有的話，非計劃實驗室試驗的數據納入這個列表內。在這些列表中，個別數據要比實驗室下限還低或比實驗室上限還高時及/或達到

PCSA 標準的絕對界限時(若有定義的話)被標示。

·經歷過下列至少一者之受試者的肝臟功能數據的列表：

-在第 1 次給藥之後有發生至少 1 次 $ALT > 3 \text{ ULN}$ 以及在研究期間至少 1 次總膽紅素 $> 2 \text{ ULN}$ 中至少一者

-相同樣本在第 1 次給藥之後結合型膽紅素(conjugated bilirubin) $> 35\%$ 總膽紅素以及總膽紅素 $> 1.5 \text{ ULN}$ ，不論正在治療期的定義為何

·提供與 ALT 增加 $\geq 2 \text{ ULN}$ 相關的列表，包括尤其是服藥資訊、醫療以及外科手術病史、酒精習慣、誘發因子、關於 ALT 數值的事件細節、相關徵象以及症狀

·提供超出範圍之定義的列表

在有 PCSA 之個體的列表中，肝臟功能數據、CPK 以及嗜酸性球是以對應於 ULN 的多發性來表示。

尿液分析數據

列出所有定性尿液試驗結果(量桿)(包括重新檢核的數據)。

生命徵象

血壓與心率

在仰位靜止姿勢 10 分鐘之後與亦在站立姿勢 3 分鐘之後測量心率與收縮壓和舒張壓(SBP 和 DBP)，除了在連接至 Biostator™ 的時候以外。

要用作為基線的該等數值是各治療期之給藥前評估 D1 數值。若任一位受試者重複任何計劃基線試驗，假定是在 IP

投與之前完成的話，最後重新檢核的數值被視為基線。

關於心率以及血壓，直體差異計算為仰位至站立姿勢的改變。

關於所有參數，將會進行”治療中”分析，包括所有未計劃的數值以及重新檢核的數值。

提供下表及列表：

- 提供帶有 PCSA 之個體數目的歸納表作為基線後 PCSA 的發生表，不論基線的狀態正常或異常

- 關於心率以及血壓(仰位及站立姿勢)，針對各治療的測量(位置)類型以及時間點依據計劃給藥前測量以及限定基線而將原始數據以及與基線的變化(僅有仰位)歸納在描述性統計學中

- 列出所有獨立數據，包括未計劃以及重新檢核的數值(仰位、站立、直體差異)。在列表中，當達到 PCSA 標準的界限時(若有定義的話)予以標記。

- 提供單獨基線後 PCSA 的數據列表

- 與生命徵象評估相關的註解亦列在附件中(若有的話)

體重、身體質量指數以及體溫

用作為體重以及 BMI 之基線的該等數值是在 TP1 的 D1 所收集到的數值。

用作為體溫之基線的該等數值是在每個 TP 的 D1 所收集到的數值。

列出獨立數據，包括達到 PCSA 標準之界限所標示(僅有體重)的數值。

ECG

分析來自自動讀取值的心率、PQ-、QRS-以及 QT-間期以及經校正的 QT (QTc)作為原始參數值以及與基線的變化。

用做為基線的該等數值是每期第 1 天投藥前數值。若任一位受試者重複任何計劃基線試驗，假定是在該期藥物投與之前完成的話，最後重新檢核的數值被視為基線。

關於所有參數，使用正在治療期間完成之全部基線後估算值(包括重新檢核的數值)來進行治療中分析。以歸納表按治療組提供帶有基線後 PCSA 的個體數目，不論基線的狀態正常或異常。

所有參數以及與基線之變化的原始數據按參數、治療以及測量時間分類歸納在描述性統計學中。

按治療、受試者、訪視以及測量時間歸類列出單獨數據(包括重新檢核的數值)。在這個列表中，達到 PCSA 標準之界限的數值被標記。

按測量類型分類並且按個體、時期及測量時間分類，提供帶有基線後 PCSA 之個體的原始數據列表。

此外，亦提供帶有延長 QTc (男性為 >450 ms 而女性為 >470 ms)或在 QTc 上與基線的變化 >60 ms(男性與女性)的個體的心臟變化曲線的個別列表，以及在第 1 次給藥之後帶有至少一種定性評估(亦即異常 ECG)之個體的列表。

其他相關安全性參數

身體檢查

提供與身體檢查相關的註解(若有的話)。

注射位點的局部耐受性

按治療提供關於注射位點之局部耐受性程度的頻率分佈。列出獨立數據。在每個標準以及治療之內，計數個體最為嚴重的結果。

過敏反應

過敏反應的列表

以詳述補充資訊書面記錄任何過敏反應的事例為不良反應。在臨床研究報告中詳細說明所有事例。

列出獨立事例以及所有補充數據。

過敏醫療病史以及家族醫療病史

針對任何發生潛在過敏反應之個體以書面記錄過敏醫療病史以及家族醫療病史。單獨列出過敏醫療病史以及過敏家族醫療病史的所有詳細內容。

抗胰島素抗體

針對研究期間以及自研究後調查的抗胰島素抗體結果提供有個體號碼的歸納表。提供獨立個體列表。

分析藥動學數據

藥動學參數

上面顯示 PK 參數的列表。此外，在統計學分析的情況下導出胰島素的 $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆。

統計學分析

每一治療列出甘精胰島素的藥動學參數且使用至少算術平均值以及幾何平均數、標準偏差(SD)、平均值的標準誤差(SEM)、變異係數(CV%)、最小值、中位值以及最大值予以

歸納。

所有藥動學分析涵括對應上面所定義之藥動學母體的數據。就多分析而言沒有調整 α 水準。

統計學分析比較測試治療(T_1 至 T_3)與參考治療(R)。

分析治療比例

進行關於甘精胰島素之 AUC_{0-36} 的分析。在所有下述分析之前， AUC_{0-36} 數值經 $\log$ 換算(自然 $\log$)。

經 $\log$ 換算的參數是使用線性混合效應模型以 SAS PROC MIXED 按次序、時期以及治療的固定期間來分析

$$\log(\text{參數}) = \text{次序} + \text{期間} + \text{治療} + \text{誤差}$$

以及關於次序框之受試者的治療非結構 R 矩陣(i,i)變數與共變數。

藉由估算線性混合效應模型框架內的治療平均值之間的差異之估算值與 90%而得到關於治療幾何平均值的比例的估算值與 90%信賴區間(CI)，之後藉由反 $\log$ 換算而轉換成幾何平均值的比例。若 90% CI 的比例完全落在 0.80 至 1.25 等效性參考區間內，推斷有等效性。

以對應描述性統計學提供獨立治療比例(T_1/R 、 T_2/R 、 T_3/R)的列表。

胰島素的 $T_{50\%}$ - AUC_{0-36}

胰島素 $T_{50\%}$ - AUC_{0-36} 數值的分佈是以各治療的柱狀圖來表示。此外，提供治療(T_1-R 、 T_2-R 、 T_3-R)之間在 $T_{50\%}$ - AUC_{0-36} 上的柱狀圖差異。

非參數地分析 $T_{50\%}$ - AUC_{0-36} (h)。

甘精胰島素 U300 的劑量接觸關聯性

劑量接觸關聯性的描述性分析

藉由下列圖示說明甘精胰島素 U300 的劑量接觸關聯性：

- 每名受試者相對於總劑量之接觸的每名受試者的圖
- 每公斤體重相對於劑量之接觸的每名受試者的圖
- 每公斤體重相對於劑量之經劑量正常化的接觸的每名受試者的圖(於 0.6 U/kg 劑量正常化)

