	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0041553 (43) 공개일자 2014년04월04일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 38/22 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)	(71) 출원인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하 독일 데-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트 라쎈 50	
(21) 출원번호 10-2013-7033311	(72) 발명자 실베스트르 루이즈 프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티 54 데파르 트망 브레베 사노피 내	
(22) 출원일자(국제) 2012년05월11일 심사청구일자 없음	보카 가보르 프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티 54 데파르 트망 브레베 사노피 내	
(85) 번역문제출일자 2013년12월13일	미오셴 파트릭 프랑스 에프-75008 파리 뤼 라 보에티 54 데파르 트망 브레베 사노피 내	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/058779	(74) 대리인 장훈	
(87) 국제공개번호 WO 2012/156312 국제공개일자 2012년11월22일		
(30) 우선권주장 11166052.8 2011년05월13일 유럽특허청(EPO)(EP)		
<hr/>		
전체 청구항 수 : 총 15 항		
<hr/>		
(54) 발명의 명칭 2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 억제학적 병용물		

(57) 요약

본 발명은 2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 억제학적 병용물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용물로서,

상기 약제학적 병용물은

(a) desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

(b) 메트포르민 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고,

여기서, 상기 화합물 (a)를 저녁 식사 전에 1일 1회 투여하는, 2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 비만인, 약제학적 병용물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 30kg/m² 이상의 체질량 지수를 갖는, 약제학적 병용물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 성인 피험체인, 약제학적 병용물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 항당뇨병 치료를 받지 않는, 약제학적 병용물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체에서 치료요법 개시의 1년 이상 또는 2년 이상 전에 2형 진성 당뇨병이 진단된, 약제학적 병용물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 약 7 내지 약 10%의 HbA_{1c} 값을 갖는, 약제학적 병용물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 8mmol/L 이상의 공복 혈장 당 농도를 갖는, 약제학적 병용물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 10mmol/L 이상, 12mmol/L 이상, 또는 14mmol/L 이상의 식후 2시간 혈장 당 농도를 갖는, 약제학적 병용물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료되는 피험체가 2mmol/L 이상, 3mmol/L 이상, 4mmol/L 이상, 또는 5mmol/L 이상의 혈당 상승을 갖고, 여기서, 혈당 상승은 식후 2시간 혈장 당 농도와 식사 시험 30분 전 혈장 당 농도의 차이인, 약제학적 병용물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로

허용되는 염이 비경구 투여용으로 제조되는, 약제학적 병용물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 10 μ g 내지 20 μ g의 범위로부터 선택되는 1일 용량으로 투여하기 위해 제조되는, 약제학적 병용물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메트포르민 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 경구 투여용으로 제조되는, 약제학적 병용물.

청구항 14

2형 당뇨병 환자를 치료하기 위한 방법으로서,

2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 피험자에게 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 메트포르민과 병용하여 투여함을 포함하고, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 약제학적 병용물을 투여함을 포함하며, 여기서, 상기 화합물 (a)가 저녁 식사 전에 1일 1회 투여되는, 2형 당뇨병 환자를 치료하기 위한 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 피험체가 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 피험체인, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명의 주제는, (a) desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂(AVE0010, 릭시세나티드: lixisenatide) 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 메트포르민 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용물로서, 여기서, 상기 화합물 (a)를 저녁 식사 전에 1일 1회 투여하는, 2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용물이다. 또 다른 양상은, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 피험자에게 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 메트포르민과 병용하여 투여함을 포함하고, 여기서, 화합물 (a)를 저녁 식사 전에 1일 1회 투여하는, 2형 당뇨병 환자의 치료 방법이다.

배경기술

[0002] 건강한 사람에서 췌장에 의한 인슐린의 방출은 혈당 농도와 엄격히 연결된다. 식사 후 나타나는 바와 같은 증가된 수준의 혈당은 각각의 인슐린 분비 증가에 의해 신속하게 상쇄된다(couterbalanced). 공복 상태에서 혈장 인슐린 수준은 인슐린-민감성 기관 및 조직에의 포도당(glucose)의 연속적 공급을 확실하게 하고 야간에 간의 포도당 생성을 저수준으로 유지하기에 충분한 기본값으로 떨어진다.

[0003] 1형 당뇨병과는 반대로, 2형 당뇨병에서는 일반적으로 인슐린 결핍이 없지만, 많은 경우에, 특히 진행성인 경우에 인슐린을 이용한 치료가 가장 적합한 치료요법으로서 간주되며, 필요한 경우, 경구 투여되는 항-당뇨병 약물과 병용된다.

[0004] 수년에 걸쳐 초기 증상 없이 증가된 혈당 수준은 중대한 건강 위험을 나타낸다. 만성적으로 증가된 혈당 수준이 당뇨 합병증의 발병에 대한 주요 원인임은 미국의 대규모 DCCT 연구(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986)에 의해 명확히 밝혀질 수 있었다. 당뇨 합병증에 대한 예는, 당뇨 합병증을, 망막병증, 신장병증 또는 신경병증으로 나타낼 가능성이 있고, 실명, 신부전 및 사지 손실을 유도하며, 심혈관 질환의 위험 증가를 수반하는, 미세혈관 및 거대혈관 손상이다. 따라서, 개선된 당뇨병의 치료요법은 일차적으로 혈당을 가능한 한 생리학적 범위로 유지하는 것을 목표로 해야 한다고 결론지을 수 있다.

[0005] 2형 당뇨병을 앓는 과체중 환자, 예를 들면, 체질량 지수(body mass index: BMI)가 30 이상인 환자가 특히 위험하다. 이들 환자에서의 당뇨병 위험은 정상 체중의 2형 당뇨병 환자와 비교하여, 예를 들면, 심혈관 질환을 증가시키는, 과체중 위험과 겹친다. 따라서, 이들 환자에서 과체중을 감소시키면서 당뇨병을 치료하는 것이 특히 필요하다.

[0006] 메트포르민은 식이 요법(dietary modification)에 반응하지 않는 비-인슐린-의존성 진성 당뇨병(2형 진성 당뇨병)의 치료에 사용되는 비구아니드 혈당강하제이다. 메트포르민은 인슐린 민감도를 개선하고 포도당의 장 흡수를 감소시킴으로써 혈당 조절을 개선한다. 메트포르민은 통상 경구 투여된다. 그러나, 메트포르민에 의한 비만 환자에서의 2형 진성 당뇨병 조절은 불충분할 수 있다. 따라서, 이들 환자에서, 2형 진성 당뇨병을 조절하기 위한 추가의 조치가 필요할 수 있다.

발명의 내용

[0007] 화합물 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, 릅시세나티드)는 엑센딘-4의 유도체이다. AVE0010은 WO 01/04156에 서열번호 93으로 기재되어 있다:

[0008] 서열번호 1: AVE0010 (44 AS)

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

[0009]

[0010] 서열번호 2: 엑센딘-4 (39 AS)

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

[0011]

[0012] 엑센딘은 혈당 농도를 낮출 수 있는 한 그룹의 펩타이드이다. 엑센딘 유사체 AVE0010은 천연 엑센딘-4 서열의 C-말단 절단(truncation)을 특징으로 한다. AVE0010은 엑센딘-4에 존재하지 않는 6개의 C-말단 리신 잔기를 포함한다.

[0013] 본 발명과 관련하여, AVE0010은 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. AVE0010의 약제학적으로 허용되는 염은 당업자에게 알려져 있다. 본 발명에서 사용되는 AVE0010의 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 아세트레이트이다.

[0014] 본 발명의 실시예에서, 메트포르민에 대한 부가 치료요법(add-on therapy)으로의 AVE0010(림시세나티드)가 저녁 식사 1시간 전에 또는 아침 식사 1시간 전에 효과적으로 투여될 수 있음을 입증하였다. 현저하게 개선된 혈당 조절 및 감소된 체중이 관찰되었다:

[0015] · HbA1c가 상당히 감소되었다.

[0016] · 식후 혈당 조절 및 혈당 상승이 개선되었다.

[0017] · 상당히 많은 릅시세나티드 환자들이 HbA1c 표적을 달성하였다.

[0018] · 공복 혈장 당(FPG)은 릅시세나티드를 이용하여 현저하게 개선되었다.

[0019] · 상당한 체중 감소가 유도되었다.

[0020] 본 발명의 제1 양상은,

[0021] (a) desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

[0022] (b) 메트포르민 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고,

[0023] 여기서, 상기 화합물 (a)를 저녁 식사 전에 1일 1회 투여하는, 2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용물이다.

[0024] 본 발명과 관련하여, 특히 "저녁 식사 전 투여"는 저녁 식사 약 4시간 전으로부터, 약 3시간 전으로부터, 약 2시간 전으로부터, 약 1시간 30분 전으로부터 약 15분 전까지, 약 30분 전까지, 또는 약 40분 전까지의 범위 내의 투여, 또는 저녁 식사 약 1시간 전의 투여를 말한다.

- [0025] 저녁 식사 약 2시간 전으로부터 또는 약 1시간 30분 전으로부터 약 30분 전까지의 범위 내의 투여가 바람직하다. 저녁 식사 약 1시간 전의 투여가 보다 바람직하다.
- [0026] 본 발명의 추가의 양상은,
- [0027] (a) desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0028] (b) 메트포르민 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고,
- [0029] 여기서, 상기 화합물 (a)를 아침 식사 전에 1일 1회 투여하는, 2형 당뇨병 환자의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용물이다.
- [0030] 본 발명과 관련하여, 특히 "아침 식사 전 투여"는 아침 식사 약 4시간 전으로부터, 약 3시간 전으로부터, 약 2시간 전으로부터, 약 1시간 30분 전으로부터 약 15분 전까지, 약 30분 전까지, 또는 약 40분 전까지의 범위 내의 투여, 또는 아침 식사 약 1시간 전의 투여를 말한다.
- [0031] 아침 식사 약 2시간 전으로부터 또는 약 1시간 30분 전으로부터 약 30분 전까지의 범위 내의 투여가 바람직하다. 아침 식사 약 1시간 전의 투여가 보다 바람직하다.
- [0032] 본 발명에서, 메트포르민은 일반적으로 공지되어 있는 메트포르민의 투여 프로토콜에 따라 투여할 수 있다. 예를 들면, 메트포르민은 1일 1회 또는 1일 2회 투여할 수 있다.
- [0033] 메트포르민은 1,1-디메틸비구아니드(CAS 번호 657-24-9)의 국제 일반명(international nonproprietary name)이다. 본 발명에서, 용어 "메트포르민"은 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0034] 본 발명에서, 메트포르민은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여에 의한 2형 당뇨병의 치료에 적합한 메트포르민 제형은 당업자에게 알려져 있다. 메트포르민은 이를 필요로 하는 피험자에게 치료학적 효과를 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 적어도 1.0g/일 또는 적어도 1.5g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 메트포르민은 고체 용량 형태, 예를 들면, 정제(tablet) 또는 환제(pill)로 제형화될 수 있다. 메트포르민은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 애드juvant(adjuvant) 및/또는 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0035] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 약제학적으로 허용되는 염은 메트포르민의 투여에 대한 부가 치료요법으로 투여될 수 있다.
- [0036] 본 발명에서, 용어 "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료요법"은 메트포르민 및 AVE0010을 이용한 2형 진성 당뇨병의 치료에 관한 것이다. 메트포르민 및 AVE0010은 24시간의 시간 간격 내에 투여될 수 있다. 메트포르민 및 AVE0010은 1일-1회-용량으로 투여될 수 있다. 메트포르민 및 AVE0010은 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다. 메트포르민은 경구 투여될 수 있고, AVE0010은 비경구 투여될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 의약으로 치료되는 2형 당뇨병을 앓는 피험자는, 메트포르민만으로도 치료, 예를 들면, 3개월 동안 적어도 1.0g/일 메트포르민 또는 적어도 1.5g/일 메트포르민의 용량으로의 치료로 적절히 조절되지 않는 2형 당뇨병을 앓는 피험자일 수 있다. 본 발명에서, 적절히 조절되지 않는 2형 당뇨병 피험자는 7% 내지 10% 범위의 HbA1c 값을 가질 수 있다.
- [0038] 본 발명의 의약으로 치료되는 2형 당뇨병을 앓는 피험자는 비만 피험자일 수 있다. 본 발명에서, 비만 피험자는 30kg/m² 이상의 체질량 지수를 가질 수 있다.
- [0039] 본 발명의 의약으로 치료되는 2형 당뇨병을 앓는 환자는 정상 체중을 가질 수 있다. 본 발명에서, 정상 체중을 갖는 피험자는 17kg/m² 내지 25kg/m², 또는 17kg/m² 내지 < 30kg/m² 범위의 체질량 지수를 가질 수 있다.
- [0040] 본 발명의 의약으로 치료되는 피험자는 성인 피험자일 수 있다. 상기 피험자는 18세 이상의 연령을 가질 수 있고, 18세 내지 80세, 18세 내지 50세, 또는 40세 내지 80세, 또는 50세 내지 60세 범위의 연령을 가질 수 있다. 피험자는 50세보다 젊을 수 있다.
- [0041] 본 발명의 의약으로 치료되는 피험자는 항당뇨병 치료, 예를 들면, 인슐린 및/또는 관련 화합물에 의한 치료를 받지 않는 것이 바람직하다.
- [0042] 본 발명의 의약으로 치료되는 피험자는 1년 이상 또는 2년 이상 동안 2형 진성 당뇨병을 앓을 수 있다. 특히,

치료되는 피험자에서, 2형 진성 당뇨병은 본 발명의 의약으로 치료요법을 개시하기 적어도 1년 또는 적어도 2년 전에 진단되었다.

- [0043] 치료되는 피험자는 약 8% 이상 또는 약 7.5% 이상의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 또한, 상기 피험자는 약 7% 내지 약 10%의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 본 발명의 실시예는, AVE0010에 의한 치료가 2형 당뇨병 환자에서 HbA_{1c} 값을 감소시킨다는 것을 입증한다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본원에서 기술되는 병용물은 혈당 조절의 개선을 위해 사용될 수 있다. 본 발명에서, 혈당 조절의 개선은 특히 식후 혈장 당 농도의 개선, 공복 혈장 당 농도의 개선, 및/또는 HbA_{1c} 값의 개선을 말한다.
- [0045] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본원에서 기술되는 병용물은 2형 당뇨병을 앓는 환자에서 HbA_{1c} 값을 개선하기 위해 사용될 수 있다. HbA_{1c} 값의 개선은 HbA_{1c} 값이, 예를 들면, 치료 후 1개월 이상, 2개월 이상 또는 3개월 이상 동안 6.5% 또는 7% 이하로 감소되는 것을 의미한다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본원에서 기술되는 병용물은 2형 당뇨병을 앓는 환자에서 포도당 내성(glucose tolerance)을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 포도당 내성의 개선은, 식후 혈장 당 농도가 본 발명의 활성제에 의해 감소된다는 것을 의미한다. 감소는 특히 혈장 당 농도가 정상혈당치(normoglycemic value)에 도달하거나 적어도 이들 값에 근접하는 것을 의미한다.
- [0047] 본 발명에서, 정상혈당치는 특히 60 내지 140 mg/dl (3.3 내지 7.8mM/L에 상당)의 혈당 농도이다. 이러한 범위는 특히 공복 조건 및 식후 조건 하에서의 혈당 농도를 말한다.
- [0048] 치료되는 피험자는 10mmol/L 이상, 12mmol/L 이상 또는 14mmol/L 이상의 식후 2시간 혈장 당 농도를 가질 수 있다. 이들 혈장 당 농도는 정상혈당 농도를 초과하였다.
- [0049] 치료되는 피험자는 2mmol/L 이상, 3mmol/L 이상, 4mmol/L 이상 또는 5mmol/L 이상의 혈당 상승(glucose excursion)을 가질 수 있다. 본 발명에서, 혈당 상승은 특히 식후 2시간 혈장 당 농도와 식사 시험(meal test) 30분 전 혈장 당 농도의 차이이다.
- [0050] "식후"는 당뇨병학 기술 분야의 전문가에게 널리 알려진 용어이다. 용어 "식후"는 특히 식사 및/또는 실험 조건 하에서의 포도당에의 노출 후 페이즈(phase)를 기술한다. 건강한 사람에서, 이 페이즈는 혈당 농도의 증가 및 후속적 감소를 특징으로 한다. 용어 "식후" 또는 "식후 페이즈"는 통상적으로 식사 및/또는 포도당에의 노출 후 2시간 이하에 끝난다.
- [0051] 본원에서 기술되는 바와 같은 치료되는 피험자는 8mmol/L 이상, 8.5mmol/L 이상 또는 9mmol/L 이상의 공복 혈장 당 농도를 가질 수 있다. 이들 혈장 당 농도는 정상혈당 농도를 초과한다.
- [0052] 본 발명의 다른 양상에서, 본원에서 기술되는 병용물은 2형 당뇨병을 앓는 환자의 공복 혈장 당을 개선(즉, 감소)시키기 위해 사용될 수 있다. 감소는 특히 혈장 당 농도가 정상혈당치에 도달하거나 적어도 이들 값에 근접하는 것을 의미한다.
- [0053] 본 발명의 병용물은 본원에 기술된 하나 이상의 의학 증상의 치료, 예를 들면, 2형 당뇨병 환자 또는 2형 당뇨병과 관련된 병태의 치료, 예를 들면, 혈당 조절의 개선, 공복 혈장 당 농도의 감소, 혈당 상승의 개선, 식후 혈장 당 농도의 감소, 포도당 내성의 개선, HbA_{1c} 값의 개선, 저혈당증의 예방, 체중 감소 및/또는 체중 증가 예방에 사용될 수 있다.
- [0054] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료학적 효과를 유도하기에 충분한 양으로 이를 필요로 하는 피험자에게 투여될 수 있다.
- [0055] 본 발명에서, desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 애주버트 및/또는 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0056] 화합물 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 비경구로, 예를 들면, 주사(예를 들면, 근육내로 또는 피하 주사로)에 의해 투여될 수 있다. 적합한 주사 디바이스, 예를 들면, 활성 성

분을 포함하는 카트리지 및 주사 바늘을 포함하는 소위 "펜"이 알려져 있다. 화합물 desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 양, 예를 들면, 10 내지 15 µg/용량 또는 15 내지 20 µg/용량 범위 내의 양으로 투여될 수 있다.

[0057] 본 발명에서, desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 10 내지 20 µg의 범위, 10 내지 15 µg의 범위, 또는 15 내지 20 µg의 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다. DesPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1회 주사/일로 투여될 수 있다.

