



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월10일

(11) 등록번호 10-1967941

(24) 등록일자 2019년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

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

A61K 38/28 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7011152

(22) 출원일자(국제) 2012년10월26일

심사청구일자 2017년09월13일

(85) 번역문제출일자 2014년04월25일

(65) 공개번호 10-2014-0093935

(43) 공개일자 2014년07월29일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/071271

(87) 국제공개번호 WO 2013/060850

국제공개일자 2013년05월02일

(30) 우선권주장

11187169.5 2011년10월28일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00975286*

KR1020110052990 A

EP02329848 A1

US20110118178 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하

독일 프랑크푸르트 암 마인 (우편번호 65926) 브뤼닝슈트라쎄 50

(72) 발명자

실베스트레, 루이즈

프랑스 애프-75008 파리 뤼 라 보에티에 54 디파호트명 브흐베 사노피 내

수하미, 엘리자베쓰

프랑스 애프-75008 파리 뤼 라 보에티에 54 디파호트명 브흐베 사노피 내

웨이, 시아오단

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 비더블유디-303에이 루트 202-206 1041 사노피-아벤티스 내

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 제2형 당뇨병 치료 프로토콜

(57) 요약

본 발명은 제2형 당뇨병 환자를 위한 치료 프로토콜에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

1종 이상의 경구용 항당뇨병 약물에 의해 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한,

(a) desPro³⁶ 엑센틴-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염,

(b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, 및

(c) 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하는 제약 조합물로서,

상기 제2형 당뇨병 환자의 치료는

(i) 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상 동안 투여하되, 단 화합물 (a)는 투여되지 않는 단계, 및

(ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)를 투여함으로써 계속해서 치료하는 단계

를 포함하며,

여기서 단계 (i) 개시 시점에, 환자의 식후 2시간째 혈장 글루코스 농도가 12 mmol/L 이상이고, 환자의 글루코스 변동이 5 mmol/L 이상이고, 여기서 글루코스 변동은 식후 2시간째 혈장 글루코스 농도와 식사 검사 30분 전 혈장 글루코스 농도 사이의 차이이고, 여기서 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 사전결정된 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 사전결정된 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정되는 것인 제약 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (i)이 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상, 8주 이상, 12주 이상 또는 16주 이상 동안 투여함을 포함하는 것인 제약 조합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 단계 (i)이 12주 이상 동안 투여함을 포함하는 것인 제약 조합물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 또는/및 (ii)가 티아졸리딘디온을 투여함을 추가로 포함하는 것인 제약 조합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 투여가 매일 수행되는 것인 제약 조합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량이 매일의 혈장 글루코스 농도 측정값에 기초하여 조정되는 것인 제약 조합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량이 4.4 mmol/l 내지 5.6 mmol/l 의 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 8 mmol/l 의 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하

거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정되는 것인 제약 조합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병 환자의 치료가 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선시키는 것인 제약 조합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 혈당 조절이 식후 혈당 조절인 제약 조합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 식후 혈당 조절이 식후 혈장 글루코스 또는/및 식후 글루코스 변동의 조절인 제약 조합물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병 환자의 치료가 자가 모니터링 혈장 글루코스를 개선시키는 것인 제약 조합물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병 환자의 치료가 체중 감소를 유도하거나/하고 체중 증가를 예방하는 것인 제약 조합물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2형 당뇨병 환자의 치료가 저혈당증을 예방하는 것인 제약 조합물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료할 환자가 비만인 제약 조합물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료할 환자의 체질량 지수가 30 kg/m^2 이상인 제약 조합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료할 환자가 성인 환자인 제약 조합물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료할 환자가 단계 (i) 개시 시점에 인슐린 또는/및 그의 제약상 허용되는 염에 의한 치료를 받지 않는 것인 제약 조합물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료할 환자에서 요법을 개시하기 적어도 1년 또는 적어도 2년 전에 제2형 당뇨병이 진단된 것인 제약 조합물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료할 환자의 HbA_{1c} 값이 7 내지 10%인 제약 조합물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 개시 시점에, 환자의 공복 혈장 글루코스 농도가 8 mmol/L 이상인 제약 조합물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 개시 시점에, 환자의 식후 2시간째 혈장 글루코스 농도가 14 mmol/L 이상인 제약 조합물.

청구항 23

삭제

청구항 24

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염이 비경구 투여용으로 제조되는 것인 제약 조합물.

청구항 25

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염이 비경구 투여용으로 제조되는 것인 제약 조합물.

청구항 26

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염이 10 µg 내지 20 µg 범위로부터 선택되는 1일 용량의 투여용으로 제조되는 것인 제약 조합물.

청구항 27

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염이 경구 투여용으로 제조되는 것인 제약 조합물.

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명의 대상은, 1종 이상의 경구용 항당뇨병 약물에 의해 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한, (a) desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, 및 (c) 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조합물로서, 상기 제2형 당뇨병 환자의 치료는 (i) 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상 동안 투여하는 단계, 및 (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)를 투여함으로써 계속해서 치료하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 사전결정된 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 사전결정된 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정되는 것인, 제약 조합물이다.

배경 기술

[0002]

건강한 사람에서, 체장에 의한 인슐린 방출은 혈중 글루코스의 농도와 엄격하게 커플링되어 있다. 식사 후 나타나는 혈중 글루코스 수준 증가는 각각의 인슐린 분비 증가에 의해 빠르게 상쇄된다. 공복 상태에서, 혈장 인슐린 수준은 확실하게 글루코스가 인슐린-감수성 기관 및 조직으로 계속적으로 공급될 수 있도록 하고, 밤사이 간 글루코스 생산이 저수준으로 유지되도록 하는 데 충분한 기저 수준 값으로 떨어진다.

[0003]

제1형 당뇨병과 달리, 제2형 당뇨병에서는 일반적으로 인슐린 부족은 없지만, 많은 경우에서, 특히 진행성 사례에서, 경구로 투여되는 항당뇨병 약물과의 조합이 요구된다면, 인슐린을 이용한 치료가 가장 적합한 요법인 것으로 간주된다.

[0004]

초기 증상 없이 수년간의 혈중 글루코스 수준 증가는 유의적인 건강상의 위험을 나타낸다. 만성적인 혈중 글루코스 수준 증가는 당뇨 합병증 발병의 주된 원인이 되는 것으로 미국 대규모 DCCT 연구에서 명확하게 밝혀졌다 (문헌 [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-

986]). 당뇨 합병증의 예로는 가능하게는 망막병증, 신병증 또는 신경병증에서 나타나고, 실명을 유도하는 미세혈관 및 대혈관 손상, 신부전 및 사지 손실이 있으며, 이는 심혈관 질환의 위험 증가를 동반한다. 따라서, 개선된 당뇨 요법은 무엇보다도 먼저 혈중 글루코스를 가능한 한 생리학적 범위에 가깝게 유지시키는 것을 목표로 하여야 한다고 결론지을 수 있다.

[0005] 제2형 당뇨병 환자 중 과체중인 환자, 예컨대 체질량 지수 (BMI)가 ≥ 30 인 환자의 경우, 특히 위험하다. 상기 환자에서는 당뇨병 위험이 과체중의 위험과 중복됨에 따라, 예컨대 정상 체중인 제2형 당뇨병 환자와 비교하였을 때, 심혈관 질환은 증가하게 된다. 따라서, 상기 환자에서는 특히 과체중을 감량하면서, 당뇨병을 치료하여야 한다.

[0006] 메트포르민은 식이 조절에는 반응하지 않는 비-인슐린-의존 당뇨병 (제2형 당뇨병) 치료에서 사용되는 비구아드 혈당 강하제이다. 메트포르민은 인슐린 감수성을 개선시키고, 글루코스의 장 흡수를 감소시킴으로써 혈당 조절을 개선시킨다. 메트포르민은 보통 경구로 투여된다. 그러나, 비만인 제2형 당뇨병 환자를 메트포르민으로 조절하는 것은 충분하지 않을 수 있다. 따라서, 상기 환자에서는 제2형 당뇨병을 조절하기 위한 추가의 방안이 필요할 수 있다.

[0007] 인슐린은 51개의 아미노산 잔기를 가지는 폴리펩티드이다. 인슐린은 21개의 아미노산 잔기를 가지는 A 쇄, 및 30개의 아미노산 잔기를 가지는 B 쇄로 구성된다. 상기 두 쇄는 2개의 디술피드 가교에 의해 커플링되어 있다. 인슐린 제제는 제1형 및 제2형 당뇨병 요법을 위해 장기간 동안 사용되어 왔다. 최근, 인슐린 유도체 및 인슐린 유사체가 사용되고 있다.

[0008] 화합물 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, 릭시세나티드(lixisenatide))는 엑센딘-4의 유도체이다. 릭시세나티드는 WO 01/04156에 서열 93으로 개시되어 있다:

서열 1: 릭시세나티드 (44 AS)

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

[0010]

서열 2: 엑센딘-4 (39 AS)

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

[0012] [0013] 엑센딘은 혈중 글루코스 농도를 강하시킬 수 있는 펩티드 군이다. 엑센딘 유사체 릭시세나티드는 천연 엑센딘-4 서열의 C-말단 절단을 특징으로 한다. 릭시세나티드는 엑센딘-4에는 존재하지 않는 6개의 C-말단 리신 잔기를 포함한다.

[0014] 본 발명과 관련하여, 릭시세나티드는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 당업자는 릭시세나티드의 제약상 허용되는 염을 알고 있다. 본 발명에서 사용되는 바람직한 릭시세나티드의 제약상 허용되는 염은 아세테이트이다.

[0015] 본 발명에서, 놀랍게도 (임의로 추가의 항당뇨병제, 예컨대 티아졸리딘디온과의) 인슐린 글라진 및 메트포르민의 조합물을 단독 투여하여 치료를 시작할 경우, 인슐린 글라진, 메트포르민 및 릭시세나티드 조합물의 효능은 개선될 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 상기 런-인(run-in) 단계 후, 인슐린 글라진, 메트포르민 및 릭시세나티드의 조합물을 (임의로 추가의 항당뇨병제, 예컨대 티아졸리딘디온과 함께) 투여한다. 본 발명의 실시예에서, 12주 동안의 런-인 단계 동안, 인슐린 글라진은 HbA_{1c} 평균값을 각 군의 8.6%에서부터 릭시세나티드 군의 7.56%로, 및 위약군에서 7.60%로 현저하게 감소시켰다. 24주 동안 무작위 치료 단계 동안 상기 두 군 모두에서 HbA_{1c} 평균값이 추가로 유의적으로 감소된 것이 관찰되었다. 놀랍게도, 그 효과는 위약군 (인슐린 글라진, 메트포르민 및 위약 투여)에서보다 릭시세나티드 군 (인슐린 글라진, 메트포르민 및 릭시세나티드 투여)에서 더 컸다. 릭시세나티드 군에서, HbA_{1c}는 릭시세나티드 군에서 6.96%까지, 및 위약군에서 7.30%까지 감소하였다. 추가로, 이러한 치료 프로토콜에 의해, HbA_{1c} 값이 <7%에 도달한 환자수는 놀랍게도 위약군에서보다 릭시세나티드 군에서 더 많았다. 24주째, 릭시세나티드 군에서 환자의 56.3% 및 위약군에서 환자의 38.5%가 HbA_{1c} 값 <7% (p=0.0001)를 달성하였다.

[0016] 본 발명의 실시예에서 24주간의 시험 기간 동안 상기 두 군에서의 인슐린 글라진 1일 용량은 점진적으로 증가되

었다. 놀랍게도, 릭시세나티드 군의 환자에서는 더 큰 HbA_{1c} 감소를 달성하였는 데, 인슐린 글라진 1일 용량 증가는 더 작은 것으로 나타났다 (LS 평균 차이 대 위약 = 2.24 U, P 값 = 0.0300). 그러므로, 본원에 기술된 바와 같은 제2형 당뇨병 환자의 치료 프로토콜에 의해 1일 인슐린 용량을 감소시킬 수 있다. 이러한 감소는 본원에 기술된 치료 프로토콜에 의해 혈장 인슐린 농도 개선을 나타낸다.

[0017] 본원에 기술된 치료 프로토콜의 추가의 놀라운 효과는, 식후 2시간째 혈장 글루코스 (PPG) 및 식후 글루코스 변동으로 측정되는 바, 릭시세나티드로 치료하였을 때, 식후 혈당 조절이 유의적으로 개선되었다는 점이다. 기준선으로부터 24주째까지의 표준 시험식 섭취 후 2시간째 PPG의 통계학상 유의적인 감소는 위약군과 비교하여 릭시세나티드 군에서 달성되었다. 그에 상응하여, 위약으로 치료된 환자와 비교하여 릭시세나티드로 치료된 환자에서는 글루코스 변동이 실질적으로 감소된 것으로 관찰되었다.

[0018] 추가로, 위약군과 비교하여 릭시세나티드를 이용하여 치료한 결과, 7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG) 프로파일의 평균이 통계학상 유의적으로 개선된 것이 입증되었다.

발명의 내용

[0019] 본 발명의 제1 측면은, 1종 이상의 경구용 항당뇨병 약물에 의해 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한,

[0020] (a) desPro³⁶ 엑센틴4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염,

[0021] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, 및

[0022] (c) 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염

[0023] 을 포함하는 제약 조합물로서,

[0024] 상기 제2형 당뇨병 환자의 치료는

[0025] (i) 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상 동안 투여하는 단계, 및

[0026] (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)를 투여함으로써 계속해서 치료하는 단계

[0027] 를 포함하며, 여기서 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 사전결정된 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 사전결정된 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정되는 것인, 제약 조합물이다.

[0028] 메트포르민은 1,1-디메틸비구아니드 (CAS 번호 657-24-9)의 국제 일반명이다. 본 발명에서, "메트포르민"이라는 용어는 그의 임의의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0029] 본 발명에서, 메트포르민은 경구로 투여될 수 있다. 당업자는 경구 투여에 의해서 제2형 당뇨병을 치료하는 데 적합한 메트포르민 제제를 알고 있다. 메트포르민은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 효과를 유도하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 1.0 g/일 이상, 또는 1.5 g/일 이상인 용량으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 메트포르민은 고체 투여 형태, 예컨대 정제 또는 환제로 제제화될 수 있다. 메트포르민은 적합한 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는/및 보조 물질과 함께 제제화될 수 있다.

[0030] 인슐린 글라진 (란투스(Lantus))은 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-인간 인슐린이다. 본 발명에서, 인슐린 글라진은 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0031] 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 비경구로, 예컨대 주사에 의해 (예컨대, 근육내 또는 피하주사에 의해) 투여될 수 있다. 당업자는 적합한 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는/및 보조 물질을 포함하는, 인슐린 글라진의 적합한 액체 제제를 알고 있다. 적합한 주사 장치, 예를 들어 활성 성분을 포함하는 카트리지, 및 주사 바늘을 포함하는, 소위 "펜"이라 불리는 것이 공지되어 있다. 본 발명에서, 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 효과를 유도하는 데 충분한 양으로 투여될 수 있다. 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 1회 용량당 15 내지 80 U 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0032] 본 발명에서, 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 15 내지 80 U 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다. 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회, 예를 들어 1일 1회 주사로 투여될 수 있다.

- [0033] 단계 (i)에서, 본 발명의 제약 조합물의 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상, 8주 이상, 12주 이상, 또는 16주 이상 동안 투여할 수 있다. 바람직하게, 단계 (i)은 화합물 (b) 및 (c)를 약 12주 이상 동안 투여하는 것을 포함한다.
- [0034] 단계 (i)은 최대 약 8주 동안, 최대 약 12주 동안, 최대 약 16주 동안, 최대 약 20주 동안, 또는 최대 약 24주 동안 수행될 수 있다. 단계 (i)의 지속 단계는 약 12주 동안인 것이 바람직하다.
- [0035] 단계 (i)은 수행되되, 단 화합물 (a)는 투여되지 않는다. 본 발명의 실시예에 의해서 입증되는 바와 같이, 인슐린 글라진, 메트포르민 및 럭시세나티드의 조합물을 이용한 치료는, 인슐린 글라진 및 메트포르민 단독 투여로 치료를 시작할 경우, 식후 혈당 조절, HbA_{1c} 값, 및 SMPG를 개선시킬 수 있다. 본 치료 프로토콜에 의해, 인슐린 글라진 용량은 감량될 수 있다.
- [0036] 단계 (i) 또는/및 단계 (ii)는 티아졸리딘디온을 추가로 투여하는 것을 포함할 수 있다. (글리타존(Glitazon e)으로도 명명되는) 티아졸리딘디온, 예컨대 피오글리타존은 근육, 간, 및 지방 조직을 감작화시킴으로써 인슐린 저항성을 감소시키는 항고혈당제이다 (문헌 [Dormandy et al., Lancet 2005, 366:1270-89], [Yki-Jarvinen, N Engl J Med 2004, 351:1106-18]). 본 발명과 관련하여, 본원에서 사용되는 바, "티아졸리딘디온"은 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 글리타존은 피오글리타존, 트로글리타존 및 로시글리타존 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택될 수 있다. 티아졸리딘디온, 특히, 피오글리타존은 10 mg/일 이상, 20 mg/일 이상, 30 mg/일 이상, 또는 40 mg/일 이상인 용량으로 투여될 수 있다. 티아졸리딘디온, 특히, 피오글리타존의 최대 1일 용량은 50 mg/일 또는 60 mg/일일 수 있다. 바람직한 용량 범위는 10 mg/일 내지 50 mg/일 또는 30 mg/일 내지 40 mg/일이다. 더욱 바람직한 용량은 약 30 mg/일이다. 로시글리타존은 2 mg/일 내지 10 mg/일, 또는 3 mg/일 내지 8 mg/일인 용량으로 투여될 수 있다. 로시글리타존의 더욱 바람직한 용량은 약 4 mg/일이다. 경구 투여를 위해, 티아졸리딘디온, 특히, 피오글리타존은 고체 투여 형태, 예컨대 정제 또는 환제로 제제화될 수 있다. 티아졸리딘디온, 특히, 피오글리타존은 적합한 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는/및 보조 물질과 함께 제제화될 수 있다.
- [0037] 상기 청구 중 어느 한 청구의 제약 조합물에서, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 투여는 매일 수행된다. 메트포르민, 럭시세나티드 및 인슐린 글라진은 24 h 시간 간격 내에서 투여될 수 있다. 메트포르민, 럭시세나티드 및 인슐린 글라진은 각각 1일 1회 투여량으로 투여될 수 있다. 메트포르민, 럭시세나티드 및 인슐린 글라진은 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 메트포르민은 경구로 투여될 수 있고, 럭시세나티드 및 인슐린 글라진은 비경구로 투여될 수 있다.
- [0038] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 제약상 허용되는 염은 인슐린 글라진 및 메트포르민 투여에 대한 부가 요법으로 투여될 수 있다. 본 발명에서, "부가," "부가 치료" 및 "부가 요법"이라는 용어는 메트포르민, 럭시세나티드 및 인슐린 글라진을 이용하여 제2형 당뇨병을 치료하는 것에 관한 것이다. 부가 치료는 본원에 기술된 바와 같이, 티아졸리딘디온을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 약제에 의해 치료할, 제2형 당뇨병을 앓는 대상체는 제2형 당뇨병이 1종 이상의 경구용 항당뇨병 약물 단독으로, 예를 들어 1.0 g/일 이상의 메트포르민 또는 1.5 g/일 이상의 메트포르민으로, 예를 들어 3개월 동안 치료, 또는 본원에 기술된 바와 같은 티아졸린디온으로, 예를 들어 3개월 동안 치료, 또는 메트포르민 및 티아졸린디온의 조합물로 치료하는 것에 의해서는 적절하게 조절되지 않는 것인 제2형 당뇨병을 앓는 대상체일 수 있다. 본 발명에서, 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 앓는 대상체는 7% 내지 10% 또는 더욱더 큰 범위의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다.
- [0040] 본 발명의 제약 조성물에서, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 사전결정된 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 사전결정된 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정된다. 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 매일의 혈장 글루코스 농도 측정값에 기초하여 조정될 수 있다. 특히, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 약 4.4 mmol/l 내지 약 5.6 mmol/l의 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 약 8 mmol/l (또는 약 140 mg/dl)의 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정된다.
- [0041] 본원에서 사용되는 바, "자가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG)"는 특히 "7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스"이다. "7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스"는 특히 1일 7회에 걸쳐 혈장 글루코스를 측정하고, 그로부터 평균 혈장 글루코스 농도를 계산한 계산치를 의미한다. "7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스" 값은 특히 공복 및 식

후 상태를 비롯한 평균 혈장 글루코스 농도이다. 특히, 혈장 글루코스 농도 측정은 아침 식사 전, 아침 식사 후, 점심 식사 전, 점심 식사 후, 저녁 식사 전, 저녁 식사 후, 및 취침시 수행된다 (또한 도 6 참조). 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 조합물에 의한 치료를 통해 자가 모니터링 혈장 글루코스를 개선시킬 수 있다.