若對於解釋結果來說被認為是必要的話，加入額外的描述性分析。

劑量接觸關聯性的統計學分析

針對測試治療 T₁-T₃ 劑量接觸關聯性而算出之甘精胰島素的 AUC 是使用經驗冪模型(PK-參數=a*劑量^b)以及'估算'解釋依據 Gough 等人的建議(Gough K, Hutchison M, Keene O et al. Assessment of dose proportionality: report from the pharmaceutical industry. Drug Information Journal 1995; 29:1039-1048)來評估。

經驗冪模型提供非比例程度的立即且可解釋的測量方法，其可用來確認比例並且評估藥動學與任何偏差的臨床顯著性。然而，分析劑量比例研究需要估算而非顯著性試驗，以使得藥動學以及任何非比例的臨床顯著性能夠被評估。

冪模型使用劑量(以 U/kg 體重計)的隨機係數冪模型適合經 log 換算的比例：

$$\text{Log(參數)}=(\log(\alpha)+\alpha[i])+(\beta+\beta[i])*\log(\text{劑量})$$

其中就第 i 個體來說， $\log(\alpha)$ 與 β 分別為母體截距與斜率，而 $\alpha[i]$ 與 $\beta[i]$ 分別為 α 與 β 的隨機偏差。

90%信賴區間的 β 估算值是以共變數參數的受制最大概度(REML)估算量經由 SAS®/PROC MIXED 程序的評估廣義最小平方而獲得。 β 估算值以及 90%信賴區間進一步用於獲得與在劑量上以 r 倍增加相關之 PK 參數增加的估算值以及 90%信賴區間($r=1.5$ 而 $r=2.25$ [亦即高劑量/低劑量]，藉由相對於 β 估算值與信賴界限的冪來取冪)。

若有模型缺適性的證據，混合效應模型(如同治療比例分析所使用的)用於分析。90% CI 之與成對劑量增加有關之參數增加的估算值是藉由首先以劑量間成對差異 CI 在混合效應模型框架中算出估算值，接著使用反 $\log$ 換算轉換成比例而獲得。

PK/PD 分析

若適當的話，產生圖示表現(散佈圖)以探究 PK/PD 關聯性。

實施例 14：研究結果

個體處置

總計 24 名帶有第 1 型糖尿病的受試者加入、隨機化以及收到至少 1 種劑量的研究藥物。24 名隨機化受試者中，2 名受試者應自身要求退出研究。二十二(22)名受試者依據方案完成研究並且納入藥效學(PD)以及藥動學(PK)分析。所有 24 名受治療受試者納入安全性評估中。

沒有主要方案偏離。

人口學特性

收集下列數據(表 12)：性別、審查時的年齡、身高、體重與種族。每位受試者的身體質量指數(BMI)是由體重與身高數據算出： $BMI = \text{體重}[\text{kg}] \cdot (\text{身高}[\text{m}])^{-2}$

表 12：人口學					
性別	BMI(kg/m ²)	體重(kg)	年齡(歲)	種族 (n)[%]	N
5F， 19M	25.55 1.99(SD) min 20.5 : max 28.3	79.38 9.67 (SD) min 57.3 : max 94.3	42.6 10.01 (SD) min 19 : max 60	高加索 人/白人 24 [100]	N 24

實施鉗制

在每名受試者的 4 次治療期之時，R (Lantus U100)、T1 (0.4 U/kg，HOE901-U 300)、T1 (0.6 U/kg HOE901-U 300)以及 T3 (0.9 U/kg，HOE901-U 300)，個體在胰島素藥物之前的基線血糖濃度類似，界定鉗制含量為 100 mg/dL。在給藥之後鉗制觀察持續期間為 36 小時而且在所有治療期中都相同。

主要終點

未建立關於 R 以及 T 的生物可用性(接觸)以及生物效力(活性)的等效性。

主要變數

就 R 而言，在血清甘精胰島素濃度時間曲線下 0 至 36

小時的面積($\text{INS-AUC}_{(0-36h)}$)與 T1 和 T2 不等效，而與 T3 約等效。與 R 相較之下，T1 接觸經計算約少 37%，T2 約少 43% 而與 T3 類似。

就 R 而言，GIR 相對於時間曲線自 0 至 36 小時下的面積($\text{GIR-AUC}_{(0-36h)}$)與 T1 和 T2 不等效，但與 T3 等效。維持血糖控制所需的外源性葡萄糖消耗經估算少於 T1 約 88%，T2 67%，而與 T3 約類似。

次要變數

相對於 R 之 50% $\text{INS-AUC}_{(0-36h)}$ 的時間約為 14 小時，且因此分別與 T1、T2 與 T3 的約 16 小時、16 小時與 19 小時相較之下較短。

相對於 R 之 50% $\text{GIR-AUC}_{(0-36h)}$ 的時間約為 12 小時，且因此分別與 T1、T2 與 T3 的約 17 小時、18 小時與 20 小時相較之下較短。

安全性

沒有通報嚴重不良事件(AE)或因為 AE 退出。在 R 有 2 名、在 T1 有 2 名而在 T3 有 4 名受試者通報總共 8 次 TEAE，其全為輕微至中等程度，而且沒有後遺症即消退。最為頻繁通報的事件為頭痛。要注意的是，頭痛就鉅制研究來說是常見的觀察結果且與輸注高滲透葡萄糖溶液有關。但是，無法排除與研究產品的關聯性。T1、T2 與 T3 沒有通報注射位點反應，而 R 有 2 名受試者在注射位點發生幾乎難以察覺到的紅斑。

結論

在投與單一劑量之後，相同劑量的 R 與 T U300 在生物可用性(接觸)以及生物效力(活性)上不等效。相較於投與 R (0.4 U/kg)之後的接觸以及活性，在 T1 (0.4 U/kg)以及 T2 (0.6 U/kg)之後的接觸以及活性較低。R 與 T3 在接觸以及外源性葡萄糖消耗方面差不多等效。

但是，T1、T2 與 T3 顯示要比 R 更為平坦的 PK (接觸)以及 PD (活性)變化曲線，一般平均而較少波動，亦即是基礎胰島素供給所欲的變化曲線。當將 R 與 T3 比較時尤為明顯，其在不同變化曲線之間提供名義上等效的總接觸以及總葡萄糖消耗。

在第 1 型糖尿病受試者中，這些在 R (Lantus U100)與 T (HOE901-U300)調配物之間於接觸和活性方面令人驚訝且出乎意料的差異實際顯示在下圖中

此外，投與 T (HOE901-U300)沒有安全性以及耐受性問題。

實施例 15：在第 1 型糖尿病患者中比較 2 種不同皮下劑量之 (HOE901-U300)以及 Lantus U100 之糖變化活性與接觸的研究說明

健康受試者以及第 1 型糖尿病受試者(參見先前實施例)的研究結果顯示，Lantus® U100 與甘精胰島素 U300 在接觸以及有效性方面顯示為不等效。接受相同劑量甘精胰島素(0.4 U/kg) U100 以及 U300，但投遞相同單位-數量 U300 的受試者會產生比投遞 U100 以較少的外源性葡萄糖消耗產生較少接觸以維持血糖控制。儘管 Lantus U100 顯示接觸以及藥效學

變化曲線在平均值附近沒有明顯波動，但是，HOE901-U300 在接觸以及藥效學變化曲線方面顯示更少波動，對於基礎胰島素供給來說是所欲的，有平均更長的作用持續期間。

為了評估在穩態下的藥動學以及藥效學變化曲線，下面實施例中所述的新研究以第 1 型糖尿病患者中的最終正常血糖鉗制設定來比較 2 種不同皮下劑量的甘精胰島素 U300 相對於標準劑量的 Lantus® U100(作為比對物)。這個研究旨在估算與 0.4 U/kg Lantus® U100 等效的 U300 劑量，如同藉由依據鉗制技術提供之血糖控制與血糖處置的參數來評估般。