[0058] 본 발명에서, desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 액체 조성물로 제공될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 AVE0010의 액체 조성물은 당업자에게 알려져 있다. 본 발명의 액체 조성물은 산성 또는 생리학적 pH를 가질 수 있다. 산성 pH는 바람직하게는 pH 1 내지 6.8, pH 3.5 내지 6.8, 또는 pH 3.5 내지 5의 범위이다. 생리학적 pH는 바람직하게는 pH 2.5 내지 8.5, pH 4.0 내지 8.5, 또는 pH 6.0 내지 8.5의 범위이다. pH는 약제학적으로 허용되는 희석 산(전형적으로 HCl) 또는 약제학적으로 허용되는 희석 염기(전형적으로 NaOH)로 조절될 수 있다.

[0059] desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액체 조성물은 적합한 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 페놀, m-크레졸, 벤질 알콜 및 p-하이드록시벤조산 에스테르로부터 선택될 수 있다. 바람직한 보존제는 m-크레졸이다.

[0060] desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액체 조성물은 등장화제(tonicity agent)를 포함할 수 있다. 적합한 등장화제는 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 글루코스, NaCl, 칼슘 또는 마그네슘-함유 화합물, 예를 들면, CaCl₂로부터 선택될 수 있다. 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨 및 글루코스의 농도는 100 내지 250mM의 범위일 수 있다. NaCl의 농도는 150mM 이하일 수 있다. 바람직한 등장화제는 글리세롤이다.

[0061] desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액체 조성물은 0.5 µg/mL 내지 20 µg/mL, 바람직하게는 1 µg/mL 내지 5 µg/mL의 메티오닌을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 액체 조성물은 L-메티오닌을 포함한다.

[0062] 본 발명의 추가의 양상은, 2형 당뇨병 환자의 체중 감소 유도에 사용하고/하거나 2형 당뇨병 환자의 체중 증가 예방에 사용하기 위한 약제학적 병용물이다.

[0063] 본 발명의 추가의 양상은, 체중 감소 유도 및/또는 체중 증가 예방을 필요로 하는 2형 당뇨병 피험자에게 desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 메트포르민과 병용하여 투여함을 포함하는, 2형 당뇨병 환자에서 체중 감소를 유도하고/하거나 2형 당뇨병 환자에서 체중 증가를 예방하는 방법이다. 특히, 본원에서 기술되는 병용물이 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 피험자는 본원에서 정의되는 피험자일 수 있다.

[0064] 본 발명의 추가의 양상은, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 피험자에게 desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 메트포르민과 병용하여 투여함을 포함하고, 여기서, desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 저녁 식사 전에 1일 1회 투여되는, 2형 당뇨병 환자를 치료하기 위한 방법이다. 특히, 본원에서 기술되는 병용물이 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 피험자는 본원에서 정의되는 피험자일 수 있다.

[0065] 본 발명의 추가의 양상은, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 피험자에게 desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 메트포르민과 병용하여 투여함을 포함하고, 여기서, desPro³⁶액센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 아침 식사 전에 1일 1회 투여되는, 2형 당뇨병 환자를 치료하기 위한 방법이다. 특히, 본원에서 기술되는 병용물이 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 피험자는

본원에서 정의되는 피험자일 수 있다.

[0066] 본 발명의 또 다른 양상은, 본원에서 기술되는 바와 같이, 의학 증상의 치료용 의약 제조를 위한 본원에서 기술되는 병용물의 용도에 관한 것이다. 예를 들면, 본원에 기술되는 병용물은 2형 당뇨병 환자의 치료를 위한 의약 제조를 위해 사용될 수 있고, 여기서, 본원에 기술되는 화합물 (a)는 저녁 식사 전에 1일 1회 투여된다. 다른 예에서, 본원에 기술되는 병용물은 2형 당뇨병 환자의 치료를 위한 의약 제조를 위해 사용될 수 있고, 여기서, 본원에 기술되는 화합물 (a)는 아침 식사 전에 1일 1회 투여된다. 다른 예에서, 본원에서 기술되는 병용물은 2형 당뇨병 환자의 체중 감소 유도 및/또는 2형 당뇨병 환자의 체중 증가 예방용 의약의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 본원에서 기술되는 병용물은 2형 당뇨병 환자의 치료, 또는 2형 당뇨병과 관련된 병태의 치료, 예를 들면, 혈당 조절의 개선, 공복 혈장 당 농도의 감소, 혈당 상승의 개선, 식후 혈장 당 농도의 감소, HbA_{1c} 값의 개선 및/또는 포도당 내성의 개선에 사용될 수 있다. 상기 의약은 본원에서 기술되는 바와 같이 제형화될 수 있다. 예를 들면, 의약은 AVE0010 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 비경구 제형, 및 메트포르민 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 경구 제형을 포함할 수 있다.

[0067] 본 발명은 하기 실시예 및 도면에 의해 추가로 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1 연구 고안

* 예상된 연구 종료일이 공지되면 연구소는 환자에게 접촉하여 치료 평가 종료를 위한 치료 종료 방문(V70)(연구 종료일에 대해 ± 4 주)을 스케줄링하고 환자는 이러한 방문까지 연구 약물 투여를 계속한다.

** 아침 주사군으로부터의 환자의 4-주 후속 조치 기간

도 2 스텝-다운 시험 절차

도 3 임의의 원인에 기인한 치료 중단에 대한 시간의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯 - 무작위 배정된 (randomized) 집단

도 4 기저선으로부터 24주까지의 방문에 의한 HbA_{1c}(%)의 평균 변화의 플롯 - mITT 집단

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 플롯은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3일까지, 또는 방문 12(24주)가 가능하지 않은 경우 169일까지의 측정값을 포함하였다.

도 5 기저선으로부터 24주까지의 방문에 의한 공복 혈장 당(mmol/L)의 평균 변화의 플롯 - mITT 집단

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 플롯은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 1일까지, 또는 방문 12(24주)가 가능하지 않은 경우 169일까지의 측정값을 포함하였다.

도 6 기저선으로부터 24주까지의 방문에 의한 체중(kg)의 평균 변화의 플롯 - mITT 집단

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 플롯은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3일까지, 또는 방문 12(24주)가 가능하지 않은 경우 169일까지의 측정값을 포함하였다.

도 7 방문에 의한 기저선으로부터의 HbA_{1c}(%)의 평균 변화의 플롯 - mITT 집단

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약 도입 후 및/또는 치료 중단 + 3일 후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

24주(LOCF) 동안, 분석은 방문 12(24주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3일까지 또는 방문 12(24주)가 가능하지 않은 경우 169일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

도 8 방문에 의한 기저선으로부터의 공복 혈장 당(mmol/L)의 평균 변화의 플롯 - mITT 집단

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약 도입 후 및/또는 치료 중단 + 1일 후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

24주(LOCF) 동안, 분석은 방문 12(24주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 1일까지 또는 방문 12(24주)가 가능하지 않은 경우 169일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

도 9 방문에 의한 기저선으로부터의 체중(kg)의 평균 변화의 플롯 - mITT 집단

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약 도입 후 및/또는 치료 중단 + 3일 후에 수득된 측정값을 배제시켰다.

24주(LOCF) 동안, 분석은 방문 12(24주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3일까지 또는 방문 12(24주)가 가능하지 않은 경우 169일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시에

메트포르민으로 적당히 조절되지 않은 2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 병용하는, 릭시세나티드의 효능 및 안전성을 평가하는, 무작위 배정된, 이중-맹검, 위약-대조, 4개군(4-arm), 불균형 디자인, 병행-그룹, 다기관, 다국적 연구

요약

메트포르민으로 적당히 조절되지 않은 2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 병용하는, 릭시세나티드의 효능 및 안전성을 평가하는, 무작위 배정된, 이중-맹검, 위약-대조, 4개군(4-arm), 비평형 디자인, 병행-그룹, 다기관, 다국적 연구. 환자당 대략적 최소 연구 지속기간은 79주(2주 이하의 스크리닝 + 1주의 런-인 + 24주 주요 맹검 치료 + 가변적 연장 + 3일 후속 조치)였다. 4-주 치료-후 후속 조치는 아침 주사군으로부터의 환자에서 행하였다. 연장 기간은 모든 환자에 대해 대략적으로 마지막 무작위 배정된 환자에 대한 76주 방문(V25) 예정일에 끝났다.

본 연구는 16개 국가의 133개 기관에서 행하였다. 본 연구의 1차적인 목적은 24주의 기간에 걸쳐 HbA_{1c} 감소(절대적 변화)의 측면에서 아침식사 전 1시간 내의 아침에 주사된 릭시세나티드의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것이었다.

총 680명의 환자를 4개의 치료군 중 하나로 무작위 배정하였다(릭시세나티드 아침 및 저녁 주사군에 각각 255명 및 위약 아침 및 저녁 주사군에 각각 85명). 무작위 배정된 환자 모두를 연구 치료에 노출시켰고, 수정된 치료의향(modified intent-to-treat: mITT) 집단에 포함시켰다. 위약 아침 및 저녁 주사군은 분석시 합쳐졌다. 인구통계 및 기저선(baseline) 특성은 일반적으로 합쳐진 위약 그룹에서 히스패닉 및 여성 환자가 보다 적은 치료군간에 유사하였다. 전체 연구 치료 기간 동안, 169명(24.9%)의 환자가, 합쳐진 위약 그룹에 비교하여 (24.7%), 릭시세나티드 저녁 주사군에서보다 높은 비율(27.5%) 및 릭시세나티드 아침 주사군에서보다 낮은 비율(22.4%)로, 조기에 연구 치료를 중단하였다. 릭시세나티드-치료 환자에서, 치료 중단의 주요 원인은 "유해 사건"(저녁 주사에 대해 10.2% 및 아침 주사에 대해 8.2% 대 합쳐진 위약군에 대해 3.5%), 이어서, "기타 원인"(각각의 릭시세나티드군에 대해 8.6% 대 합쳐진 위약군에 대해 11.2%)이었다.

효능 분석은 24주 치료에 기초한다: HbA_{1c}에 있어 기저선으로부터 24주까지의 최소 제곱(least squared: LS) 평균 변화는, 합쳐진 위약 그룹에서의 -0.38%에 비교하여, 릭시세나티드 아침 주사군에서 -0.87%였고(위약 대비 LS 평균 차이 = -0.48%; p-값 = <0.0001), 릭시세나티드 저녁 주사군에서 -0.75%이었다(위약 대비 LS 평균 차이 = -0.37%, p-값 = <0.0001). 24주에서 HbA_{1c} ≤ 6.5 또는 <7%에 이르는 환자의 비율(%)은 합쳐진 위약 그룹에서보다 릭시세나티드군 둘 다에서 더욱 현저하게 높았다(HbA_{1c} ≤ 6.5%의 경우, 합쳐진 위약 그룹에서의 10.4% 대비, 릭시세나티드 아침 주사군에서 23.8% 및 릭시세나티드 저녁 주사군에서 19.2%; HbA_{1c} < 7%의 경우, 합쳐진 위약 그룹에서의 22% 대비, 릭시세나티드 아침 주사군에서 43% 및 릭시세나티드 저녁 주사군에서 40.6%).

또한, 릭시세나티드를 이용한 치료는 아침 주사군에서 2-시간 식사-후 혈당(PPG)에 대한 결과 및 혈당 상승에 대한 결과에 의해 나타내어진 바와 같이 식사-후 혈당 조절을 개선시켰다(저녁 주사군에서는 식사 시험을 행하지 않았다). 2-시간 PPG는, -4.51mmol/L의 LS 평균 차이(p-값 < 0.0001)를 갖는 위약군에 비교하여 릭시세나티

드군에서 기저선으로부터 24주까지 유의하게 감소하였다. 릭시세나티드군 둘 다는 합쳐진 위약 그룹에 비교하여 **공복 혈장 당(FPG)**에서 기저선으로부터 24주까지 통계학적으로 유의한 개선을 입증하였다(릭시세나티드 아침 주사의 경우, LS 평균 차이 = 0.94mmol/L, p -값 = <0.0001; 릭시세나티드 저녁 주사의 경우, LS 평균 차이 = 0.56mmol/L, p -값 = 0.0046). **체중**의 LS 평균 감소는, 유의한 차이가 관찰되지 않은 합쳐진 위약 그룹에서의 1.64kg에 비교하여, 릭시세나티드 아침 주사군에서 2.01kg이었고, 릭시세나티드 저녁 주사군에서 2.02kg이었다. 다중도를 조정하는 시험 전략에 따라, 후속적 효능 변수에 대한 추론 시험은 탐사적이었으며, 이는 체중 분석이 통계학적 유의 그룹 차이를 보이지 못했기 때문이었다. **HOMA- β 에 의해 평가된 β -세포 기능**에서의 현저한 개선이 릭시세나티드군 둘 다에서 관찰되었다. LS 평균 차이는, 합쳐진 위약 그룹에 비교하는 경우, 릭시세나티드 아침 주사군에서 12.12이었고(다중도 조정 없이 p -값 = 0.0002), 릭시세나티드 저녁 주사군에서 8.96이었다(다중도 조정 없이 p -값 = 0.0071). 또한, 릭시세나티드군 둘 다는, 합쳐진 위약 그룹(10.6%)에 비교하여, 주요 24주 이중-맹검 치료 기간(아침 주사에 대해 2.7% 및 저녁 주사에 대해 3.9%) 동안 **구제 치료요법을 필요로 하는 환자**의 비율이 실질적으로 보다 낮았다. 각각의 릭시세나티드군과 합쳐진 위약 그룹 사이에 공복 혈장 인슐린(FPI: Fasting Plasma Insulin)에서의 임상학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

[0077] 안전성 분석은 전체 연구 치료에 기초한다. 릭시세나티드는 내약성이 우수했다. 치료 유발 유해 사건(treatment emergent adverse event: TEAE)의 비율은 합쳐진 위약 그룹(75.3%)에 비교하여, 릭시세나티드군(아침 주사에 대해 84.7% 및 저녁 주사에 대해 83.5%)에서 더욱 높았다. 릭시세나티드 아침 주사군 내의 1명의 환자가 사망에 이르는 췌장 암종의 TEAE를 가졌다. 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 2명의 환자가 치료-후 AE(각각 혈흉 및 림프종)로 인해 사망하였다. 전체 58명의 환자가 하나 이상의 중증의 TEAE를 가졌고, 릭시세나티드 저녁 주사군(10.2%)에서 보다 높은 비율을 가졌고, 이어서 릭시세나티드 아침 주사군(8.2%) 및 합쳐진 위약 그룹(6.5%)이었다. 릭시세나티드-치료된 환자에 대해 가장 일반적으로 보고되어 있는 TEAE는 구역(합쳐진 위약군의 경우의 16명[9.4%] 대비, 아침 주사의 경우 64명[25.1%]의 환자 및 저녁 주사의 경우 63명[24.7%]의 환자)이었고, 이어서, 두통(합쳐진 위약군의 경우의 28명[16.5%] 대비, 아침 주사의 경우 49명[19.2%]의 환자 및 저녁 주사의 경우 42명[16.5%]의 환자)이었다. 설사는, 합쳐진 위약군의 경우의 20명(11.8%) 대비, 아침 주사의 경우 39명(15.3%) 및 저녁 주사의 경우 36명(14.1%)의 환자에서 보고되었고; 구토는, 합쳐진 위약군의 경우의 9명(5.3%) 대비, 아침 주사의 경우 35명(13.7%) 및 저녁 주사의 경우 40명(15.7%)의 환자에서 보고되었다. 4명(2.4%)의 위약-치료된 환자에 비교하여, 릭시세나티드 아침 주사군 내의 18명(7.1%)의 환자 및 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 22명(8.6%)의 환자가 프로토콜 정의에 따른 증후성 저혈당증 사건을 가졌다. 강도가 중증인 증후성 저혈당증은 없었다. 총 10명의 환자(릭시세나티드 아침 주사에 대해 3명[1.2%], 릭시세나티드 저녁 주사에 대해 4명[1.6%], 및 합쳐진 위약군에 대해 3명[1.8%])가, ARAC에 의한 알레르기 반응으로 판정된 12개의 TEAE를 보고하였다. 이들 중 3개의 사건(릭시세나티드 아침 주사군 내의 1명의 환자에서 아나필락시스 반응 및 혈관 부종 및 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 1명의 환자에서 두드러기)이 가능하게는 IP에 관련된 것으로 판정되었다. 본 연구에서 급성 췌장염 케이스는 보고되지 않았다. 릭시세나티드에 대한 아침 및 저녁 주사 요법 사이의 안전성 및 내약성의 관점에서 임상학적으로 유의한 차이는 없었다.

[0078] 1. 목적

[0079] 1.1 1차적인 목적

[0080] 본 연구의 1차적인 목적은, 24주의 기간에 걸쳐 HbA_{1c} 감소(절대적 변화)의 측면에서 메트포르민으로 적당하게 조절되지 않은 2형 당뇨병 환자에서 메트포르민에 대한 부가 치료로서의 릭시세나티드의 혈당 조절에 대한 효능을 아침에 식사 전 1시간 내에 사용한 경우에 위약과 비교하여 평가하는 것이었다.

[0081] 1.2 주요 2차적인 목적(들)

[0082] 본 연구의 2차적인 목적은 하기와 같았다:

[0083] • HbA_{1c} 감소의 측면에서 저녁에 식사 전 1시간 내에 투여하는 경우에 위약과 비교한, 혈당 조절에 대한 릭시세나티드의 효과의 평가

[0084] • 하기에 대한 릭시세나티드의 효과의 평가:

[0085] - HbA_{1c} < 7% 또는 HbA_{1c} ≤ 6.5%에 도달하는 환자의 백분율(%),

[0086] - 아침 주사군에서의 식사-후 2-시간 혈장 당(PPG),

[0087]
[0088]
[0089]
[0090]
[0091]
[0092]
[0093]
[0094]
[0095]
[0096]
[0097]
[0098]
[0099]
[0100]
[0101]
[0102]
[0103]
[0104]
[0105]
[0106]
[0107]
[0108]
[0109]
[0110]
[0111]
[0112]

- 공복 혈장 당(FPG),
- 체중,
- HOMA- β 에 의해 평가된 β -세포 기능
- 공복 혈장 인슐린(FPI).
- 렉시세나티드 안전성 및 내약성의 평가.

2. 실험 고안

본 고안은 무작위 배정된, 이중-맹검, 위약-대조, 4개군, 불균형(3:1:3:1), 병행-그룹, 다기관, 다국적 연구였고: 아침 주사(렉시세나티드 치료된 255명 대 위약 치료된 85명의 환자) 및 저녁 주사(렉시세나티드 치료된 255명 대 위약 치료된 85명의 환자). 본 연구는 활성물 및 위약 치료에 대해 이중-맹검이었다. 연구 약물 부피(즉, 활성 약물 또는 매칭 위약의 용량) 및 주사 시점(아침 대 저녁)은 맹검하지 않았다. 환자는 HbA_{1c}의 값(<8%, ≥8%) 및 체질량 지수(BMI)(<30kg/m², ≥30kg/m²)을 스크리닝함으로써 계층화하였다.