[0042] 본원에 개시된 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 조합물은 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선시키는 데 사용될 수 있다. 특히, 혈당 조절은 식후 혈당 조절이다. 더욱 특히, 식후 혈당 조절은 식후 혈장 글루코스 또는/및 식후 글루코스 변동 조절이다.

[0043] 본 발명에서, "혈당 조절 개선" 또는 "혈당 조절"은 글루코스 내성 개선, 식후 혈장 글루코스 농도 개선, 식후 글루코스 변동 개선, 공복 혈장 글루코스 농도 개선, HbA_{1c} 값 개선 또는/및 공복 혈장 인슐린 농도 개선을 포함한다.

[0044] 특히, 글루코스 내성 개선은 식후 혈장 글루코스 농도 개선, 식후 글루코스 변동 개선, 또는/및 공복 혈장 인슐린 농도 개선을 포함한다. 더욱 특히, 글루코스 내성 개선은 식후 혈장 글루코스 농도 개선을 포함한다.

[0045] 글루코스 변동 개선은 특히 글루코스 변동 감소이다. 글루코스 변동은 본원에 기술된 치료 이전에 2 mmol/L 이상, 3 mmol/L 이상, 4 mmol/L 이상 또는 5 mmol/L일 수 있다.

[0046] 특히, 식후 혈장 글루코스 농도 개선은 식후 혈장 글루코스 농도 감소이다. 감소란 특히 혈장 글루코스 농도가 정상 혈당 값에 도달하거나 적어도 상기 값에 가까워진 것을 의미한다.

[0047] 특히, 공복 혈장 글루코스 농도 개선은 공복 혈장 글루코스 농도 감소이다. 감소란 특히 혈장 글루코스 농도가 정상 혈당 값에 도달하거나 적어도 상기 값에 가까워진 것을 의미한다.

[0048] 특히, HbA_{1c} 값 개선은 HbA_{1c} 값 감소이다. HbA_{1c} 값 감소란 특히 HbA_{1c} 값이, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같이 단계 (i) 또는/및 (ii)에 의한 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상 또는 1년 이상 동안의 치료 후, 6.5% 또는 7% 미만으로 감소되는 것을 의미한다.

[0049] 특히, 공복 혈장 인슐린 농도 개선은 공복 혈장 인슐린 농도 감소이다. 본 발명의 실시예에서, 놀랍게도, 인슐린 글라진 및 메트포르민만을 단독으로 투여하였을 때와 비교하여, 본원에 기술된 바와 같이 릭시세나티드 및 메트포르민와 함께 투여하였을 때, 인슐린 글라진의 용량을 감량시킬 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 혈장 인슐린 농도는 혈장 글루코스 농도와 커플을 이룬다. 본원에 기술된 바와 같은 치료시, 공복 상태에서의 혈장 인슐린은 확실하게 글루코스가 인슐린-감수성 기관 및 조직으로 계속적으로 공급될 수 있도록 하고, 밤사이 간 글루코스 생산이 저수준으로 유지되도록 하는 값에 도달할 수 있거나, 또는 적어도 그에 대한 근사치에 도달할 수 있다. 공복 상태에서, 인슐린 농도는 정상 혈당과 관련된 값, 또는 정상 혈당에 가까운 혈장 글루코스 농도에 도달할 수 있거나, 또는 그에 대한 근사치에 도달할 수 있다.

[0050] 본 발명의 약제에 의해 치료할, 제2형 당뇨병을 앓는 대상체는 비만인 대상체일 수 있다. 본 발명에서, 비만인 대상체의 체질량 지수는 30 kg/m² 이상일 수 있다.

[0051] 본 발명의 약제에 의해 치료할, 제2형 당뇨병을 앓는 대상체는 정상 체중인 대상체일 수 있다. 본 발명에서, 정상 체중인 대상체의 체질량 지수는 17 kg/m² 내지 25 kg/m², 또는 17 kg/m² 내지 <30 kg/m² 범위일 수 있다.

[0052] 본 발명의 약제에 의해 치료할 대상체는 성인 대상체일 수 있다. 대상체의 연령은 18세 이상일 수 있거나, 18 내지 80세, 또는 18 내지 50세, 또는 40 내지 80세, 또는 50 내지 60세 범위의 연령일 수 있다. 대상체는 50세 미만일 수 있다.

[0053] 본 발명의 약제에 의해 치료할 대상체는 1년 이상 또는 2년 이상 제2형 당뇨병 앓는 대상체일 수 있다. 특히, 치료할 대상체는 본 발명의 약제에 의한 요법을 개시하기 적어도 1년 또는 적어도 2년 전에 제2형 당뇨병 진단을 받은 대상체이다.

[0054] 치료할 대상체는 단계 (i) 개시 시점에 약 8% 이상 또는 약 7.5% 이상의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 대상체는 또한 약 7 내지 약 10%, 또는 더욱더 큰 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 본 발명의 실시예에서는 릭시세나티드에 의한 치료를 통해 제2형 당뇨병 환자에서 HbA_{1c} 값이 개선되었다는 것이 입증되었다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기술된 바와 같은 조합물은 제2형 당뇨병을 앓는 환자에서 HbA_{1c} 값을 개선시키는 데 사용될 수 있다. HbA_{1c} 값 개선이란, HbA_{1c} 값이, 예를 들어 2개월 이상 또는 3개월 이상 동안의 치

료 후, 6.5% 또는 7% 미만으로 감소되는 것을 의미한다.

[0056] 본 발명에서, 정상 혈당 값은 특히 60 - 140 mg/dl (3.3 내지 7.8 mM/L에 상응)의 혈중 글루코스 농도이다. 상기 범위는 특히 공복 상태 및 식후 상태에서의 혈중 글루코스 농도를 의미한다.

[0057] 치료할 대상체는 단계 (i) 개시 시점에 10 mmol/L 이상, 12 mmol/L 이상 또는 14 mmol/L 이상의 식후 2시간째의 혈장 글루코스 농도를 가질 수 있다. 상기 혈장 글루코스 농도는 정상 혈당 농도를 초과한다.

[0058] 치료할 대상체는 단계 (i) 개시 시점에 2 mmol/L 이상, 3 mmol/L 이상, 4 mmol/L 이상 또는 5 mmol/L 이상의 글루코스 변동을 가질 수 있다. 본 발명에서, 글루코스 변동은 특히 식후 2시간째 혈장 글루코스 농도와 식사 검사 30분 전 혈장 글루코스 농도 사이의 차이이다.

[0059] "식후"란 당뇨병학 분야의 당업자에게 주지되어 있다. "식후"라는 용어는 특히 실험 조건하에서 식사 또는/및 글루코스에의 노출 이후의 단계를 기술한다. 건강한 사람의 경우, 상기 단계는 혈중 글루코스 농도의 증가, 이어서 감소를 특징으로 한다. "식후" 또는 "식후 단계"라는 용어는 전형적으로는 식사 또는/및 글루코스에의 노출 후 최대 2h째에 종료된다.

[0060] 본원에 개시된 치료할 대상체는 단계 (i) 개시 시점에 8 mmol/L 이상, 8.5 mmol/L 이상 또는 9 mmol/L 이상의 공복 혈장 글루코스 농도를 가질 수 있다. 상기 혈장 글루코스 농도는 정상 혈당 농도를 초과한다.

[0061] 본원에 개시된 바와 같이 치료할 환자는 바람직하게 단계 (i) 개시 시점에 인슐린 또는/및 그의 제약상 허용되는 염을 이용한 항당뇨병 치료를 받지 않는다.

[0062] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 치료는 제2형 당뇨병 환자에서 체중 감소를 유도할 수 있고/거나, 체중 증가를 예방할 수 있다. 본 발명의 실시예에서, 놀랍게도, 본원에 기술된 치료가 체중 증가를 예방할 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 24주 동안의 치료 기간 동안 체중은 두 군 모두에서 약간 증가하였는데, 럭시세나티드로 치료된 환자의 경우, LS 평균 변화량은 0.28 kg이고, 위약으로 치료된 환자의 경우, 1.16 kg이었다. 체중 증가는 위약군에서보다 럭시세나티드 군에서 통계학상 유의적으로 더 작았다.

[0063] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 치료는 제2형 당뇨병 환자에서 저혈당증을 예방할 수 있다. 특히, 제약 조합물은 제2형 당뇨병 환자에서 중후성 저혈당증 또는/및 중증의 중후성 저혈당증을 예방하는 데 유용하다.

[0064] 본 발명에서, 저혈당증은 제2형 당뇨병 환자가 60 mg/dl 미만 (또는 3.3 mmol/L 미만), 50 mg/dl 미만, 40 mg/dl 미만, 또는 36 mg/dl 미만의 혈장 글루코스 농도를 경험하게 되는 병태이다.

[0065] 본 발명의 방법에 의해, 저혈당증은 본원에 기술된 바와 같이, 럭시세나티드 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 받은 제2형 당뇨병 환자의 12% 미만, 11% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만 또는 5% 미만으로 감소될 수 있다.

[0066] 본 발명에서, "중후성 저혈당증"은 혈장 글루코스 농도가 60 mg/dl 미만 (또는 3.3 mmol/L 미만), 50 mg/dl 미만, 또는 40 mg/dl 미만인, 저혈당증으로부터 유발된 임상 증상과 관련된 병태이다. 임상 증상은, 예를 들어 발한, 두근거림, 허기, 안절부절증, 불안감, 피로감, 화를 잘냄, 두통, 집중력 상실, 경면, 정신장 장애, 시각 장애, 일과성 감각 결손, 일과성 운동 결손, 혼동, 경련, 및 코마일 수 있다. 본 발명에서, 본원에서 명시된 바와 같은 중후성 저혈당증 중 하나 이상의 임상 증상이 선택될 수 있다.

[0067] 중후성 저혈당증은 탄수화물 경구 투여 이후의 즉각적 회복과 관련이 있을 수 있다.

[0068] 본 발명에서, "중증의 중후성 저혈당증"은 혈장 글루코스 농도가 36 mg/dl 미만 (또는 2.0 mmol/L 미만)인, 저혈당증으로부터 유발된, 본원에서 명시된 바와 같은 임상 증상을 가지는 병태이다. 중증의 중후성 저혈당증은 저혈당성 사례로부터 유발되는 급성 신경계 장애와 관련이 있을 수 있다. 중증의 중후성 저혈당증에서, 환자는 또 다른 사람의 도움을 필요로 할 수 있는데, 예를 들어 환자가 급성 신경계 장애로 인해 본인 스스로 치료할 수 없거나, 스스로 도울 수 없는 경우에 그러하다. 중증의 중후성 저혈당증에 대한 정의는 신경계 장애가 자가 치료를 방해할 정도로 충분히 중증이고, 따라서 환자는 자기 본인에게 또는 다른 사람들에게 손상을 가할 위험에 있는 것으로 판단되는 모든 에피소드를 포함할 수 있다. 급성 신경계 장애는 경면, 정신장 장애, 시각 장애, 일과성 감각 결손, 일과성 운동 결손, 혼동, 경련, 및 코마로부터 선택되는 1종 이상의 것일 수 있다.

[0069] 중증의 중후성 저혈당증은 탄수화물 경구 투여, 글루코스, 또는/및 글루카곤 정맥 투여 이후의 즉각적 회복과 관련이 있을 수 있다.

- [0070] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 효과를 유도하는 데 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0071] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 적합한 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는/및 보조 물질과 함께 제제화될 수 있다.
- [0072] 화합물 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 비경구로, 예컨대 주사에 의해 (예컨대, 근육내 또는 피하 주사에 의해) 투여될 수 있다. 적합한 주사 장치, 예를 들어 활성 성분을 포함하는 카트리지, 및 주사 바늘을 포함하는, 소위 "펜"이라 불리는 것이 공지되어 있다. 화합물 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 적합한 양으로, 예를 들어 1회 용량당 10 내지 15 µg, 또는 1회 용량당 10 내지 20 µg 범위의 양으로 투여될 수 있다.
- [0073] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 10 내지 20 µg 범위, 0 내지 15 µg 범위, 또는 15 내지 20 µg 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다. desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 주사로 투여될 수 있다.
- [0074] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염은 액체 조성물로 제공될 수 있다. 당업자는 비경구 투여에 적합한 릭시세나티드의 액체 조성물을 알고 있다. 본 발명의 액체 조성물은 산성 또는 생리학적 pH를 가질 수 있다. 산성 pH는 바람직하게 pH 1-6.8, pH 3.5-6.8, 또는 pH 3.5-5 범위이다. 생리학적 pH는 바람직하게 pH 2.5-8.5, pH 4.0-8.5, 또는 pH 6.0-8.5 범위이다. pH는 제약상 허용되는 묽은 산 (전형적으로 HCl) 또는 제약상 허용되는 묽은 염기 (전형적으로 NaOH)에 의해 조정될 수 있다.
- [0075] desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 액체 조성물은 적합한 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 페놀, m-크레졸, 벤질 알콜 및 p-히드록시벤조산 에스테르로부터 선택될 수 있다. 바람직한 보존제는 m-크레졸이다.
- [0076] desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 액체 조성물은 등장화제를 포함할 수 있다. 적합한 등장화제는 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 글루코스, NaCl, 칼슘 또는 마그네슘 함유 화합물, 예컨대 CaCl₂로부터 선택될 수 있다. 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨 및 글루코스의 농도는 100 - 250 mM 범위일 수 있다. NaCl의 농도는 최대 150 mM까지일 수 있다. 바람직한 등장화제는 글리세롤이다.
- [0077] desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 액체 조성물은 0.5 µg/mL 내지 20 µg/mL, 바람직하게, 1 µg/mL 내지 5 µg/mL의 메티오닌을 포함할 수 있다. 바람직하게, 액체 조성물은 L-메티오닌을 포함한다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 측면은,
- [0079] (a) desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염,
- [0080] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0081] (c) 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염
- [0082] 을 포함하는 조합물을 투여함을 포함하는, 1종 이상의 경구용 항당뇨병 약물에 의해 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병 환자의 치료 방법으로서,
- [0083] 상기 조합물의 투여는
- [0084] (i) 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상 동안 투여하는 단계, 및
- [0085] (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)를 투여함으로써 계속해서 치료하는 단계

- [0086] 를 포함하며, 여기서 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 사전결정된 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 사전결정된 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정되는 것인, 치료 방법이다.
- [0087] 특히, 본 발명의 방법에서, 본원에 기술된 조합물이 투여될 수 있다. 더욱 특히, 화합물 (a), (b) 및 (c)는 본원에서 정의된 바와 같은 화합물이다. 특히, 환자는 본원에서 정의된 바와 같은 환자이다. 추가로, 단계 (i) 및 (ii)는 특히 본원에서 정의된 바와 같이 수행된다. 추가로, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서 투여되는 화합물 (b)의 조정은 본원에서 개시된 바와 같이 수행된다.
- [0088] 본 발명의 또 다른 측면은, 1종 이상의 경구용 항당뇨병 약물에 의해 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병 환자의 치료용 약제의 제조를 위한,
- [0089] (a) desPro³⁶ 엑센틴-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 또는/및 그의 제약상 허용되는 염,
- [0090] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 제약상 허용되는 염, 및
- [0091] (c) 메트포르민 또는/및 그의 제약상 허용되는 염
- [0092] 을 포함하는 조합물의 용도로서,
- [0093] 상기 조합물에 의한 치료는
- [0094] (i) 화합물 (b) 및 (c)를 4주 이상 동안 투여하는 단계, 및
- [0095] (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)를 투여함으로써 계속해서 치료하는 단계
- [0096] 를 포함하며, 여기서 단계 (i) 또는/및 (ii)에서의 화합물 (b)의 투여량은 사전결정된 공복 혈장 글루코스 수준 또는/및 사전결정된 자가 모니터링 혈장 글루코스 수준에 도달하거나 적어도 그에 대한 근사치에 도달하도록 조정되는 것인, 조합물의 용도이다.
- [0097] 특히, 본 발명의 용도에서, 본원에 기술된 조합물이 투여될 수 있다. 더욱 특히, 화합물 (a), (b) 및 (c)는 본원에서 정의된 바와 같은 화합물이다. 특히, 본원에서 정의된 바와 같은 환자는 약제에 의해 치료될 수 있다. 추가로, 단계 (i) 및 (ii)는 특히 본원에서 정의된 바와 같이 수행된다. 추가로, 단계 (i) 및 (ii)에서 투여되는 화합물 (b)의 조정은 특히 본원에서 개시된 바와 같이 수행된다.
- [0098] 본 발명은 하기 실시예 및 도면에 의해 추가로 예시된다.

도면의 간단한 설명

- [0099] 도면 설명
- 도 1:** 연구 디자인. 런-인 단계를 위해, 2차 방문일을 참조로 사용하여 ± 3 일의 방문 윈도우를 허용한다. 무작위 이중 맹검 치료 기간 동안, 13차 방문일을 참조로 사용하여 최대 15차 방문시 (2주째)까지는 ± 3 일, 및 15차 방문 이후에는 ± 5 일의 방문 윈도우를 허용한다. 22차 방문일을 참조로 사용하여 치료 후 추적 조사 방문에 대해서는 -1일 또는 +3일의 방문 윈도우를 허용한다. * 매칭되는 위약의 용량.
- 도 2:** 임의의 이유에 기인한 치료 중단에 대한 시간의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯 - 무작위 집단.
- 도 3:** 기준선으로부터 방문 시점까지의 HbA_{1c} (%)의 평균 변화량의 플롯 - mITT 집단. LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. 주: 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 14일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.
- 도 4:** 방문 시점까지의 평균 HbA_{1c} (%) 플롯 - mITT 집단. LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. 주: 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 14일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.
- 도 5:** 기준선으로부터 방문 시점까지의 평균 7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG) (mmol/L)의 평균 변화량 플롯 - mITT 집단. LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. 주: 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.
- 도 6:** 각 시점까지, 기준선에서, 및 24주째 (LOCF) 평균 7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG) (mmol/L)의 플롯 - mITT 집단. 주: 기준선 값은 이중 맹검 임상시험용 제품의 제1 주사 이전에 이용가능한 마지막 값으로

정의된다. 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

도 7: 기준선으로부터 방문 시점까지의 체중 (kg)의 평균 변화량 플롯 - mITT 집단. LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. 주: 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 3일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

도 8: 기준선으로부터 방문 시점까지의 인슐린 글라진 용량 (U)의 평균 변화량의 플롯 - mITT 집단. LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. Bas. = 기준선. 주: 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

도 9: 기준선으로부터 방문 시점까지의 공복 혈장 글루코스 (mmol/L)의 평균 변화량의 플롯 - mITT 집단. LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. 주: 플롯은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 + 1일 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0100] 실시예

[0101] 개요

본 실시예는 제2형 당뇨병 환자에서 TZD와의 조합하에, 또는 TZD 없이, 인슐린 글라진 및 메트포르민에 대한 부가 치료법으로서의 릭시세나티드의 효능 및 안전성을 위약과 비교하여 평가하는, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군, 2군(2-arm), 병행군, 다국가 연구를 나타낸다. 환자당 최대 연구 지속기간은 대략적으로 39주였다 [최대 14주간의 스크리닝 기간 (최대 2주간의 스크리닝 단계 및 12주간의 런-인 단계 포함) + 24주간의 이중 맹검, 위약 대조군 치료 기간 + 3일 동안의 추적 조사 기간]. 25개국 140개의 기관에서 본 연구를 수행하였다. 본 연구의 1차 목적은 24주간의 기간에 걸쳐 나타나는 HbA_{1c} 변화에 있어서, 인슐린 글라진 및 메트포르민에 대한 부가 치료법으로서의 릭시세나티드가 혈당 조절에 미치는 효과를 비교하여 평가하고자 하는 것이었다.

총 446명의 환자를 2개의 치료군 (릭시세나티드 군 223명 및 위약군 223명) 중 하나로 무작위화하고, 무작위 환자들 모두를 임상시험용 제품 (IP)에 노출시켰다. 인구통계학적 특징 및 기준선에서의 특징은 일반적으로는 치료군들 상호간에 유사하였다. 효능을 분석을 위해 어떤 환자도 mITT 집단으로부터 배제시키지 않았다. 연구 치료 기간, 29명 (13.0%)의 릭시세나티드로 치료된 환자는 조기에 IP를 중단한 반면, 12명 (5.4%)의 위약으로 치료된 환자는 IP를 중단하였다. 두 치료군 모두에서 치료 중단의 주된 이유는 "유해 사례" (릭시세나티드의 경우, 8.5% 대 위약의 경우, 4.0%)였고, 그 다음은 "다른 이유" (릭시세나티드의 경우, 3.6% 대 위약의 경우, 1.3%)였다. 중요하게는, GI 관련 AE는 릭시세나티드의 경우, IP 중단에 이르게 하는 주요 TEAE였다 (10명의 환자 [4.5%]).