在穩態下重複皮下投與之後由濃度-時間變化曲線來評估甘精胰島素接觸，而活性為穩態下每單位胰島素的葡萄糖利用。

研究包含 2 種交叉治療(R 與 T1，以及 R 與 T2)，以 2 個平行組別，各有 2 個治療期(TP1、TP2)以及 2 種次序。有 1 次審查訪視(D-21 至 D-3)、治療訪視(有夜間給藥的 TP1 與 TP2 的 D1 至 D10)，在家期(D1 至 D4 早上以及 D8 早上至 D10 晚上以供鉗制評估)與 1 次研究結束訪視(最後 1 次給藥之後的 D7 至 D10 之間)，最後評估安全性參數。

針對這個研究所選 0.4 U/kg 的 Lantus® U100 劑量的特徵為在第 1 型糖尿病患者中提供正常血糖控制並且在其他第 1 型糖尿病患者的鉗制研究中易於研究。

就甘精胰島素 U300 測試 2 種不同劑量，0.4 U/kg 與 0.6 U/kg。這個劑量範圍容許內插算出與 0.4 U/kg 的 Lantus® U100 等效的約略劑量。在健康自願者以及第 1 型糖尿病患者

中測試劑量為 0.4 U/kg 的甘精胰島素 U300 (參見先前實施例) 並且發現到在 30 與 36 小時(觀察期預定結束)之內分別要比 0.4 U/kg 的 Lantus® U100 不具活性。使用 0.4 U/kg 的甘精胰島素 U300 控制血糖需要比參考藥物(0.4 U/kg 的 Lantus® U100)還少的總葡萄糖處置。對應較高劑量的甘精胰島素 U300 (例如 0.6 U/kg 甘精胰島素 U300)預期會以更少的總葡萄糖處置產生更為相當的血糖控制。此外，比例劑量逐步增加容許探究劑量-比例的接觸以及效用變化曲線。

第 1 型糖尿病患者的研究要避免混淆內源性胰島素的影響力並且更容許評估接觸以及作用持續時間。

這個研究是一個交叉設計；以先前研究(不超過 2 種 HOE901-U300 劑量)的結果為基礎，與 Lantus® U100 相比較。評估長效胰島素產品的糖變化活性需要正常血糖鉗制設定超過 24 小時，預定注射間隔，因為作用時間延長。

活性藥學成份，甘精胰島素，在 2 種調配物(U100 以及 U300)中是相同的。在本研究中所使用的劑量是落在慣常使用的範圍內。儘管無法完全排除低血糖症的整體風險，會藉由正常血糖鉗制技術來控制。

藥效學

甘精胰島素的藥效學是藉由在第 1 型糖尿病患者中的正常血糖鉗制技術來評估，該技術建立標準步驟來評估外源投與的胰島素產品對於血糖處置的效用。

專用於在正常血糖鉗制設定中評估葡萄糖處置的參數為經體重標準化的葡萄糖輸注率(GIR)、24 與 36 小時之內分

別處置的總葡萄糖、 $GIR-AUC_{0-24}$ 以及相對於某比例 $GIR-AUC_{0-24}$ 與 $GIR-AUC_{0-36}$ 的時間(諸如相對於 50% $GIR-AUC_{0-36}$ 的時間)。

輔助參數為最大平滑經體重標準化的 GIR 、 GIR_{max} 以及相對於 GIR_{max} 的時間， $GIR-T_{max}$ 。

自給藥與超出正常血糖(鉗制)含量的預先指定偏離之間的時間導出甘精胰島素的作用持續時間。

葡萄糖監測進行 36 小時，因為甘精胰島素在皮下投與之後的作用持續時間長。

藥動學

因為甘精胰島素有持續釋放的特性，在濃度變化曲線上缺乏明顯的波峰。因此，相對於 50% $INS-AUC$ 的時間(例如 $T_{50\%} INS-AUC_{0-36}$)是如同甘精胰島素接觸變化曲線之時間位置的計算方法來計算，而 $INS-C_{max}$ 與 $INS-T_{max}$ 將作為額外的計算方法。

主要研究目的

本研究的主要目的為評估 2 種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4 U/kg Lantus® U100 在穩態下的血糖控制與所需外源性葡萄糖消耗。

次要研究目的

本研究的次要目的為在穩態下評估 2 種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4 U/kg Lantus® U100 的接觸比例、比較 2 種不同甘精胰島素 U300 劑量相對於 0.4 U/kg Lantus® U100 的作用持續時間、探究甘精胰島素 U300 的劑量反應與劑量

接觸關聯性以及評估甘精胰島素 U300 在第 1 型糖尿病受試者中的安全性與耐受性。

實施例 16：長效胰島素的酸性調配物在高濃度下的溶解性質變化

藉由使用活體外試驗系統來研究高濃度的甘精胰島素調配物對於溶解度特性的影響。為此，使用 pH 為 7.4 的磷酸鹽緩衝液模擬活體內條件進行沉澱研究。

使用 HPLC 技術來調查沉澱胰島素的上清液以測定甘精胰島素含量。

研究的詳細說明：

製備沉澱緩衝溶液：

將 19.32 mg 磷酸二氫鈉單水合物(M: 137.98 g/mol)溶解於每 mL 水中。使用 0.1 M 氫氧化鈉或 0.1 M 鹽酸調整 pH 至 7.4。

進行沉澱研究：

將具有濃度至高 1000 U/mL 的甘精胰島素藥物產品並且含有等量甘精胰島素與緩衝液的溶液置入塑膠試管中並且略為震盪。在甘精胰島素沉澱之後，以低轉速離心分散液一段預定時間。取出預定體積的溶解介質並置換成新鮮緩衝介質。

測定胰島素含量：

來自上清液之樣本的甘精胰島素含量是相對於個別胰島素參考標準品藉由逆相 HPLC 使用兩個移動相系統(含有磷酸二氫鈉緩衝劑於水中，氯化鈉(NaCl)以及不同量的乙腈)來

定量。

使用十八基-管柱作為固定相，偵測波長為 215 nm。

甘精胰島素自高濃度溶液(例如 U500 與 U1000)釋放的變化曲線與 Lantus U100 相較之下較為平坦且較長。

實施例 17：沉澱物的顯微研究

使用顯微鏡來研究濃度為 100 U/L、300 U/mL、500 U/mL、700 U/mL 以及 1000 U/mL 的甘精胰島素調配物的沉澱物。該等調配物(具有等量的 60U 甘精胰島素)在 200 μ L 磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中沉澱並且藉由穿透式光學顯微鏡(Olympus Model BX61)以 100x 的放大倍率來研究，圖像顯示於下亦表示最大直徑。這些研究揭示，沉澱特性的差異會隨著濃度增加而造成明顯較大的顆粒。這些結果顯示於第 8 圖中。

實施例 18：甘精胰島素在狗體內的降血糖效用

在健康、血糖正常的小獵犬中評估甘精胰島素的降血糖效用。小獵犬接受單一皮下注射 0.3 IU/kg。在第 1 次注射之前以及之後至 24 小時測定靜脈血糖。

動物是選自約 30 隻健康、血糖正常的雄性小獵犬同齡群，源先得自於哈蘭(Harlan)。依照隨機化條件將小獵犬豢養於犬舍內。在研究開始之前的那天，將小獵犬隨機分配至研究籠內。在開始之前空腹 18 小時而且在整個實驗期間可自由飲用水。在本研究中，小獵犬的體重介於 13 與 27 公斤。在每次實驗之後容許小獵犬復原至少 2 週。

將動物隨機分成 n=6 的組別。在時間點 0 時，以單一劑量的測試化合物處理動物。甘精胰島素以 0.3 IU/kg 的劑量作

為單一皮下注射劑來投與。

在投與藥物之前(0 小時)以及之後至 24 小時經由穿刺前臂靜脈(頭靜脈)進行連續採血。以酵素來測定血糖(Gluco-quant® Glucose/HK kit on Roche/Hitachi 912)。