환자당 대략적 최소 이중-맹검 연구 지속기간은 79주(2주 이하의 스크리닝 + 1주의 런-인 + 24주 주요 이중-맹검 치료 + 가변적 연장 + 3일 후속 조치)였다. 4-주 후속 조치는 아침 주사군으로부터의 환자에서만 행하였다. 24-주 주요 이중-맹검 기간을 완료한 환자는 가변적 이중-맹검 연장 기간을 경험하였고, 이 연장 기간은 모든 환자에 대해 대략적으로 마지막 무작위 배정된 환자에 대한 76주 방문(V25) 예정일에 끝났다.

표준화된 식사 챌린지 시험은 아침 주사군 내의 환자에서만 행하였다.

3. 1차적인 및 주요 2차적인 종점

3.1 1차적인 종점

1차적인 효능 변수는 기저선으로부터 24주까지의 HbA_{1c}의 절대 변화이었고, 이는 24주의 HbA_{1c} 값 - 기저선의 HbA_{1c} 값으로 정의된다.

환자가 치료를 조기에 중단하거나 주요 24주 이중-맹검 치료 기간 동안 구제 치료요법을 받거나 24주에 HbA_{1c} 값을 갖지 않는 경우, 주요 24주 이중-맹검 치료-중 기간 동안의 최종 기저선-후 치료-중 HbA_{1c} 측정값을 24주에서의 HbA_{1c} 값으로 사용하였다[마지막 측정값 이월(Last Observation Carried Forward: LOCF) 절차].

3.2 2차적인 종점

3.2.1 주요 효능 종점

2차적인 효능 변수를 위해, 누락 관찰(missing assessment)/조기 중단을 취급하기 위한 동일한 절차를 1차적인 효능 변수에 대해서와 같이 적용하였다.

연속 변수

- 아침 주사군에 대해서만 기저선으로부터 24주까지의 표준화된 식사 후 2시간 PPG(mmol/L)의 변화
- 기저선으로부터 24주까지의 FPG(mmol/L)의 변화
- 기저선으로부터 24주까지의 체중(kg)의 변화
- 기저선으로부터 24주까지의 HOMA β 에 의해 평가된 β 세포 기능의 변화
- 기저선으로부터 24주까지의 FPI(pmol/L)의 변화
- 아침 주사군에서 기저선으로부터 24주까지의 표준화된 식사 후 혈당 상승의 변화(2시간 PPG - 연구 약물 투여 전 식사 시험 30분 전 혈장 당)

카테고리 변수

- 24주에 HbA_{1c} < 7%를 갖는 환자의 백분율(%)
- 24주에 HbA_{1c} ≤ 6.5%를 갖는 환자의 백분율(%)

[0113] · 주요 24주 이중-맹검 치료 기간 동안 구제 치료요법을 필요로 하는 환자의 백분율(%)

[0114] · 기저선으로부터 24주까지의 5% 이상의 체중 감소(kg)를 갖는 환자의 백분율(%)

[0115] 3.2.2 안전성 중점

[0116] 안전성 분석은 증후성 저혈당증 및 중증의 증후성 저혈당증, 주사 부위에서의 국소 내약성, 알레르기 사건(ARAC에 의해 평가됨), 의심되는 췌장염, 증가된 칼시토닌, 생명 징후(vital sign), 12-납 ECG 및 실험실 시험을 포함한 보고된 TEAE 및 기타 안전성 정보에 기초하였다.

[0117] 또한, 주요 심혈관 사건을 수집하고 심혈관 평가 위원회(Cardiovascular Adjudication Committee: CAC)에 의해 판정하였다. 본 연구 및 다른 릭시세나티드 페이즈 3 연구로부터 CAC에 의해 평가되고 확인되는 사건을 분석을 위해 풀링하고 릭시세나티드의 전체 심혈관 평가를 위해 통계학적 분석 계획에 기초하여 별개의 보고서에 요약할 것이다. KRM/CSR은 본 연구로부터 평가되고 확인된 CV 사건에 대한 요약물 제시하지 않을 것이다.

[0118] 4. 샘플 크기 계산 추정

[0119] HbA_{1c}의 기저선으로부터 24주까지의 1차적인 변수 절대 변화에 기초하여 샘플 크기/파워 계산을 행하였다.

[0120] 총 680명(각각의 릭시세나티드 아침 또는 저녁 주사군에서의 255명 및 각각의 위약 아침 또는 저녁 주사군에서의 85명)의 환자가, 기저선으로부터 24주까지의 절대 변화에서 릭시세나티드와 위약 사이에 0.5%(또는 0.4%)의 차이를 검출하도록 97%(또는 87%)의 파워를 제공하였다. 이 계산은 일반적인 표준 편차(SD)가 5% 유의 수준에서 2-사이드(2-sided) 시험으로 1.3%였다고 가정하였다. 샘플 크기 계산은 2샘플 t 시험에 기초하였고, nQuery® Advisor 5.0을 이용하여 이루어졌다. 표준 편차는, 초기 드롭아웃(dropout)을 고려하여, 사전에 행한 당뇨병 연구(유사하게 고안된 연구의 공개된 데이터 및 공개되지 않은 내부 데이터에 기초함)로부터의 보존적 방식으로 추산하였다.

[0121] 5. 통계법

[0122] 5.1 분석 집단

[0123] 수정된 치료 의향(mITT: modified intent-to-treat) 집단은, 적어도 일 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품(investigational product: IP)을 투여받고, 기저선 평가와 효능 변수의 적어도 하나의 기저선-후 평가 모두를 받은, 무작위 배정된 모든 환자로 이루어졌다.

[0124] 안전 집단은 적어도 일 용량의 이중-맹검 IP가 투여된 모든 무작위 배정된 환자로 정의되었다.

[0125] 5.2 1차적인 효능 분석

[0126] 1차적인 효능 변수(기저선으로부터 24주까지의 HbA_{1c}의 변화)를, 치료군(아침 주사 릭시세나티드군 및 위약군, 저녁 주사 릭시세나티드군 및 위약군), HbA_{1c} 스크리닝에 대한 무작위 배정된 계층(randomization strata)($<8.0, \geq 8.0\%$), BMI 스크리닝의 무작위 배정된 계층($<30, \geq 30\text{kg/m}^2$), 및 고정 효과로서의 컨트리(country)를 갖는 공분산(ANCOVA) 모델 분석을 이용하고 기저선 HbA_{1c} 값을 공변량으로 사용하여 분석하였다. p-값뿐만 아니라 각각의 릭시세나티드군과 합쳐진 위약 그룹 사이의 차이 및 2-사이드 95% 신뢰 구간을 ANCOVA의 프레임워크 내에서 추산하였다. ANCOVA 모델에서, 아침 및 저녁 주사 위약군은 개별 치료로서 포함되었지만, 결과를 제시하고 적절한 대조를 이용하여 비교하는 경우에는 한 그룹으로서 합쳐졌다(예를 들면, 릭시세나티드 아침 주사를 합쳐진 위약 그룹과 비교하는 경우에 위약 아침 주사, 위약 저녁 주사, 릭시세나티드 아침 주사 및 릭시세나티드 저녁 주사의 순서로 [0.5, -0.5, 1, 0]).

[0127] I형 오류 제어를 확보하기 위해서 단계별 시험 절차를 적용하였다. 우선, 아침 주사 릭시세나티드군을 합쳐진 위약 그룹에 대해 비교하였다(1차적인 목적). 이 시험이 통계학적으로 유의한 경우, 저녁 주사 릭시세나티드군을 합쳐진 위약 그룹에 대해 비교하였다(2차적인 목적).

[0128] mITT 집단 및 주요 24주 이중-맹검 치료-중 기간 동안 수득된 효능 변수에 대한 측정에 기초하여 1차적인 효능 변수의 1차적인 분석을 수행하였다. 표준 식사 시험으로부터의 것을 제외한 효능 변수에 대한 주요 24주 이중-맹검 치료-중 기간은, 제1 용량의 이중-맹검 IP 투여로부터 V12/24주 방문시 또는 방문 전(V12/24주 방문이 빠지는 경우 D169) 마지막 용량의 이중-맹검 IP 주사 후 3일까지(중앙 실험실에 의한 FPG, FPI, 및 HOMA β 제외, 이 경우 1일까지) 또는 가장 이른 것이 무엇이든 간에 구제 치료요법 도입까지의 기간으로 정의되었다. PPG 및

혈당 상승을 포함한 식사 켈린지 시험으로부터의 효능 변수에 대한 주요 24주 이중-맹검 치료-중 기간은 제1 용량의 이중-맹검 IP 투여로부터 V12/24주 방문 시 또는 방문 전 (또는 V12/24주 방문이 빠지는 경우 D169) 마지막 용량의 이중-맹검 IP 주사일까지 또는 가장 이른 것이 무엇이든 간에 구체 치료요법 도입까지의 기간으로 정의되었다. (구체 치료요법 사건에서 새로운 투약 개시 전) 마지막으로 이용가능한 기저선-후 치료-중 HbA_{1c} 측정을 24주에서의 HbA_{1c} 값으로서 취함으로써 LOCF 절차를 이용하였다.

5.3 2차적인 효능 분석

일단 1차적인 변수가 비교 둘 다에 대해 $\alpha=0.05$ 에서 통계학적으로 유의한 경우, 아침 주사군에서 기저선으로부터 24주까지의 표준 식사 시험 후 2시간 PPG(mmol/L)의 변화를 시험하기 위해, 이어서, 2개의 개별 브랜치: 아침 주사군 대 합쳐진 위약군 및 저녁 주사군 대 합쳐진 위약군에서 하기의 우선순위 순서에 따라 잔존 2차적인 효능 변수를 시험하기 위해, 시험 절차를 수행하였다. 중점이 $\alpha=0.05$ 에서 통계학적으로 유의하지 않은 것으로 밝혀지면 곧바로 시험을 중단한다(Fehler: Referenz nicht gefunden).

3.2.1 단락에서 기술된 바와 같은 24주에서의 모든 연속적 2차적인 효능 변수를 1차적인 효능 중점에 대한 1차적인 분석에 대해 5.2 단락에서 기술된 바와 유사한 접근법 및 ANCOVA 모델을 이용하여 분석하였다. 치료에 대해 조정된 추정치는 릿시세나티드와 위약 간의 차이를 의미하며, 2-사이드 95% 신뢰 구간이 제공되었다.

하기의 24주에서의 카테고리 2차적인 효능 변수를, 무작위 배정된 계층[HbA_{1c}(<8.0, ≥8%) 스크리닝 및 BMI(<30, ≥30kg/m²) 스크리닝]에 기초하여 계층화된 코크란-만텔-하엔젤(Cochran-Mantel-Haenszel: CMH) 방법을 이용하여 분석하였다:

- 24주에 HbA_{1c} < 7.0%를 갖는 환자의 백분율(%)
- 24주에 HbA_{1c} ≤ 6.5%를 갖는 환자의 백분율(%)
- 24주 이중-맹검 치료 기간 동안 구체 치료요법을 필요로 하는 환자의 백분율(%)

24주에 기저선으로부터 5% 이상의 체중 감소를 갖는 환자의 수 및 백분율(%)이 치료 그룹에 의해 제시된다.

치료 말에 모든 2차적인 중점은 단지 기술 통계학(CSR에 제공되는 평균, 표준 편차, 중앙값 및 범위)에 의해서만 평가되었다.

5.4 안전성 분석

안전성 분석은 주로 전체 연구에 대한 치료-중 기간에 기초하였다. 전체 연구에 대한 치료-중 기간은 구체 상 황과 무관하게 전체 연구 기간 동안 제1 용량의 이중-맹검 IP 투여로부터 최종 용량의 IP를 투여한지 3일 후까지의 시간으로 정의되었다. 3일 간격은 IP의 반감기에 기초하여 선택되었다(약 5 X 반감기).

또한, 24주 이중-맹검 치료 기간에 대한 안전성 분석은 CSR에서 요약될 것이다.

안전성 결과 요약(기술 통계학 또는 빈도표)이 치료 그룹에 의해 제시된다.

6. 결과

6.1 연구 환자

6.1.1 환자 의무(accountability)

연구는 16개국(오스트레일리아, 캐나다, 칠레, 체코, 독일, 크로아티아, 멕시코, 모로코, 필리핀, 로마니아, 러시아, 남아프리카, 스페인, 우크라이나, 미국 및 베네수엘라)의 133개 센터에서 수행되었다. 총 1374명의 환자가 스크리닝되었으며, 680명은 4개의 치료군 중 어느 하나에 무작위 배정되었다. 비-무작위 배정의 가장 일반적인 이유는 스크리닝 방문시의 HbA_{1c} 값이 프로토콜에서 정의된 범위를 벗어나는 것이었다[1374명의 스크리닝된 환자 중 483명(35.2%)].

680명의 무작위 배정된 환자를 모두 연구 치료에 노출시켰고, mITT 집단에 포함시켰다. 표 1은 각각의 분석 집단에 포함된 환자의 수를 제공한다.

표 1

분석 집단 - 무작위 배정된 집단						
	위약			릭시세나티드		
	아침 주사	저녁 주사	좌측 두 주사 그룹의 합	아침 주사	저녁 주사	좌측 두 주사 그룹의 합
무작위 배정된 집단	85 (100%)	85 (100%)	170 (100%)	255 (100%)	255 (100%)	510 (100%)
효능 집단						
수정된 치료 의향 (mITT)	85 (100%)	85 (100%)	170 (100%)	255 (100%)	255 (100%)	510 (100%)
안전성 집단	85	85	170	255	255	510
						680

주의: 안전성 집단은 실제로 받은 치료에 따라 포로 작성된다 (치료됨).

효능 집단의 경우, 환자는 이들의 무작위 배정된 치료에 따라 포로 작성된다 (무작위 배정됨).

6.1.2 연구 임상 시험 참여 상태(disposition)

표 2는 각각의 치료 그룹에 대한 환자 임상 시험 참여 상태의 요약을 제공한다. 전체 연구 치료 기간 동안, 169명(24.9%)의 환자가 조기에 연구 치료를 중단하였고, 합쳐진 위약 그룹(24.7%)에 비교하여, 릭시세나티드 저녁 주사군에서는 보다 높은 비율(27.5%)의 환자가 연구 치료를 중단하였으며, 릭시세나티드 아침 주사군에서는 보다 낮은 비율(22.4%)의 환자가 연구 치료를 중단하였다. 릭시세나티드 치료 환자에서, 치료 중단의 주요 원인은 "유해 사건"(저녁 주사에 대해 10.2% 및 아침 주사에 대해 8.2% 대 합쳐진 위약군에 대해 3.5%)이었고, 이어서, "기타 원인"(각각의 릭시세나티드군에 대해 8.6% 대 합쳐진 위약군에 대해 11.2%)이었다. 주요 24주 치료 기간에 대해 유사한 결과가 관찰되었고, 여기서, 총 65명(9.6%)의 환자가 연구 치료를 조기에 중단하였고(릭시세나티드 저녁 주사군에서 12.2%, 릭시세나티드 아침 주사군에서 8.6% 대 합쳐진 위약 그룹에서 7.1%), 또한, 주요 원인은 릭시세나티드군에 대해 "유해 사건"(저녁 주사에 대해 5.1% 및 아침 주사에 대해 4.7% 대 합쳐진 위약군에 대해 1.2%)이었다. 전체 치료 기간 동안 임의의 원인에 기인한 치료 중단의 개시 시간(time-to-onset)이 도 3에 나타나 있다. 같아 보이는 릭시세나티드 아침 주사군 및 합쳐진 위약 그룹에 비교하여, 릭시세나티드 저녁 주사군에서 전체 치료 기간 동안 더욱 높은 중단율이 관찰되었다.

[0150] 립시세나티드 저녁 주사군에서 2명의 환자가 표 22에 포함되지 않았고, 그 이유는 이들의 치료가 치료-후 기간 동안 발생한 AE로 인하여 중단되었기 때문이었다.

표 2

환자 임상시험 참여 상태 - 무작위 배정된 집단					
	위약			립시세나티드	
	좌측 두 주사 그룹의 합			좌측 두 주사 그룹의 합	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	170 (100%)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
무작위 배정되고 치료됨	85 (100%)	85 (100%)	170 (100%)	255 (100%)	255 (100%)
24-주 이중-맹검 연구 치료를 완료하지 않았음	6 (7.1%)	6 (7.1%)	12 (7.1%)	22 (8.6%)	31 (12.2%)
환자의 24-주 치료 중단 요청	5 (5.9%)	2 (2.4%)	7 (4.1%)	17 (6.7%)	27 (10.6%)
24-주 연구 치료 중단 이유	6 (7.1%)	6 (7.1%)	12 (7.1%)	22 (8.6%)	31 (12.2%)
유해 사건	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	12 (4.7%)	13 (5.1%)
효능 결여	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	0
프로토콜 준수 불량	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)

[0151]

	위약		리시세나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
			좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
후속 조치 누락	0	0	0	1 (0.2%)
기타 이유	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	11 (4.3%)
이중-맹검 연구 치료를 완료하지 않았음	21 (24.7%)	21 (24.7%)	42 (24.7%)	70 (27.5%)
피험자의 치료 중단 요청	17 (20.0%)	16 (18.8%)	33 (19.4%)	58 (22.7%)
연구 치료 중단 이유	21 (24.7%)	21 (24.7%)	42 (24.7%)	70 (27.5%)
유해 사건	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	26 (10.2%)
효능 결여	2 (2.4%)	8 (9.4%)	10 (5.9%)	14 (2.7%)
프로토콜 준수 불량	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	16 (6.3%)
후속 조치 누락	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.4%)

[0152]

	위약			럭시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	작측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	작측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
기타 이유	12 (14.1%)	7 (8.2%)	19 (11.2%)	22 (8.6%)	22 (8.6%)	44 (8.6%)
마지막 연구 접촉시 상태						
생존	85 (100%)	85 (100%)	170 (100%)	255 (100%)	255 (100%)	510 (100%)
사망	83 (97.6%)	85 (100%)	168 (98.8%)	252 (98.8%)	251 (98.4%)	503 (98.6%)
후속 조치 누락	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)

주의: 백분율 (%)은 무작위 배정된 환자수를 분모로 사용하여 계산된다.

6.1.3 인구 통계 및 기저선 특징

인구 통계 및 환자 기저선 특징은 일반적으로 안전성 집단에 대한 치료군들 간에 유사하였지만(표 3), 합쳐진 위약 그룹에서 히스패닉계 및 여성 환자가 보다 적었다. 중간 연령은 55세였고, 56.9%가 여성이었다. 연구 집단은 주로 백인이었다(88.8%). 환자의 대부분(65.1%)은 비만이었다.

당뇨병 병력을 포함한 질환 특징은 일반적으로 치료군들 간에 비슷하였다(표 4). 모든 치료군들 간에, 당뇨병의 중간 지속기간은 4.74년이었고, 당뇨병 개시시의 중간 연령은 48세였다. 평균하여, 환자는 3.61년에 메트포르민 치료를 받았고, 중간 1일 메트포르민 용량은 2000mg이었다.