두 치료군 모두에서 HbA_{1c}는 감소하였는데, 릭시세나티드 군에서는 기준선 값 7.56%에서부터 24주째 6.96% (LOCF)로 감소하였고, 위약군에서는 7.60%에서 7.30%로 감소하였다. 릭시세나티드 경우의 HbA_{1c}가 위약 경우보다 유의적으로 더 크게 감소하였고; 기준선으로부터 24주째까지의 최소 제곱 (LS) 평균 변화량은 각각 -0.71% 및 -0.40%였고, LS 평균 차이 대 위약은 -0.32%였으며, p 값 < 0.0001이었다. 프로토콜에 따라, 두 치료군 모두에서 연구 전 기간에 걸쳐 공복 혈장 글루코스를 표적값으로 유지시키기 위해 인슐린 용량을 조정하는 것이 허용되었다는 점은 주목할 만한 가치가 있다.

위약군에서의 85명의 환자 (38.5%)와 비교하여, 릭시세나티드 군에서 총 121명의 환자 (56.3%)가 24주째 HbA_{1c} < 7%를 달성하였고, 36명 (16.3%)의 위약으로 치료된 환자와 비교하여 69명의 (32.1%) 릭시세나티드로 치료된 환자가 HbA_{1c} ≤ 6.5%를 가졌다. 코크란-マン텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel: CMH) 방법을 사용하여 수행된 HbA_{1c} 반응자 분석 (24주째 HbA_{1c} ≤ 6.5 또는 < 7%) 결과, 24주째 릭시세나티드와 위약 사이에는 치료에 있어 유의적인 차가 나타났다 (각각 p 값 < 0.0001 및 p 값 = 0.0001).

릭시세나티드로 치료하였을 때에는 식후 2시간째 혈장 글루코스 (PPG) 및 식후 글루코스 변동으로 측정되는 바, 식후 혈당 조절이 유의적으로 개선된 것으로 나타났다. 표준 시험식 섭취 후 2시간째 PPG에 있어서 기준선으로부터 24주째까지의 통계학상 유의적인 감소는 위약군과 비교하여 릭시세나티드 군에서 달성되었으며, LS 평균 차이는 -3.16 mmol/L (p 값 < 0.0001)였다. 그에 상응하여, 릭시세나티드로 치료된 환자에서는 위약으로 치료된 환자와 비교하여 글루코스 변동의 실질적인 감소가 관찰되었다 (LS 평균 차이 = -3.09 mmol/L, 95% CI = -3.842 내지 -2.331).

- [0107] 추가로, 위약군과 비교하여 럭시세나티드를 이용하여 치료한 결과, 7시점 자가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG) 프로파일의 평균이 통계학상 유의적으로 개선된 것이 입증되었다 (LS 평균 차이 = -0.39 mmol/L; p 값 0.0071).
- [0108] 체중 증가는 위약군에서보다 럭시세나티드 군에서 통계학상 유의적으로 더 낮은 것으로 관찰되었다 (기준선으로부터 24주째까지의 LS 평균 체중 변화량은, 럭시세나티드로 치료된 환자의 경우, 0.28 kg, 및 위약으로 치료된 환자의 경우, 1.16 kg; LS 평균 차이 대 위약 = -0.89 kg, p 값 = 0.0012).
- [0109] 치료 진행 기간 24주 동안에 걸쳐, 두 군 모두에서 1일 인슐린 용량은 점진적으로 증가되었는데, 이는 FPG를 100 내지 80 mg/d (5.6 및 4.4 mmol/L) 사이로 유지시키기 위해 프로토콜에 의해 허용되었다 (기준선으로부터의 LS 평균 변화량은 럭시세나티드의 경우, 3.10 U 및 위약군의 경우, 5.34 U였다). 그러나, 럭시세나티드 군의 환자는 1일 인슐린 글라진 용량에 있어서 유의적으로 더 적은 증가를 보였으며, HbA_{1c}에 있어서는 더 큰 감소를 달성하였다 (LS 평균 차이 대 위약 = -2.24 U; p 값 = 0.0300).
- [0110] 공복 혈장 글루코스의 경우, 치료군들 간에 통계학상 유의적인 차이는 관찰되지 않았다 (LS 평균 차이 대 위약 = -0.12 mmol/L; p 값 = 0.5142). 총 2명 환자 (각 군에서 1명씩 [0.4%])가 구체 요법을 받았다.
- [0111] 럭시세나티드의 내성은 우수하였다. 비록 치료 발현성 유해 사례 (TEAE)를 보이는 환자수는 위약군 [152명 (68.2%)]에서보다 럭시세나티드 군 [178명 (79.8%)]에서 약간 더 높기는 하지만, 럭시세나티드 군에서의 안전성 프로파일은 일반적으로는 위약군과 유사하였다. TEAE를 보이는 환자수에 있어서의 이같은 불균형은 주로 GI 관련 AE (럭시세나티드의 경우, 39.9% 대 위약의 경우, 16.1%)에 의해 유도되었다.
- [0112] 위약군에서 2명의 환자가 사망에 이르게 하는 TEAE를 보였고, 럭시세나티드 군에서는 어떤 환자도 TEAE를 보이지 않았다.
- [0113] 중증의 TEAE를 보이는 환자수는 럭시세나티드 군에서는 17명 (7.6%)이고, 위약군에서는 10명 (4.5%)이었으며, 어떤 구체적인 기관계 부류(System Organ Class: SOC)에서도 눈에 띄는 증가는 일어나지 않았다.
- [0114] 50명 (22.4%)의 럭시세나티드로 치료된 환자 및 위약군의 30명 (13.5%)의 환자는 치료 진행 기간 동안 프로토콜에서 정의된 것과 같은 증후성 저혈당성 사례를 보고하였다. 럭시세나티드 군 중 1명의 환자 (0.4%)가 프로토콜 정의에 따른 중증의 증후성 저혈당증의 한 사례를 경험하였고, 위약군 중에서는 어떤 환자도 경험하지 못했다.
- [0115] 저혈당증 이외에, 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 럭시세나티드 군의 경우, 오심 (27.4%)이고, 위약군의 경우, 인플루엔자 (6.3%)였다.
- [0116] 총 4명의 환자 (3명 [1.3%]의 럭시세나티드로 치료된 환자 및 1명 [0.4%]의 위약으로 치료된 환자)가 알레르기 반응 평가 위원회(Allergic Reaction Assessment Committee: ARAC)에 의해 보고된 알레르기 반응으로서 판정되는 4개의 TEAE를 보고하였고, 이들 사례 중 3건 (럭시세나티드 군에서 2건의 두드러기 사례, 및 위약군에서 1건의 피부염)은 가능하게는 IP와 관련이 있을 수 있다고 판정되었다. 럭시세나티드 군에서 15명의 환자 (6.7%), 및 위약군에서 5명의 환자 (2.2%)가 주사 부위 반응 AE를 경험하였다.
- [0117] 위약군에서, 1명의 환자가 체장염으로 의심되는 1건의 TEAE를 보고하였고, 2명의 환자가 혈중 칼시토닌 증가인 2건의 TEAE를 보고한 반면, 럭시세나티드 군의 어느 환자에서도 상기와 같은 TEAE는 보고되지 않았다.
- [0118] 1 목적
- [0119] 1.1 1차 목적
- [0120] 본 연구의 1차 목적은 24주간의 기간에 걸쳐 나타나는 HbA_{1c} 변화에 있어서, 인슐린 글라진 및 메트포르민에 대한 부가 치료법으로서의 럭시세나티드가 혈당 조절에 미치는 효과를 위약과 비교하여 평가하고자 하는 것이었다.
- [0121] 1.2 2차 목적(들)
- [0122] 2차 목적은
- [0123] · 럭시세나티드가
 - HbA_{1c} <7% 및 ≤ 6.5%에 도달하는 환자의 백분율,

[0125] - 혈장 글루코스 (공복, 표준식 유발 검사 동안 식후, 7시점 자가 모니터링된 프로파일)

[0126] - 체중

[0127] - 인슐린 글라진 용량에 미치는 효과를 평가하고,

[0128] · 인슐린 글라진 및 메트포르민에 대한 부가 치료법으로서의 럭시세나티드의 안전성 및 내성을 평가하고 (향-럭시세나티드 항체 평가 포함),

[0129] · 승인받은 참여 국가에서 당뇨병 치료 만족도 설문(Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ) (보고서)을 사용하여 럭시세나티드가 치료 만족도에 미치는 영향을 평가하고자 하는 것이었다.

[0130] 2 시험 디자인

[0131] 이는 다기관, 다국가, 이중 맹검, 1:1 무작위, 위약 대조군, 2군 병행군 3상 연구였다. 본 연구는 적극 치료 및 위약 치료에 관하여 이중 맹검으로 실시되었다. 본 연구의 약물 부피 (즉, 활성 약물 또는 매칭되는 위약의 용량)에 대해서는 맹검화하지 않았다. 연구 디자인은 도 1에 도시되어 있다.

[0132] 런-인 단계 종료 1주일 전으로 일정이 잡힌 12차 방문시에 수집된 당화된 혼모글로빈 A_{1c} (HbA_{1c}) 값 ($<8\%$, $\geq 8\%$), 및 티아졸리딘디온 (TZD) 사용 여부 (사용, 비사용)에 의해 환자를 계층화하였다.

[0133] TZD는 본 연구 동안 계속 진행될 수 있는, 유일하게 허용되는 부수적인, 인슐린 글라진 및 메트포르민에 대한 부가 당뇨 치료법이었다. 런-인 단계 종료시, 적격 환자를 쌍방향 응답 시스템 (IVRS)을 통해 1:1의 비율로 럭시세나티드 또는 위약군으로 중앙 방식으로 무작위화하였다. 강제 무작위화는 허용되지 않았다.

[0134] 연구는 3개의 기간으로 구성되었다: (1) 최대 2주간의 스크리닝 단계, 및 메트포르민 +/- TZD 이외에 인슐린 글라진의 도입 및 적정을 포함하는 12주간의 런-인 단계를 포함하는 최대 14주간의 스크리닝 기간 (환자는 1일 1회 인슐린 글라진으로 출발하여, 런-인 동안 FPG 100-80 mg/dl (5.6-4.4 mmol/L)의 혈당 표적에 도달하도록 치료-대-표적 요법에 의해 인슐린 용량을 적정하였다); (2) HbA_{1c} (중앙집중식 검정)가 $\geq 7\%$ 내지 $\leq 9\%$ 이고, 12차 방문 전 7일 동안 평균 공복 자가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG)가 ≤ 140 mg/dl (7.8 mmol/l)인 환자에 대한 24주간의 이중 맹검 무작위 치료 기간; 및 (3) 방문 치료 종료 후 3일째 (-1/+3) 전화 방문 (연구를 위한 마지막 방문)을 포함하는 안전성에 관한 추적 조사 기간.

[0135] 연구 치료를 조기에 중단했던 환자를 최대로는 계획된 연구 종료일까지 본 연구에 계속해서 포함시켰다. 상기 환자를 프로토콜에서 언급된 연구 방법에 따라 추적 조사하였다 (단, 식사 유발 검사 및 치료 만족도 평가 제외).

[0136] 3 1차 및 중요 2차 종점

[0137] 3.1 1차 종점

[0138] 1차 효능 변수는 24주째 HbA_{1c} 값-기준선에서의 HbA_{1c} 로 정의되는, 기준선으로부터 24주째까지의 HbA_{1c} 의 절대 변화량이었다.

[0139] 환자가 영구적으로 이중 맹검 치료를 중단하거나, 24주 이중 맹검 치료 진행 기간 동안 구제 요법을 받았거나, 또는 24주째 HbA_{1c} 값을 가지지 않았다면, 치료 진행 기간 동안 기준선 이후 시점의 마지막 HbA_{1c} 측정값을 24주째 HbA_{1c} 값으로 사용하였다 (마지막 관찰값 선행 대체 [LOCF] 방법).

[0140] 3.2 2차 종점

[0141] 3.2.1 효능 종점

[0142] 누락 평가/조기 중단을 처리하는 데 1차 효능 변수에 대한 것과 동일한 방법으로 2차 효능 변수를 적용시켰다.

[0143] 연속 변수

[0144] · 기준선으로부터 24주째까지의, 표준 시험식 식후 2시간째 PPG (mmol/L) 변화량;

[0145] · 기준선으로부터 24주째까지의, 표준식 유발 검사 후 혈중 글루코스 변동 (2시간째 PPG - IP 투여 이전의 식사 검사 30분 전 혈장 글루코스) (mmol/L) 변화량;

- [0146] · 기준선으로부터 24주째까지의 7시점 SMPG 프로파일 (mmol/L) (즉, 1일 평균 및 7시점의 각 시점에의) 변화량;
- [0147] · 기준선으로부터 24주째까지의 FPG (mmol/L) 변화량;
- [0148] · 기준선으로부터 24주째까지의 체중 (kg) 변화량;
- [0149] · 기준선으로부터 24주째까지의 평균 1일 인슐린 글라진 용량 (U) 변화량;
- [0150] · 기준선으로부터 24주째까지의 치료 만족도 점수 (DTSQ로부터의 항목 1,4,5,6,7 및 8의 합계) 변화;
- [0151] · 기준선으로부터 24주째까지의 DTSQ로부터의 각 개별 항목 (항목 1부터 8까지)의 변화.
- [0152] 카테고리별 변수
- [0153] · 24주째 HbA_{1c} <7%인 환자의 백분율;
- [0154] · 24주째 HbA_{1c} ≤6.5%인 환자의 백분율; 및
- [0155] · 치료 진행 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율.
- [0156] **3.2.2 안전성 종점**
- [0157] 안전성 분석은 보고된 TEAE와, 증후성 저혈당증 및 중증의 증후성 저혈당증, 주사 부위에 대한 국소 내성, 알레르기 사례 (ARAC에 의해 판정된 것), 췌장염 의심, 칼시토닌 증가, 활력 징후, 12 유도 ECG 및 실험실 검사를 비롯한, 다른 안전성 정보에 기초하여 수행하였다.
- [0158] 프로토콜에 따라:
- [0159] · 증후성 저혈당증은 수반되는 혈장 글루코스가 <60 mg/dl (3.3 mmol/L)이거나, 또는 혈장 글루코스를 측정할 수 없었을 때에는, 탄수화물 경구 투여 이후의 즉각적 회복과 관련이 있는 임상 증상을 가지는 사례로서 정의되었고,
- [0160] · 중증의 증후성 저혈당증은 환자가 저혈당성 사례, 및 하기 사례:
- [0161] - 혈장 글루코스 수준이 36 mg/dl (2.0 mmol/L) 미만인 것과 관련된 사례,
- [0162] - 혈장 글루코스를 측정할 수 없었을 때에는, 탄수화물 경구 투여, 글루코스 또는 글루카곤 정맥 투여 이후의 즉각적 회복과 관련이 있는 사례 중 하나로부터 직접적으로 유발된 급성 신경계 장애로 인해 본인 스스로 치료 할 수 없기 때문에 환자가 또 다른 사람의 도움을 필요로 한 임상 증상을 가지는 사례로서 정의되었다.
- [0163] 주요 심혈관 사례 또한 수집하고, 심혈관 판정 위원회(Cardiovascular Adjudication Committee: CAC)가 판정하도록 하기 위해 송부하였다. 본 연구 및 다른 럭시세나티드 3상 연구로부터 CAC에 의해 판정받고 확인받은 사례를 필요에 따라 분석을 위해 풀링하는 것으로 하고, 럭시세나티드의 전반적인 심혈관 평가에 대한 통계학적 분석 계획에 기초하여 별개의 보고서에 요약하는 것으로 하였다. KRM/CSR은 본 연구로부터 판정받고 확인받은 CV 사례의 요약을 제공하지 않는 것으로 하였다.
- [0164] **4 샘플 크기 계산 추정**
- [0165] 1차 변수인 기준선으로부터 24주째까지의 HbA_{1c} 변화량에 기초하여 샘플 크기/검정력 계산을 수행하였다.
- [0166] 5% 유의 수준에서 양측 검정을 이용하여 일반 표준 편차가 1.3%였다고 가정할 때, 기준선으로부터 24주째까지의 HbA_{1c} 변화량에 있어 럭시세나티드와 위약 사이의 0.5%의 차이를 검출하는 데 98%의 검정력을 제공하고, 0.4%의 차이를 검출하는 데 90%의 검정력을 제공하기 위한 샘플 크기는 450명의 환자 (각 군당 225명의 환자)인 것으로 예측되었다.
- [0167] **5 통계학적 방법**
- [0168] **5.1 분석 집단**
- [0169] mITT 집단은 무작위화되고, 1개 이상의 용량으로 이중 맹검 임상시험용 제품 (IP)을 받고, 연구 프로토콜 및 방법에 대한 순응도와는 상관없이, 기준선 평가 및 임의의 1차 또는 2차 효능 변수에 관한 기준선 이후 1개 이상의 시점에서의 평가 둘 모두를 받은 환자 모두로 구성되었다.

[0170] 안전성 집단은 (프로토콜에 따라 중앙 무작위화 시스템을 통해) 무작위화되고, 치료 투여량과는 상관없이, 1개 이상의 용량의 이중 맹검 IP에 노출된 모든 환자로 정의되는 전체 치료 집단이었다.

5.2 1차 효능 분석

[0172] 고정 요인으로서 치료군 (릭시세나티드 또는 위약), 12차 방문시의 HbA_{1c} (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선 HbA_{1c} 값을 이용하여 공변량 분석 (ANCOVA) 모델을 사용함으로써 1차 효능 변수 (기준선으로부터 24주째까지의 HbA_{1c} 변화량)를 분석하였다. ANCOVA 골격 내에서 릭시세나티드와 위약의 차, 양측 95% 신뢰 구간 뿐만 아니라, p 값을 추정하였다.

[0173] 1차 효능 변수에 대한 기준선은 이중 맹검 IP (릭시세나티드 또는 위약)의 제1 주사 이전에 이용가능한 마지막 값이었다.

[0174] (구조 요법인 경우, 신규 약제 개시 이전의) 기준선 이후 시점에 이용가능한 마지막 HbA_{1c} 측정값을 24주째 HbA_{1c} 값으로 채택함으로써 LOCF 방법을 사용하였다.

[0175] mITT 집단 및 효능 변수에 대한 치료 진행 기간 동안 수득된 측정값에 기초하여 1차 효능 변수에 대한 1차 분석을 수행하였다. 효능 변수에 대한 치료 진행 기간은 이중 맹검 IP의 제1 투여 시점으로부터 HbA_{1c}의 경우, 최대 14일째까지; 중앙 실험실에 의한 FPG의 경우, 1일째까지; 식사 유발 파라미터, 7시점 SMPG, 및 인슐린 글라진의 경우, 0일째까지; 및 이중 맹검 IP의 마지막 투여 이후의 체중 및 치료 만족도 점수의 경우, 3일째까지, 또는 구제 요법 도입시까지의 시간으로서, 어느 경우든 가장 빠른 시점의 시간으로 정의되었다.

5.3 2차 효능 분석

[0177] 일단 1차 변수가 $\alpha=0.05$ 에서 통계학상 유의적이면, 검정 방법을 수행함으로써 하기 우선 순위에 의해 하기 2차 효능 변수를 검정하였다. 종점이 $\alpha=0.05$ 에서 통계학상 유의적이지 않은 것으로 나타나면, 바로 검정을 중단하였다.

[0178] 1. 기준선으로부터 24주째까지의, 표준식 검사 후 2시간째 혈장 글루코스 (mmol/L) 변화량,

[0179] 2. 기준선으로부터 24주째까지의 7시점 SMPG의 1일 평균 변화량,

[0180] 3. 기준선으로부터 24주째까지의 체중 (kg) 변화량,

[0181] 4. 24주째까지의 평균 1일 인슐린 글라진 용량 (U) 변화량,

[0182] 5. 기준선으로부터 24주째까지의 FPG (mmol/L) 변화량,

[0183] 6. 치료 진행 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율.

[0184] 상기에서 언급되지 않는 다른 2차 효능 변수에 대해서는 다중 조정을 수행하지 않았다.

[0185] 2차 효능 변수에 대한 기준선은 인슐린 글라진 용량 (기준선에서의 평균 1일 용량은 -1주째에 수행되는 12차 방문 이전의 1주일 동안의 평균 1일 용량이었다)을 제외한, 이중 맹검 IP (릭시세나티드 또는 위약)의 제1 주사 이전에 이용가능한 마지막 값이었다.

[0186] 1차 효능 종점의 1차 분석에 대하여 상기 기술된 것과 유사한 ANCOVA 모델을 사용함으로써 24주째 모든 연속 2차 효능 변수를 분석하였다. 릭시세나티드와 위약 사이의 치료 평균 차이 예측치 및 양측 95% 신뢰 구간을 제공한다.

[0187] 무작위화 계층 (12차 방문시 HbA_{1c} [<8.0, ≥8%] 및 TZD 사용 여부 [사용, 비사용])에 대해 계층화된 코크란-만텔-헨젤 (CMH) 방법을 사용하여 24주째 하기 카테고리의 2차 효능 변수를 분석하였다.