在皮下注射不同濃度的甘精胰島素製備物(100 與 300 單位/mL)之後，在健康、血糖正常的小獵犬體內測試的血糖效用。

隨著甘精胰島素濃度增加，作用平均時間分別自 6.8 小時(U100)增加至 7.69 小時(U300)。

隨著甘精胰島素濃度從 100 增加至 300 U/mL，血糖降低時間-作用變化曲線變得較為平坦且在小獵犬體內延長活性。

在小獵犬體內的現有資料與人體內的數據相符，顯示較高藥物濃度的甘精胰島素與變化曲線以及較長作用持續時間有正相關性。

縮寫表

°C	攝氏溫度
ABE	平均生物等效性
AE	不良事件
ALT	丙胺酸轉胺酶
aPPT	部分活化凝血酶時間
ARF	急性腎衰竭
AST	天冬胺酸轉胺酶
β-HCG	β-人類絨毛膜促性腺素

bpm	每分鐘心跳
cm	公分
CPK	肌酸酐磷酸激酶
CRF	個案報告表格
DRF	不符分析表格
ECG	心電圖
EOS	研究結束(訪視)
GCP	藥品優良臨床試驗規範
GGT	γ -麩胺醯轉化酶
Hb	血紅素
HbA1c	糖化血紅素
HBs	B 型肝炎表面
Hct	血容比
HCV	C 型肝炎病毒
HIV	人類免疫缺乏症候病毒
HR	心率
INN	國際非專有藥名
INR	國際標準化比值(凝血酶原時間)
IP	研究產品
IRB/IEC	審核委員會/獨立倫理委員會
Kg	公斤
LOQ	定量限制
PT	凝血酶原時間
QTc	經 ECG 機器自動校正的 QT 間期

QTcB	經巴齊公式校正的 QT 間期
QTcF	經斐瑞德利沙公式校正的 QT 間期
QTcN	經母體法校正的 QT 間期
QTcNi	經獨立母體法校正的 QT 間期
RBC	紅血球計數
SBP	收縮壓
SCR	審查(訪視)
UDS	尿液藥物篩檢
ULN	正常範圍上限
WBC	白血球計數

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

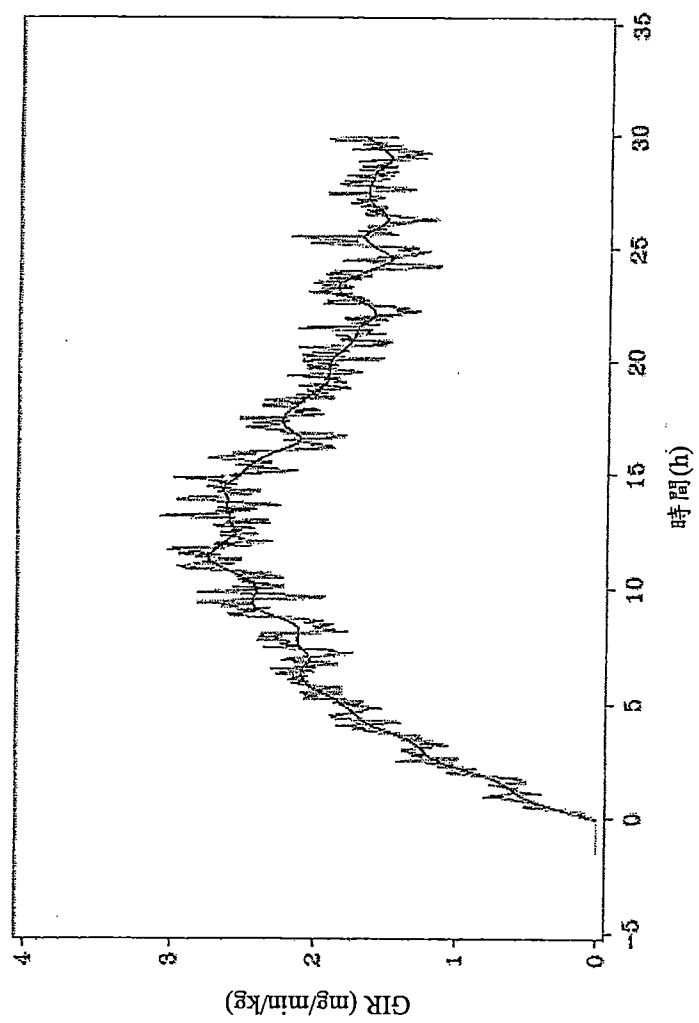
1. 一種水性藥學調配物，其包含 200-1000 U/mL 甘精胰島素，其與 200-1000 IU 人類胰島素等莫耳。
2. 如申請專利範圍第 1 項之水性藥學調配物，其進一步包含艾塞那汀-4 (exendin-4) 的類似物，其選自於由利西拉來 (lixisenatide)、艾塞那肽 (exenatide) 以及類胰高血糖素肽 (liraglutide) 組成之群組。
3. 如申請專利範圍第 2 項之水性藥學調配物，其包含每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 利西拉來。
4. 如申請專利範圍第 3 項之水性藥學調配物，其包含每 U 甘精胰島素 0.2 μg 至 1 μg 利西拉來。
5. 如申請專利範圍第 4 項之水性藥學調配物，其包含每 U 甘精胰島素 0.25 μg 至 0.7 μg 利西拉來。
6. 如申請專利範圍第 1 項之水性藥學調配物，其包含一或多種選自於下列組成之群組的賦形劑：鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 及鈉。
7. 如申請專利範圍第 6 項之水性藥學調配物，其包含 90 $\mu\text{g/mL}$ 鋅、2.7 mg/mL m-甲酚及 20 mg/mL 甘油 85%。
8. 如申請專利範圍第 6 項之水性藥學調配物，其包含 90 $\mu\text{g/mL}$ 鋅、2.7 mg/mL m-甲酚、20 $\mu\text{g/mL}$ 聚山梨糖醇酯 20 及 20 mg/mL 甘油 85%。
9. 如申請專利範圍第 1 項之水性藥學調配物，其中該藥學調配物之 pH 介於 3.4 至 4.6。

10. 如申請專利範圍第 9 項之水性藥學調配物，其中該藥學調配物之 pH 為 4。
11. 如申請專利範圍第 9 項之水性藥學調配物，其中該藥學調配物之 pH 為 4.5。
12. 一種用於治療第 1 型或第 2 型糖尿病之水性藥學調配物，其包含 200-1000 U/mL 的甘精胰島素。
13. 如申請專利範圍第 12 項之水性藥學調配物，其進一步包含選自於由下列所組成之群組的賦形劑：鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 及鈉。
14. 如申請專利範圍第 12 項之水性藥學調配物，其進一步包含每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 利西拉來。
15. 一種用於在患者體內治療第 1 型或第 2 型糖尿病時延長長效胰島素的接觸持續時間之水性藥學調配物，其包含 200-1000 U/mL 的甘精胰島素。
16. 如申請專利範圍第 15 項之水性藥學調配物，其進一步包含選自於由下列所組成之群組的賦形劑：鋅、m-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 及鈉。
17. 如申請專利範圍第 15 項之水性藥學調配物，其進一步包含每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 利西拉來。
18. 一種用於在患者體內使用長效胰島素治療第 1 型或第 2 型糖尿病時降低低血糖症發生之水性藥學調配物，其包含 200-1000 U/mL 的甘精胰島素。
19. 如申請專利範圍第 18 項之水性藥學調配物，其進一步包含選自於由下列所組成之群組的賦形劑：鋅、m-甲酚、甘油、