기저선에서의 HbA_{1c}, 2-시간 PPG, FPG, 체중, HOMA-β는 일반적으로 안전성 집단에 대해 치료군들 간에 비슷하였다(표 5). 기저선에서 평균 HbA_{1c}는 8.06%였다.

[0158]

스크리닝 또는 기저선에서의 인구 통계 및 환자 특성 - 안전성 집단							
	위약			럭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
연령(세)							
수	85	85	170	255	255	510	680
평균(SD)	54.5 (9.8)	55.5 (9.0)	55.0 (9.4)	54.5 (9.2)	54.8 (10.4)	54.6 (9.8)	54.7 (9.7)
중앙값	55.0	56.0	55.5	55.0	55.0	55.0	55.0
최소:최대	25 : 73	33 : 76	25 : 76	33 : 81	23 : 87	23 : 87	23 : 87
연령 그룹(세)[n(%)]							
수	85	85	170	255	255	510	680
<50	26 (30.6%)	17 (20.0%)	43 (25.3%)	79 (31.0%)	77 (30.2%)	156 (30.6%)	199 (29.3%)

표 3

[0159]

	위약			락시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
전제						(N=680)
≥50 내지 <65	44 (51.8%)	55 (64.7%)	99 (58.2%)	147 (57.6%)	135 (52.9%)	282 (55.3%)
≥65 내지 <75	15 (17.6%)	12 (14.1%)	27 (15.9%)	26 (10.2%)	36 (14.1%)	62 (12.2%)
≥75	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	7 (2.7%)	10 (2.0%)
성별[n (%)]						
수	85	85	170	255	255	510
남성	36 (42.4%)	45 (52.9%)	81 (47.6%)	98 (38.4%)	114 (44.7%)	212 (41.6%)
여성	49 (57.6%)	40 (47.1%)	89 (52.4%)	157 (61.6%)	141 (55.3%)	298 (58.4%)
인종 [n (%)]						
수	85	85	170	255	255	510
코카시안/백인	78 (91.8%)	77 (90.6%)	155 (91.2%)	221 (86.7%)	228 (89.4%)	449 (88.0%)
						604 (88.8%)

[0160]

	위약			릭시제나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
흑인	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	7 (2.7%)	6 (2.4%)	13 (2.5%)	17 (2.5%)
아시아인/동양인	5 (5.9%)	6 (7.1%)	11 (6.5%)	22 (8.6%)	20 (7.8%)	42 (8.2%)	53 (7.8%)
기타	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)	6 (0.9%)
민족 [n (%)]							
수	85	85	170	255	255	510	680
HbA1c 스캔계	23 (27.1%)	26 (30.6%)	49 (28.8%)	96 (37.6%)	98 (38.4%)	194 (38.0%)	243 (35.7%)
비 HbA1c 스캔계	62 (72.9%)	59 (69.4%)	121 (71.2%)	159 (62.4%)	157 (61.6%)	316 (62.0%)	437 (64.3%)
HbA1c 스캔링 (%)							
수	85	85	170	255	255	510	680
평균(SD)	8.14 (0.80)	8.15 (0.92)	8.15 (0.86)	8.15 (0.84)	8.21 (0.86)	8.18 (0.85)	8.17 (0.85)

	위약			렉시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
중앙값	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
최소 : 최대	7.0 : 9.9	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	5.7 : 10.0	7.0 : 10.0	5.7 : 10.0
HbA1c 스크리닝의 무작위 매정 계층(%) [n(%)]						
수	85	85	170	255	255	510
<8	42 (49.4%)	42 (49.4%)	84 (49.4%)	126 (49.4%)	126 (49.4%)	252 (49.4%)
≥8	43 (50.6%)	43 (50.6%)	86 (50.6%)	129 (50.6%)	129 (50.6%)	258 (50.6%)
BMI 스크리닝(kg/m ²)						
수	85	85	170	255	255	510
평균(SD)	33.64 (7.03)	32.87 (5.81)	33.26 (6.44)	33.34 (6.87)	32.59 (5.74)	32.97 (6.34)
						33.04 (6.36)

[0162]

	위약			럭시제나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
증양값	32.20	32.28	32.24	31.68	32.04	31.86
최소 : 최대	22.7 : 58.6	22.9 : 47.8	22.7 : 58.6	21.0 : 63.2	21.0 : 53.3	21.0 : 63.2
BMI 스크리닝의 무작위 배정 계층(kg/m ²) [n(%)]						
수	85	85	170	255	255	510
<30	30 (35.3%)	29 (34.1%)	59 (34.7%)	89 (34.9%)	89 (34.9%)	178 (34.9%)
≥30	55 (64.7%)	56 (65.9%)	111 (65.3%)	166 (65.1%)	166 (65.1%)	332 (65.1%)
기저선 BMI (kg/m ²)						
수	85	85	170	255	255	510
평균(SD)	33.53 (7.02)	32.71 (5.83)	33.12 (6.45)	33.22 (6.85)	32.47 (5.77)	32.84 (6.34)
						32.91 (6.36)

[0163]

	위약			럭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
중앙값	32.04	31.89	31.96	31.60	31.76	31.67	31.80
최소 : 최대	22.6 : 59.5	22.4 : 47.3	22.4 : 59.5	21.0 : 63.2	20.8 : 53.4	20.8 : 63.2	20.8 : 63.2
기저선 BMI 카테고리 (kg/m ²) [n(%)]							
수	85	85	170	255	255	510	680
<30	29 (34.1%)	30 (35.3%)	59 (34.7%)	95 (37.3%)	93 (36.5%)	188 (36.9%)	247 (36.3%)
≥30	56 (65.9%)	55 (64.7%)	111 (65.3%)	160 (62.7%)	162 (63.5%)	322 (63.1%)	433 (63.7%)

BMI = 체질량 지수.

표 4

스크리닝 또는 기저선에서의 질환 특성 - 안전성 집단									
	위약			락시세나티드			좌측 두 주사 그룹의 합		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	전체 (N=680)
당뇨병 지속기간(년)									
수	85	85	170	255	255	510	255	255	680
평균(SD)	5.62 (4.29)	6.11 (5.13)	5.87 (4.72)	6.18 (5.25)	6.21 (5.40)	6.19 (5.32)	6.11 (5.17)	6.11 (5.17)	6.11 (5.17)
중앙값	4.55	4.08	4.29	5.12	4.54	4.93	4.74	4.74	4.74
최소 : 최대	1.1 : 24.4	0.8 : 23.8	0.8 : 24.4	0.9 : 52.1	1.0 : 29.0	0.9 : 52.1	0.8 : 52.1	0.8 : 52.1	0.8 : 52.1

[0165]

	위약				렉시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
2형 당뇨병 발병 연령(세)								
수	85	85	170		255	255	510	680
평균 (SD)	48.81 (9.09)	49.32 (9.69)	49.06 (9.37)		48.32 (8.67)	48.56 (9.96)	48.44 (9.33)	48.60 (9.33)
중앙값	50.00	48.00	49.50		48.00	48.00	48.00	48.00
최소 : 최대	24.0 : 69.0	16.0 : 72.0	16.0 : 72.0		24.0 : 73.0	13.0 : 80.0	13.0 : 80.0	13.0 : 80.0
메트포르민 치료 지속기간 (년)								
수	85	85	170		255	255	510	680
평균 (SD)	3.00 (2.87)	3.68 (3.93)	3.34 (3.45)		3.73 (3.34)	3.68 (3.90)	3.71 (3.63)	3.61 (3.59)
중앙값	2.06	2.25	2.21		2.64	2.17	2.39	2.35
최소 : 최대	0.3 : 11.8	0.3 : 19.1	0.3 : 19.1		0.2 : 20.5	0.3 : 19.3	0.2 : 20.5	0.2 : 20.5
기저선에서의 메트포르민 1일 용량 (mg)								

[0166]

	위약				럭시세나티드			
	아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사	
	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
수	85	85	85	170	255	255	255	510
평균 (SD)	2005.00 (449.98)	1997.35 (431.81)	1968.82 (446.99)	2001.18 (439.70)	1942.65 (406.17)	1955.74 (426.85)	1967.10 (430.22)	1955.74 (426.85)
중앙값	1700.00	2000.00	2000.00	2000.00	1700.00	2000.00	2000.00	1925.00
최소 : 최대	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0	1500.0 : 3000.0
기저선에서의 메트포르민의 카테콜리화된 1 일 용량 (mg) [n(%)]								
수	85	85	85	170	255	255	255	510
<1500	0	0	0	0	0	0	0	0
≥ 1500 - <2500	62 (72.9%)	65 (76.5%)	127 (74.7%)	195 (76.5%)	197 (77.3%)	392 (76.9%)	519 (76.3%)	519 (76.3%)
≥ 2500 - <3000	17 (20.0%)	14 (16.5%)	31 (18.2%)	42 (16.5%)	51 (20.0%)	93 (18.2%)	124 (18.2%)	124 (18.2%)
≥ 3000	6 (7.1%)	6 (7.1%)	12 (7.1%)	18 (7.1%)	7 (2.7%)	25 (4.9%)	37 (5.4%)	37 (5.4%)

[0167]

	위약			리시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
임신성 당뇨병 병력						
수(여성)	49	40	89	157	141	298
예(여성)	0	3 (7.5%)	3 (3.4%)	11 (7.0%)	9 (6.4%)	20 (6.7%)
아니오(여성)	49 (100%)	37 (92.5%)	86 (96.6%)	146 (93.0%)	132 (93.6%)	278 (93.3%)
GLP-1 수용체 작용제의 사전 사용 [n (%)]						
수	85	85	170	255	255	510
예	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	4 (1.6%)	8 (3.1%)	12 (2.4%)
아니오	83 (97.6%)	81 (95.3%)	164 (96.5%)	251 (98.4%)	247 (96.9%)	498 (97.6%)
당뇨병성 망막병증 [n (%)]						
수	85	85	170	252	255	507
						677

– 28 –

[0169]

	위약			립시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
아니오	77 (90.6%)	77 (90.6%)	154 (90.6%)	247 (98.0%)	242 (94.9%)	489 (96.4%)	643 (95.0%)
미지	5 (5.9%)	7 (8.2%)	12 (7.1%)	4 (1.6%)	7 (2.7%)	11 (2.2%)	23 (3.4%)
당뇨병성 신장병증 [n (%)]							
수	85	85	170	252	255	507	677
예	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	9 (3.6%)	7 (2.7%)	16 (3.2%)	18 (2.7%)
미세알부민뇨	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	8 (3.2%)	5 (2.0%)	13 (2.6%)	14 (2.1%)
명백한 단백뇨	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	3 (0.4%)
손상된 신장 기능	0	0	0	0	0	0	0
투석 또는 이식	0	0	0	0	0	0	0
미지	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
아니오	82 (96.5%)	79 (92.9%)	161 (94.7%)	236 (93.7%)	240 (94.1%)	476 (93.9%)	637 (94.1%)
미지	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	7 (2.8%)	8 (3.1%)	15 (3.0%)	22 (3.2%)

[0170]

	위약			엑시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
무작위 배정시 카테고리화된 알부민뇨						
수	20	23	43	55	63	118
<3 mg/L (보고 불가능)	2 (10.0%)	4 (17.4%)	6 (14.0%)	4 (7.3%)	3 (4.8%)	7 (5.9%)
≥3 mg/L (보고 가능)	18 (90.0%)	19 (82.6%)	37 (86.0%)	51 (92.7%)	60 (95.2%)	111 (94.1%)
<20 mg/L	15 (75.0%)	11 (47.8%)	26 (60.5%)	34 (61.8%)	31 (49.2%)	65 (55.1%)
≥20 - <200 mg/L	3 (15.0%)	7 (30.4%)	10 (23.3%)	12 (21.8%)	24 (38.1%)	36 (30.5%)
≥200 mg/L	0	1 (4.3%)	1 (2.3%)	5 (9.1%)	5 (7.9%)	10 (8.5%)
스크리닝시 크레아티닌 제거율 (ml/분)						
수	85	85	170	254	255	509
평균 (SD)	136.52 (49.86)	128.90(45.17)	132.71 (47.58)	133.29 (46.67)	131.23(50.24)	132.26 (48.46)
						132.37(48.21)

[0171]

	위약			렉시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	저녁 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	저녁 주사 그룹의 합 (N=510)
중앙값	119.38	121.92	120.95	123.22	122.03	122.50
최소 : 최대	66.9 : 302.7	70.8 : 366.4	66.9 : 366.4	43.9 : 350.2	48.0 : 460.5	43.9 : 460.5
스크리닝시 크레아티닌 제거율 카테고리 [n (%)]						
수	85	85	170	254	255	509
<30 ml/분 (중증 신장 손상)	0	0	0	0	0	0
≥30 - <50ml/분(중간 신장 손상)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
≥50 - ≤80ml/분(경증 신장 손상)	7 (8.2%)	6 (7.1%)	13 (7.6%)	21 (8.3%)	30 (11.8%)	51 (10.0%)
>80 ml/분(신장 손상 없음)	78 (91.8%)	79 (92.9%)	157 (92.4%)	232 (91.3%)	224 (87.8%)	456 (89.6%)

GLP-1=글루카곤 유사 펩타이드-1.

크레아티닌 제거율 값은 콕크로프트 및 골트 (Cockcroft and Gault) 수학적식을 이용하여 유도된다.

표 5

기저선 효능 변수 - 안전성 집단						
	위약			립시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
HbA1c (%)						
수	85	85	170	255	255	510
						680

[0173]

	위약			락시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
평균 (SD)	8.08 (0.86)	8.04 (0.95)	8.06 (0.90)	8.04 (0.86)	8.09 (0.91)	8.06 (0.89)
중앙값	7.90	7.80	7.85	7.90	8.00	8.00
최소 : 최대	6.4 : 10.5	6.5 : 10.4	6.4 : 10.5	5.3 : 10.4	6.5 : 12.0	5.3 : 12.0
체중 (kg)						
수	85	85	170	255	255	510
평균 (SD)	91.02 (21.01)	89.27 (19.32)	90.15 (20.14)	90.09 (21.10)	89.05 (20.74)	89.57 (20.91)
중앙값	88.50	90.60	89.70	86.50	87.00	87.00
최소 : 최대	51.2 : 156.3	50.9 : 138.7	50.9 : 156.3	51.0 : 152.2	49.9 : 168.0	49.9 : 168.0
FPG (mmol/L)						
수	85	85	170	255	255	510
						680

[0174]

	위약			릭시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
평균 (SD)	9.41 (2.13)	9.61 (2.42)	9.51 (2.28)	9.43 (2.15)	9.31 (2.25)	9.37 (2.20)
중앙값	9.20	9.20	9.20	9.10	9.00	9.00
최소 : 최대	5.1 : 15.7	5.7 : 18.8	5.1 : 18.8	5.1 : 20.0	3.9 : 17.5	3.9 : 20.0
FPI (pmol/L)						
수	84	84	168	251	253	504
평균 (SD)	73.29 (54.12)	78.29 (41.21)	75.79 (48.02)	83.68 (63.60)	77.90 (65.46)	80.78 (64.54)
중앙값	57.65	69.35	66.76	68.95	64.14	66.15
최소 : 최대	15.5 : 353.9	17.4 : 218.6	15.5 : 353.9	13.1 : 542.4	12.2 : 826.5	12.2 : 826.5
식후 2 시간 혈장 당 * (mmol/L)						
수	85	84	169	253	252	505
						674

[0175]

	위약			릭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	저녁 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	저녁 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
평균 (SD)	15.56 (3.61)	15.46 (3.26)	15.51 (3.43)	15.62 (3.97)	15.46 (4.03)	15.54 (4.00)	15.53 (3.86)
중앙값	15.40	15.30	15.30	15.40	15.50	15.40	15.40
최소 : 최대	6.7 : 26.7	9.7 : 27.8	6.7 : 27.8	5.8 : 28.4	6.9 : 27.9	5.8 : 28.4	5.8 : 28.4
혈당 상승* (mmol/L)							
수	84	84	168	252	252	504	672
평균 (SD)	5.92 (2.96)	5.35 (2.64)	5.64 (2.81)	6.09 (3.09)	5.80 (3.13)	5.94 (3.11)	5.87 (3.04)
중앙값	5.60	5.80	5.70	5.90	5.70	5.80	5.80
최소 : 최대	-0.6 : 15.0	-5.0 : 10.1	-5.0 : 15.0	-5.2 : 16.0	-10.1 : 14.2	-10.1 : 16.0	-10.1 : 16.0
HOMA-β							
수	84	84	168	251	252	503	671

	위약			릭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	전체 (N=680)
평균 (SD)	42.28 (53.13)	40.68 (27.28)	41.48 (42.12)	42.82 (32.33)	45.21 (46.09)	44.02 (39.80)	43.38 (40.38)
중앙값	27.73	34.52	32.17	34.93	32.48	34.04	33.68
최소 : 최대	5.8 : 429.0	5.5 : 185.2	5.5 : 429.0	2.5 : 300.4	4.7 : 420.0	2.5 : 420.0	2.5 : 429.0

* 식사 시험은 아침 주사군의 환자에 대해 행하였다.

PPG = 공복 혈장 당.

PP1 = 공복 혈장 인슐린.

혈당 상승 = 식후 2시간 혈장 당 - 연구 약물 투여 동안 식사 시험 30 분 전의 혈장 당.

6.1.4 용량 및 지속기간

평균 치료 노출은 치료 그룹간에 유사하였다: 합쳐진 위약군에서 549.9일(78.6주), 릭시세나티드 아침 주사군에서 543.9일(77.7주), 및 릭시세나티드 저녁 주사군에서 515.6일(73.7주)(표 6). 510명의 릭시세나티드-치료된 환자 중,

450명(아침 주사에 대해 90.2% 및 저녁 주사에 대해 86.3%)은 24주(169일) 이상 동안 IP에 노출되었고, 310명(각각 62.4% 및 59.2%)은 18개월(547일) 이상 동안 노출되었다. 5명의 환자는 CRF 페이지 "치료의 종료"에 대한 마지막 투여일을 기록하지 않았고, 따라서 이들의 노출 지속기간은 SAP 데이터 취급 관례에 따라 누락된 것으로 하였다.

이중-맹검 치료의 종료시, 20 μ g의 표적 1일 용량에 도달한 환자의 비율은 합쳐진 위약 그룹(97.6%)에 비교하여, 릭시세나티드군(아침 주사에 대해 91.4% 및 저녁 주사에 대해 91.8%)에서 더욱 낮았다(표 7). 각각의 릭시세나티드군에서의 92.2% 대 합쳐진 위약 그룹에서의 97.1%로, 24-주 이중-맹검 치료 기간의 종료시 유사한 결과가 관찰되었다(표 8). 적정의 종료시의 용량은 표 30에 나타내어진다.