[0188] · 24주째 HbA_{1c} <7%인 환자의 백분율,

[0189] · 24주째 HbA_{1c} ≤6.5%인 환자의 백분율,

[0190] · 치료 진행 기간 동안 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율.

[0191] 기준선에서부터 24주째까지의 체중 감소량이 ≥5%인 환자수 및 환자의 백분율을 치료군별로 제시하였다.

[0192] **5.4 안전성 분석**

[0193] 안전성 분석은 주로 치료 진행 기간에 기초하였다. 안전성 분석에 대한 치료 진행 기간은 구제 상태의 도입과는 상관없이, 이중 맹검 IP의 제1 투여 시점으로부터 이중 맹검 IP 마지막 투여 후 최대 3일째까지의 시간으로서 정의되었다. 이중 맹검 IP의 반감기에 기초하여 3일간의 간격을 선택하였다 (반감기의 대략 5배).

[0194] 안전성 결과에 관한 요약 (기술 통계 또는 빈도 표)은 치료군별로 제시하였다.

[0195] **6 결과**

[0196] **6.1 연구 환자**

[0197] **6.1.1 환자의 책임**

[0198] 총 1,470명의 환자를 25개국 (아르헨티나, 브라질, 캐나다, 칠레, 타이완, 콜롬비아, 체코 공화국, 덴마크, 에스토니아, 프랑스, 독일, 평가리, 인도, 이스라엘, 아탈리아, 말레이시아, 멕시코, 네덜란드, 폴란드, 루마니아, 러시아 연방, 남아프리카, 스웨덴, 우크라이나 및 미국) 140개의 기관으로부터 스크리닝하였다. 1,470명의 스크리닝된 환자 중, 898명이 12주간의 런-인 단계에 진입하였다. 스크리닝 실패의 주된 원인은 스크리닝 방문시 HbA_{1c} 값이 프로토콜에서 정의된 범위를 벗어났기 때문이었다 (1,470명의 스크리닝된 환자 중 354명 [24.1%]).

[0199] 총 446명의 환자를 두 치료군 중 하나로 무작위화하였다. 런-인 실패의 주된 원인은 12차 방문시 (-1주째) HbA_{1c} 값이 프로토콜에서 정의된 범위를 벗어났기 때문이었다 (1,470명의 스크리닝된 환자 중 304명 [20.7%]). 446명의 환자를 모두 IP에 노출시켰다. 효능을 분석을 위해 어떤 환자도 mITT 집단으로부터 배제시키지 않았다. 표 1은 각 분석 집단에 포함된 환자수를 제공한다.

표 1

분석 집단 - 무작위 집단			
	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
무작위 집단	223 (100%)	223 (100%)	446 (100%)
효능 집단			
수정된 치료 의향 (mITT)	223 (100%)	223 (100%)	446 (100%)
안전성 집단	223	223	446

주: (치료된 바와 같이) 실제 받은 치료법에 따라 안전성 집단 환자를 표로 작성하였다.

효능 집단의 경우, (무작위한 바와 같이) 그의 무작위 치료법에 따라 환자를 표로 작성하였다.

[0200]

[0201] **6.1.2 연구 성향**

[0202] 표 2는 각 치료군에 대한 환자 성향에 관한 요약을 제공하는 것이다.

[0203] 24주간의 연구 치료 기간 동안, 29명 (13.0%)의 릭시세나티드로 치료된 환자가 IP를 조기에 중단한 반면, 12명 (5.4%)의 위약으로 치료된 환자가 IP를 중단하였다. 두 치료군 모두의 경우, 치료 중단의 주된 이유는 "유해 사례"였다 (릭시세나티드의 경우, 19명의 환자 [8.5%] 및 위약의 경우, 9명의 환자 [4.0%]). 중요하게는, GI 관련 AE는 릭시세나티드의 경우, IP 중단에 이르게 하는 주요 TEAE였다 (10명의 환자 [4.5%]). 두 번째로 가장 일반적인 치료 중단 이유는 "다른 이유"였으며 (릭시세나티드의 경우, 8명의 환자 [3.6%] 대 위약의 경우, 3명의 환자 [1.3%]), 대부분은 개인적인 이유였다 (뿐만 아니라, 실수에 의해 무작위 비-적격 환자의 취소도 포함하였다 (릭시세나티드 군에서 3명의 환자 및 위약군에서 1명의 환자)). 연구 중 3명의 환자가 사망하였는데: 위약 군에서 2명의 환자가 TEAE로 사망하였고, 릭시세나티드 군에서 1명이 치료 이후의 기간 동안 비-TEAE로 사망하였다.

[0204] 24주간의 치료 기간 동안 임의의 이유에 기인한 치료 중단의 개시 시간은 도 2에 도시되어 있다. 릭시세나티드 군의 중단 비율이 더 높은 것으로 관찰되었다.

표 2

환자 성향 - 무작위 집단		위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
무작위 및 치료된 환자		223 (100%)	223 (100%)
이중 맹검 연구 치료를 완료하지 못한 환자		12 (5.4%)	29 (13.0%)
치료 중단을 요청한 대상체		8 (3.6%)	17 (7.6%)
연구 치료 중단 이유		12 (5.4%)	29 (13.0%)
유해 사례		9 (4.0%)	19 (8.5%)
효능 부족		0	0
프로토콜에 대한 순응도 부족		0	2 (0.9%)
추적 조사 불능		0	0
다른 이유		3 (1.3%)	8 (3.6%)
마지막 연구 접촉시 상태		223 (100%)	223 (100%)
생존		221 (99.1%)	222 (99.6%)
사망		2 (0.9%)	1 (0.4%)
추적 조사 불능		0	0

주: 분모로 무작위 환자수를 사용하여 백분율을 계산하였다.

[0205]

[0206]

6.1.3 인구통계학적 특징 및 기준선 특징

[0207]

인구통계학적 특징 및 환자 기준선 특징은 일반적으로 안전성 집단 치료군 사이에 유사하였다 (표 3). 연구 집단의 연령 중앙값은 57.0세였다. 환자 대부분은 코카서스인 (74.4%)이었다.

표 3

스크리닝 또는 기준선에서의 인구통계학적 특징 및 환자 특징 - 안전성 집단			
	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
연령(세)			
환자수	223	223	446
평균(SD)	56.1 (10.2)	56.4 (9.7)	56.2 (9.9)
중앙값	57.0	56.0	57.0
최소:최대	25 : 81	33 : 80	25 : 81
연령군(세) [n (%)]			
환자수	223	223	446
< 50	56 (25.1%)	53 (23.8%)	109 (24.4%)
≥ 50 내지 < 65	124 (55.6%)	123 (55.2%)	247 (55.4%)
≥ 65 내지 < 75	38 (17.0%)	41 (18.4%)	79 (17.7%)
≥ 75	5 (2.2%)	6 (2.7%)	11 (2.5%)
성별 [n (%)]			
환자수	223	223	446
남성	113 (50.7%)	109 (48.9%)	222 (49.8%)
여성	110 (49.3%)	114 (51.1%)	224 (50.2%)

[0208]

	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
인종 [n (%)]			
환자수	223	223	446
코카서스인/백인	167 (74.9%)	165 (74.0%)	332 (74.4%)
흑인	11 (4.9%)	9 (4.0%)	20 (4.5%)
아시아인/동양인	43 (19.3%)	44 (19.7%)	87 (19.5%)
기타	2 (0.9%)	5 (2.2%)	7 (1.6%)
민족 [n (%)]			
환자수	223	223	446
히스패닉 계	49 (22.0%)	52 (23.3%)	101 (22.6%)
비-히스패닉 계	174 (78.0%)	171 (76.7%)	345 (77.4%)
12차 방문시 (-1주째) HbA1c (%)			
환자수	221	219	440
평균 (SD)	7.70 (0.54)	7.69 (0.52)	7.70 (0.53)
중앙값	7.60	7.60	7.60
최소:최대	7.0 : 9.0	7.0 : 9.0	7.0 : 9.0
12차 방문시 (-1주째) HbA1c (%)의 무작위화 계층			
[n (%)]			
환자수	223	223	446
<8	156 (70.0%)	157 (70.4%)	313 (70.2%)
≥8	67 (30.0%)	66 (29.6%)	133 (29.8%)
TZD 사용 여부의 무작위화 계층 [n (%)]			
환자수	223	223	446
사용	25 (11.2%)	24 (10.8%)	49 (11.0%)
비사용	198 (88.8%)	199 (89.2%)	397 (89.0%)
기준선 BMI (kg/m ²)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	31.65 (6.01)	31.99 (6.63)	31.82 (6.32)
중앙값	30.74	30.67	30.71
최소:최대	19.7 : 64.7	20.3 : 59.7	19.7 : 64.7
기준선 BMI 카테고리 (kg/m ²) [n (%)]			
환자수	223	223	446
<30	103 (46.2%)	103 (46.2%)	206 (46.2%)
≥30	120 (53.8%)	120 (53.8%)	240 (53.8%)

BMI = 체질량 지수. TZD = 티아졸리딘디온

[0209]

[0210] 당뇨병에 대한 병력을 포함하는 질환 특징은 표 4, 5, 및 6에 요약하였다. 당뇨병 지속기간의 중앙값은 위약군 (7.28년)의 경우보다 릭시세나티드 군 (8.12년)의 경우에 약간 더 높았다. 당뇨병성 신경병증, 망막병증 및 신병증을 비롯한 당뇨병성 만성 합병증은 각 치료군에서의 환자 비율에 있어서는 약간의 변동이 있기는 하였지만, 일반적으로는 유사하였다. 중요하게는, 11명의 환자 (릭시세나티드의 경우, 8명, 위약의 경우, 3명)가 연구 이전에 GLP-1 수용체 효능제를 복용하였다.

[0211]

기준선 (V12, -1주째)에서의 인슐린 글라진의 평균 1일 용량 (섹션 5.3 참조)은 릭시세나티드 군의 경우, 43.44 U이고, 위약군의 경우, 44.24 U였다. 두 치료군 모두에서 무작위화 (V13) 시점에서의 평균 용량은 거의 변함없이 그대로 유지되었다 (릭시세나티드의 경우, 44.08 U 및 위약의 경우, 44.95 U).

[0212]

메트포르민 투여 지속기간 및 평균 1일 용량은 두 치료군 사이에 매우 유사하였다; 기준선에서, 연구 집단의 평균 용량은 2,048.7 mg이었다. 스크리닝 방문시 TZD를 사용한 72명의 환자 중, 54명의 환자가 기준선에서도 TZD를 계속 사용하였으며, 두 치료군 모두에서 사용 비율은 동일하였다 (12.1%, 표 7). "TZD 사용의 무작위화 계층" (표 3) 및 "기준선에서의 실제 TZD 사용 여부" 사이에서 환자수가 불일치하는 것은 무작위화 계층 오류 때문이었다 (표 7). 릭시세나티드 군에서 3명의 환자는 무작위화시에는 TZD를 사용하지 않았지만, 'TZD = 사용'인 계층화로 무작위화되었다. 8명의 환자 (릭시세나티드에서 6명 및 위약에서 2명)가 무작위화시에는 TZD를 사용하였지만, 'TZD = 비사용'인 계층화로 무작위화되었다.

표 4

스크리닝 또는 기준선에서의 질환 특성 - 안전성 집단			
	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
당뇨병 지속기간(년)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	8.72 (5.82)	9.62 (6.03)	9.17 (5.94)
중앙값	7.28	8.12	7.93
최소:최대	1.0 : 30.0	1.0 : 31.5	1.0 : 31.5
제2형 당뇨병 발병시 연령 (세)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	47.3 (10.4)	46.8 (9.4)	47.1 (9.9)
중앙값	49.0	46.0	47.0
최소:최대	19 : 75	23 : 75	19 : 75
임신성 당뇨병에 대한 병력 [n (%)]			
환자수 (여성)	110	114	224
병력 있음 (여성)	10 (9.1%)	12 (10.5%)	22 (9.8%)
병력 없음 (여성)	100 (90.9%)	102 (89.5%)	202 (90.2%)
이전의 GLP-1 수용체 효능제 사용 여부 [n (%)]			
환자수	223	223	446
사용	3 (1.3%)	8 (3.6%)	11 (2.5%)
비사용	220 (98.7%)	215 (96.4%)	435 (97.5%)

[0213]

	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
당뇨병성 땅막병증 [n (%)]			
환자수	216	215	431
있음	22 (10.2%)	21 (9.8%)	43 (10.0%)
없음	183 (84.7%)	174 (80.9%)	357 (82.8%)
확인 불능	11 (5.1%)	20 (9.3%)	31 (7.2%)
당뇨병성 감각 또는 운동 신경병증 [n (%)]			
환자수	216	215	431
있음	43 (19.9%)	29 (13.5%)	72 (16.7%)
없음	165 (76.4%)	169 (78.6%)	334 (77.5%)
확인 불능	8 (3.7%)	17 (7.9%)	25 (5.8%)
당뇨병성 자율 신경병증 [n (%)]			
환자수	216	215	431
있음	3 (1.4%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
없음	202 (93.5%)	195 (90.7%)	397 (92.1%)
확인 불능	11 (5.1%)	17 (7.9%)	28 (6.5%)
당뇨병성 신병증 [n (%)]			
환자수	216	215	431
있음	18 (8.3%)	11 (5.1%)	29 (6.7%)
미세알부민뇨	13 (6.0%)	9 (4.2%)	22 (5.1%)
현성 단백뇨	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)
신장 기능 부전	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
투석 또는 이식	0	0	0
없음	184 (85.2%)	183 (85.1%)	367 (85.2%)
확인 불능	14 (6.5%)	21 (9.8%)	35 (8.1%)
기준선에서의 카테고리화된 알부민/크레아티닌 비 [n (%)]			
환자수	223	223	446
<30 µg/mg 크레아티닌 (정상)	169 (75.8%)	173 (77.6%)	342 (76.7%)
≥30 ~ <300 µg/mg 크레아티닌 (미세알부민뇨)	39 (17.5%)	41 (18.4%)	80 (17.9%)
≥300 µg/mg 크레아티닌 (거대알부민뇨)	15 (6.7%)	9 (4.0%)	24 (5.4%)
기준선에서의 크레아티닌 제거 (ml/min)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	117.90 (48.45)	116.89 (43.09)	117.40 (45.80)
중앙값	112.83	109.47	110.56
최소:최대	21.9 : 567.1	35.2 : 270.5	21.9 : 567.1

[0214]

	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
기준선에서의 크레아티닌 제거 카테고리 [n (%)]			
환자수	223	223	446
<30 ml/min (중증 신장 장애)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
≥30 - <50 ml/min (중등도 신장 장애)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	5 (1.1%)
≥50 - 80 ml/min (경도 신장 장애)	32 (14.3%)	44 (19.7%)	76 (17.0%)
>80 ml/min (신장 장애 없음)	189 (84.8%)	175 (78.5%)	364 (81.6%)

GLP-1 = 글루카곤 유사 펩티드-1.

크레아티닌 제거 값은 콕크로프트(Cockcroft) 및 가울트(Gault) 식을 이용하여 도출하였다.

[0215]

표 5

	질환 특징 - 기준선 및 무작위화에서의 평균 1일 인슐린 글라진 용량 (U) - 안전성 집단		
	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
기준선에서의 평균 1일 용량 ^a (12차 방문시: -1주체)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	44.24 (19.86)	43.44 (18.84)	43.84 (19.34)
중앙값	42.00	42.00	42.00
최소:최대	4.0 : 127.7	10.0 : 167.7	4.0 : 167.7
무작위화에서의 평균 1일 용량 (13차 방문시: 0주체)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	44.95 (20.62)	44.08 (19.63)	44.51 (20.11)
중앙값	42.00	42.00	42.00
최소:최대	4.0 : 130.0	10.0 : 176.0	4.0 : 176.0

^a 기준선에서의 인슐린 글라진 평균 1일 용량은 -1주체 이루어진 12차 방문 이전의 주 동안의 평균 1일 용량이다.

[0216]

표 6

	질환 특징 - 기준선에서의 메트포르민 - 안전성 집단		
	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
메트포르민 치료 지속기간 (년)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	5.23 (4.52)	5.87 (4.99)	5.55 (4.76)
중앙값	3.91	4.94	4.40
최소:최대	0.2 : 29.4	0.3 : 29.8	0.2 : 29.8
기준선에서의 메트포르민 1일 용량 (mg)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	2058.1 (430.6)	2039.2 (405.3)	2048.7 (417.8)
중앙값	2000.0	2000.0	2000.0
최소:최대	1500 : 3400	1500 : 3400	1500 : 3400
기준선에서의 카테고리화된 메트포르민 1일 용량 (mg) [n (%)]			
환자수	223	223	446
<1500	0	0	0
≥1500 - < 2500	163 (73.1%)	165 (74.0%)	328 (73.5%)
≥2500 - < 3000	43 (19.3%)	49 (22.0%)	92 (20.6%)
≥3000	17 (7.6%)	9 (4.0%)	26 (5.8%)

[0217]

표 7

결환 특성 - 스크리닝 및 기준선에서의 티아졸리딘디온 (TZD) - 안전성 집단

	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
스크리닝시의 TZD 사용 여부 [n (%)]			
환자수	223	223	446
사용	32 (14.3%)	40 (17.9%)	72 (16.1%)
비사용	191 (85.7%)	183 (82.1%)	374 (83.9%)
기준선에서의 TZD 사용 여부 [n (%)]			
환자수	223	223	446
사용	27 (12.1%)	27 (12.1%)	54 (12.1%)
비사용	196 (87.9%)	196 (87.9%)	392 (87.9%)
기준선에서의 TZD의 1일 용량 (mg)			
로시글리타존			
환자수	10	10	20
평균 (SD)	5.6 (2.1)	5.6 (2.1)	5.6 (2.0)
중앙값	4.0	4.0	4.0
최소:최대	4 : 8	4 : 8	4 : 8
피오글리타존			
환자수	17	17	34
평균 (SD)	30.9 (11.2)	28.2 (11.7)	29.6 (11.4)
중앙값	30.0	30.0	30.0
최소:최대	15 : 45	15 : 45	15 : 45
기준선에서의 카테고리화된 TZD의 1일 용량 (mg) [n (%)] ^a			
로시글리타존			
환자수	10	10	20
저용량	0	0	0
중간 용량	6 (60.0%)	6 (60.0%)	12 (60.0%)
고용량	4 (40.0%)	4 (40.0%)	8 (40.0%)
피오글리타존			
환자수	17	17	34
저용량	4 (23.5%)	6 (35.3%)	10 (29.4%)
중간 용량	8 (47.1%)	7 (41.2%)	15 (44.1%)
고용량	5 (29.4%)	4 (23.5%)	9 (26.5%)

TZD = 티아졸리딘디온

^a 저용량: 1~2 mg/일 로시글리타존 또는 15 mg/일 피오글리타존, 중간 용량: 4 mg/일 로시글리타존 또는 30 mg/일

피오글리타존, 고용량: 8 mg/일 로시글리타존 또는 45 mg/일 피오글리타존

[0218]

[0219] 안전성 집단에 대한 두 치료군 사이의 기준선 효능 변수는 일반적으로 유사하였다 (표 8). 두 군의 연구 집단은 HbA_{1c}, FPG, PPG 및 7시점 SMPG를 비롯한 기준선 혈당 파라미터와 관련하여 잘 매칭되었으며, 오직 평균 값에 있어서만 작은 차이가 있었다.

표 8

기준선 효능 변수 - 안전성 집단			
	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
HbA1c (%)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	7.60 (0.54)	7.56 (0.55)	7.58 (0.54)
중앙값	7.40	7.50	7.50
최소:최대	6.7 : 9.1	6.0 : 9.1	6.0 : 9.1
체중 (kg)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	86.75 (20.41)	87.31 (21.76)	87.03 (21.07)
중앙값	85.20	84.00	84.65
최소:최대	45.6 : 187.3	47.5 : 169.4	45.6 : 187.3
FPG (mmol/L)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	6.70 (1.97)	6.55 (1.72)	6.62 (1.85)
중앙값	6.33	6.33	6.33
최소:최대	3.4 : 16.8	3.2 : 12.7	3.2 : 16.8
식후 2시간째 혈장 글루코스 (mmol/L)			
환자수	221	219	440
평균 (SD)	12.79 (3.69)	12.90 (3.94)	12.85 (3.81)
중앙값	13.04	12.65	12.82
최소:최대	3.3 : 30.5	3.6 : 29.0	3.3 : 30.5

[0220]

	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)	전체 (N=446)
글루코스 변동 (mmol/L)			
환자수	221	219	440
평균 (SD)	6.33 (3.54)	6.24 (4.35)	6.29 (3.96)
중앙값	6.77	6.08	6.34
최소:최대	-5.2 : 20.5	-8.8 : 21.7	-8.8 : 21.7
평균 1일 인슐린 글라진 용량 (U)			
환자수	223	223	446
평균 (SD)	44.24 (19.86)	43.44 (18.84)	43.84 (19.34)
중앙값	42.00	42.00	42.00
최소:최대	4.0 : 127.7	10.0 : 167.7	4.0 : 167.7
DTSQ 접수 합계 ^a			
환자수	222	221	443
평균 (SD)	31.5 (5.1)	31.7 (4.5)	31.6 (4.8)
중앙값	33.0	33.0	33.0
최소:최대	8 : 36	15 : 36	8 : 36
7시점 SMPG 평균 (mmol/L)			
환자수	221	221	442
평균 (SD)	8.26 (1.52)	8.20 (1.47)	8.23 (1.49)
중앙값	8.27	8.13	8.18
최소:최대	4.4 : 13.3	5.3 : 12.9	4.4 : 13.3

PPG = 공복 혈장 글루코스. SMPG = 자가 모니터링 혈장 글루코스. DTSQ = 당뇨병 치료 만족도 설문 (보고서).