聚山梨糖醇酯 20 及鈉。

20. 如申請專利範圍第 18 項之水性藥學調配物，其進一步包含每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 利西拉來。
21. 一種用於在患者體內治療第 1 型或第 2 型糖尿病時提供無波峰長效基礎胰島素之水性藥學調配物，其包含 200-1000 U/mL 的甘精胰島素。
22. 如申請專利範圍第 21 項之水性藥學調配物，其進一步包含選自於由下列所組成之群組的賦形劑：鋅、*m*-甲酚、甘油、聚山梨糖醇酯 20 及鈉。
23. 如申請專利範圍第 21 項之水性藥學調配物，其中該水性藥學調配物進一步包含每 U 甘精胰島素 0.1 μg 至 10 μg 利西拉來。
24. 如申請專利範圍第 1 項之水性藥學調配物，其係用於治療第 1 型或第 2 型糖尿病。

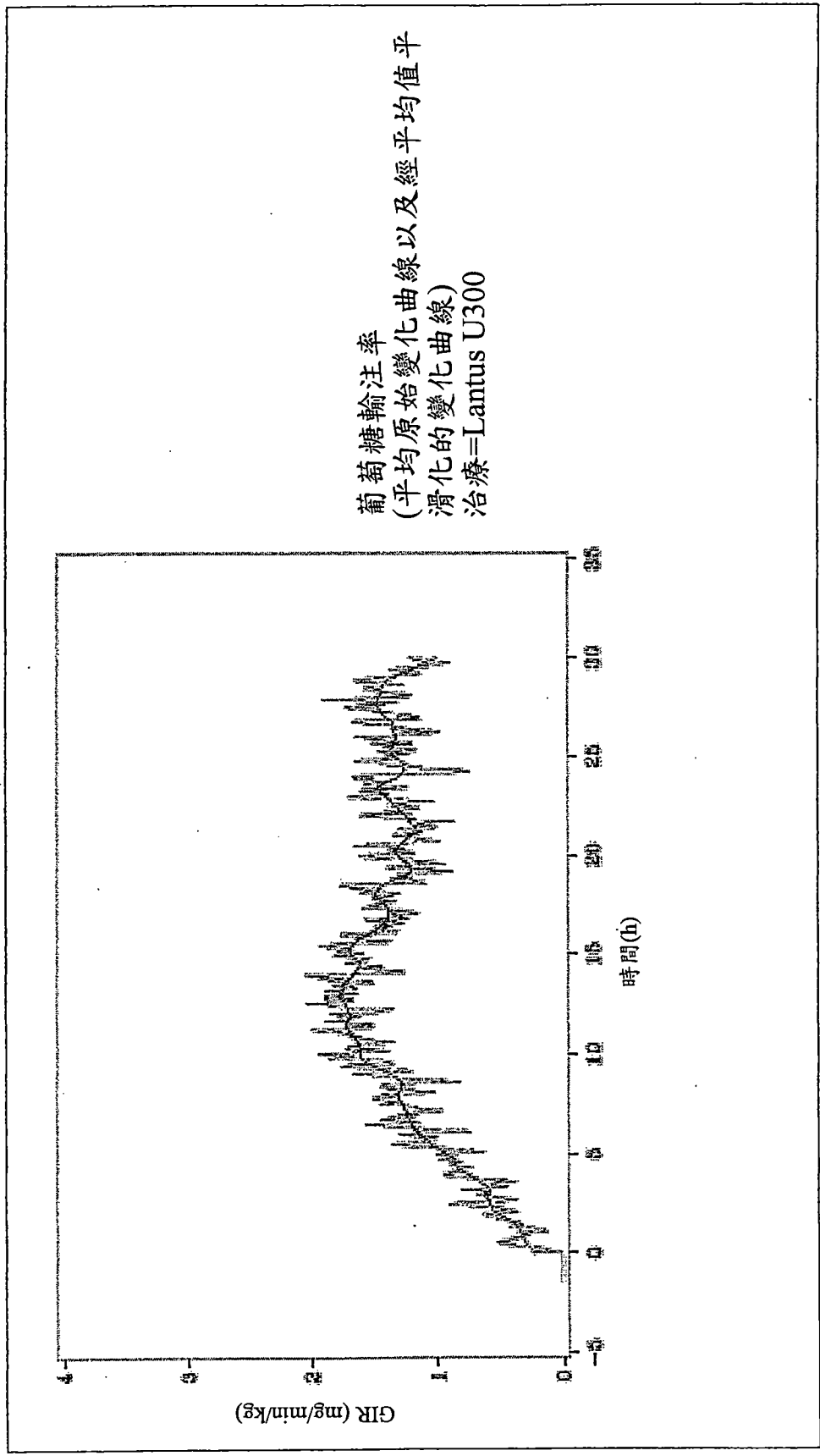
第 1 圖：葡萄糖輸注率(GIR) Lantus U100



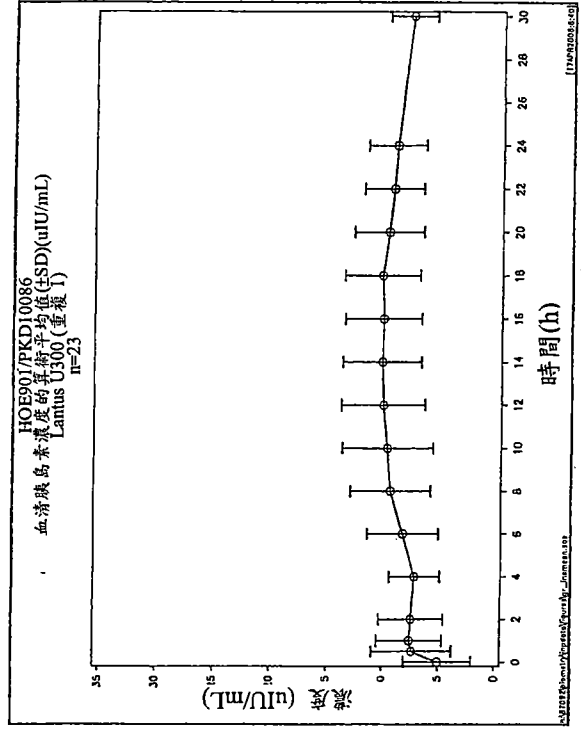
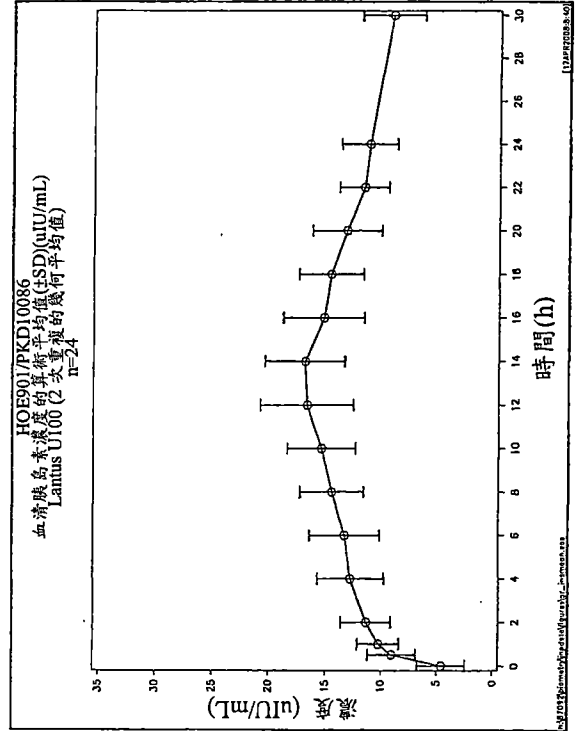
葡萄糖輸注率
(平均原始變化曲線以及經平均值平
滑化的變化曲線)
治療=Lantus® U100