[0181]

임상시험용 약품에의 노출 - 안전성 집단

	위약			릭시제나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)

치료 노출의 누적 지속기간 (환자
년수: patient year)

735.3

연구 치료의 지속기간 (일)

수

507

평균 (SD)

529.7 (207.2)

중앙값

564.0

최소 : 최대

4 : 875

표 6

	위약				텍시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	과측 두 주사 그룹의 합 (N=170)		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	과측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
카테고리에 의한 연구 치료의 지속기간 [n(%)]								
누락 지속기간	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)		2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	
1-14 일	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)		5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)	
15-28 일	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)		5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)	
29-56 일	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)		1 (0.4%)	7 (2.7%)	8 (1.6%)	
57-84 일	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)		4 (1.6%)	8 (3.1%)	12 (2.4%)	
85-168 일	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)		8 (3.1%)	12 (4.7%)	20 (3.9%)	
169-364 일	6 (7.1%)	4 (4.7%)	10 (5.9%)		17 (6.7%)	23 (9.0%)	40 (7.8%)	
365-546 일	21 (24.7%)	19 (22.4%)	40 (23.5%)		54 (21.2%)	46 (18.0%)	100 (19.6%)	
547-728 일	43 (50.6%)	47 (55.3%)	90 (52.9%)		130 (51.0%)	129 (50.6%)	259 (50.8%)	
>728 일	8 (9.4%)	7 (8.2%)	15 (8.8%)		29 (11.4%)	22 (8.6%)	51 (10.0%)	

[0183]

	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
카테고리에 의한 연구 치료의 누적 지속기간 [n(%)]								
누락 지속기간	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)		2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	
≥ 1 일	83 (97.6%)	85 (100%)	168 (98.8%)		253 (99.2%)	254 (99.6%)	507 (99.4%)	
≥ 15 일	82 (96.5%)	85 (100%)	167 (98.2%)		248 (97.3%)	250 (98.0%)	498 (97.6%)	
≥ 29 일	81 (95.3%)	84 (98.8%)	165 (97.1%)		243 (95.3%)	247 (96.9%)	490 (96.1%)	
≥ 57 일	81 (95.3%)	82 (96.5%)	163 (95.9%)		242 (94.9%)	240 (94.1%)	482 (94.5%)	
≥ 85 일	80 (94.1%)	81 (95.3%)	161 (94.7%)		238 (93.3%)	232 (91.0%)	470 (92.2%)	
≥ 169 일	78 (91.8%)	77 (90.6%)	155 (91.2%)		230 (90.2%)	220 (86.3%)	450 (88.2%)	
≥ 365 일	72 (84.7%)	73 (85.9%)	145 (85.3%)		213 (83.5%)	197 (77.3%)	410 (80.4%)	
≥ 547 일	51 (60.0%)	54 (63.5%)	105 (61.8%)		159 (62.4%)	151 (59.2%)	310 (60.8%)	
≥ 729 days	8 (9.4%)	7 (8.2%)	15 (8.8%)		29 (11.4%)	22 (8.6%)	51 (10.0%)	

노출 지속기간 = (마지막 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일 - 최초 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일) + 1.

표 7

이중-맹검 치료의 종료시의 최종 용량에 의한 환자수 (%) - 안전성 집단								
최종 용량	위약				렉시세나티드			
	아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사	
	(N=85)		(N=85)		(N=255)		(N=255)	
10 µg	1 (1.2%)		1 (1.2%)		7 (2.7%)		9 (3.5%)	
15 µg	2 (2.4%)		0		14 (5.5%)		12 (4.7%)	
20 µg	82 (96.5%)		84 (98.8%)		233 (91.4%)		234 (91.8%)	
>20 µg	0		0		1 (0.4%)		0	

용량 = 활성 약물 또는 용적-매칭된 위약의 용량.
주의: 백분율 (%)은 분모로 안전성 환자수를 사용하여 계산된다.

표 8

24주 치료의 종료시의 최종 용량에 의한 환자수 (%) - 안전성 집단						
24 주의 종료시의 최종 용량	위약			릭시세나티드		
	아침 주사			아침 주사		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
10 µg	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	9 (3.5%)	15 (2.9%)
15 µg	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	14 (5.5%)	11 (4.3%)	25 (4.9%)
20 µg	81 (95.3%)	84 (98.8%)	165 (97.1%)	235 (92.2%)	235 (92.2%)	470 (92.2%)

용량 = 활성 약물 또는 용적-매칭된 위약의 용량.
주의: 백분율 (%)은 분모로 안전성 환자수를 사용하여 계산된다.

[0185]

[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

[0190]

6.2 효능

6.2.1 1차적 효능 종점

주요 분석

표 9는 ANCOVA 분석을 이용한 1차적 효능 매개변수, HbA_{1c}에서의 기저선으로부터 24주까지의 변화(LOCF)의 결과를 요약한다.

사전-지정된 1차적 분석에 의하면, 합쳐진 위약 그룹에 비교하여, 릭시세나티드군 모두에서 기저선으로부터 24주까지 HbA_{1c}의 통계학적으로 유의한 감소가 입증되었다(릭시세나티드 아침 주사에 대해, LS 평균 차이 = -0.48%; p-값 = <0.0001; 릭시세나티드 저녁 주사에 대해, LS 평균 차이 = -0.37%; p-값 = <0.0001).

표 9

기저선으로부터 24 주까지의 HbA1c (%)의 평균 변화 - mITT 집단

	릭시세나티드		
	합쳐진 위약군	아침 주사	저녁 주사
HbA1c (%)	(N=170)	(N=255)	(N=255)
기저선			
수	164	244	239
평균 (SD)	8.02 (0.89)	8.07 (0.90)	8.07 (0.89)
중앙값	7.80	8.00	7.90
최소 : 최대	6.4 : 10.5	5.3 : 12.0	6.5 : 10.2
24 주 (LOCF)			
수	164	244	239
평균 (SD)	7.67 (1.08)	7.24 (0.99)	7.34 (1.04)
중앙값	7.55	7.10	7.10
최소 : 최대	5.2 : 13.8	5.1 : 11.0	5.4 : 11.7
기저선으로부터 24 주까지의 변화 (LOCF)			
수	164	244	239
평균 (SD)	-0.35 (1.06)	-0.83 (0.91)	-0.73 (0.84)
중앙값	-0.30	-0.90	-0.70
최소 : 최대	-3.6 : 5.8	-3.3 : 2.9	-3.0 : 2.5
LS 평균 (SE) ^(a)	-0.38 (0.075)	-0.87 (0.065)	-0.75 (0.066)

[0191]

HbA1c (%)	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
위약에 대한 LS 평균 차이 ^(a)		-0.48 (0.088)	-0.37 (0.088)
95% CI		(-0.657 내지 -0.312)	(-0.540 내지 -0.193)
p-값		<0.0001	<0.0001

^(a) 치료 그룹(아침 주사 릭시세나티드 및 위약군, 저녁 주사 릭시세나티드 및 위약군), HbA1c 스크리닝의 무작위 배정된 계층(<8.0, ≥8.0%), BMI 스크리닝의 무작위 배정된 계층(<30, ≥30kg/m²), 고정 효과로서의 컨트리 (country) 및 공변량으로서의 기저선 HbA1c 값을 갖는 공분산 (ANCOVA) 모델의 분석.

각각의 릭시세나티드군 및 합쳐진 위약 그룹 사이의 비교는 적절한 대조를 통해 이루어졌다.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약(rescue medication) 도입 전 및 방문 12 (24 주) 방문시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3 일까지, 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주(LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

[0192]

[0193]

도 4는 주요 24주 이중-맹검 치료 기간 동안의 시간에 걸친 HbA1c의 기저선으로부터의 평균 (±SE) 변화를 도시한다. 하기의 도 7은 76주까지의 시간에 걸친 HbA1c에 있어서의 기저선으로부터의 평균 (±SE) 변화를 도시한

다. HbA_{1c}의 감소가 24주를 초과하는 시간에 걸쳐 유지되었다.

[0194] **2차적 분석**

[0195] 표 10은 24주에 각각 HbA_{1c} ≤ 6.5% 또는 < 7%의 치료 반응을 갖는 환자의 비율을 요약한다. CMH 방법을 이용한 HbA_{1c} 반응자의 분석은, 각각의 릭시세나티드군 대 합쳐진 위약군 사이의 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(24주에 HbA_{1c} ≤ 6.5% 경우, 릭시세나티드 아침 주사에 대해 p-값 = 0.0003 및 릭시세나티드 저녁 주사에 대해 p-값 = 0.0120, 24주에 HbA_{1c} < 7% 경우, 릭시세나티드군 둘 다에 대해 p-값 = <0.0001).

표 10

24주에 각각 ≤6.5% 또는 <7%의 HbA _{1c} 값을 갖는 환자수 (%) - mITT 집단			
HbA _{1c} (%)	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
수	164	244	239
≤ 6.5%	17 (10.4%)	58 (23.8%)	46 (19.2%)
> 6.5%	147 (89.6%)	186 (76.2%)	193 (80.8%)
합쳐진 위약군에 대한 p-값 ^(a)	-	0.0003	0.0120
수	164	244	239
< 7.0%	36 (22.0%)	105 (43.0%)	97 (40.6%)
≥ 7.0%	128 (78.0%)	139 (57.0%)	142 (59.4%)
합쳐진 위약군에 대한 p-값 ^(a)	-	<0.0001	<0.0001

^(a) HbA_{1c} 스크리닝의 무작위 배정 계층(<8.0 또는 ≥8.0%) 및 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배정 계층(<30 또는 ≥30kg/m²)에 의해 계층화된 코크란-만텔-하엔젤(Cochran-Mantel-Haenszel: CMH) 방법.

이 분석은 구제 의학 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

[0196]

[0197] **6.2.2 주요 2차적 효능 종점**

[0198] 이 단락에서 2-시간 PPG, FPG, 체중, HOMA-β, FPI 및 혈당 상승의 ANCOVA 분석을 제시한다. 도 5 및 도 6은 주요 24주 이중-맹검 치료 기간 동안 시간 경과에 따른 FPG 및 체중의 기저선으로부터의 평균 (±SE) 변화를 도시한다. 76주까지 시간 경과에 따른 FPG 및 체중의 기저선으로부터의 평균 (±SE) 변화는 각각 첨부된 도 8 및 도 9에 도시한다. 주요 24주 이중-맹검 치료 기간 동안 구제된 환자의 비율은 표 16에 제시된다.

[0199] **2-시간 PPG**의 통계학적으로 유의한 개선은 -4.51mmol/L의 LS 평균 차이(p-값 <0.0001)를 갖는 위약군에 비교하여 릭시세나티드 아침 주사군에서 입증되었다(표 11). 릭시세나티드를 이용한 치료는 합쳐진 위약 그룹에 비교하여 기저선으로부터 24주까지 표준 식사 후 **혈당 상승**을 감소시켰다(LS 평균 차이 = -3.88mmol/L, 95% CI(-4.818 내지 -2.939))(표 18).

[0200] **FPG**에 대해, 릭시세나티드군 둘 다는 합쳐진 위약 그룹에 비교하여 기저선으로부터 24주까지 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었다(릭시세나티드 아침 주사군에서, LS 평균 차이 = 0.94mmol/L 및 p-값 = <0.0001; 릭시세나티드 저녁 주사군, LS 평균 차이 = 0.56mmol/L 및 p-값 = 0.0046)(표 12).

[0201] **체중**에서의 LS 평균 감소는, 현저한 차이가 관찰되지 않았던 합쳐진 위약 그룹에서의 1.64kg에 비교하여, 릭시세나티드 아침 주사군에서 2.01kg이었고, 릭시세나티드 저녁 주사군에서 2.02kg이었다(표 13). 기저선으로부터 24주까지 5% 이상의 체중 감소를 가진 환자의 비율(%)은 합쳐진 위약 그룹(11.3%)에서보다 릭시세나티드군 둘 다에서 더욱 높았다(아침 주사에 대해 14.9% 및 저녁 주사에 대해 19.3%)(표 14).

[0202] 다중도를 조정하는 시험 전략에 따라, 후속적 효능 변수에 대한 추론 시험은 탐사적이었으며, 이는 체중 분석이

통계학적 유의 그룹 차이를 보이지 못했기 때문이었다(도 2).

[0203] HOMA- β 에 의해 평가된 β -세포 기능에서의 현저한 개선은 릭시세나티드군 둘 다에서 관찰되었다. LS 평균 차이는, 합쳐진 위약 그룹에 비교하여, 릭시세나티드 아침 주사군에서 12.12였고(다중도 조정 없이 p-값 = 0.0002), 릭시세나티드 저녁 주사군에서 8.96이었다(다중도 조정 없이 p-값 = 0.0071)(표 15).

[0204] 릭시세나티드군 둘 다는 주요 24주 이중-맹검 치료 기간 동안 합쳐진 위약 그룹(10.6%)에 비교하여 실질적으로 보다 낮은 비율의 구체 치료요법을 필요로 하는 환자를 가졌다(아침 주사에 대해 2.7% 및 저녁 주사에 대해 3.9%)(표 16).

[0205] 각각의 릭시세나티드군과 합쳐진 위약 그룹 사이에서 FPI의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(표 17).

표 11

아침 주사군에서 기저선으로부터 24 주까지의 식후 2 시간 혈장 당(mmol/L)의 평균 변화 - mITT 집단

	위약 아침 주사 (N=85)	릭시세나티드 아침 주사 (N=255)
식후 2 시간 혈장 당 (mmol/L)		
기준선		
수	64	200
평균 (SD)	15.46 (3.88)	15.81 (4.17)
중앙값	15.00	15.65
최소 : 최대	6.7 : 26.7	5.8 : 28.4
24 주 (LOCF)		
수	64	200
평균 (SD)	14.24 (4.06)	10.14 (4.17)
중앙값	14.05	9.40
최소 : 최대	6.1 : 23.3	4.1 : 23.7
기저선으로부터 24 주까지의 변화 (LOCF)		
수	64	200
평균 (SD)	-1.22 (4.12)	-5.67 (5.16)
중앙값	-0.90	-5.55
최소 : 최대	-11.2 : 6.6	-22.2 : 11.8
LS 평균 (SE) ^(a)	-1.41 (0.588)	-5.92 (0.415)
위약 아침 주사에 대한 LS 평균 차이 (SE) ^(a)		-4.51 (0.579)

[0206]

	위약	릭시세나티드
	아침 주사	아침 주사
식후 2 시간 혈장 당 (mmol/L)	(N=85)	(N=255)
95% CI		(-5.652 내지 -3.371)
p-값		<0.0001

^(a) 치료 그룹(아침 주사 릭시세나티드 및 위약군), HbA_{1c} 스크리닝의 무작위 배정 계층(<8.0, ≥8.0%), 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배정 계층(<30 또는 ≥30kg/m²), 및 고정 효과로서의 컨트리 및 공변량으로서의 기저선에서의 식후 2 시간 혈장 당값을 갖는 공분산(ANCOVA) 모델의 분석.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의학 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주 (LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

[0207]

표 12

기저선으로부터 24 주까지의 공복 혈장 당(mmol/L)의 평균 변화 - mITT 집단

	합쳐진 위약군	릭시세나티드	
		아침 주사	저녁 주사
공복 혈장 당 (mmol/L)	(N=170)	(N=255)	(N=255)
기준선			
수	170	253	255
평균 (SD)	9.51 (2.28)	9.46 (2.21)	9.28 (2.19)
중앙값	9.20	9.20	9.00
최소 : 최대	5.1 : 18.8	5.1 : 20.0	3.9 : 17.5
24 주 (LOCF)			
수	170	253	255
평균 (SD)	9.24 (2.48)	8.26 (2.10)	8.51 (2.23)
중앙값	8.80	7.85	8.20
최소 : 최대	5.3 : 18.4	4.8 : 17.2	4.5 : 19.4
기저선으로부터 24 주까지의 변화 (LOCF)			
수	170	253	255
평균 (SD)	-0.27 (2.42)	-1.20 (2.40)	-0.77 (2.02)
중앙값	-0.30	-1.10	-0.90
최소 : 최대	-8.8 : 10.4	-10.3 : 7.0	-7.7 : 7.5
LS 평균 (SE) ^(a)	-0.25 (0.166)	-1.19 (0.145)	-0.81 (0.146)

[0208]

	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
공복 혈장 당 (mmol/L)			
합쳐진 위약군에 대한 LS 평균 차이(SE) ^(a)		-0.94 (0.196)	-0.56 (0.196)
95% CI		(-1.329 내지 -0.559)	(-0.944 내지 -0.173)
p-값		<0.0001	0.0046

^(a) 치료 그룹(아침 주사 릭시세나티드 및 위약군, 저녁 주사 릭시세나티드 및 위약군), HbA1c 스크리닝의 무작위 배경 계층(<8.0, ≥8.0%), 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배경 계층(<30 또는 ≥30kg/m²), 및 고정 효과로서의 컨트리 및 공변량으로서의 기저선에서의 공복 혈장 당값을 갖는 공분산(ANCOVA) 모델의 분석.

각각의 릭시세나티드군 및 합쳐진 위약 그룹 사이의 비교는 적절한 대조를 통해 이루어졌다.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일 후 1 일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주 (LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

[0209]

표 13

기저선으로부터 24 주까지의 체중 (kg)의 평균 변화 - mITT 집단

	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
체중 (kg)			
기저선			
수	168	248	249
평균 (SD)	90.40 (20.12)	90.14 (21.04)	89.01 (20.72)
중앙값	90.05	86.75	87.00
최소 : 최대	50.9 : 156.3	51.0 : 152.2	49.9 : 168.0
24 주 (LOCF)			
수	168	248	249
평균 (SD)	88.60 (19.45)	88.07 (20.79)	86.85 (19.84)
중앙값	87.50	85.08	85.00
최소 : 최대	50.0 : 145.9	49.4 : 151.9	48.8 : 168.0
기저선으로부터 24 주까지의 변화 (LOCF)			
수	168	248	249
평균 (SD)	-1.80 (3.14)	-2.08 (3.11)	-2.16 (3.49)
중앙값	-1.65	-1.70	-1.50
최소 : 최대	-15.5 : 6.0	-18.0 : 7.0	-16.5 : 11.5
LS 평균 (SE) ^(a)	-1.64 (0.269)	-2.01 (0.234)	-2.02 (0.236)

[0210]

체중 (kg)	합쳐진 위약군 (N=170)	렉시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
합쳐진 위약군에 대한 LS 평균 차이 (SE) ^(a)		-0.38 (0.314)	-0.39 (0.315)
95% CI		(-0.995 내지 0.239)	(-1.006 내지 0.230)
p-값		0.2293	0.2181

^(a) 치료 그룹(아침 주사 렉시세나티드 및 위약군, 저녁 주사 렉시세나티드 및 위약군), HbA1c 스크리닝의 무작위 배정 계층(<8.0, ≥8.0%), 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배정 계층(<30 또는 ≥30kg/m²), 및 고정 효과로서의 컨트리 및 공변량으로서의 기저선에서의 체중을 갖는 공분산(ANCOVA) 모델의 분석.