글루코스 변동 = 식후 2시간째 혈장 글루코스 - 연구 약물 투여 이전의 식사 검사 30분 전 혈장 글루코스.

^a DTSQ로부터의 항목 1,4,5,6,7 및 8의 합계.

주: 2차 효능 변수에 대한 기준선은 인슐린 글라진 용량을 제외한, 이중 맹검 IP (릭시세나티드 또는 위약)의 제1 주사 이전에 이용 가능한 마지막 값이었다 (기준선에서의 평균 1일 용량은 -1주체에 수행되는 12차 방문 이전의 주 동안의 평균 1일 용량이다).

[0221]

6.1.4 투여량 및 지속기간

평균 IP (릭시세나티드 또는 위약) 치료 노출 기간은 릭시세나티드 군의 경우, 155.8일 (22.3주)이고, 위약군의 163.4일 (23.3주)이었다 (표 9). 446명의 환자 중, 릭시세나티드 군에서 143명의 (64.1%) 환자 및 위약군에서

151명의 (67.7%) 환자는 169일 (24주) 이상 동안 치료를 받았다.

[0224] 럭시세나티드 군의 경우, 24주 이중 맹검 치료 기간 종료시 표적 총 1일 용량이 20 μg 일 때, 환자는 196명 (87.9%)이었다 (표 10). 위약군의 경우, 24주 이중 맹검 치료 기간 종료시 표적 총 1일 용량이 20 μg 일 때, 환자는 215명 (96.4%)이었다 (표 10).

표 9

노출 - 안전성 집단		위약 (N=223)	럭시세나티드 (N=223)
치료 노출 지속기간의 누적값 (환자 년수)		99.8	95.1
연구 치료 지속기간 (일수)			
환자수	223	223	
평균 (SD)	163.4 (28.9)	155.8 (41.2)	
중앙값	169.0	169.0	
최소:최대	9 : 211	6 : 197	
카테고리에 의한 연구 치료 지속기간 [n (%)]			
누락	0	0	
1-14일	1 (0.4%)	4 (1.8%)	
15-28일	4 (1.8%)	6 (2.7%)	
29-56일	3 (1.3%)	8 (3.6%)	
57-84일	2 (0.9%)	4 (1.8%)	
85-168일	62 (27.8%)	58 (26.0%)	
>168일	151 (67.7%)	143 (64.1%)	
카테고리에 의한 연구 치료 지속기간의 누적값 [n (%)]			
누락	0	0	
≥ 1 일	223 (100%)	223 (100%)	
≥ 15 일	222 (99.6%)	219 (98.2%)	
≥ 29 일	218 (97.8%)	213 (95.5%)	
≥ 57 일	215 (96.4%)	205 (91.9%)	
≥ 85 일	213 (95.5%)	201 (90.1%)	
≥ 169 일	151 (67.7%)	143 (64.1%)	

노출 지속기간 = (마지막 이중 맹검 임상시험용 제품 주사일 - 제1 이중 맹검 임상시험용 제품 주사일) + 1

[0225]

표 10

이중 맹검 치료 종료시 최종 1일 총량에 의한 환자수(%) - 안전성 집단		
최종 용량	위약 (N=223)	럭시세나티드 (N=223)
10 μg	2 (0.9%)	17 (7.6%)
15 μg	6 (2.7%)	10 (4.5%)
20 μg	215 (96.4%)	196 (87.9%)

용량 = 활성 약물 또는 부외가 배정되는 위약의 용량.

주: 분도로 안전성 환자수를 사용하여 백분율을 계산하였다.

[0226]

[0227] 6.2 효능

[0228] 6.2.1 1차 효능 종점

[0229] 주요 분석

[0230] 표 11에는 ANCOVA 분석을 사용하여 얻은 1차 효능 파라미터, 기준선으로부터 24주째 (LOCF)까지의 HbA_{1c} 변화량 결과가 요약되어 있다.

[0231] 12주간의 런-인 단계 동안 인슐린 글라진 치료로 각 군에서 평균 HbA_{1c} 값은 8.6%로부터 (표 34), 럭시세나티드 군의 경우, 7.56%로, 및 위약군의 경우, 7.60%로 현저하게 감소하였다. 24주간의 무작위 치료 단계 동안 두 치

치료군 모두에서 평균 HbA_{1c} 값은 릭시세나티드 군의 경우, 6.96%로, 및 위약군의 경우, 7.30%로 추가로 감소되었다. 무작위화 기준선에서부터 24주째까지의 HbA_{1c}의 최소 제곱 (LS) 평균 변화량을 릭시세나티드 군의 경우, -0.71%이고, 위약군의 경우, -0.40%였다. 앞서 언급된 1차 분석을 통해, 릭시세나티드로 치료한 결과, 위약으로 치료한 것과 비교하여 기준선으로부터 24주째까지의 HbA_{1c}는 통계학상 유의적으로 감소한 것으로 밝혀졌다 (LS 평균 차이 대 위약군 = -0.32%; p 값 <0.0001). 프로토콜에 따라, 두 치료군 모두에서 연구 전 기간에 걸쳐 공복 혈장 글루코스를 표적값으로 유지시키기 위해 인슐린 용량을 조정하는 것이 허용되었다는 점이 주목할 만한 하다.

표 11

HbA1c (%)	기준선으로부터 24주째까지의 HbA1c (%)의 평균 변화량 - mLTT 집단	
	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	221	215
평균 (SD)	7.60 (0.54)	7.56 (0.54)
중앙값	7.40	7.50
최소:최대	6.7 : 9.1	6.0 : 9.1
24주째 (LOCF)		
환자수	221	215
평균 (SD)	7.30 (0.85)	6.96 (0.81)
중앙값	7.10	6.80
최소:최대	5.4 : 11.2	5.4 : 10.4
기준선으로부터 24주째까지 (LOCF)의 변화량		
환자수	221	215
평균 (SD)	-0.30 (0.80)	-0.60 (0.77)
중앙값	-0.40	-0.70
최소:최대	-3.2 : 2.8	-2.9 : 2.4
LS 평균 (SE) ^a	-0.40 (0.092)	-0.71 (0.091)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-0.32 (0.074)
95% CI	-	(-0.463 내지 -0.171)
p값		<.0001

LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. TZD = 티아졸리딘디온.

^a 고정 요인으로서 치료군 (리시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주째)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선 HbA1c 값을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구체 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 14일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 둘 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0232]

[0233] 도 3 및 4에는 기준선에서의 HbA_{1c}로부터 24주간의 이중 맹검 치료 기간 동안의 방문시에서 평균 (±SE) HbA_{1c} 값까지의 평균 (±SE) 변화량이 도시되어 있다.

[0234]

도 3에 제시되어 있는 바와 같이, 두 치료군 모두 8주째부터 16주째까지 혈당 평탄부에 도달하였고, 종료 시점에 가까운 치료 기간의 말기 단계 동안 HbA_{1c}가 약간 증가한 것으로 관찰되었다.

[0235]

표 12에는 24주째에 각각 HbA_{1c}가 ≤6.5% 또는 <7%인 치료 반응자를 보이는 환자의 비율이 요약되어 있다. CMH 방법을 사용하여 HbA_{1c} 반응자를 분석한 결과, 두 HbA_{1c} 카테고리 모두에서 릭시세나티드 및 위약군 사이에의 유의적인 치료 차이가 있는 것으로 나타났다 (각각 p 값 < 0.0001 및 p 값 = 0.0001). 24주째, 32.1%의 릭시세나티드로 치료된 환자 및 16.3%의 위약으로 치료된 환자는 HbA_{1c} 값 ≤6.5%를 달성하였고; 릭시세나티드 군 중 56.3%의 환자 및 위약군 중 38.5%의 환자는 HbA_{1c} 값 <7%를 달성하였다.

표 12

24주째 HbA1c 값이 각각 ≤6.5% 또는 <7%인 환자수(%) - mITT 집단

HbA1c (%)	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
환자수	221	215
≤6.5%	36 (16.3%)	69 (32.1%)
>6.5%	185 (83.7%)	146 (67.9%)
p 값 대 위약 ^a	-	<0.0001
환자수	221	215
<7.0%	85 (38.5%)	121 (56.3%)
≥7.0%	136 (61.5%)	94 (43.7%)
p 값 대 위약 ^a	-	0.0001

TZD = 티아졸리딘디온.

^a 12차 방문시 (-1주째) HbA1c (<8.0, ≥8.0%)의 무작위화 계층, 및 TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층에 의해 계층화된 코크란-만렐-웬겔 (CMH) 방법.

주: 분석은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 14일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0236]

6.2.2 2차 효능 종점

[0238]

표 13-16, 및 표 18, 19 및 21에는 각각 식후 2시간째 혈장 글루코스, 글루코스 변동, 평균 7시점 SMPG, 체중, 인슐린 글라진 용량, FPG 및 DTSQ 점수의 ANCOVA 분석 결과가 요약되어 있다. 도 5, 7-9에는 24주간의 이중 맹검 치료 기간 동안 시간 경과에 따른 기준선 평균 7시점 SMPG, 체중, 인슐린 글라진 용량 및 FPG로부터의 평균 (\pm SE) 변화량이 도시되어 있다.

[0239]

표준 시험식 섭취 후 식후 2시간째 혈장 글루코스의 결과, 위약군과 비교하여 렉시세나티드 군에서 기준선으로부터 24주째까지의 통계학상 유의적인 개선이 있는 것으로 나타났다 (LS 평균 차이 대 위약 = -3.16 mmol/L ; p 값 <0.0001 , 표 13). 또한, 위약으로 치료하였을 때와 비교하여, 렉시세나티드로 치료하였을 때에는 기준선으로부터 24주째까지의 식후 혈장 글루코스 변동은 실질적으로 감소하였다 (LS 평균 차이 = -3.09 mmol/L , 95% CI = -3.842 내지 -2.331) (표 14).

표 13

기준선으로부터 24주체까지의 식후 2시간체 혈장 글루코스 (mmol/L) 평균 변화량 - mITT 집단		
식후 2시간체 혈장 글루코스 (mmol/L)	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	204	194
평균 (SD)	12.85 (3.75)	13.02 (3.83)
중앙값	13.10	12.71
최소:최대	3.3 : 30.5	3.6 : 26.2
24주체 (LOCF)		
환자수	204	194
평균 (SD)	13.04 (3.94)	9.87 (4.24)
중앙값	13.10	9.52
최소:최대	4.9 : 24.5	2.6 : 25.3
기준선으로부터 24주체 (LOCF)까지의 변화량		
환자수	204	194
평균 (SD)	0.18 (4.48)	-3.15 (5.05)
중앙값	0.11	-2.72
최소:최대	-13.0 : 18.0	-16.8 : 10.5
LS 평균 (SE) ^a	0.08 (0.481)	-3.09 (0.482)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-3.16 (0.401)
95% CI	-	(-3.951 내지 -2.375)
p 값		<.0001

LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. TZD = 티아졸리딘디온.

^a 고정 요인으로서 치료군 (리시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주체)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 식후 2시간체 혈장 글루코스 값을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구체 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주체 (LOCP) 측정값 둘 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0240]

표 14

기준선으로부터 24주째까지의 글루코스 변동 (mmol/L)의 평균 변화량 - mITT 집단		위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
글루코스 변동 (mmol/L)			
기준선			
환자수	204	194	
평균 (SD)	6.37 (3.61)	6.40 (4.21)	
중앙값	6.74	6.28	
최소:최대	-5.2 : 20.5	-5.7 : 21.7	
24주째 (LOCF)			
환자수	204	194	
평균 (SD)	6.22 (3.66)	3.15 (4.10)	
중앙값	6.28	2.70	
최소:최대	-2.7 : 20.2	-4.0 : 19.7	
기준선으로부터 24주째 (LOCF)까지의 변화량			
환자수	204	194	
평균 (SD)	-0.15 (4.33)	-3.26 (5.07)	
중앙값	-0.25	-3.12	
최소:최대	-11.4 : 20.2	-16.7 : 12.7	
LS 평균 (SE) ^a	-0.33 (0.461)	-3.42 (0.462)	
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-3.09 (0.384)	
95% CI	-	(-3.842 내지 -2.331)	

LOCF = 마지막 관찰값 선형 대체. TZD = 티아졸리딘디온. 글루코스 변동 = 식후 2시간제 혈장 글루코스 - 연구 약물 투여 이전의 식사 검사 30분 전 혈장 글루코스.

^a 고정 요인으로서 치료군 (렉시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주째)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 글루코스 변동 값을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구체 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.
기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0241]

[0242] 평균 7시점 SMPG의 경우, 위약군과 비교하여 렉시세나티드 군에서 기준선으로부터 24주째까지의 통계학상 유의적인 글루코스 감소가 관찰되었다 (LS 평균 차이 대 위약 = -0.39 mmol/L; p 값 = 0.0071) (표 15). 두 치료군 모두에서 7시점 SMPG에 의해 측정된 전체 혈당증은 24주간의 치료 기간 동안의 HbA_{1c} 추이와 일치하였다 (도 4).

표 15

기준선으로부터 24주째까지의 평균 7시점 차가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG) (mmol/L)의 평균 변화량 - mLTT 절단

평균 7시점 차가 모니터링 혈장 글루코스 (SMPG) (mmol/L)	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	214	210
평균 (SD)	8.29 (1.52)	8.20 (1.45)
중앙값	8.31	8.14
최소:최대	4.4 : 13.3	5.3 : 12.9
24주째 (LOCF)		
환자수	214	210
평균 (SD)	8.21 (1.72)	7.75 (1.51)
중앙값	7.95	7.53
최소:최대	4.6 : 14.9	4.7 : 14.0
기준선으로부터 24주째 (LOCF)까지의 변화량		
환자수	214	210
평균 (SD)	-0.08 (1.72)	-0.46 (1.66)
중앙값	-0.04	-0.50
최소:최대	-4.8 : 4.3	-5.0 : 3.6
LS 평균 (SE) ^a	-0.08 (0.179)	-0.47 (0.178)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-0.39 (0.146)
95% CI	-	(-0.680 내지 -0.107)
p 값		0.0071

LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. TZD = 티아졸리딘디온.

^a고정 요인으로서 치료군 (렉시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주째)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 평균 7시점 SMPG 값을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 둘 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0243]

[0244] 각 시점에 기준선에서 및 종점에서의 7시점 SMPG를 도시한 도 6에 제시되어 있는 바와 같이, 위약군과 비교하여 렉시세나티드 군에서 기준선으로부터 24주째까지 아침 식사 후 혼저한 감소 및 점심 식사 후 중간 정도 감소가 관찰된 반면; 식후 글루코스 감소는 저녁 식사 이후 및 취침 후 시간이 경과함에 따라 점차 감소하는 것으로 나타났다.

[0245]

기준선으로부터 24주째까지의 LS 평균 체중 변화량은 렉시세나티드로 치료된 환자의 경우, 0.28 kg, 및 위약군의 경우, 1.16 kg이었다. 체중 증가는 위약군에서보다 렉시세나티드 군에서 통계학상 유의적으로 더 작은 것으로 관찰되었다 (LS 평균 차이 대 위약 = -0.89 kg, p 값 = 0.0012) (표 16). 기준선으로부터 24주째까지의 5% 이상의 체중 감소는 위약으로 치료된 환자 (3.2%)에서보다 렉시세나티드로 치료된 환자 (5.1%)에서 약간 더 커다 (표 17).

표 16

기준선으로부터 24주째까지의 체중 (kg) 평균 변화량- mITT 집단

체중 (kg)	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	220	217
평균 (SD)	86.74 (20.54)	87.47 (21.98)
중앙값	85.10	84.40
최소:최대	45.6 : 187.3	47.5 : 169.4
24주째 (LOCF)		
환자수	220	217
평균 (SD)	87.54 (20.74)	87.45 (22.25)
중앙값	86.75	84.00
최소:최대	45.7 : 183.2	49.0 : 173.0
기준선으로부터 24주째 (LOCF)까지의 변화량		
환자수	220	217
평균 (SD)	0.80 (2.85)	-0.02 (2.76)
중앙값	0.60	0.00
최소:최대	-9.5 : 12.8	-8.0 : 7.9
LS 평균 (SE) ^a	1.16 (0.330)	0.28 (0.331)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-0.89 (0.272)
95% CI	-	(-1.423 내지 -0.353)
p 값		0.0012

LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. TZD = 티아졸리딘디온.

^a 고정 요인으로서 치료군 (렉시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주째)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 체중을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구체 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 3일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0246]

표 17

기준선으로부터 24주째까지의 체중 감소가 ≥5%인 환자수(%) - mITT 집단

체중 감소	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
환자수	220	217
≥5%	7 (3.2%)	11 (5.1%)
<5% ^a	213 (96.8%)	206 (94.9%)

^a 체중이 증가된 환자를 비롯하여, 체중 감소가 5% 미만인 환자를 상기 카테고리에 포함시켰다.

주: 분석은 구체 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 3일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0247]

[0248]

24주간의 치료 진행 기간 동안에 걸쳐 두 군 모두에서 1일 인슐린 용량은 점진적으로 증가하였는데, 이는 FPG를 100 내지 80 mg/d (5.6 내지 4.4 mmol/L)로 유지시키기 위해 프로토콜에 의해 허용되었다. 그러나, 렉시세나티드 군의 환자는 HbA_{1c}에 있어서는 더 큰 감소를 달성하면서, 1일 인슐린 글라진 용량에 있어 현저히 더 적은 증가를 보였다 (도 8). 종점에서 (24주째) 렉시세나티드 군에 대한 인슐린 용량의 평균 변화량은 위약군과 비교하여 통계학상 유의적인 차이에 도달하였다 (LS 평균 차이 대 위약 = -2.24 U; p 값 = 0.0300) (표 18).

표 18

기준선으로부터 24주째까지의 기저 인슐린 용량 (U) 평균 변화량 - mITT 집단		
평균 1일 인슐린 글라진 용량 (U)	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	223	222
평균 (SD)	44.24 (19.86)	43.41 (18.87)
중앙값	42.00	42.00
최소:최대	4.0 : 127.7	10.0 : 167.7
24주째 (LOCF)		
환자수	223	222
평균 (SD)	50.35 (26.39)	46.74 (23.83)
중앙값	46.00	44.00
최소:최대	4.0 : 182.0	8.0 : 192.0
기준선으로부터 24주째 (LOCF)까지의 변화량		
환자수	223	222
평균 (SD)	6.11 (12.36)	3.33 (10.22)
중앙값	4.00	2.00
최소:최대	-22.0 : 76.6	-28.9 : 44.0
LS 평균 (SE) ^a	5.34 (1.256)	3.10 (1.260)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-2.24 (1.029)
95% CI	-	(-4.264 내지 -0.218)
p 값		0.0300

LOCF = 마지막 관찰값 선형 대체. TZD = 티아졸리디온.

^a 고정 요인으로서 치료군 (릭시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주째)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 부작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 평균 1일 인슐린 글라진을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주째 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0249]

[0250]

두 치료군의 환자에서 기준선으로부터 24주째까지의 FPG는 약간 증가한 것으로 나타났고 (LS 평균 릭시세나티드의 경우, 0.34 mmol/L 대 위약군의 경우, 0.46 mmol/L), 릭시세나티드와 위약군 사이에는 어떤 통계학상 유의적인 차이도 관찰되지 않았다 (LS 평균 차이 대 위약 = -0.12 mmol/L; p 값 = 0.5142) (표 19).

표 19

기준선으로부터 24주체까지의 공복 혈장 글루코스 (mmol/L) 평균 변화량 - mITT 집단		
공복 혈장 글루코스 (mmol/L)	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	220	214
평균 (SD)	6.69 (1.98)	6.56 (1.74)
중앙값	6.30	6.33
최소:최대	3.4 : 16.8	3.2 : 12.7
24주체 (LOCF)		
환자수	220	214
평균 (SD)	6.86 (1.88)	6.70 (1.79)
중앙값	6.44	6.38
최소:최대	3.3 : 13.4	3.4 : 16.9
기준선으로부터 24주체 (LOCF)까지의 변화량		
환자수	220	214
평균 (SD)	0.17 (2.41)	0.14 (2.30)
중앙값	0.24	0.11
최소:최대	-12.2 : 6.5	-7.8 : 7.1
LS 평균 (SE) ^a	0.46 (0.214)	0.34 (0.213)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	-0.12 (0.177)
95% CI	-	(-0.463 내지 0.232)
p 값		0.5142

LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. TZD = 티아졸리딘디온.