圖式

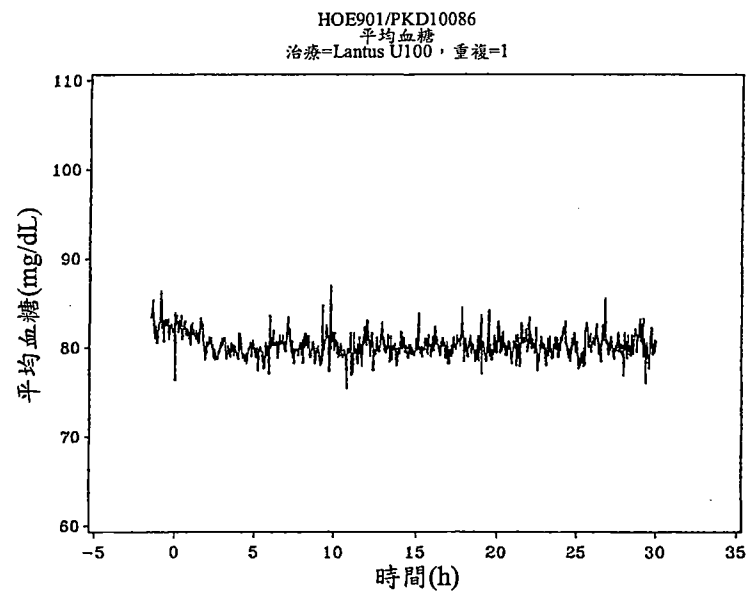
第 2 圖：葡萄糖輸注率(GIR) Lantus U300



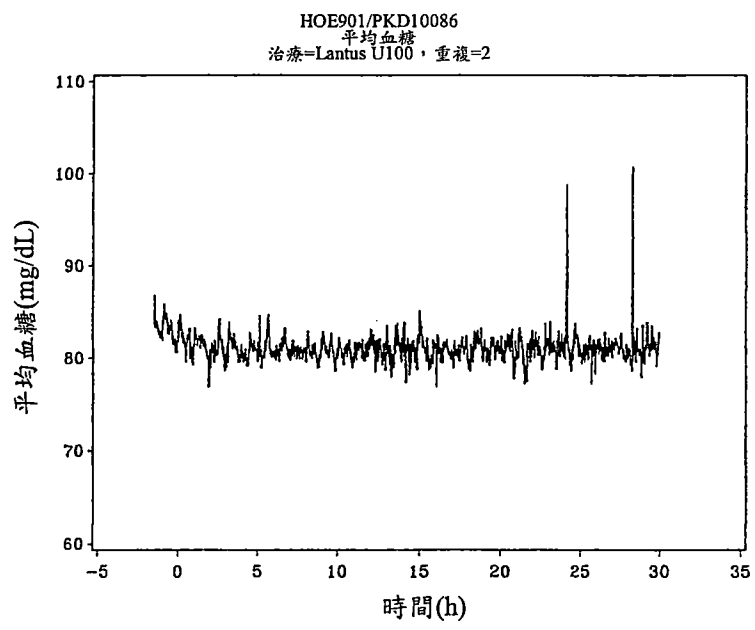
第3圖：血清胰島素濃度；Lantus U100(左)與 U300 (右)



第 4 圖：血糖(1/2)

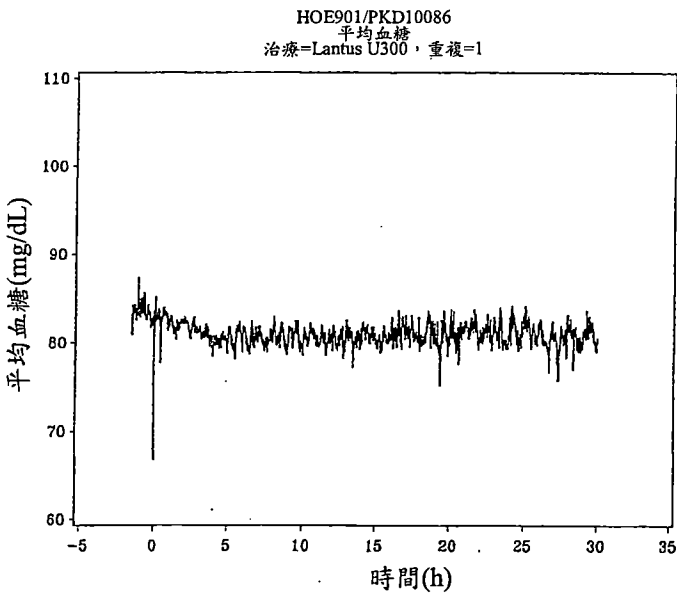


血糖濃度
治療 = Lantus U100
重複 1

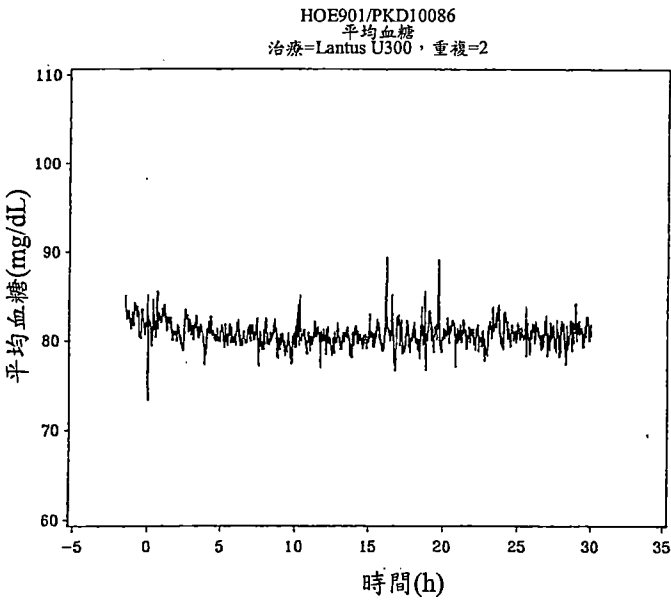


血糖濃度
治療 = Lantus U100
重複 2

F第 5 圖：血糖(2/2)