각각의 렉시세나티드군 및 합쳐진 위약 그룹 사이의 비교는 적절한 대조를 통해 이루어졌다.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일 후 3 일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주 (LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

표 14

기저선으로부터 24주까지 5% 이상의 체중 손실을 갖는 환자수(%) - mITT 집단

체중 손실	합쳐진 위약군 (N=170)	렉시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
수	168	248	249
≥5%	19 (11.3%)	37 (14.9%)	48 (19.3%)
<5%	149 (88.7%)	211 (85.1%)	201 (80.7%)

이 분석은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일 후 3 일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

표 15

기준선으로부터 24 주까지의 HOMA-β의 변화 - mITT 집단

HOMA-β	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
기준선			
수	157	235	226
평균 (SD)	41.66 (42.91)	42.97 (33.15)	45.45 (42.76)
중앙값	32.34	34.92	33.56
최소 : 최대	5.5 : 429.0	2.5 : 300.4	4.7 : 420.0
24 주 (LOCF)			
수	157	235	226
평균 (SD)	39.82 (29.67)	52.64 (44.56)	52.19 (41.83)
중앙값	34.60	41.96	39.63
최소 : 최대	4.8 : 221.6	7.2 : 352.6	6.1 : 335.4
기준선으로부터 24 주까지의 변화 (LOCF)			
수	157	235	226
평균 (SD)	-1.85 (31.57)	9.67 (36.36)	6.75 (36.56)
중앙값	1.64	5.31	6.01
최소 : 최대	-307.8 : 76.6	-179.3 : 246.7	-368.0 : 178.4
LS 평균 (SE) ^(a)	-4.16 (2.823)	7.96 (2.450)	4.80 (2.486)

[0213]

HOMA-β	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
합쳐진 위약군에 대한 LS 평균 차이 (SE) ^(a)		12.12 (3.278)	8.96 (3.317)
95% CI		(5.685 내지 18.559)	(2.450 내지 15.477)
p-값		0.0002	0.0071

^(a) 치료 그룹(아침 주사 릭시세나티드 및 위약군, 저녁 주사 릭시세나티드 및 위약군), HbA1c 스크리닝의 무작위 배정 계층(<8.0, ≥8.0%), 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배정 계층(<30 또는 ≥30kg/m²), 및 고정 효과로서의 컨트리 및 공변량으로서의 기저선 HOMA-β 값을 갖는 공분산(ANCOVA) 모델의 분석.

각각의 릭시세나티드군 및 합쳐진 위약 그룹 사이의 비교는 적절한 대조를 통해 이루어졌다.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의학 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일 후 1일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주 (LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

[0214]

표 16

24-주 이중-맹검 치료 기간 동안 구제 치료요법을 필요로 하는 환자수(%) - mITT 집단

구제 치료요법 필요	합쳐진 위약군 (N=170)	렉시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
수	170	255	255
예	18 (10.6%)	7 (2.7%)	10 (3.9%)
아니오	152 (89.4%)	248 (97.3%)	245 (96.1%)
합쳐진 위약에 대한 p-값 ^(a)	-	0.0007	0.0063

^(a) HbA1c 스크리닝의 무작위 배정 계층(<8.0 또는 ≥8.0%) 및 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배정 계층(<30 또는 ≥30kg/m²)에 의해 계층화된 코크란-만텔-하엔젤(Cochran-Mantel-Haenszel: CMH) 방법.

[0215]

표 17

기저선으로부터 24 주까지의 공복 혈장 인슐린의 평균 변화(pmol/L) - mITT 집단

공복 혈장 인슐린 (pmol/L)	합쳐진 위약군 (N=170)	렉시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
기저선			
수	157	237	229
평균 (SD)	75.51 (48.19)	84.41 (64.97)	75.92 (46.05)
중앙값	66.73	69.02	64.22
최소 : 최대	16.8 : 353.9	13.1 : 542.4	12.3 : 267.6
24 주 (LOCF)			
수	157	237	229
평균 (SD)	72.18 (45.40)	78.51 (58.38)	76.36 (46.36)
중앙값	60.99	65.94	64.29
최소 : 최대	13.3 : 282.9	11.3 : 518.6	10.2 : 279.0
기저선으로부터 24 주까지의 변화(LOCF)			
수	157	237	229
평균 (SD)	-3.33 (37.59)	-5.89 (46.86)	0.44 (36.72)
중앙값	-0.14	-3.37	0.36
최소 : 최대	-214.9 : 159.8	-351.3 : 233.8	-151.3 : 251.1
LS 평균 (SE) ^(a)	-6.23 (3.254)	-5.09 (2.812)	-1.88 (2.862)

[0216]

공복 혈장 인슐린 (pmol/L)	합쳐진 위약군 (N=170)	릭시세나티드	
		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
합쳐진 위약군에 대한 LS 평균 차이 (SE) ^(a)		1.14 (3.777)	4.35 (3.805)
95% CI		(-6.275 내지 8.561)	(-3.121 내지 11.826)
p-값		0.7622	0.2532

^(a) 치료 그룹(아침 주사 릭시세나티드 및 위약군, 저녁 주사 릭시세나티드 및 위약군), HbA1c 스크리닝의 무작위 배경 계층(<8.0, ≥8.0%), 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배경 계층(<30 또는 ≥30kg/m²), 및 고정 효과로서의 컨트리 및 공변량으로서의 기저선에서의 공복 혈장 인슐린 값을 갖는 공분산(ANCOVA) 모델의 분석.

각각의 릭시세나티드군 및 합쳐진 위약 그룹 사이의 비교는 적절한 대조를 통해 이루어졌다.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

이 분석은 구제 의약 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일 후 1일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주 (LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

[0217]

표 18

아침 주사군에서 기저선으로부터 24 주까지에서의 혈당 상승의 평균 변화(mmol/L) - mITT 집단

혈당 상승 (mmol/L)	위약	릭시세나티드
	아침 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)
기저선		
수	63	198
평균 (SD)	5.80 (2.95)	6.17 (3.20)
중앙값	5.50	6.10
최소 : 최대	-0.6 : 15.0	-5.2 : 16.0
24 주 (LOCF)		
수	63	198
평균 (SD)	5.24 (2.73)	1.85 (3.48)
중앙값	5.50	1.32
최소 : 최대	-0.7 : 11.0	-5.2 : 11.1
기저선으로부터 24 주까지의 변화(LOCF)		
수	63	198
평균 (SD)	-0.56 (2.85)	-4.32 (4.46)
중앙값	-0.20	-4.15
최소 : 최대	-11.1 : 4.4	-18.6 : 9.4
LS 평균 (SE) ^(a)	-0.76 (0.483)	-4.64 (0.340)
위약 아침 주사에 대한 LS 평균 차이 (SE) ^(a)		-3.88 (0.477)

[0218]

	위약	릭시세나티드
	아침 주사	아침 주사
혈당 상승 (mmol/L)	(N=85)	(N=255)
95% CI		(-4.818 내지 -2.939)

(a) 치료 그룹(아침 주사 릭시세나티드 및 위약군), HbA1c 스크리닝의 무작위 배정 계층(<8.0, ≥8.0%), 체질량 지수 스크리닝의 무작위 배정 계층(<30 또는 ≥30kg/m²), 및 고정 효과로서의 컨트리 및 공변량으로서의 기저선 혈당 상승 값을 갖는 공분산(ANCOVA) 모델의 분석.

LOCF = 마지막 관찰값 이월.

혈당 상승 = 식후 2 시간 혈당 당 - 연구 약물 투여 전 식사 시험 30 분 전의 혈당 당.

이 분석은 구제 의학 도입 전 및 방문 12(24 주)시 또는 방문 12 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사일까지 또는 방문 12(24 주)가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수록된 측정값을 포함하였다.

기저선 및 24 주 (LOCF) 측정값 모두를 갖는 환자가 포함되었다.

[0219]

[0220]

6.3 안전성

[0221]

전체 연구의 치료-중 기간 동안 관찰된 유해 사건에 대한 개요가 표 19에 제공된다.

[0222]

TEAE를 경험한 환자의 비율은 합쳐진 위약 그룹(75.3%)에 비교하여 릭시세나티드-치료된 환자에서 보다 높았다 (아침 주사에 대해 84.7% 및 저녁 주사에 대해 83.5%). 릭시세나티드 저녁군에서의 1명의 환자는 사망에 이르는 체장 암종의 TEAE를 가졌다. 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 2명의 환자가 치료-후 AE(각각 혈흉 및 림프 종)로 인해 사망하였다. 릭시세나티드 저녁 주사군은 중증의 TEAE(10.2%)의 보다 높은 비율을 가졌고, 이어서, 릭시세나티드 아침 주사군(8.2%) 및 합쳐진 위약 그룹(6.5%)이었다. 또한, 합쳐진 위약 그룹에서의 3.5%에 비교하여, 릭시세나티드 저녁 주사군에서 9.4%, 릭시세나티드 아침 주사군에서 8.2%로, 치료 중단에 이르는 TEAE에서도 유사한 패턴이 관찰되었다. 표 20, 표 21 및 표 22는 사망에 이르는 TEAE, 중증의 TEAE 및 치료 중단에 이르는 TEAE를 각각 1차적인 SOC, HLGT, HLT 및 PT로 요약한다. 릭시세나티드-치료된 그룹 둘 다에서 치료 중단에 이르는 가장 일반적인 TEAE는 구역이었으며(아침 주사에 대해 6명의 환자[2.4%] 및 저녁 주사에 대해 7명의 환자[2.7%]), 한편, 합쳐진 위약 그룹에서는 구역 때문에 치료를 중단하는 환자가 없었다.

[0223]

첨부된 표 32는 전체 연구의 치료-중 기간 동안 합쳐진 위약 그룹 또는 임의의 개별 릭시세나티드 그룹의 적어도 1%의 환자에서 발생하는 TEAE의 발생률을 나타낸다. 구역은 릭시세나티드-치료된 그룹[아침 주사에 대해 64명(25.1%) 및 저녁 주사에 대해 63명(24.7%)] 모두에 대해 가장 빈번하게 보고된 TEAE였다. 16명의 위약-치료된 환자(9.4%)는 구역을 보고하였다. 릭시세나티드-치료된 환자에서 두번째로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통이었으며[아침 주사에 대해 49명의 환자(19.2%) 및 저녁 주사에 대해 42명의 환자(16.5%)], 이어서 설사[아침 주사에 대해 39명의 환자(15.3%) 및 저녁 주사에 대해 36명의 환자(14.1%)] 및 구토[아침 주사에 대해 35명의 환자(13.7%) 및 저녁 주사에 대해 40명의 환자(15.7%)]였다. 합쳐진 위약 그룹에서, 28명의 환자(16.5%)가 두통을 보고하였고, 20명의 환자(11.8%)가 설사를 보고하였으며, 9명의 환자(5.3%)가 구토를 보고하였다.

[0224]

● 환자 # 276407001(릭시세나티드 아침 주사), 좌측 두개내 동맥류, 양성 전립선 비대증, 심방 세동 및 치질의 병력을 갖는 73세 남성은 2010년 1월 15일(연구 약물의 첫 투여 후 32주)에 황달을 발병하였다. 이 환자는 건강 상태가 좋지 않았고, 가장 문제가 있어 연구에의 참여를 중단할 것을 고려하였다. 2010년 2월 12일에, 이 환자는 체장암으로 의심되는 높은 수준의 종양 마커를 이용하여 황달인 것이 발견되어 병원에 입원하였다. 고정 치료는 제공되지 않았고, 연구 의약품은 2010년 2월 12일에 조기 중단하였다. CT 검사는 체장 암종에 대한 높은 의심을 확인하였다. 2010년 2월 24일, 체장 두부의 악성 종양에 대한 수술을 행하였다. 이 환자는 2010년 4월 12일에 외래 환자로서 화학치료요법을 시작하였다. 이 환자는 2010년 5월 23일 정제를 이용하여 자살을 시도하였다. 화학치료요법(2010년 7월까지 10사이클)은 성공적이지 않아 중지하였다. 2010년 10월 초, 이 환자는 장 폐색을 경험하였고, 수술을 받았다. 호스피스로 이송된 후, 이 환자는 2010년 11월 21일 악성 종양으로 사망하였다. 사망은 임상적으로 예상되었고, 소생법은 시도되지 않았으며, 부검도 행하지 않았다. 조사자에 따라, 인과관계 평가는 "관계없음"이었다. 후원자의 인과관계 평가는 "제외됨"이었다.

표 19

유해 사건 프로파일의 개요: 전체 연구의 치료-중 기간 동안의 치료 유발성 유해 사건 - 안전성 집단						
	위약			락시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=170)	좌측 두 주사 그룸의 합		좌측 두 주사 그룸의 합 (N=510)
				아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	
임의의 TEAE 를 갖는 환자	60 (70.6%)	68 (80.0%)	128 (75.3%)	216 (84.7%)	213 (83.5%)	429 (84.1%)
임의의 중증 TEAE 를 갖는 환자	2 (2.4%)	9 (10.6%)	11 (6.5%)	21 (8.2%)	26 (10.2%)	47 (9.2%)
사망에 이르는 임의의 TEAE 를 갖는 환자	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
영구적인 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE 를 갖는 환자	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	21 (8.2%)	24 (9.4%)	45 (8.8%)

TEAE: 치료 유발성 유해 사건.
전체 연구의 치료-중 기간 = 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3일까지의 시간.
n (%) = 하나 이상의 유해 사건을 갖는 환자의 수 및 백분율 (%).

[0226]

전체 연구의 치료-종 기간 동안 1 차적인 SOC, HLG, HLT 및 PT 에 의한 사망에 이르는 TEAE(들)를 경험하는 환자수 (%) - 안전성 집단						
1 차적인 기관계 부류	위약			립시세나티드		
	위약			립시세나티드		
	위약			립시세나티드		
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어						
임의의 부류						
신생물 양성, 악성 및 비특이 (낭종 및 폴립 포함)						
HLGT: 위장 신생물 악성 및 비특이						
HLT: 위장 신생물 악성						
(심세포 및 카르시노이드 제외)						
위장 암종						

TEAE: 치료 유발성 유해 사건, SOC: 기관계 부류, HLG: 상위 수준 그룹 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직한 용어.

전체 연구의 치료-종 기간= 제 1 용량의 이종-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3 일까지의 시간.

MedDRA 버전: 13.1.

n (%) = 하나 이상의 사망에 이르는 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율 (%).

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

표 21

전체 연구의 치료-중 기간 동안 1차적인 SOC, HLG, HLT 및 PT에 의해 나타나는 중증의 TEAE를 경험하는 환자수 (%)
- 안전성 집단

	위약				리서세나티드			
	아침 주사 (N=85)		저녁 주사 (N=85)		아침 주사 (N=255)		저녁 주사 (N=255)	
1차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
임의의 부류	2 (2.4%)		9 (10.6%)		21 (8.2%)		26 (10.2%)	
감염 및 침입	0		2 (2.4%)		2 (0.8%)		4 (1.6%)	
HLGT: 세균 감염 장애	0		1 (1.2%)		0		1 (0.4%)	
HLT: 에스케리키아 감염	0		1 (1.2%)		0		0	
에스케리키아 요로 감염	0		1 (1.2%)		0		0	
HLT: 스태필로코커스 감염	0		0		0		1 (0.4%)	
스페릴로코커스 패혈증	0		0		0		1 (0.4%)	
HLGT: 감염 - 병원체 비특이	0		1 (1.2%)		1 (0.4%)		3 (1.2%)	
HLT: 복부 및 위장 감염	0		0		0		1 (0.4%)	
항문 농양	0		0		0		1 (0.4%)	
HLT: 허부 기도 및 폐 감염	0		1 (1.2%)		1 (0.4%)		2 (0.8%)	
폐렴	0		1 (1.2%)		1 (0.4%)		2 (0.8%)	

	위약				력시제나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	최측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	최측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
I 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
HLT: 폐렴증, 세균혈증, 바이러스혈증 및 진균혈증 NEC	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
세균성 폐렴증	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
HLGT: 바이러스 감염 장애	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
인플루엔자	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
신생물 양성, 악성 및 비특이(양성 및 폴립 포함)								
HLGT: 내분비 신생물 양성 및 비특이	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)		
HLT: 내분비 신생물 양성 및 비특이 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
감상선 신생물	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 위장 신생물 양성 및 비특이	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

[0229]

	위약		락시세나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1 차적인 기관계 부류				
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				
HLT: 상위 수준 용어				
바람직한 용어	(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=510)
HLT: 해당 신생물 악성(섬세포 및 카르시노이드 제외)	0	0	0	1 (0.2%)
췌장 암종	0	0	0	1 (0.2%)
HLT: 직장 신생물 악성	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0
직장암	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0
HLGT: 혼합 및 부위 비특이 신생물 악성 및 비특이	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
HLT: 신생물 악성 부위 비특이 NEC	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
인환 세포 암종	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
HLGT: 신장 및 요도 신생물 악성 및 비특이	0	0	0	1 (0.2%)
HLT: 신장 신생물 악성	0	0	0	1 (0.2%)
신장 세포 암종	0	0	0	1 (0.2%)
HLGT: 생식관련 신생물 남성의 악성 및 비특이	0	0	0	1 (0.2%)

[0230]

		위약		릭시세나티드		
1차적인 기관계 부류						
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
HLT: 상위 수준 용어						좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
바람직한 용어						
HLT: 진립선 신생물 악성		0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
전립선암		0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
혈액 및 림프계 장애						
HLT: 비장, 림프계 및 세망내피계 장애		0	0	0	0	1 (0.4%)
HLT: 림프계 장애 NEC		0	0	0	0	1 (0.4%)
임파선염		0	0	0	0	1 (0.4%)
내분비 장애						
HLT: 갑상선 장애		1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
HLT: 갑상선 기능저하 장애		1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
갑상선 기능저하증		1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0

	위약				럭시세나티드			
	아래		위약		아래		위약	
1 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
	아래 (N=85)	위약 (N=85)	아래 (N=170)	위약 (N=170)	아래 (N=255)	위약 (N=255)	아래 (N=510)	위약 (N=510)
대사 및 영양 장애	0	0	0	0	0	0	0	0
HLGT: 식욕 및 일반 영양 장애	0	0	0	0	0	0	0	0
HLT: 일반 영양 장애 NEC	0	0	0	0	0	0	0	0
비만	0	0	0	0	0	0	0	0
정신 장애	0	0	0	0	0	0	0	0
HLGT: 수면 장애 및 장애	0	0	0	0	0	0	0	0
HLT: 수면 개시 및 유지 장애	0	0	0	0	0	0	0	0
불면증	0	0	0	0	0	0	0	0
HLGT: 신체형 및 인위성 장애	0	0	0	0	0	0	0	0
HLT: 신체형 장애	0	0	0	0	0	0	0	0