^a 고정 요인으로서 치료군 (리시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주체)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 공복 혈장 글루코스 값을 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구체 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 1일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

기준선 및 24주체 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0251]

[0252] 다양성을 조정하기 위한 검정 전략법에 따라, 선행 검사 (FPG)를 통해서는 통계학상 유의적인 군 차이를 나타내지 못했기 때문에, 24주체 구제 요법을 필요로 하는 환자의 백분율에 대한 추론 검정은 탐색적인 것이었다. 총 2명의 환자 (위약군 및 리시세나티드 군에서 각각 1명 [0.4%])가 구제 요법을 받았다 (표 20).

표 20

24주간의 치료 기간 동안 구제 요법을 필요로 한 환자수(%) - mITT 집단		
구제 요법을 필요로 한 경우	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
환자수	223	223
필요로 한 경우	1 (0.4%)	1 (0.4%)
필요로 하지 않은 경우	222 (99.6%)	222 (99.6%)
p 값 대 위약 ^a	-	1.0000

TZD = 티아졸리딘디온.

^a 12차 방문시 (-1주체) HbA1c (<8.0, ≥8.0%) 및 TZD 사용 여부 (사용, 비사용)의 무작위화 계층에 의해 계층화된 코크란-만렐-웬젤 (CMH) 방법.

[0253]

표 21

기준선으로부터 24주체까지의 당뇨병 치료 만족도 설문 (DTSQ) 점수의 평균 변화량 - mITT 집단		
당뇨병 치료 만족도 설문 (DTSQ) 점수	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)
기준선		
환자수	209	201
평균 (SD)	31.58 (5.07)	31.70 (4.47)
중앙값	33.00	33.00
최소:최대	8.0 : 36.0	15.0 : 36.0
24주체 (LOCF)		
환자수	209	201
평균 (SD)	32.02 (5.15)	32.42 (4.84)
중앙값	34.00	34.00
최소:최대	9.0 : 36.0	5.0 : 36.0
기준선으로부터 24주체 (LOCF)까지의 변화량		
환자수	209	201
평균 (SD)	0.45 (5.41)	0.71 (4.56)
중앙값	0.00	0.00
최소:최대	-25.0 : 19.0	-26.0 : 16.0
LS 평균 (SE) ^a	0.65 (0.545)	0.88 (0.543)
LS 평균 차이 (SE) 대 위약 ^a	-	0.23 (0.451)
95% CI	-	(-0.660 내지 1.114)

LOCF = 마지막 관찰값 선행 대체. DTSQ = 당뇨병 치료 만족도 설문 (보고서).

^a 고정 요인으로서 치료군 (릭시세나티드 및 위약), 12차 방문시 (-1주체)의 HbA1c (<8%, ≥8%)의 무작위화 계층, TZD 사용 여부 (사용 또는 비사용)의 무작위화 계층 및 국가, 및 공변량으로서 기준선에서의 치료 만족도 점수를 이용한 공변량 분석 (ANCOVA) 모델.

주: 분석은 구제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 3일 이후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

DTSQ 점수: DTSQ로부터의 항목 1,4,5,6,7 및 8의 합계.

기준선 및 24주체 (LOCF) 측정값 들 모두를 가지는 환자를 포함시켰다.

[0254]

6.3 안전성

[0255]

치료 진행 기간 동안 관찰된 유해 사례에 관한 개요는 표 22에 제공되어 있다. 치료 발현성 유해 사례 (TEAE)를 보이는 환자의 비율은 릭시세나티드 군의 경우, 79.8%이고, 위약군의 경우, 68.2%였다. 릭시세나티드 군에서 TEAE를 보이는 환자수가 불균형한 것은 주로 GI 관련 AE 때문이다 (릭시세나티드의 경우, 39.9% 대 위약군의 경우, 16.1%). 2명의 환자 (둘 모두 위약군)가 사망에 이르게 하는 TEAE를 보였다. 중증의 TEAE를 경험한 환자의 백분율은 위약군 (4.5%)에서보다 릭시세나티드 군 (7.6%)에서 더 높았고, 어떤 구체적인 기관계 부류 (SOC)에서도 눈에 띄는 증가는 일어나지 않았다. 치료 중단에 이르게 하는 TEAE를 보이는 환자의 백분율은 위약군의 경우, 3.6%인 것과 비교하여, 릭시세나티드 군에서는 8.5%였다. 치료 중단에 이르게 하는 가장 일반적인 TEAE는 릭시세나티드 군에서는 오심 및 구토였고 (9명의 환자 [4.0%]), 위약군에서는 오심 또는 구토로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 표 23, 24, 및 25에는 1차 SOC, 상위 수준 그룹 용어(High Level Group Term: HLGT), 상위 수준 용어(High Level Term: HLT) 및 바람직한 용어 (PT)별로 사망에 이르게 하는 TEAE, 중증의 TEAE, 및 치료 중단에 이르게 하는 TEAE가 요약되어 있다.

[0256]

부록에 기재된 표 35에는 치료 진행 기간 동안 임의의 치료군 중 1% 이상의 환자에서 발생하는 TEAE의 이환율이 제시되어 있다. 두 치료군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 저혈당증이었다 (릭시세나티드의 경우, 61명 [27.4%] 및 위약의 경우, 43명 [19.3%]). 저혈당증 이외에, 릭시세나티드 군에서 가장 일반적인 TEAE는 오심이었고 (릭시세나티드의 경우, 61명 환자 [27.4%] 대 위약의 경우, 11명 환자 [4.9%]), 그 다음으로 두통 (릭시세나티드의 경우, 22명 환자 [9.9%] 대 위약의 경우, 8명 [3.6%]) 및 구토 (릭시세나티드의 경우, 21명 환자 [9.4%] 대 위약의 경우, 3명 [1.3%])였다.

표 22

유해 사례 프로파일에 관한 개관: 치료 진행 기간 동안의 치료 발현성 유해 사례 - 안전성 집단

	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
임의의 TEAE를 보이는 환자	152 (68.2%)	178 (79.8%)
임의의 중증의 TEAE를 보이는 환자	10 (4.5%)	17 (7.6%)
사망에 이르게 하는 임의의 TEAE를 보이는 환자	2 (0.9%)	0
영구적인 치료 중단에 이르게 하는 임의의 TEAE를 보이는 환자	8 (3.6%)	19 (8.5%)

TEAE: 치료 발현성 유해 사례

n (%) = 1개 이상의 유해 사례를 보이는 환자수 및 백분율

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0258]

표 23

치료 진행 기간 동안 1차 SOC, HLT, HLT, 및 PT별로 사망에 이르게 하는 TEAE(들)를
경험한 환자수(%) - 안전성 집단

1차 기관제 부류	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		
HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어		
임의의 부류		
양성, 악성 및 상세불명 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	1 (0.4%)	0
HLGT: 혈장 세포 신생물	1 (0.4%)	0
HLT: 다발성 골수종	1 (0.4%)	0
다발성 골수종	1 (0.4%)	0
심장 장애	1 (0.4%)	0
HLGT: 관상 동맥 장애	1 (0.4%)	0
HLT: 혀혈성 관상 동맥 장애	1 (0.4%)	0
심근경색	1 (0.4%)	0

TEAE: 치료 발현성 유해 사례, SOC: 기관제 부류, HLT: 상위 수준 그룹 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직한 용어.

MedDRA 버전: 14.0.

n (%) = 사망에 이르게 하는 1개 이상의 TEAE를 보이는 환자수 및 백분율

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

SOC 국제적 동의 순서 및 HLT, HLT, PT 알파벳 순서로 분류된 표.

[0259]

표 24

치료 진행 기간 동안 1차 SOC, HLGت, HLT, 및 PT별로 제시되는 중증의 TEAE(들)를 경험한 환자수(%) - 안전성 집단		
1차 기관별 부류	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
임의의 부류	10 (4.5%)	17 (7.6%)
감염 및 감염증	1 (0.4%)	3 (1.3%)
HLGT: 감염 - 병원체 상세불명	1 (0.4%)	3 (1.3%)
HLT: 복부 및 위장 감염	0	1 (0.4%)
위장염	0	1 (0.4%)
HLT: 하기도 및 폐 감염	1 (0.4%)	1 (0.4%)
폐렴	1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLT: 폐렴증, 박테리아증, 바이러스증 및 진균증 NEC	0	1 (0.4%)
요로성 폐렴증	0	1 (0.4%)
양성, 악성 및 상세불명 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLGT: 악성 및 상세불명 위장 신생물	0	1 (0.4%)
HLT: 악성 결장 신생물	0	1 (0.4%)
결장암	0	1 (0.4%)
HLGT: 혈장 세포 신생물	1 (0.4%)	0
HLT: 다발성 골수종	1 (0.4%)	0
다발성 골수증	1 (0.4%)	0
대사 및 영양 장애	0	2 (0.9%)
HLGT: 전해질 및 체액 균형 병태	0	1 (0.4%)
HLT: 총 체액 부피 감소	0	1 (0.4%)
탈수증	0	1 (0.4%)

[0260]

1차 기관체 부류	위약 (N=223)	력시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		
HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어		
HLGT: 글루코스 대사 장애 (당뇨병 포함)	0	1 (0.4%)
HLT: 저혈당성 병태 NEC	0	1 (0.4%)
저혈당성 무의식	0	1 (0.4%)
정신 장애	1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLGT: 정신분열증 및 다른 정신병 장애	0	1 (0.4%)
HLT: 정신분열증 NEC	0	1 (0.4%)
정신분열증, 편집형	0	1 (0.4%)
HLGT: 자살 및 자해 행동 NEC	1 (0.4%)	0
HLT: 자살 및 자해 행동	1 (0.4%)	0
자살 시도	1 (0.4%)	0
신경계 장애	0	2 (0.9%)
HLGT: 중추 신경계 혈관 장애	0	2 (0.9%)
HLT: 중추 신경계 출혈 및	0	1 (0.4%)
뇌혈관 사고	0	1 (0.4%)
HLT: 일과성 뇌혈관 사례	0	1 (0.4%)
일과성 허혈성 발작	0	1 (0.4%)
심장 장애	4 (1.8%)	4 (1.8%)
HLGT: 관상 동맥 장애	4 (1.8%)	3 (1.3%)
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애	4 (1.8%)	3 (1.3%)
급성 심근경색	1 (0.4%)	0
협심증	0	1 (0.4%)
불안정 협심증	2 (0.9%)	2 (0.9%)
심근경색	1 (0.4%)	0
HLGT: 심부전	0	1 (0.4%)
HLT: 심부전 NEC	0	1 (0.4%)
울혈성 심부전	0	1 (0.4%)
혈관 장애	1 (0.4%)	2 (0.9%)
HLGT: 혈압 감소 및 비특이적 혈압 장애 및	0	1 (0.4%)
쇼크		
HLT: 순환 봉괴 및 쇼크	0	1 (0.4%)
저혈량성 쇼크	0	1 (0.4%)
HLGT: 색전증 및 혈전증	1 (0.4%)	0
HLT: 말초 색전증 및 혈전증	1 (0.4%)	0
심부 정맥 혈전증	1 (0.4%)	0
HLGT: 혈관 고혈압 장애	0	1 (0.4%)
HLT: 혈관 고혈압 장애 NEC	0	1 (0.4%)
고혈압	0	1 (0.4%)

[0261]

1차 기관제 부류		위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	바람직한 용어		
호흡기, 평부 및 종격 장애		1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLGT: 기관지 장애 (신생물 제외)		0	1 (0.4%)
HLT: 기관지연축 및 폐쇄		0	1 (0.4%)
천식		0	1 (0.4%)
HLGT: 하기도 장애 (폐쇄 및 감염 제외)		1 (0.4%)	0
HLT: 폐 부종		1 (0.4%)	0
폐 부종		1 (0.4%)	0
위장 장애		2 (0.9%)	2 (0.9%)
HLGT: 복부 해르니아 및 다른 복벽 병태		0	1 (0.4%)
HLT: 복부 해르니아, 부위 상세불명		0	1 (0.4%)
복부 해르니아		0	1 (0.4%)
HLGT: 위장 출혈 NEC		1 (0.4%)	0
HLT: 비-부위 특이적 위장 출혈		1 (0.4%)	0
상부 위장 출혈		1 (0.4%)	0
HLGT: 위장 염증성 병태		1 (0.4%)	0
HLT: 결장염 (감염성 제외)		1 (0.4%)	0
허혈성 결장염		1 (0.4%)	0
HLGT: 위장 혈관 병태		0	1 (0.4%)
HLT: 치핵 및 위장 정맥류 (식도 제외)		0	1 (0.4%)
치핵		0	1 (0.4%)
간담즙 장애		1 (0.4%)	0
HLGT: 담낭 장애		1 (0.4%)	0
HLT: 담낭염 및 담석증		1 (0.4%)	0
급성 담낭염		1 (0.4%)	0
피부 및 피하 조직 장애		1 (0.4%)	0
HLGT: 혈관부종 및 두드러기		1 (0.4%)	0
HLT: 혈관부종		1 (0.4%)	0
혈관부종		1 (0.4%)	0
근골격계 및 결합 조직 장애		1 (0.4%)	0
HLGT: 관절 장애		1 (0.4%)	0
HLT: 골관절병증		1 (0.4%)	0
골관절염		1 (0.4%)	0

[0262]

1차 기관제 부류		위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	바람직한 용어		
손상, 중독 및 수술 후 합병증		0	2 (0.9%)
HLGT: 손상 NEC		0	2 (0.9%)
HLT: 뇌 손상 NEC		0	1 (0.4%)
뇌경막하혈증		0	1 (0.4%)
HLT: 부위 특이적 손상 NEC		0	1 (0.4%)
두부 손상		0	1 (0.4%)
외과 및 내과적 처치		0	2 (0.9%)
HLGT: 혈관 치료 처치		0	2 (0.9%)
HLT: 동맥 치료 처치 (대동맥 제외)		0	2 (0.9%)
관상 동맥 성형술		0	1 (0.4%)
관상 동맥 스텐트 삽입술		0	1 (0.4%)

TEAE: 치료 발현성 유해 사례, SOC: 기관제 부류, HLG: 상위 수준 그룹 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직한 용어.

MedDRA 버전: 14.0.

n (%) = 1개 이상의 중증의 TEAE를 보이는 환자수 및 백분율

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

SOC 국제적 동의 순서 및 HLG, HLT, PT 알파벳 순서로 분류된 표.

[0263]

표 25

치료 진행 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT, 및 PT별로 영구적인 치료 중단에 이르게 하는 TEAE(들)를 경험한 환자수 (%) - 안전성 집단

1차 기관제 부류	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		
HLT: 상위 수준 용어		
비합리한 용어		
임의의 부류	8 (3.6%)	19 (8.5%)
양성, 악성 및 상세불명 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLGT: 악성 및 상세불명 유방 신생물 (유두 포함)	0	1 (0.4%)
HLT: 악성 유방 및 유두 신생물	0	1 (0.4%)
전이성 유방암	0	1 (0.4%)
HLGT: 혈장 세포 신생물	1 (0.4%)	0
HLT: 다발성 골수종	1 (0.4%)	0
다발성 골수종	1 (0.4%)	0
대사 및 영양 장애	0	1 (0.4%)
HLGT: 글루코스 대사 장애 (당뇨병 포함)	0	1 (0.4%)
HLT: 저혈당성 병태 NEC	0	1 (0.4%)
저혈당성 무의식	0	1 (0.4%)

[0264]

1차 기관체 부류	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
신경계 장애	0	1 (0.4%)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	0	1 (0.4%)
HLT: 상위 수준 용어	0	1 (0.4%)
바람직한 용어	0	1 (0.4%)
HLGT: 운동 장애 (파킨슨증 포함)	0	1 (0.4%)
HLT: 진전 (선천성 제외)	0	1 (0.4%)
진전	0	1 (0.4%)
HLGT: 신경학적 장애 NEC	0	1 (0.4%)
HLT: 신경학적 정후 및 중상 NEC	0	1 (0.4%)
어지럼증	0	1 (0.4%)
심장 장애	3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLGT: 관상 동맥 장애	3 (1.3%)	0
HLT: 혀혈성 관상 동맥 장애	3 (1.3%)	0
급성 심근경색	1 (0.4%)	0
불안정 협심증	1 (0.4%)	0
심근경색	1 (0.4%)	0
HLGT: 심부전	0	1 (0.4%)
HLT: 심부전 NEC	0	1 (0.4%)
울혈성 심부전	0	1 (0.4%)
혈관 장애	0	1 (0.4%)
HLGT: 혈관 장애 NEC	0	1 (0.4%)
HLT: 말초 혈관 장애 NEC	0	1 (0.4%)
홍조	0	1 (0.4%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLGT: 기관지 장애 (신생물 제외)	0	1 (0.4%)
HLT: 기관지연축 및 폐쇄	0	1 (0.4%)
천식	0	1 (0.4%)
HLGT: 하기도 장애 (폐쇄 및 감염 제외)	1 (0.4%)	0
HLT: 폐 부종	1 (0.4%)	0
폐 부종	1 (0.4%)	0
위장 장애	0	10 (4.5%)
HLGT: 복부 헤르니아 및 다른 복부 병태	0	1 (0.4%)
HLT: 복부 헤르니아, 부위 상세불명	0	1 (0.4%)
복부 헤르니아	0	1 (0.4%)
HLGT: 위장 운동성 및 배변 병태	0	1 (0.4%)
HLT: 설사 (감염성 제외)	0	1 (0.4%)
설사	0	1 (0.4%)
HLGT: 위장 정후 및 중상	0	9 (4.0%)
HLT: 고창, 복부팽창 및 빙만	0	1 (0.4%)
복부 평만	0	1 (0.4%)

[0265]

1차 기관계 부류	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		
HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어		
HLT: 위장 및 복부 통증 (경구 및 인후 제외)	0	1 (0.4%)
상복부 통증	0	1 (0.4%)
HLT: 오심 및 구토 증상	0	9 (4.0%)
오심	0	6 (2.7%)
구토	0	5 (2.2%)
간담즙 장애	1 (0.4%)	0
HLGT: 담낭 장애	1 (0.4%)	0
HLT: 담낭염 및 담석증	1 (0.4%)	0
급성 담낭염	1 (0.4%)	0
피부 및 피하 조직 장애	0	1 (0.4%)
HLGT: 혈관부종 및 두드러기	0	1 (0.4%)
HLT: 두드러기	0	1 (0.4%)
두드러기	0	1 (0.4%)
근골격계 및 결합 조직 장애	1 (0.4%)	1 (0.4%)
HLGT: 관절 장애	0	1 (0.4%)
HLT: 관절 관련 정후 및 증상	0	1 (0.4%)
관절통	0	1 (0.4%)
HLGT: 근골격계 및 결합 조직 장애 NEC	1 (0.4%)	0
HLT: 근골격계 및 결합 조직 통증 및 불쾌감	1 (0.4%)	0
요통	1 (0.4%)	0
신장 장애 및 비뇨계 장애	1 (0.4%)	0
HLGT: 신장 장애 (신병증 제외)	1 (0.4%)	0
HLT: 신부전 및 신장 장애	1 (0.4%)	0
신부전	1 (0.4%)	0
일반 장애 및 투여 부위 병태	0	3 (1.3%)
HLGT: 투여 부위 반응	0	2 (0.9%)
HLT: 주사 부위 반응	0	2 (0.9%)
주사 부위 반응	0	1 (0.4%)
주사 부위 종창	0	1 (0.4%)
HLGT: 일반 전신성 장애 NEC	0	1 (0.4%)
HLT: 무력증 병태	0	1 (0.4%)
무력증	0	1 (0.4%)

[0266]

1차 기관계 부류	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		
HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어		
검사	1 (0.4%)	0
HLGT: 위장 검사	1 (0.4%)	0
HLT: 소화 효소	1 (0.4%)	0
리파제 증가	1 (0.4%)	0

TEAE: 치료 발현성 유해 사례, SOC: 기관계 부류, HLTG: 상위 수준 그룹 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직한 용어.

MedDRA 버전: 14.0.

n (%) = 영구적인 치료 중단에 이르게 하는 1개 이상의 TEAE를 보이는 환자수 및 배분율

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

SOC 국제적 동의 순서 및 HLTG, HLT, PT 알파벳 순서로 분류된 표.