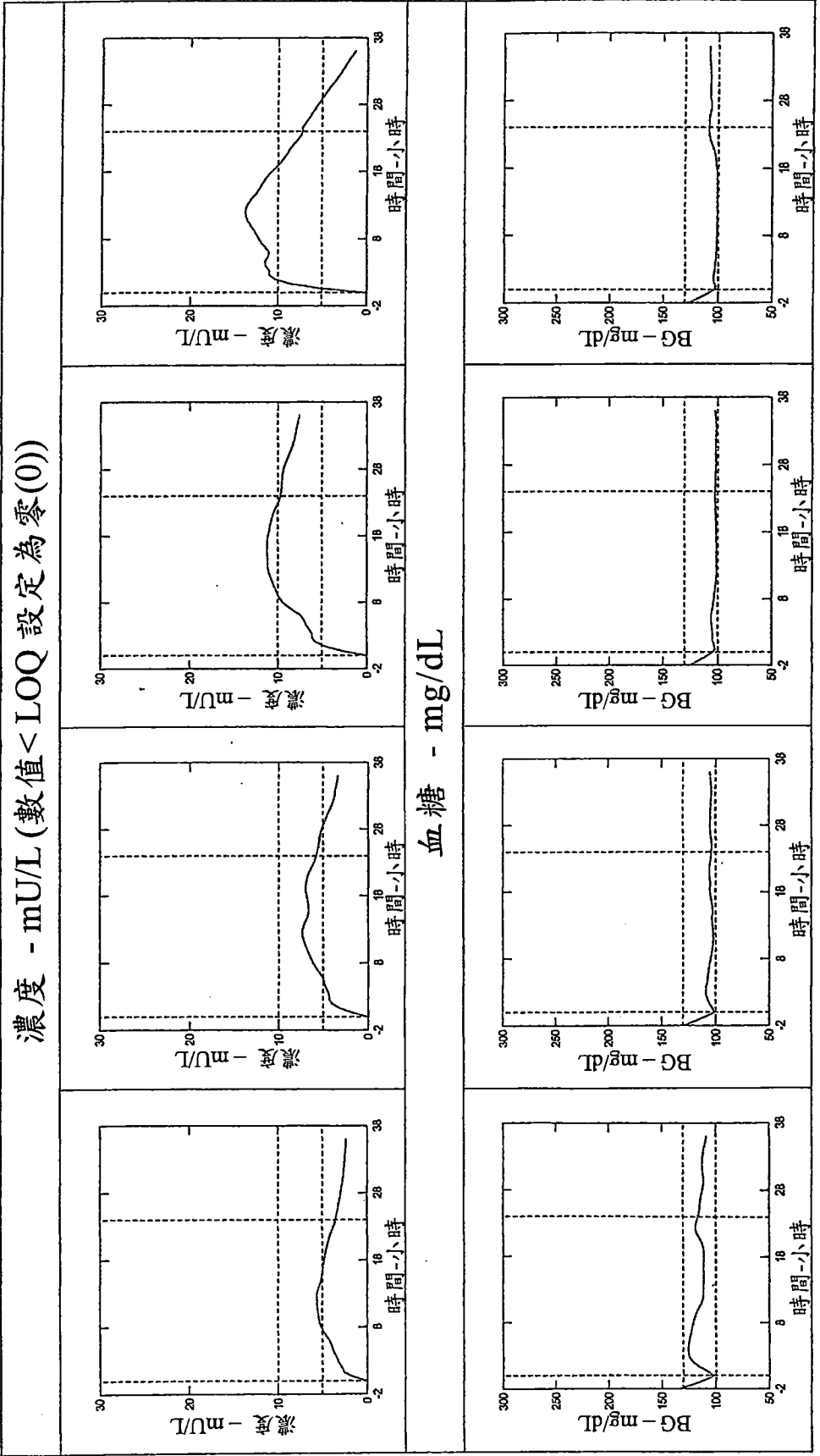


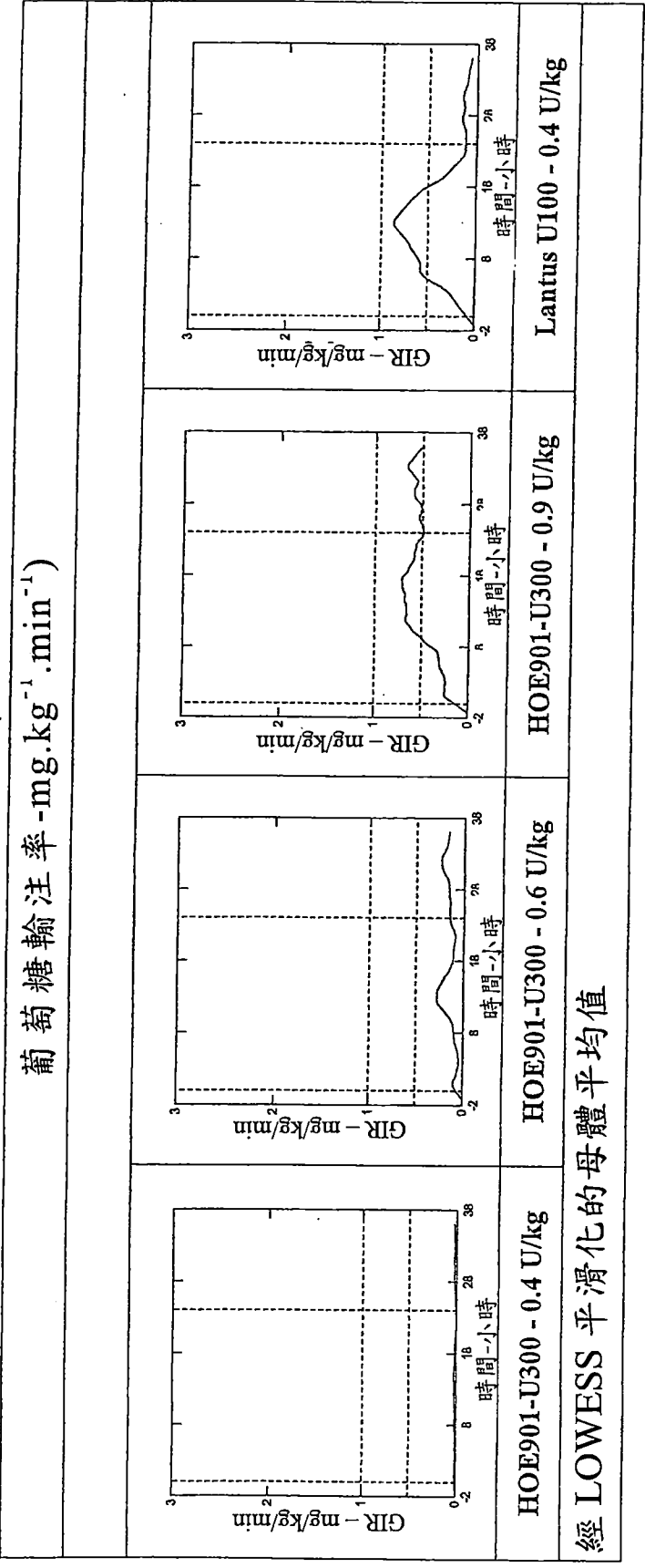
血糖濃度
治療 = Lantus U300
重複 1



血糖濃度
治療 = Lantus U300
重複 2

第 6 圖



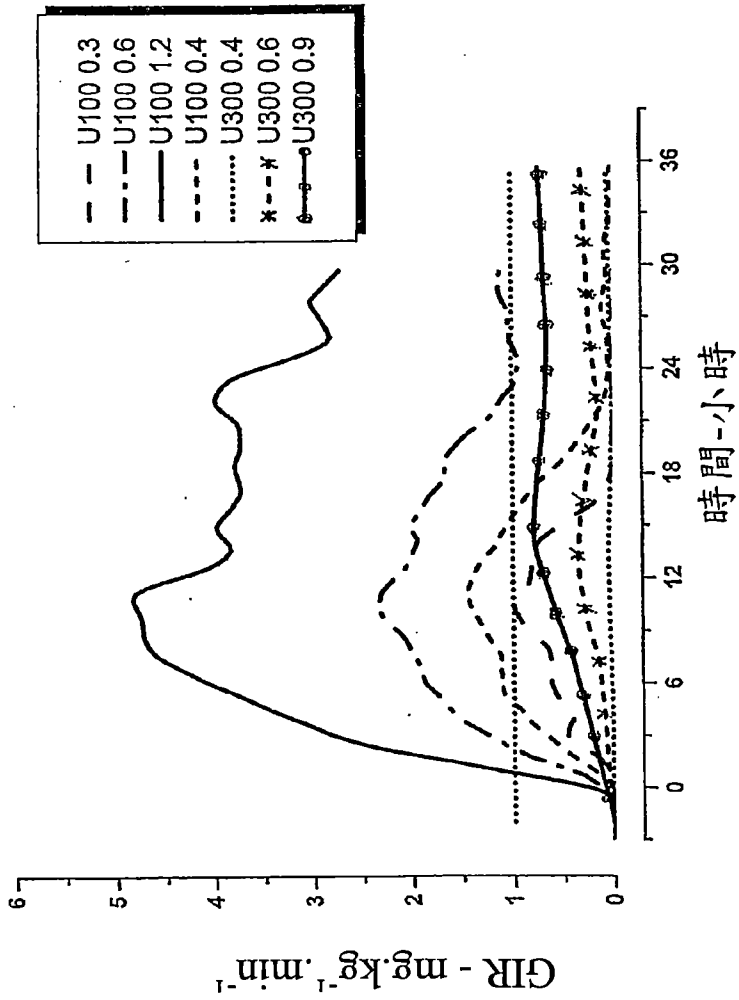