1 차적인 기관계 부류	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
정신신체성 질환	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 자살 및 자해 행동 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 자살 및 자해 행동	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
자살 시도	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
신경계 장애	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)		
HLGT: 중추 신경계 혈관 장애	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)		
HLT: 중추 신경계 출혈 및 뇌혈관 발작	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)		
뇌 경색	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
열공 뇌경색	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
파열성 뇌 동맥류	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 뇌병증	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

[0233]

I 차적인 기관계 부류	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
HLT: 뇌병증 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
고혈압성 뇌병증	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 신경 장애 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 신경 징후 및 증상 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
현기증	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 말초 신경병증	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLT: 모노신경병증	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
수근관 증후군	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
눈 장애	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 망막, 맥락막 및 유리체 출혈 및 혈관 장애	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

1차적인 기관계 부류		위약		릭시세나티드	
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		좌측 두 주사 그룹의 합			좌측 두 주사 그룹의 합
HLT: 상위 수준 용어					
바람직한 용어		(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=255)
HLT: 맥락막 및 유리체 출혈 및 혈관 장애	0	0	0	0	1 (0.4%)
유리체 출혈	0	0	0	0	1 (0.4%)
HLT: 망막 출혈 및 혈관 장애(망막병증 제외)	0	0	0	0	1 (0.4%)
망막 출혈	0	0	0	0	1 (0.4%)
심장 장애	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
HLGT: 심장 부정맥	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
HLT: 심장 전도 장애	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
방실 차단 제1도	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0
HLT: 상심실성 부정맥	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
심방 세동	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
HLT: 심실성 부정맥 및 심장 마비	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

[0235]

		위약		릭시세나티드	
		아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1차적인 기관계 부류					
HLGT: 상위 수준 그룹 용어					
HLT: 상위 수준 용어					
바람직한 용어		(N=85)	(N=170)	(N=255)	(N=510)
심실 기외수축		0	0	0	1 (0.2%)
HLGT: 관상 동맥 장애		0	1 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
HLT: 관상 동맥 장애 NEC		0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
관상 동맥 질환		0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애		0	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
급성 심근 경색		0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
협심증 불안정		0	1 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
HLGT: 심부전		0	1 (1.2%)	0	1 (0.2%)
HLT: 심부전 NEC		0	1 (1.2%)	0	1 (0.2%)
심부전 율혈성		0	1 (1.2%)	0	1 (0.2%)
HLGT: 심근 장애		0	0	0	1 (0.4%)
HLT: 심근병증		0	0	0	1 (0.2%)

丑 22

		위약		립시세나티드	
전체 연구의 치료-중 기간 동안 1차적인 SOC, HLG, HLT 및 PT에 의한 영구적인 치료 증단에 이르는 TTEAE(들)를 경험하는 환자수 (%) - 안전성 집단					
1차적인 기관계 부류					
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				좌측 두 주사 그룹의 합	좌측 두 주사 그룹의 합
HLT: 상위 수준 용어				아침 주사	저녁 주사
바람직한 용어				(N=255)	(N=255)
		(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=510)
입양의 부류	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	21 (8.2%)	45 (8.8%)
감염 및 침입	0	0	0	0	1 (0.2%)

[0237]

1차적인 기관계 부류	위약			립시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어						
HLGT: 세균 감염성 장애	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
HLT: 스타필로코커스 감염	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
스타필로 코커스 패혈증	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
신생물 양성, 악성 및 비특이 (낭종 및 폴립 포함)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
HLGT: 위장 신생물 악성 및 비특이	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 신장 신생물 악성	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
신장암	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
HLGT: 혼합 및 부위 비특이 신생물 악성 및 비특이	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
HLT: 신생물 악성 부위 비특이 NEC	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
인환 세포 암종	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

[0238]

1차적인 기관계 부류	위약				엑시세나티드			
	아침 주사 (N=85)		저녁 주사 (N=85)		아침 주사 (N=255)		저녁 주사 (N=255)	
HLT: 상위 수준 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
혈액 및 림프계 장애	0		0		0		1 (0.4%)	
HLT: 혈소판 장애	0		0		0		1 (0.4%)	
HLT: 혈소판 감소증	0		0		0		1 (0.4%)	
혈소판 감소증	0		0		0		1 (0.4%)	
대사 및 영양 장애	0		0		1 (0.4%)		4 (1.6%)	
HLT: 식용 및 일반 영양 장애	0		0		0		1 (0.4%)	
HLT: 일반 영양 장애 NEC	0		0		0		1 (0.4%)	
비만	0		0		0		1 (0.4%)	
HLT: 당 대사 장애(진성 당뇨병 포함)	0		0		1 (0.4%)		3 (1.2%)	
HLT: 저혈당 병태 NEC	0		0		1 (0.4%)		3 (1.2%)	

[0239]

	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
저혈당	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)		
정신 장애								
HLT: 우울 기분 장애 및 장애	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 우울 장애	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
우울	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
신경계 장애								
HLT: 두통	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)		
HLT: 두통 NEC	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)		
두통	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)		
HLT: 편두통	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)		
	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

[0240]

	위약				릭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
편두통	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 신경 장애 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 신경 장애 및 증상 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
현기증	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
눈 장애	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLGT: 눈 감염, 자극 및 염증	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLT: 눈 감염, 염증 및 관련 장애	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
눈 자극	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
심장 장애	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLGT: 심부전	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		

[0241]

	위약				럭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
비람직한 용어								
HLT: 심부전 NEC	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
심부전 울혈성	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
위장 장애								
HLT: 외분비 해당 병태	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	11 (4.3%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)		
HLT: 급성 및 만성 해당염	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
해당염	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLT: 위장 출혈 NEC	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 비-부위 특이적 위장 출혈	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
혈변	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 위장 운동 및 배변 병태	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 설사 (감염성 제외)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

1차적인 기관계 부류	위약				력시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
설사	0 1 (1.2%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 위장 정후 및 증상								
HLT: 고창, 팽만감 및 팽창	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
고창	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 위장 및 복부 통증(임 및 목 제외)	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)		
복부 통증	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
상복부 통증	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 구역 및 구토 증상	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	6 (2.4%)	9 (3.5%)	15 (2.9%)		
구역	0	0	0	6 (2.4%)	7 (2.7%)	13 (2.5%)		
구토	0	0	0	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)		
분출성 구토	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0		

[0243]

	위약				리시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어								
간담즙성 장애	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLGT: 담관 장애	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLT: 담관 감염 및 염증	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
담석산통	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
HLGT: 담낭 장애	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
HLT: 담낭염 및 담석증	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
담석증 급성	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
폐부 및 폐하 조직 장애								
HLGT: 혈관부종 및 두드러기	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)		
HLT: 혈관부종	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLT: 혈관부종	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
혈관부종	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

[0244]

	위약		럭시세나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1차적인 기관계 부류				
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				
HLT: 상위 수준 용어				
비합격된 용어				
HLGT: 표피 및 전피 병태	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
HLT: 피부염 및 습진	0	0	0	2 (0.8%)
피부염 알레르기성	0	0	0	2 (0.8%)
HLT: 발진, 뾰루지 및 돌발진 NEC	0	0	1 (0.4%)	0
발진 만구진	0	0	1 (0.4%)	0
HLGT: 피부 부속기 병태	0	0	1 (0.4%)	0
HLT: 주사	0	0	1 (0.4%)	0
주사	0	0	1 (0.4%)	0
근골격 및 연결 조직 장애	0	0	0	1 (0.4%)
HLGT: 근골격 및 연결 조직 장애 NEC	0	0	0	1 (0.4%)
HLT: 근골격 및 연결 조직 통증 및 불편	0	0	0	1 (0.4%)

[0245]

	위약				엑시세나티드			
	아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사	
1차적인 기관계 분류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어	(N=85)		(N=85)		(N=255)		(N=255)	
요통	0		0		0		1 (0.4%)	1 (0.2%)
신장 및 노 장애	0		1 (1.2%)		0		0	0
HLGT: 신장 장애 (신장병증 제외)	0		1 (1.2%)		0		0	0
HLT: 신장 부전 및 손상	0		1 (1.2%)		0		0	0
급성 전신장 부전	0		1 (1.2%)		0		0	0
일반 장애 및 투여 부위 병태	0		0		1 (0.4%)		0	1 (0.2%)
HLGT: 일반적 전신 장애 NEC	0		0		1 (0.4%)		0	1 (0.2%)
HLT: 무력증 병태	0		0		1 (0.4%)		0	1 (0.2%)
피로	0		0		1 (0.4%)		0	1 (0.2%)

[0246]

1차적인 기관계 부류		위약		립시제나티드	
HLGT: 상위 수준 그룹 용어					
HLT: 상위 수준 용어					
바람직한 용어					
조사	(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=255)	(N=255)
					(N=510)
HLGT: 심장 및 혈관 조사(호소 시험 제외)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)
HLT: ECG 조사	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
심전도 비정상	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
HLGT: 내분비 조사(성 호르몬 포함)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
HLT: 위장, 배장 및 APUD 호르몬 분석	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
혈액 칼시토닌 증가	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
HLGT: 위장 조사	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
HLT: 소화 호소	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
혈액 아밀라제 증가	0	0	0	0	1 (0.4%)
리파제 증가	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
췌장 호소 증가	0	0	0	0	1 (0.4%)

[0247]

	위약		리시제나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1차적인 기관계 부류				
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				
HLT: 상위 수준 용어				
비발견된 용어				
HLGT: 간담즙성 조사	0	0	0	1 (0.4%)
HLT: 간 기능 분석	0	0	0	1 (0.2%)
간 효소 증가	0	0	0	1 (0.2%)
부상, 중독 및 시술 합병증				
HLGT: 골 및 관절 부상	0	0	2 (0.8%)	0
HLT: 척추 골절 및 이탈	0	0	1 (0.4%)	0
척추 골절	0	0	1 (0.4%)	0
HLGT: 부상 NEC	0	0	2 (0.8%)	0
HLT: 뇌 부상 NEC	0	0	1 (0.4%)	0
진탕증	0	0	1 (0.4%)	0
HLT: 근육, 힘줄 및 인대 부상	0	0	1 (0.4%)	0
좌측 두 주사 그룹의 합				
좌측 두 주사 그룹의 합				
좌측 두 주사 그룹의 합				

1. 치료군	위약			
	위약		리시세나티드	
HLGT: 상위 수준 그룹 용어	아침 주사	저녁 주사	아침 주사	저녁 주사
HLT: 상위 수준 용어	(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)
비합격된 용어	(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=510)
근육 긴장	0	0	0	1 (0.2%)
HLT: 부위 특이적 부상 NEC	0	0	0	1 (0.2%)
두부 부상	0	0	0	1 (0.2%)
구강 부상	0	0	0	1 (0.2%)
HLT: 최상 부상 NEC	0	0	0	1 (0.2%)
최상 부상	0	0	0	1 (0.2%)

TEAE: 치료 유발성 유해 사건, SOC: 기관계 부류, HLGT: 상위 수준 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직하지 않은 용어.

전체 연구의 치료-중 기간= 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3일까지의 시간.

MedDRA 버전: 13.1.

n (%) = 연구 치료 중단에 이르는 하나 이상의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율 (%).

주의: SOC 국제적 동의의 순서 및 HLGT, HLT, PT 알파벳 순서로 분류된 표.

[0248]

[0249]

전체 연구의 치료-중 기간 동안, 합쳐진 위약 그룹 내의 4명(2.4%)의 환자에 비교하여, 리시세나티드 아침 주사군 내에서 18명(7.1%)의 환자, 리시세나티드 저녁 주사군 내에서 22명(8.%)의 환자가 프로토콜 정의에 따른 적어도 하나의 증후성 저혈당증 사건을 보고하였다(표 23). 강도가 중증인 증후성 저혈당증 사건은 없었다. 추가의 12명의 환자(리시세나티드 아침 주사군에서 5명, 리시세나티드 저녁 주사군에서 6명, 및 합쳐진 위약 그룹에서 1명)가 저혈당증을 보고하였지만(표 32), 이들 사건은 프로토콜-지정된 정의를 충족시키지 않았다(단지 역측정 없이 회복된 혈당값이 없는 1명 및 기록된 증상을 갖는 1명의 관련 혈당값 = 60mg/dL인 2명을 제외한 모든 경우).

[0250]

각각의 리시세나티드군 내의 17명(6.7%)의 환자 및 합쳐진 위약 그룹 내의 6명(3.5%)이 환자는 주사 부위 반응 AE를 경험하였다(표 24). 주사 부위 반응 AE는, 조사자 보고된 용어로부터 암호화된 PT로 또는 알레르기 반응 판정 후 ARAC 진단으로부터의 PT로 용어 "주사 부위"를 조사함으로써 확인되었다. 어떠한 반응도 그 강도가 심각하거나 중대하지 않았다. 리시세나티드 저녁 주사군에서의 단지 1 사건("알레르기성 돌발진"으로서 보고되었고 조사자 보고된 용어로부터 PT "알레르기성 피부염"으로 암호화된)만이 IP 중단을 초래하였다. 이 사건은 ARAC에 보내졌지만, 알레르기 반응으로서 판정되지 않았고; ARAC 진단으로부터의 암호화된 용어는 주사 부위에서의 국소 반응이었다.

[0251]

36명의 환자에 대해 총 41개의 사건이 조사자에 의해 가능한 알레르기 사건으로 보고되었고, 전체 연구의 치료-

중 기간 동안 판정을 위해 ARAC에 보내어졌다. 이들 중에서, 10명의 환자[릭시세나티드 아침 주사군 내의 3명(1.2%)의 환자, 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 4명(1.6%), 및 합쳐진 위약 그룹 내의 3명(1.8%)의 환자]에서의 12개의 사건이, 가능하게는 IP에 관련된 것으로 판정된 2명의 환자[릭시세나티드 아침 주사군에서 아나필락시스 반응 및 혈관부종을 갖는 1명 및 릭시세나티드 저녁 주사군에서 두드러기를 갖는 1명]에서의 3개의 사건을 포함하여, ARAC에 의한 알레르기 반응으로서 판정되었다(표 25).

[0252] ● 환자 # 124411018(릭시세나티드 아침 주사), 약물 과민증, 이상지질혈증, 고혈압, 비만, 위식도 역류 질환, 양성 전립선 비대증, 요통 및 용비술의 병력을 갖는 53세 남성은 연구 13일에 피부 반응을 발병하였다. 이 사건은 "반구진 발진" 및 "혈관부종"으로서 보고되었고, PT "발진 반구진" 및 "혈관부종"으로 각각 암호화되었다. 2개의 사건 둘 다는 다음날 심각해졌고, IP는 영구적으로 중단되었다. 항히스타민제 및 스테로이드를 이용한 교정 치료가 적용되었고, 사건은 각각 개시 후 8일 및 5일에 해결되었다. 사건은 ARAC에 의해 각각 아나필락시스 반응 및 혈관부종으로 판정되었고, 가능하게는 둘 다 IP와 관련된 것으로 판정되었다.

[0253] ● 환자 # 484401005(릭시세나티드 저녁 주사), 자궁절제술, 맹장수술, 골다공증, 고트리글리세라이드혈증, 및 제왕절개술의 병력을 갖는 63세 여성은 IP 시작 후 약 6개월, 2009년 6월 27일에, 가능하게는 IP와 관련된, 중간 강도의 발진(hives)을 갖는 일반적 가려움증을 발병하였다. 이 환자는 병원에서 투여된 항히스타민제(클로로피라민 IM 및 경구, 및 클로르펜아민 경구)에 잘 반응하였다. IP는 2009년 6월 26일에 중단하였다. 이러한 비-중증의 알레르기 사건은 약 6주 내에 회복되었다. 이 사건은 ARAC에 의해 두드러기로서 판정되었고, 가능하게는 IP에 관련된 것으로 판정되었다.

[0254] 프로토콜에 따라, 반복 측정으로 확인된, 정상 범위의 상한(ULN)의 2배 이상의 아밀라제 및/또는 리파제 증가를 모니터링하고, "의심되는 췌장염"에 대한 사전-지정된 AE 형태로 기록하였다. 전체 연구의 치료-중 기간 동안, 릭시세나티드 아침 주사군에서 3명(1.2%), 릭시세나티드 저녁 주사군에서 9명(3.5%), 및 합쳐진 위약 그룹에서 1명(0.6%)이 사전-지정된 AE 형태를 갖는 15개의 TEAE를 보고하였다(표 26). 이들 중, 릭시세나티드 저녁 주사군에서 1명의 환자가 의심되는 췌장염을 보고하였다.

[0255] ● 환자 # 152402015(릭시세나티드 저녁 주사), 이상지질혈증 및 고혈압의 병력을 갖는 55세 남성은, IP의 제1용량 후 170일째(2009년 12월 29일)에 상승된 아밀라제(149U/L) 및 리파제(411U/L)를 갖는 "의심되는 췌장염"을 발병하였다. 2xULN 이상의 아밀라제만의 증가(2009년 12월 29일, 2.2ULN)는 재시험시에 확인되지 않았고; 그 후에, 아밀라제는 1.2와 1.5xULN 사이에서 변동하였다. 리파제는 2개의 경우: 6.5xULN(2009년 12월 29일) 및 4.2xULN(2010년 2월 25일)에 상승하였지만, 둘 중 어느 날짜에서 재시험시에 확인되지 않았으며; 모든 다른 리파제값은 0.4와 1.2xULN 사이를 유지하였다. 이 환자는 췌장염의 의심이 보고되기 전에 소정 상복부통을 경험하였지만, 교정 치료 없이 IP의 연속투여로 회복되었다. 이 사건은 PT "췌장염"으로 암호화되었고, 조사자에 의해 IP 영구 치료 중단에 이르는 IP와 관련된 것으로서 평가되었다. 이용가능한 정보에 따르면, 췌장염의 진단을 확인하기 위한 추가의 탐구는 행하지 않은 것으로 보인다. 또한, 이 환자는 특발성 다적혈구혈증(idiopathic polyglobulia)을 가졌다. 교정 치료 없이, 약 2.5개월 후에 이 사건이 해결되었다.

[0256] 치료-중 기간 동안 3 ULN 이상의 리파제 또는 아밀라제 중 하나 이상의 값을 갖는 환자를 (표 27)에 요약하였다. 총 15명의 환자[릭시세나티드 아침 주사군에서 2명(0.8%), 릭시세나티드 저녁 주사군에서 9명(3.5%), 및 합쳐진 위약 그룹에서 4명(2.4%)]가 증가된 리파제($\geq 3ULN$)를 경험하였다. 릭시세나티드 저녁 주사군에서 4명(1.6%)의 환자 및 합쳐진 위약 그룹에서 1명(0.6%)의 환자가 3ULN 이상의 상승된 아밀라제를 가졌으며, 반면, 릭시세나티드 아침 주사군에서는 없었다. 전체 연구 동안에 3ULN 이상의 리파제 및 아밀라제 둘 다를 갖는 환자는 없었다.