[0267]

프로토콜 정의 (섹션 3.2.2 참조)에 따라 저혈당증을 추가로 분석하였다. 치료 진행 기간 동안, 50명 (22.4%)의 렉시세나티드로 치료된 환자는 87건의 증후성 저혈당성 사례를 보고하였고, 30명 (13.5%)의 위약으로 치료된 환자는 53건의 증후성 저혈당성 사례를 보고하였다 (표 26). 증후성 저혈당증의 이환율은 렉시세나티드의 경우, 100년의 환자 년수당 89.8건이고, 위약의 경우, 100년의 환자 년수당 52.2건이었다. BG가 < 60 mg/dl인 것으로 확인된 증후성 저혈당증에 대한 이환율은 렉시세나티드의 경우, 100년의 환자 년수당 79.5건이고, 위약의 경우, 100년의 환자 년수당 44.3건이었다.

[0269]

추가로, 저혈당성 TEAE를 보고한 24명의 환자 (렉시세나티드의 경우, 11명, 및 위약의 경우, 13명) (표 35)는

프로토콜 정의를 이행하지 않았기 때문에, 표 26에 포함시키지 않았다; 특히, 23명은 혈중 글루코스 값이 60 mg/dl (3.3 mmol/L) 초과인 저혈당증을 보고하였고, 1명의 환자는 혈중 글루코스에 대해 시험되지 않았고, 탄수화물을 이용한 어떤 치료도 없이 자발적으로 회복되었다.

표 26

치료 진행 기간 동안 증후성 저혈당증에 관한 개요 – 안전성 집단		
유형	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
총 환자 수	101.6	96.9
임의의 증후성 저혈당증		
사례를 보이는 환자 수 (n (%))	30 (13.5%)	50 (22.4%)
100년의 환자 수당 사례를 보이는 환자 수 ^a	29.5	51.6
사례 건수	53	87
100년의 환자 수당 사례 건수 ^b	52.2	89.8
혈중 글루코스 < 60 mg/dl		
사례를 보이는 환자 수 (n (%))	26 (11.7%)	45 (20.2%)
100년의 환자 수당 사례를 보이는 환자 수 ^a	25.6	46.4
사례 건수	45	77
100년의 환자 수당 사례 건수 ^b	44.3	79.5
혈중 글루코스가 보고되지 않은 경우		
사례를 보이는 환자 수 (n (%))	6 (2.7%)	8 (3.6%)
100년의 환자 수당 사례를 보이는 환자 수 ^a	5.9	8.3
사례 건수	8	10
100년의 환자 수당 사례 건수 ^b	7.9	10.3

^a (사례를 보이는 환자 수 * 100 / 환자 수 + 전체 노출 기간 + 3일)로 계산.

^b (사례 건수 * 100 / 환자 수 + 전체 노출 기간 + 3일)로 계산.

증후성 저혈당증 = 프로토콜에 따라 정의된 바와 같은 증후성 저혈당증.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0270]

[0271]

치료 진행 기간 동안, 전체 안전성 집단에서 1명의 환자 [리시세나티드 (0.4%)]가 프로토콜 정의 (섹션 3.2.2 참조)에 따른 중증의 증후성 저혈당성 사례를 보고하였다. 상기 71세의 여성 환자는 저혈당성 무의식인 중증의 TEAE를 보였다 (표 24 & 27). 제1 IP 투여 후 5일째, 상기 여성 환자는 약 13시 30분경 걷는 도중, 발한 및 입술 무감각과 함께 의식 상실을 경험하였다. 상기 환자는 지나가는 행인의 도움을 받았고, 초콜릿을 먹은 후, 14시경 본인의 혈당이 134 mg/dl임을 체크하였다. 상기와 같은 사례가 발생하기 전 상기 환자가 섭취한 마지막 식사는 같은 날 8시 50분이었다. 연구원은 상기와 같은 사례가 IP와 관련이 있을 가능성이 있다고 평가하였고, 식사 지연이 저혈당증에 대한 대안적 설명이 될 수 있다고 제안하였다. 상기 사례에 기인하여 영구적으로 IP를 중단하였다.

표 27

치료 진행 기간 동안 중증의 증후성 저혈당증에 관한 개요 - 안전성 집단

유형	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
총 환자 수	101.6	96.9
임의의 중증의 증후성 저혈당증		
사례를 보이는 환자 수 (n (%))	0	1 (0.4%)
100년의 환자 년수당 사례를 보이는 환자 수 ^a	0	1.0
사례 건수	0	1
100년의 환자 년수당 사례 건수 ^b	0	1.0
혈중 글루코스 <36 mg/dL		
사례를 보이는 환자 수 (n (%))	0	0
100년의 환자 년수당 사례를 보이는 환자 수 ^a	0	0
사례 건수	0	0
100년의 환자 년수당 사례 건수 ^b	0	0
혈중 글루코스가 보고되지 않은 경우		
사례를 보이는 환자 수 (n (%))	0	1 (0.4%)
100년의 환자 년수당 사례를 보이는 환자 수 ^a	0	1.0
사례 건수	0	1
100년의 환자 년수당 사례 건수 ^b	0	1.0

^a(사례를 보이는 환자 수*100/환자 년수 중 전체 노출 기간 + 3일)로 계산.^b(사례 건수*100/환자 년수 중 전체 노출 기간 + 3일)로 계산.

증증의 증후성 저혈당증 = 프로토콜에 따라 정의된 바와 같은 증증의 증후성 저혈당증.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0272]

[0273]

렉시세나티드 군으로부터 15명의 환자 (6.7%) 및 위약군으로부터 5명의 환자 (2.2%)가 치료 진행 기간 동안 주사 부위 반응 AE를 경험하였다 (표 28). 주사 부위 반응 AE는 연구원이 보고한 AE PT 및 ARAC 진단으로부터 코드화된 PT 둘 모두에서 "주사 부위"라는 용어에 대하여 검색함으로써 확인하였다. 어떤 반응도 강도가 중증이거나 심하지는 않았다. 그럼에도 불구하고, 렉시세나티드 군에서 2명의 환자가 주사 부위와 관련된 TEAE를 보였고, 이는 IP 중단에 이르게 하였다.

표 28

치료 진행 기간 동안 주사 부위 반응을 경험한 환자수(%) - 안전성 집단

사례 출처 바람직한 용어	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
임의의 주사 부위 반응	5 (2.2%)	15 (6.7%)
연구원이 보고한 PT		
주사 부위 혈종	4 (1.8%)	14 (6.3%)
주사 부위 통증	2 (0.9%)	5 (2.2%)
주사 부위 홍반	2 (0.9%)	2 (0.9%)
주사 부위 염증	0	1 (0.4%)
주사 부위 결절	0	1 (0.4%)
주사 부위 반응	0	3 (1.3%)
주사 부위 종창	0	3 (1.3%)
ARAC 진단에 의한 PT		
주사 부위 반응	1 (0.4%)	4 (1.8%)
	1 (0.4%)	4 (1.8%)

ARAC = 알레르기 반응 평가 위원회. PT = 바람직한 용어.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0274]

[0275]

치료 진행 기간 동안, 19명의 환자로부터 알레르기 사례인 것으로 의심되는 25건의 사례가 연구원에 의해 보고되었고, 판정을 위해 ARAC에 송부하였다. 이중 4명의 환자 (3명의 [1.3%] 렉시세나티드로 치료된 환자 및 1명의 [0.4%] 위약으로 치료된 환자)로부터의 4건의 사례가 ARAC에 의해 알레르기 반응인 것으로 판정되었고, 상기 사례 중 3건 (렉시세나티드 군으로부터 2건, 및 위약군으로부터 1건)은 가능하게는 IP와 관련이 있는 것으로 판정되었다 (표 29):

[0276]

· 환자 840212004 (릭시세나티드): 현재 이상지질혈증, 갑상선기능저하증 및 약물에 대한 알레르기인 의학적 병력이 진행되고 있는 51세 여성 환자는 2010년 5월 30일 (IP 진행 중 4일째) 중등도의 강도의 두드러기 TEAE를 보고하였다. 환자는 주사 부위 (복부)의 소양증 및 종창을 보이는 국소 반응을 호소하였으며, 이는 2010년 6월 4일 현장 방문시 연구원이 관찰한 결과, 악화된 것으로 나타났다. 2010년 6월 4일 사무실에서 IP 주사 후, 환자에서는 국소 종창, 및 국소 및 전신 소양증과 함께 전신에 발진이 일어났다. 상기 반응 동안 측정된 상기 환자의 BP는 110/68 mmHg 및 HR 68 bpm이었는데, 이는 상기 환자의 활력 징후 기록 범위 내에 포함되는 값이었다. 상기 환자는 상기 부위에 i.m.으로 베타메타존 및 경구로 디펜히드라민 치료를 받은 후, 즉시 완전하게 회복되었다. 2010년 6월 4일 IP를 중단하였다. 연구원마다 인과 관계 평가를 결부시켰다. ARAC에 의해 알레르기 반응은 두드러기이고, 가능하게는 IP와 관련이 있는 것으로 판정되었다.

[0277]

· 환자 616206009 (릭시세나티드): 고혈압, 이상지질혈증인 의학적 병력이 있으며, 알레르기 병력은 없는 49세 여성 환자는 2011년 1월 27일 (IP 진행 중 22일째) 알레르기 반응 TEAE를 보고하였다. IP 투여 후, 환자의 팔과 다리에서 발진이 일어났고, 상기 환자는 전신 소양증 및 홍조를 호소하였다. 6일 동안 일시적으로 IP를 중단하고, 환자는 치유적 처치 없이 회복되었다. IP를 최저 용량으로 다시 도입시키고, 20 ug인 표적 용량으로 적정하였다. 환자는 추가의 알레르기 반응에 대한 보고 없이, 연구를 마쳤다. 연구원마다 인과 관계 평가를 결부시켰다. ARAC에 의해 알레르기 반응은 두드러기이고, 가능하게는 IP와 관련이 있는 것으로 판정되었다.

[0278]

· 환자 170201023 (위약): 양측성 원추 각막, 통풍, 백반인 의학적 병력이 있으며, 알레르기 병력은 없는 69세 남성 환자는 2010년 11월 8일 (IP 진행 중 4일째) 피부 발진 TEAE를 보고하였다. 상기 환자의 오른쪽 팔과, 왼쪽 복부 부분, 및 왼쪽 팔꿈치 상에 홍반성 피부 발진이 일어났다. 상기 환자는 또한 주사 부위의 소양증 및 국소 종창을 호소하였다. 상기 환자를 칼라민 및 캠퍼 로션으로 치료하였고, 3주 경과 후 2010년 11월 25일 점진적으로 회복되었다. 환자는 연구를 마쳤고, 연구원마다 인과 관계 평가를 IP와 결부시켰다. ARAC에 의해 알레르기 반응은 피부염이고, 가능하게는 IP와 관련이 있는 것으로 판정되었다.

표 29

치료 진행 기간 동안 ARAC에 의해 알레르기 반응으로 판정받은 사례를 보이는 환자수(%) - 안전성 집단					
(ARAC에 의한)	ARAC 진단을 위해 연구 치료와의 관계	MedDRA 코드화된 용어 (PT)	ARAC 진단	위약 (N=223)	릭시세나티드 (N=223)
전체	ARAC에 의해 알레르기 반응으로 판정받은 사례			1 (0.4%)	3 (1.3%)
	피부염	피부염		1 (0.4%)	0
	두드러기	두드러기 (담마진)		0	3 (1.3%)
가능하게는 IP와 관련이 있는 것으로 판정	ARAC에 의해 알레르기 반응으로 판정받은 사례			1 (0.4%)	2 (0.9%)
	피부염	피부염		1 (0.4%)	0
	두드러기	두드러기 (담마진)		0	2 (0.9%)
IP와 관련이 없는 것으로 판정	ARAC에 의해 알레르기 반응으로 판정받은 사례			0	1 (0.4%)
	두드러기	두드러기 (담마진)		0	1 (0.4%)

ARAC = 알레르기 반응 평가 위원회. IP = 임시협용 제품. PT = 바람직한 용어.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0279]

[0280] 프로토콜에 따라, 아밀라제 및/또는 리파제가 반복 측정으로 확인된 정상 범위의 상한 (ULN)의 2배보다 더 크게 증가한 것을 모니터링하는 것으로 하고, 사전 지정된 형태: "췌장염으로 의심되는 유해 사례 형태"로 보고하였다. 치료 진행 기간 동안, 5명 (2.2%)의 릭시세나티드로 치료된 환자 및 10명 (4.5%)의 위약으로 치료된 환자가 사전 지정된 AE 형태의 TEAE를 34건 보고하였다 (표 30). 이중, 경도 강도의, "췌장염으로 의심되는" 한 TEAE가 위약군에서 보고되었다. 추가로, 4명의 환자 (위약에서 2명, 및 릭시세나티드에서 2명)에서는 일반 AE 형태의 TEAE로 보고된, 미확인된 리파제 상승이 일어났다 (표 35).

[0281]

치료 진행 기간 동안 ≥ 3 ULN인 리파제 또는 아밀라제 값을 1개 이상 가지는 환자는 표 31에 요약되어 있다. 13명의 환자 (릭시세나티드 군에서 4명의 [1.8%] 환자 및 위약군에서 9명 [4.1%])에서 리파제 상승 (≥ 3 ULN)이 관찰되었다. 위약군에서는 1명의 환자에서 아밀라제 상승이 일어났고 (≥ 3 ULN), 릭시세나티드 군에서 아밀라

제 상승은 없었다.

표 30

치료 진행 기간 동안 훼장염으로 의심되는 구체적인 유해 사례 형태로 보고된 TEAE를 보이는 환자수(%) - 안전성 집단

바람직한 용어	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
임의의 것	10 (4.5%)	5 (2.2%)
혈증 아밀라제 증가	3 (1.3%)	1 (0.4%)
리파제 증가	7 (3.1%)	4 (1.8%)
췌장 효소 증가	1 (0.4%)	2 (0.9%)
췌장염	1 (0.4%)	0

n (%) = 보완 형태와 함께 훼장염으로 의심되는 AE 형태로 보고된 임의의 사례를 보이는 환자수 및 백분율.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0282]

표 31

췌장 효소: 기준선 상태에 따른 치료 진행 기간 동안 기준선 이후 PCSA를 1개 이상 가지는 환자수(%) - 안전성 집단

실험실 파라미터 기준선 PCSA 기준에 의해 n/N1 (%)	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
리파제 (IU/L) 전체*		
≥ 3 ULN	9/221 (4.1%)	4/219 (1.8%)
정상/누락		
≥ 3 ULN	6/218 (2.8%)	3/218 (1.4%)
아밀라제 (IU/L) 전체*		
≥ 3 ULN	1/221 (0.5%)	0/219
정상/누락		
≥ 3 ULN	0/220	0/219

PCSA: 잠재적으로 임상적 유의성을 지닌 비정상, ULN= 정상의 상한.

* 기준선과 상관 없음.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

환자수 (n)는 적어도 한번은 해당 기준을 충족시킨 총 환자수의 하위세트를 나타낸다. 치료군 내의 각 파라미터에 대한

분모 (N1)는 기준선 이후에는 기준선에서의 PCSA 상태에 의해 평가되는 파라미터를 가지는 치료군에 대한 환자수이다.

각 환자에 대해 최악의 사례가 더 악화되는 경우에만 기준선 상태로 나타낸다.

[0283]

[0284] 프로토콜에 따라, 임의의 칼시토닌 값이 반복 측정으로 확인된 20 pg/mL 이상인 것을 모니터링하는 것으로 하고, " ≥ 20 pg/mL의 칼시토닌 증가에 대한 사전 지정된 유해 사례 형태를 보고하였다. 치료 진행 기간 동안, 위약에서 2명의 환자가 2건의 혈증 칼시토닌 증가 TEAE를 2건 보고하였다 (표 32). 추가로, <20 pg/mL인 2건의 칼시토닌 증가 TEAE는 위약군에서 2명의 환자로부터 일반 AE 형태로 보고되었다 (표 35).

표 32

치료 진행 기간 동안 칼시토닌 증가 (≥ 20 ng/L)에 대한 구체적인 유해 사례 형태로 보고된 TEAE를 보이는 환자수(%) - 안전성 집단

바람직한 용어	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
임의의 것	2 (0.9%)	0
혈증 칼시토닌 증가	2 (0.9%)	0

n (%) = ≥ 20 ng/L의 칼시토닌 증가에 대한 AE 형태로 보고된 임의의 사례를 보이는 환자수 및 백분율.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

[0285]

[0286] 치료 진행 기간 동안 1회 이상 혈청 칼시토닌이 측정된 환자는 기준선에서의 칼시토닌 수준에 대한 4개의 카테

고리에 따라 표 33에 요약되어 있다. 치료 진행 기간 동안 럭시세나티드 군 어느 환자도 ≥ 20 ng/L인 칼시토닌 값을 가지지 않았다 (표 33).

표 33

혈청 칼시토닌 - 기준선 카테고리에 따른 치료 진행 기간 동안 사전 정의된 카테고리에 의한 환자수(%) - 안전성 집단			
실험 실 기준	위약 (N=223)	럭시세나티드 (N=223)	
기준선 상태			
기준선 이후	(N=223)	(N=223)	
칼시토닌 (ng/L)			
전체*			
\leq ULN	198/215 (92.1%)	185/206 (89.8%)	
>ULN - <20 ng/L	15/215 (7.0%)	21/206 (10.2%)	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L	2/215 (0.9%)	0/206	
\geq 50 ng/L	0/215	0/206	
누락			
\leq ULN	8/8 (100%)	4/4 (100%)	
>ULN - <20 ng/L	0/8	0/4	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L	0/8	0/4	
\geq 50 ng/L	0/8	0/4	
\leq ULN			
\leq ULN	187/194 (96.4%)	178/188 (94.7%)	
>ULN - <20 ng/L	7/194 (3.6%)	10/188 (5.3%)	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L	0/194	0/188	
\geq 50 ng/L	0/194	0/188	
>ULN - <20 ng/L			
\leq ULN	3/12 (25.0%)	3/14 (21.4%)	
>ULN - <20 ng/L	8/12 (66.7%)	11/14 (78.6%)	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L	1/12 (8.3%)	0/14	
\geq 50 ng/L	0/12	0/14	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L			
\leq ULN	0/1	0/0	
>ULN - <20 ng/L	0/1	0/0	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L	1/1 (100%)	0/0	
\geq 50 ng/L	0/1	0/0	
\geq 50 ng/L			
\leq ULN	0/0	0/0	
>ULN - <20 ng/L	0/0	0/0	
\geq 20 ng/L - <50 ng/L	0/0	0/0	
\geq 50 ng/L	0/0	0/0	

ULN= 정상의 상한.

* 기준선과 상관 없음.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

분자는 각 기준선 카테고리에서 기준선 이후에 사전 지정된 카테고리에 있는 환자수를 나타낸다. 각 치료군 내의

각 파라미터에 대한 분모는 기준선 이후에는 기준선에서의 상태에 의해 평가되는 파라미터를 가지는 치료군에 대한

환자수이다.

환자는 최악의 카테고리에 있는 경우에만 계수한다.

[0287]

7

부록

[0288]

표 34

치료	시점	기준선으로부터 방울 시상관치의 HbA1c (%)의 평균 변화량 - mITT 치단								기준선으로부터의 변화량								관찰한 데이터										
		관찰한 데이터				기준선으로부터의 변화량				관찰한 데이터				기준선으로부터의 변화량				관찰한 데이터				기준선으로부터의 변화량						
평균 (N=223)	N	표준	SD	SE	증양값	최소값	최대값	N	표준	SD	SE	증양값	최소값	최대값	N	표준	SD	SE	증양값	최소값	최대값	N	표준	SD	SE	증양값	최소값	최대값
리시세나티드 (N=223)																												
스코리닝	223	8.60	0.80	0.053	8.60	7.0	10.0																					
-1주제	221	7.70	0.54	0.036	7.60	7.0	9.0																					
기준선	223	7.60	0.54	0.036	7.40	6.7	9.1																					
8주제	210	7.17	0.65	0.045	7.10	5.7	9.3																					
16주제	91	7.25	0.71	0.074	7.10	6.2	9.7																					
24주제	208	7.28	0.86	0.059	7.10	5.4	11.2																					
24주제 (LOCF)	221	7.30	0.85	0.057	7.10	5.4	11.2																					

주: 분식은 주제 약제 도입 이후, 및/또는 치료 중단 + 14일 이후에 수득된 측정값을 평가하였다.

LOCF = 마지막 관찰값 선형 대체.