續第 6 圖

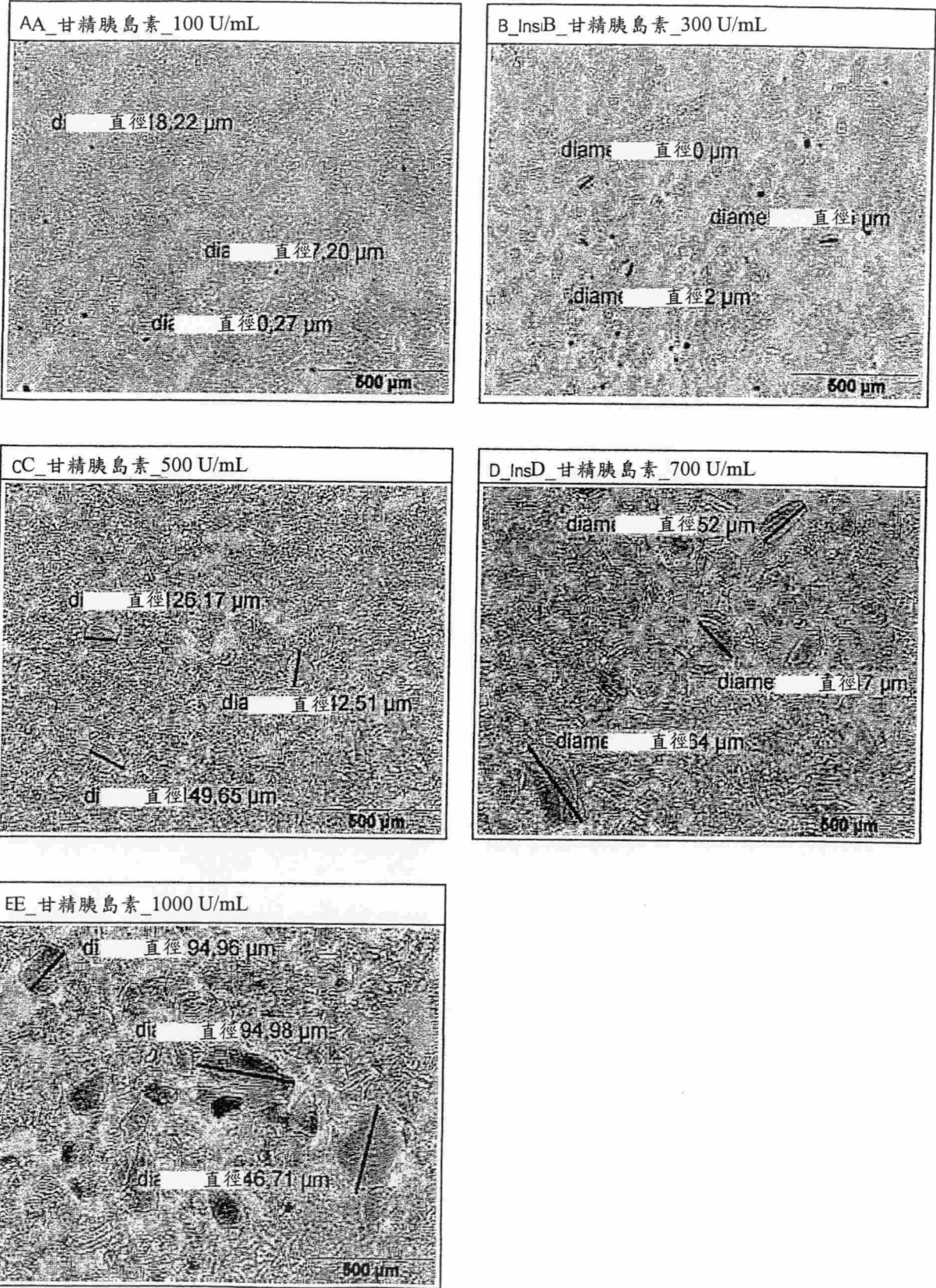
第 7 圖

Lantus 以及 HOE901-U300

GIR-變化曲線

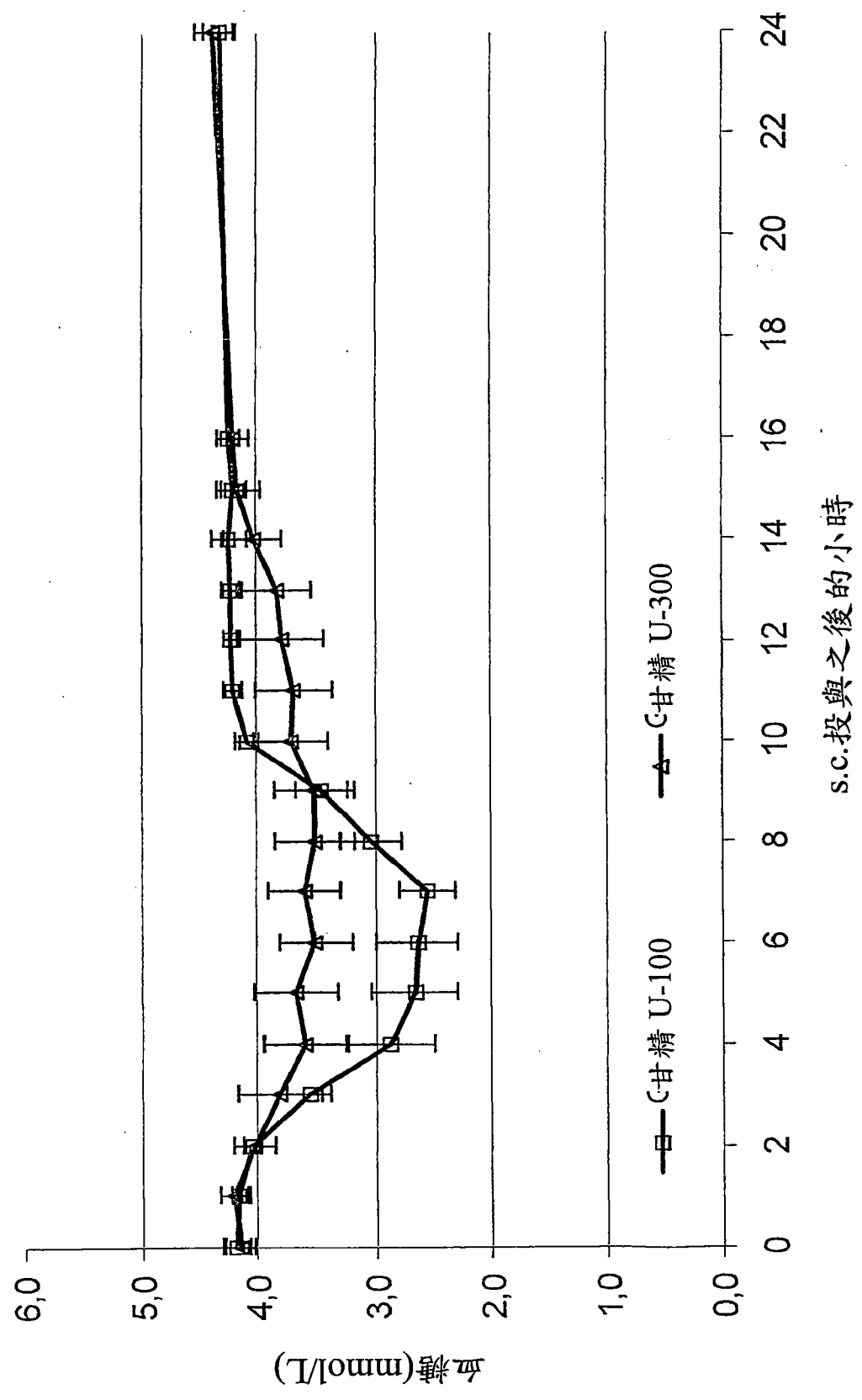


第 8 圖



76

第 9 圖



D080515