표 35

치료 진행 기간 동안 1차 SOC, HLT, HLT, 및 PT별로 제시되는 일반 TEAE(들) (임의의 치료군에서 PT ≥1%)를 경험한 환자수(%) – 안전성 집단

1차 기관계 부류	위약 (N=223)	리시세나티드 (N=223)
임의의 부류	152 (68.2%)	178 (79.8%)
감염 및 감염증	59 (26.5%)	63 (28.3%)
HLGT: 감염 – 병원체 상세불명	43 (19.3%)	44 (19.7%)
HLT: 복부 및 위장 감염	7 (3.1%)	5 (2.2%)
위장염	6 (2.7%)	5 (2.2%)
HLT: 하기도 및 폐 감염	5 (2.2%)	2 (0.9%)
기관지염	3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLT: 상기도 감염	27 (12.1%)	26 (11.7%)
비인두염	12 (5.4%)	11 (4.9%)
인두염	3 (1.3%)	0
부비동염	5 (2.2%)	4 (1.8%)
상기도 감염	4 (1.8%)	11 (4.9%)
HLT: 요로 감염	2 (0.9%)	10 (4.5%)
요로 감염	2 (0.9%)	6 (2.7%)
HLGT: 바이러스 감염성 장애	19 (8.5%)	16 (7.2%)
HLT: 헤르페스 바이러스 감염	4 (1.8%)	2 (0.9%)
대상포진	3 (1.3%)	0
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	14 (6.3%)	11 (4.9%)
인플루엔자	14 (6.3%)	11 (4.9%)
HLT: 바이러스 감염 NEC	3 (1.3%)	3 (1.3%)
바이러스 감염	3 (1.3%)	2 (0.9%)
혈액 및 림프계 장애	2 (0.9%)	11 (4.9%)
HLGT: 비용혈성 빈혈 및 골수 기능 억제	1 (0.4%)	6 (2.7%)
HLT: 빈혈 NEC	1 (0.4%)	5 (2.2%)
빈혈	1 (0.4%)	5 (2.2%)
대사 및 영양 장애	51 (22.9%)	70 (31.4%)
HLGT: 식욕 장애 및 일반 영양 장애	2 (0.9%)	4 (1.8%)
HLT: 식욕 장애	2 (0.9%)	4 (1.8%)
식욕 감퇴	2 (0.9%)	4 (1.8%)
HLGT: 글루코스 대사 장애 (당뇨병 포함)	45 (20.2%)	61 (27.4%)
HLT: 저혈당성 병태 NEC	44 (19.7%)	61 (27.4%)
저혈당증	43 (19.3%)	61 (27.4%)

[0290]

1차 기관계 부류	위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		
HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어		
정신 장애	10 (4.5%)	5 (2.2%)
HLGT: 불안 장애 및 증상	5 (2.2%)	3 (1.3%)
HLT: 불안 증상	5 (2.2%)	3 (1.3%)
불안	5 (2.2%)	2 (0.9%)
신경계 장애	26 (11.7%)	46 (20.6%)
HLGT: 두통	9 (4.0%)	24 (10.8%)
HLT: 두통 NEC	8 (3.6%)	23 (10.3%)
두통	8 (3.6%)	22 (9.9%)
HLGT: 운동 장애 (파킨슨증 포함)	4 (1.8%)	13 (5.8%)
HLT: 진전 (선천성 제외)	4 (1.8%)	13 (5.8%)
진전	4 (1.8%)	13 (5.8%)
HLGT: 신경학적 장애 NEC	15 (6.7%)	20 (9.0%)
HLT: 신경학적 정후 및 중상 NEC	7 (3.1%)	12 (5.4%)
어지럼증	6 (2.7%)	12 (5.4%)
HLT: 감각 이상 NEC	3 (1.3%)	5 (2.2%)
감각저하	2 (0.9%)	4 (1.8%)
눈 장애	8 (3.6%)	7 (3.1%)
HLGT: 안구 감염, 자극 및 염증	4 (1.8%)	3 (1.3%)
HLT: 결막 감염, 자극 및 염증	4 (1.8%)	0
결막염	4 (1.8%)	0
귀 및 미로 장애	3 (1.3%)	2 (0.9%)
HLGT: 내이 및 VIII 뇌신경 장애	3 (1.3%)	2 (0.9%)
HLT: 내이 정후 및 중상	3 (1.3%)	2 (0.9%)
현기증	3 (1.3%)	2 (0.9%)
혈관 장애	10 (4.5%)	11 (4.9%)
HLGT: 혈관 고혈압 장애	8 (3.6%)	6 (2.7%)
HLT: 혈관 고혈압 장애 NEC	7 (3.1%)	6 (2.7%)
고혈압	6 (2.7%)	6 (2.7%)
호흡기, 혈부 및 종격 장애	11 (4.9%)	17 (7.6%)
HLGT: 호흡기 장애 NEC	8 (3.6%)	11 (4.9%)
HLT: 기침 및 관련 증상	8 (3.6%)	6 (2.7%)
기침	8 (3.6%)	5 (2.2%)

[0291]

1차 기관제 부류		위약 (N=223)	역시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	HLT: 상위 수준 용어		
위장 장애	바람직한 용어		
HLGT: 치아 및 잇몸 병태		36 (16.1%)	89 (39.9%)
HLT: 치아 통증 및 감각 장애		6 (2.7%)	2 (0.9%)
치통		3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLGT: 위장 병태 NEC		3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLT: 위장 점막 이상증 및 분비 장애		4 (1.8%)	2 (0.9%)
위산과다증		3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLGT: 위장 염증성 병태		3 (1.3%)	5 (2.2%)
HLT: 위염 (감염성 제외)		2 (0.9%)	4 (1.8%)
위염		2 (0.9%)	4 (1.8%)
HLGT: 위장 운동성 및 배변 병태		10 (4.5%)	24 (10.8%)
HLT: 설사 (감염성 제외)		7 (3.1%)	16 (7.2%)
설사		7 (3.1%)	15 (6.7%)
HLT: 위장 두건강성 및 운동저하 장애 NEC		3 (1.3%)	8 (3.6%)
변비		3 (1.3%)	6 (2.7%)
HLGT: 위장 정후 및 증상		17 (7.6%)	76 (34.1%)
HLT: 고창, 복부팽창 및 팽만		3 (1.3%)	6 (2.7%)
복부 팽만		2 (0.9%)	4 (1.8%)
HLT: 위장 및 복부 통증 (경구 및 인후 제외)		3 (1.3%)	14 (6.3%)
복부 통증		2 (0.9%)	7 (3.1%)
상복부 통증		1 (0.4%)	7 (3.1%)
HLT: 오심 및 구토 증상		13 (5.8%)	67 (30.0%)
오심		11 (4.9%)	61 (27.4%)
구토		3 (1.3%)	21 (9.4%)
피부 및 피하 조직 장애			
HLGT: 표피 및 진피 병태		10 (4.5%)	16 (7.2%)
HLT: 발진, 맹출 및 피진 NEC		8 (3.6%)	6 (2.7%)
발진		3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLGT: 피부 부속기관 병태		3 (1.3%)	1 (0.4%)
HLT: 아포크린 및 셀분비샘 장애		1 (0.4%)	9 (4.0%)
다한증		1 (0.4%)	8 (3.6%)
다한증		1 (0.4%)	7 (3.1%)
근골격계 및 결합 조직 장애			
HLGT: 관절 장애		21 (9.4%)	28 (12.6%)
HLT: 관절 관련 정후 및 증상		9 (4.0%)	7 (3.1%)
관절통		7 (3.1%)	5 (2.2%)
관절통		6 (2.7%)	5 (2.2%)

1차 기관계 부류		위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어			
HLGT: 근육 장애		3 (1.3%)	7 (3.1%)
HLT: 근육 통증		1 (0.4%)	7 (3.1%)
근육통		1 (0.4%)	7 (3.1%)
HLGT: 근골격계 및 결합 조직 장애 NEC		9 (4.0%)	14 (6.3%)
HLT: 근골격계 및 결합 조직 통증 및 불쾌감		7 (3.1%)	14 (6.3%)
요통		2 (0.9%)	6 (2.7%)
근골격계 통증		2 (0.9%)	3 (1.3%)
사지 통증		3 (1.3%)	6 (2.7%)
일반 장애 및 투여 부위 병태		24 (10.8%)	34 (15.2%)
HLGT: 투여 부위 반응		5 (2.2%)	14 (6.3%)
HLT: 주사 부위 반응		4 (1.8%)	14 (6.3%)
주사 부위 혈증		2 (0.9%)	5 (2.2%)
주사 부위 반응		0	3 (1.3%)
주사 부위 종창		0	3 (1.3%)
HLGT: 체온 병태		4 (1.8%)	4 (1.8%)
HLT: 발열성 장애		4 (1.8%)	4 (1.8%)
발열		4 (1.8%)	4 (1.8%)
HLGT: 일반 전신성 장애 NEC		15 (6.7%)	19 (8.5%)
HLT: 무력증 병태		6 (2.7%)	14 (6.3%)
무력증		3 (1.3%)	8 (3.6%)
피로감		3 (1.3%)	4 (1.8%)
HLT: 부종 NEC		4 (1.8%)	2 (0.9%)
발초 부종		4 (1.8%)	1 (0.4%)
검사		22 (9.9%)	18 (8.1%)
HLGT: 내분비 검사 (성 호르몬 포함)		5 (2.2%)	0
HLT: 위장, 콧장 및 APUD 호르몬 분석		4 (1.8%)	0
혈증 칼시토닌 증가		4 (1.8%)	0
HLGT: 위장 검사		11 (4.9%)	7 (3.1%)
HLT: 소화 효소		11 (4.9%)	7 (3.1%)
혈증 아밀라제 증가		3 (1.3%)	1 (0.4%)
리파제 증가		9 (4.0%)	6 (2.7%)
HLGT: 대사, 영양 및 혈액 가스 검사		6 (2.7%)	3 (1.3%)
HLT: 탄수화물 내성 분석 (당뇨병 포함)		5 (2.2%)	3 (1.3%)
혈증 글루코스 감소		5 (2.2%)	3 (1.3%)

1차 기관계 부류		위약 (N=223)	렉시세나티드 (N=223)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	HLT: 상위 수준 용어		
바람직한 용어			
손상, 증독 및 수술 후 합병증		6 (2.7%)	11 (4.9%)
HLGT: 손상 NEC		5 (2.2%)	8 (3.6%)
HLT: 비-부위 특이적 손상 NEC		3 (1.3%)	5 (2.2%)
추락		1 (0.4%)	5 (2.2%)

TEAE: 치료 발현성 유해 사례, SOC: 기관계 부류, HLTG: 상위 수준 그룹 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직한 용어.

MedDRA 버전: 14.0.

n (%) = 1개 이상의 TEAE를 보이는 환자수 및 백분율.

주: 치료 진행 기간 = 이중 맹검 연구 약제의 제1 투여 시점으로부터 마지막 용량 투여 후 최대 3일째까지의 시간.

SOC 국제적 동의 순서 및 HLTG, HLT, PT 암파벳 순서로 분류된 표.

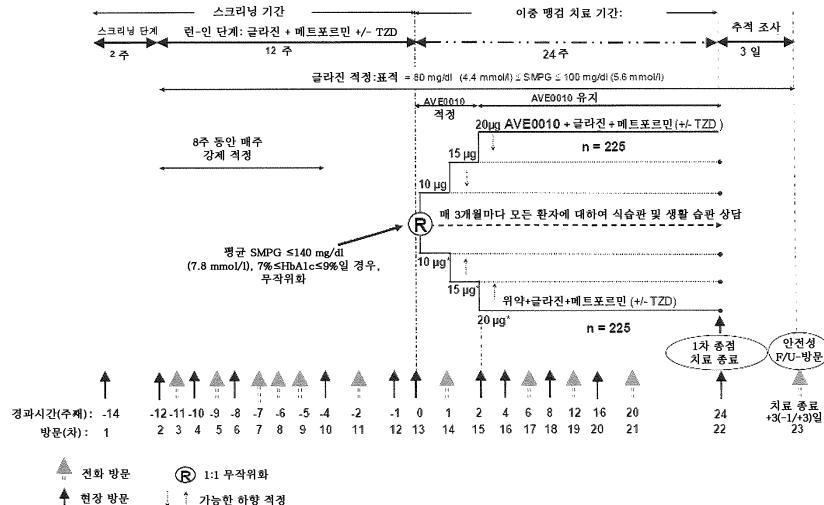
1개 이상의 군에서 PT ≥ 1%를 1개 이상 보이는 SOC만 제시하였다.

[0293]

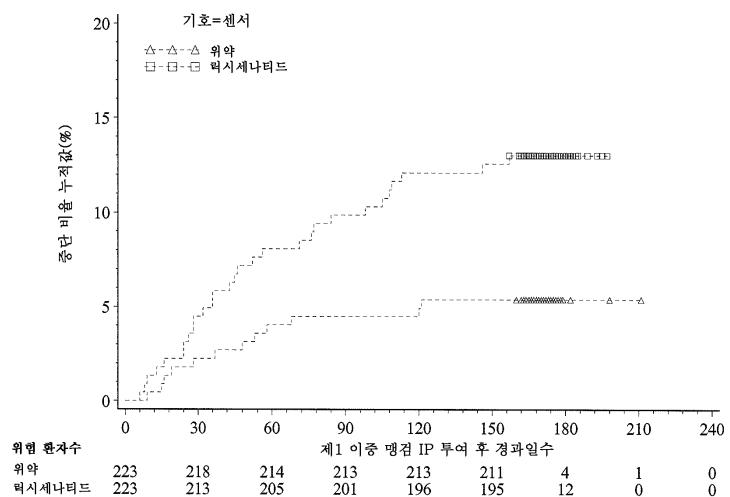
[0294]

도면

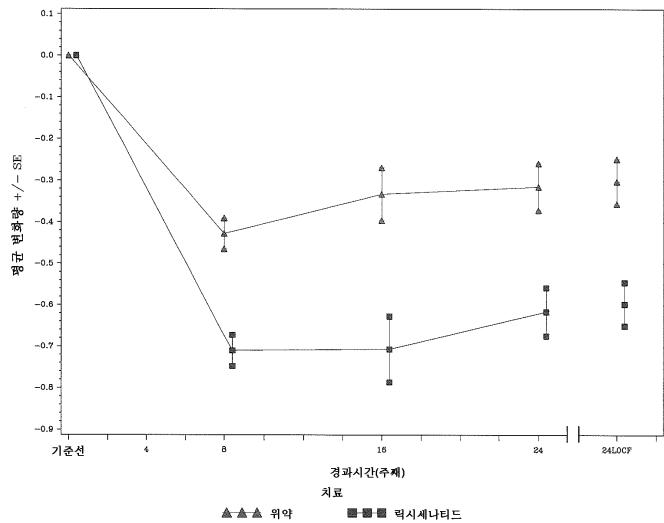
도면1



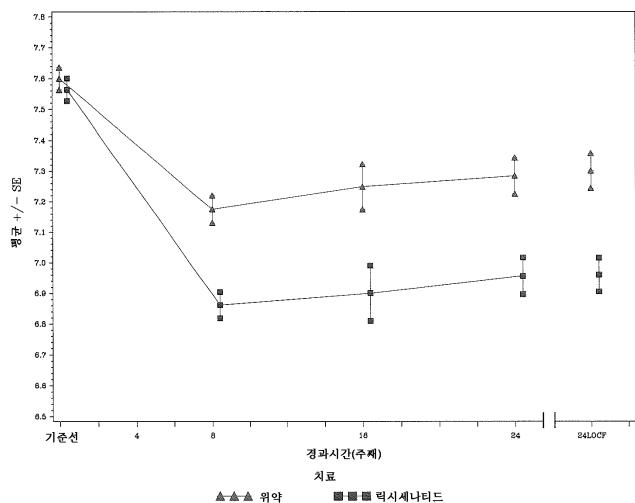
도면2



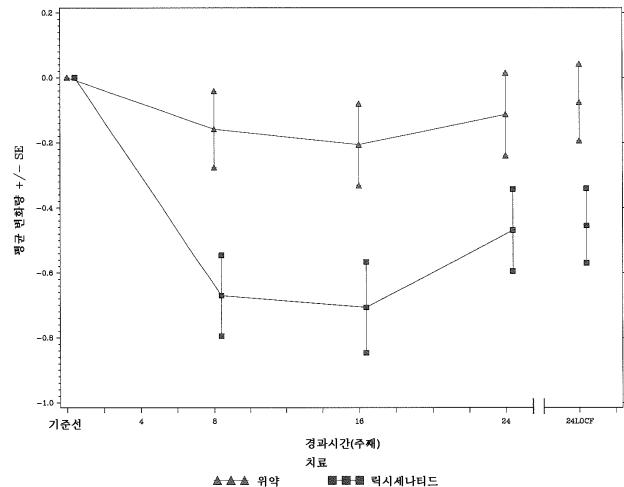
도면3



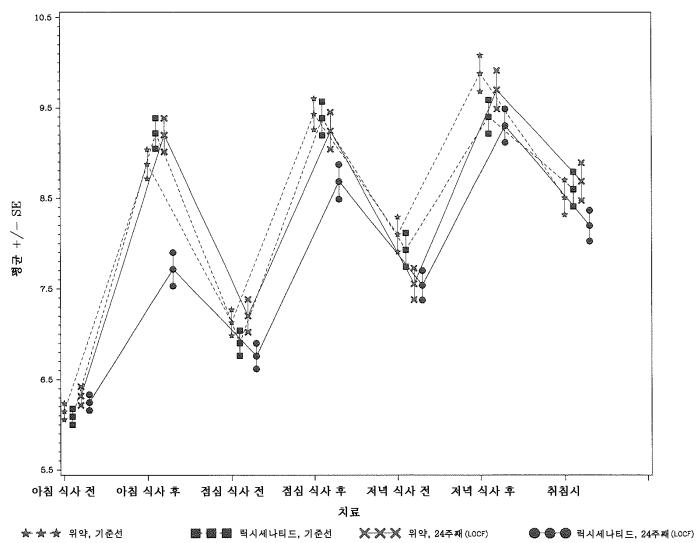
도면4



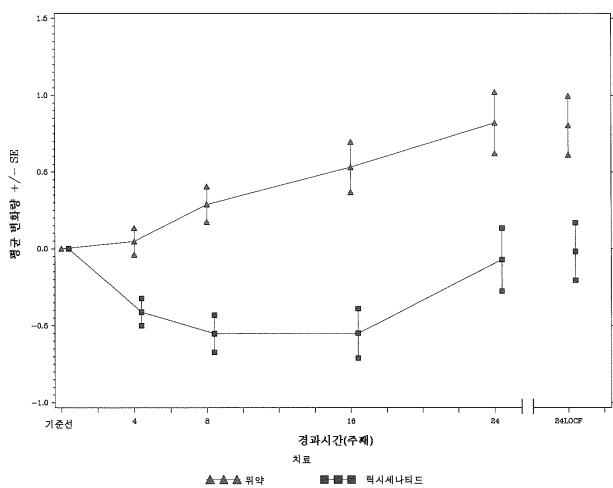
도면5



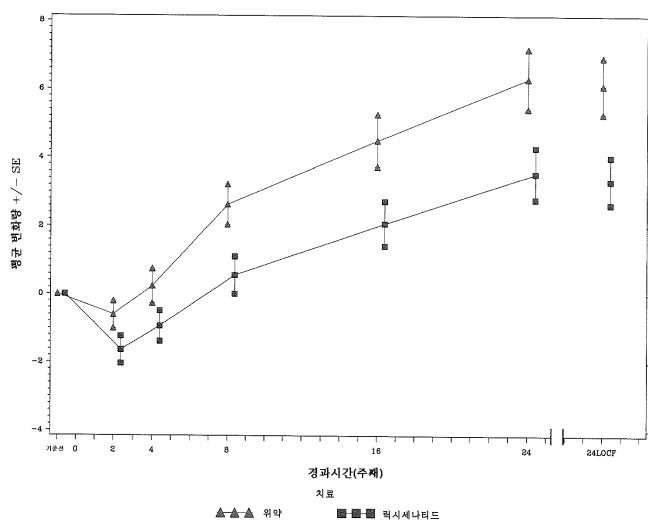
도면6



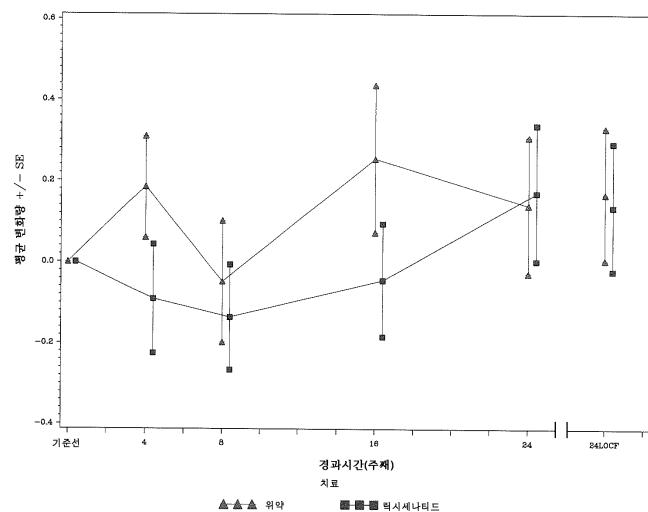
도면7



도면8



도면9



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<120> Treatment protocol of Diabetes Type 2

<130> 51977PEP

<140> EP11187169.5

<141> 2011-10-28

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AVE0010

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> AMIDATION

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys

35 40

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDATION

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35