[0257] 프로토콜에 따라, 반복 측정으로 확인된, 20pg/mL 이상의 임의의 칼시토닌 값을 모니터링하였고, "20pg/mL 이상의 증가된 칼시토닌"에 대한 사전-지정된 AE 형태로 보고하였다. 전체 연구의 치료-중 기간 동안, 릭시세나티드 아침 주사군에서 5명(2%), 릭시세나티드 저녁 주사군에서 4명(1.6%) 및 합쳐진 위약 그룹에서 3명(1.8%)의 환자가 사전-지정된 AE 형태를 갖는 TEAE를 보고하였다(표 28). 증가된 혈액 칼시토닌을 경험한 8명의 릭시세나티드-치료된 환자 중, 저녁 주사군 내의 1명은 50ng/L 이상의 칼시토닌 값을 가졌고, 각각의 아침 및 저녁 주사군 내의 3명은 20ng/L 이상 50ng/L 미만의 칼시토닌 값을 가졌으며, 아침 주사군 내의 1명은 20ng/L 미만의 칼시토닌 값을 가졌다. 합쳐진 위약 그룹에서, 1명의 환자는 20ng/L 미만의 칼시토닌을 가졌고, 2명의 환자는 20ng/L 이상 50ng/L 미만의 칼시토닌 값을 가졌다. 또한, 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 1명의 환자는 PT "갑상선 신생물"로 암호화된 갑상선 좌엽의 결절로 진단되었다. 이 환자의 칼시토닌 수준은 20ng/L 미만인 것으로 보고되었고, 이 사건은 조사자에 의해 IP와 관련되지 않은 것으로 평가되었다.

- [0258] ● 환자 # 203402006(릭시세나티드 저녁 주사), 잦은 기관지염, 비만, 고혈압, 이상지질혈증, 심방 세동 및 파영혈의 병력을 갖는 64세 여성은 제1 용량의 IP 후에 V3(무작위 배정시)에 상승된 칼시토닌 값(108ng/L, 21.7ULN)을 가졌고, 이는 대략 4개월 후에 IP 중단에 이르렀다. 이 환자의 칼시토닌 수준은 IP 중단 후에 100ng/L 이상을 유지하였다. 이 환자는 갑상선 전문의에 의해 정기적으로 후속 조치 되었고, 몇몇의 특정 탐구(초음파: 갑상선종을 갖지 않고 갑상선기능저하증을 갖는 만성 림프구성 갑상선염)를 경험하였다.
- [0259] 합쳐진 위약 그룹에서 존재하지 않았던 것에 대비하여 릭시세나티드 병용 그룹에서는 총 4명의 환자(0.6%)가 연구 동안 갑상선 신생물의 TEAE를 보고하였다.
- [0260] ● 환자 # 804403024(릭시세나티드 아침 주사), 고혈압 및 맹장수술의 병력을 갖는 54세 여성은 무작위 배정 후 약 13개월에 2010년 9월 10일에 간 지방증을 발병하였고, 2010년 10월 19일부터 2010년 11월 8일까지 급성 심근 경색으로 입원하였다. 갑상선 좌엽의 결절(24 x 18mm)은 갑상선 초음파 스캔에 의해 2010년 9월 16일에 발견되었고; IP에 관련되지 않았으며, 이는 추적되었다. 칼시토닌은 연구에 걸쳐 약간 상승하였지만, 2xULN(9.9ng/L)을 초과하지 않았다. 이러한 유해 사건은 중증이 아니었고, PT "갑상선 신생물"로 암호화되었으며, 강도는 중간 정도였고, 교정 치료제는 투여되지 않았으며, AE는 회복되지 않았다.
- [0261] ● 환자 # 036412010(릭시세나티드 아침 주사), 고혈압, 수면 무호흡 증후군, 천식, 전립선암, 요도 감염, 양쪽 무릎 관절성형술, 및 비 악성 점 절제의 병력을 갖는 65세 남성은 2009년 7월 27일에 IP를 시작하였고, 2010년 4월 15일에 경미한 우측 갑상선 신생물을 발병하였고, 이는 지속적으로 경미하게 상승된 칼시토닌 수준으로 인하여 추가로 조사되었다: 미세 니들 흡인(FNA: fine needle aspiration)과 커플링된 초음파 스캔은, 양성 변화만을 갖고 악성종양을 갖지 않는 양쪽 엽에서의 다발성 이중 갑상선 결절을 나타냈다. 대략 7개월 후(2010년 11월 26일)에, 반복 FNA는, 허틀(Hurtle) 세포를 지지하는 세포학적 특성을 지닌, 허틀 또는 수질(medullary) 세포 유형 중 어느 하나의 신생물에 대한 의심을 나타냈다. 2010년 12월 23일에, 이 케이스는 악화되었고, "의학적으로 중요한" 것으로 평가되었으며, IP는 2010년 12월 29일에 중단되었다. 규제 목적을 위해, 치료 암호는 의약품 부작용 감시(Pharmacovigilance): 릭시세나티드를 투여받은 환자에 의해 지켜지지 않았다. 조사자에 따라, 환자는 연구 진입 전에 갑상선 다중 결절의 병력을 갖지 않았고, 갑상선 질환의 가족 병력이 없었다. 연구 진입시 칼시토닌은 확인되지 않았다. 이 환자의 칼시토닌 값은 1.3ULN(V3, IP 투여 전)이었고, 최소의 일정하지 않은 상승 추세의 칼시토닌 수준(범위: 연구에 걸쳐 1.5 내지 1.7ULN)이었다. 2011년 1월 11일에, 외과팀은 우측 갑상선절제술을 위해 환자를 검사하였다. 2011년 2월 15일에, 환자는 큰 갑상선종으로 입원하였고, 우측 반갑상선절제술을 행하였다: 병력은 종양세포성(허틀 세포) 선종을 보고하였고 세포성 콜로이드 결절은 양성이었다. 환자는 2011년 2월 15일에 우측 갑상선 결절 신생물로부터 회복되었다. 약물 사용의 시간적 관계 및 갑상선 신생물의 진단에 기초하여, 인과 관계는 제외될 수 없었다.
- [0262] ● 환자 # 124413013(릭시세나티드 아침 주사), 맹장수술, 발기 부전, 상과염, 및 고혈압의 병력을 갖는 62세 남성은 본 연구에서 무작위 배정 1년 후에 PT "갑상선 신생물"로 암호화된 갑상선 결절로 진단되었다. 이것은 중간 강도의 비-중증 AE였고, 조사자에 따라 IP에 관련되었다. 그러나, 연구 치료는 프로토콜에 따라 추적되었다. 칼시토닌 값은 연구에 걸쳐 정상이었다. 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증의 징후는 없었고, 환자는 갑상선 전문가의 PI에 따랐다. 개인 및 가족 갑상선 질환에 대한 의료 병력 기록은 없었다. 갑상선 결절은 교정 치료 없이 2개월 이내에 회복되었다.
- [0263] ● 환자 # 152404019(릭시세나티드 아침 주사), 서혜부 탈장, 소화불량, 하지 정맥류, 자궁 평활근종, 자궁절제술, 담낭적출술, 골다공증, 제왕절제술, 고혈압 및 이상지질혈증의 병력을 갖는 58세 여성은 본 연구에서 무작위 배정 17개월 후에 고형 갑상선 결절로 진단되었다. 이러한 AE는 PT "갑상선 신생물"로 암호화되었다. 이는 중간 정도의 비-중증 AE였고, 조사자에 따른 IP와 관련되지 않았다. 연구 치료는 프로토콜에 따라 추적되었다. 칼시토닌 값은 연구에 걸쳐 정상이었다. 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증의 징후는 없었고, 갑상선의 특정 탐구는 아직 행해지지 않았다. 개인 및 가족 갑상선 질환에 대한 의료 병력 기록은 없었다. 갑상선 결절은 교정 치료 없이 2개월 이내에 회복되었다. 산발성 저나트륨혈증(113mmol/L)이 한 경우(V25, 2010년 12월 3일)에 관찰되었고, 재시험시 확인되지 않았으며, 나트륨혈증은 해명 없이 1주 내에 정상으로 돌아갔다.
- [0264] 본 연구에서 IP의 중단 후 "20pg/mL 이상의 증가된 칼시토닌"에 대한 사전-지정된 유해 사건 형태에 대한 AE는 보고되지 않았다.
- [0265] 전체 연구의 치료-중 기간 동안 하나 이상의 혈청 칼시토닌 측정을 갖는 환자가, 4개의 사전-정의된 카테고리의 기저선에서의 칼시토닌 수준에 따라 표 29에 요약되어 있다. 총 17명의 환자는 20ng/L 이상의 칼시토닌 값을 가졌다: 릭시세나티드 아침 주사군 내의 4명(1.7%)의 환자, 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 8명(3.5%) 및 합쳐

진 위약 그룹 내의 5명(3.1%)의 환자. 이들 중에서, 10명의 환자(릭시세나티드 아침 주사에 대해 3명, 릭시세나티드 저녁 주사에 대해 4명, 및 합쳐진 위약군에 대해 3명)는 사전-지정된 AE 형태를 갖는 TEAE를 보고하였다 (표 28). 12명의 릭시세나티드-치료된 환자 중 5명 및 5명의 위약-치료된 환자 중 3명은 20ng/L 이상의 칼시토닌 값을 가졌지만, 확인되지 않은 상승으로 인하여 사전-지정된 AE 형태를 갖는 TEAE를 보고하지 않았다. 릭시세나티드-치료된 환자에서, 각각의 아침 및 저녁 주사군 내의 1명은 50ng/L 이상의 단일 값을 가졌고, 릭시세나티드 저녁 주사군 내의 3명은 20ng/L 이상 50ng/L 미만의 단일 값을 가졌다. 합쳐진 위약 그룹에서, 2명의 환자는 20ng/L 이상 50ng/L 미만의 단일 값을 가졌고, 제3 환자는 20ng/L 이상 50ng/L 미만의 2개의 측정값을 가졌지만, 반복된 시험 둘 다는 20ng/L 미만이었다. 칼시토닌 측정은, 대부분의 환자가 이미 무작위 배정된 후 프로토콜 보정을 통해 이러한 연구에 도입되었음을 알아야 한다. 따라서, 대부분의 환자에 대한 기저선 칼시토닌 값이 이용 불가능하다.

표 23

전체 연구의 치료-중 기간 동안의 증후성 저혈당증의 요약- 안전성 집단									
유형	위약				릭시세나티드				
	아침 주사		저녁 주사		좌측 두 주사 그룹의 합		좌측 두 주사 그룹의 합		
	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=255)	(N=255)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
총 환자 년수	127.39	127.90	127.90	255.29	380.52	361.49	742.01		
임의의 증후성 저혈당증									
사건을 갖는 환자수, n (%)	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	18 (7.1%)	22 (8.6%)	40 (7.8%)			
사건을 갖는 환자수 /100 환자-년수 ^a	0	3.1	1.6	4.7	6.1	5.4			
혈당 <60 mg/dL									
사건을 갖는 환자수, n (%)	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	17 (6.7%)	22 (8.6%)	39 (7.6%)			
사건을 갖는 환자수 / 100 환자-년수 ^a	0	3.1	1.6	4.5	6.1	5.3			

[0266]

유형	위약				엑시세나티드			
	아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사	
	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
보고된 혈당 없음								
사건을 갖는 환자수, n (%)	0	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)	
사건을 갖는 환자수 / 100 환자-년수 ^a	0	0	0	0	0.8	0.3	0.5	

증후성 저혈당증 = 프로토콜에 따라 정의되는 증후성 저혈당증.
전체 연구의 치료-중 기간 = 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3일까지의 시간.
^a (사건을 갖는 환자수*100/총 노출 + 3 일 (환자-년수))로 계산됨.

표 24

전체 연구의 치료-중 기간 동안 주사 부위 반응을 경험하는 환자수 (%) - 안전성 집단

	위약				립시세나리드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
바람직한 용어								
임의의 주사 부위 반응	4 (4.7%)	2 (2.4%)	6 (3.5%)	17 (6.7%)	17 (6.7%)	34 (6.7%)		
조사자 보고 PT	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	17 (6.7%)	15 (5.9%)	32 (6.3%)		
주사 부위 통증	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	4 (1.6%)	10 (2.0%)		
주사 부위 혈종	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)		
주사 부위 불편	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
주사 부위 홍반	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

[0269]

	위약				립시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
바람직한 용어								
주사 부위 출혈	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
주사 부위 감염	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0		
주사 부위 자극	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)		
주사 부위 가려움증	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)		
주사 부위 발진	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)		
주사 부위 반응	0	0	0	6 (2.4%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)		
ARAC 진단에 의한 PT	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)		
주사 부위 반응	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)		
주사 부위 발진	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		

PT = 바람직한 용어.
전체 연구의 치료-종 기간 = 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3일까지의 시간.
ARAC = 알레르기 반응 평가 위원회.

표 25

전체 연구의 치료-중 기간 동안 ARAC 에 의해 알레르기 반응으로 판정된 알레르기 사건을 갖는 환자수(%)

- 안전성 집단									
연구 처리에 대한 관련성 (ARAC 에 의함)	ARAC 진단에 대한 MedDRA 코드화된 용어(PT)	ARAC 진단	위약				렉시세나티드		
			아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
전체	ARAC 에 의해 알레르기 반응으로 판정된 알레르기 반응								
	아나필락시스 반응	아나필락시스 반응	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
	혈관부종	혈관부종	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
			2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)	

[0271]

연구 처리에 대한 관련성 (ARAC에 의함)	ARAC 진단에 대한 MedDRA 코드화된 용어(PT)	위약				립시세나티드			
		아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	아침 주사 (N=170)	저녁 주사 (N=170)	아침 주사 (N=510)	저녁 주사 (N=510)
IP와의 관련 가능성	결막염 알레르기성	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	피부염 아토피성	0	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0
	피부염 접촉성	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	음식 알레르기	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	비염 알레르기성	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	두드러기	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
	두드러기 (hives)	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
ARAC에 의해 알레르기 반응으로 판정된 알레르기 반응	알레르기 반응으로 판정된 알레르기 반응	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)
	아나필락시스 반응	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	아나필락시스 반응	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	혈관부종	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

연구 처리에 대한 관련성 (ARAC에 의함)	ARAC 진단에 대한 MedDRA 코드화된 용어(PT)	ARAC 진단	위약				릭시제나티드			
			아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
IP와 관련되지 않음	두드러기	두드러기 (hives)	0	0	0	0	0	1	1	1 (0.2%)
	ARAC에 의해 알레르기 반응으로 판정된 알레르기 반응									
			2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)		
	혈관부종	혈관부종	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
	결막염 알레르기성	알레르기성 결막염	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
	피부염 아토피성	아토피성 피부염	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
	피부염 접촉성	니켈로 인한 접촉성 피부염	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)		
	음식 알레르기	해산물로 인한 발진	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
	비염 알레르기성	알레르기성 비염	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
	두드러기	두드러기 (hives)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)		

적어도 하나의 행에 1 이상의 수를 갖는 열만을 나타낸다.

ARAC = 알레르기 반응 평가 위원회. IP = 임상시험용 의약품.

전체 연구의 치료-중 기간 = 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3일까지의 시간.

[0273]

전체 연구의 치료-중 기간 동안 완료된 의심되는 해당염에 대한 특이적 유해 사건 형태를 갖는 환자수 (%) - 안전성 집단

	위약			릭시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
바람직한 용어						
임의	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	9 (3.5%)	12 (2.4%)
혈액 아밀라제 증가	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	4 (1.6%)	4 (0.8%)
리파제 증가	0	0	0	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
췌장 효소 증가	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
췌장염	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

전체 연구의 치료-중 기간= 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3 일까지의 시간.
n (%) = 상호보완적 형태(complementary form)에 따라 의심되는 해당염에 대해 AE 형태로 보고된 임의의 경우를 갖는 환자의 수 및 백분율 (%).

럭시세나타드

주의: PCSA: 잠재적으로 임상적으로 유의한 비정상. ULN = 정상 상한치.

*기저선과 무관.

주어: 수 (n)는 적어도 1회 이상 문제의 기준에 부합하는 화자의 총수에 대한 서비세트를 나타낸다. 치료 그룹 내의 각각의 피라미티에 대한 문고 (NI)는 기저선 PCA 상태에 의한 상기 피라미티 평가 기저선-후를 갖는 치료 그룹에 대한 화자의 경우의 압화만이 기저선 상태로 표시된다.

표 28

전체 연구의 치료-중 기간 동안 증가된 칼시토닌을 갖는 환자수 (%) - 안전성 집단

	위약			리시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
바람직한 용어 n(%)						
임의	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
혈액 칼시토닌 증가	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
감상신 신생물	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

전체 연구의 치료-중 기간= 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3 일까지의 시간.
n (%) = 20 pg/mL 이상의 증가된 칼시토닌에 대해 AE 형태로 보고된 임의의 경우를 갖는 환자의 수 및 백분율. (%).

[0276]

혈청 칼시토닌: 기저선 카테고리 에 따른 전체 연구의 치료-중 기간 동안 사전-경의된 카테고리 를 갖는 환자 수 (%) - 안전성 집단

실험실 기준	위약		엑시세나타이드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
기저선	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)		좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
칼시토닌 (ng/L)				
전 체*				
≤ULN	71/79 (89.9%)	70/81 (86.4%)	198/232 (85.3%)	191/227 (84.1%)
>ULN - <20 ng/L	6/79 (7.6%)	8/81 (9.9%)	30/232 (12.9%)	28/227 (12.3%)
≥20 ng/L - <50 ng/L	2/79 (2.5%)	3/81 (3.7%)	3/232 (1.3%)	6/227 (2.6%)
≥50 ng/L	0/79	0/81	1/232 (0.4%)	2/227 (0.9%)
누락				
≤ULN	57/59 (96.6%)	49/57 (86.0%)	106/116 (91.4%)	159/186 (85.5%)
>ULN - <20 ng/L	2/59 (3.4%)	6/57 (10.5%)	8/116 (6.9%)	20/171 (11.7%)
			23/186 (12.4%)	43/357 (12.0%)

실험실 기준 기저선	위약				립시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
기저선-후								
≥20 ng/L - <50 ng/L	0/59	2/57 (3.5%)	2/116 (1.7%)	3/186 (1.6%)	2/171 (1.2%)	5/357 (1.4%)		
≥50 ng/L	0/59	0/57	0/116	1/186 (0.5%)	1/171 (0.6%)	2/357 (0.6%)		
≤ULN								
≤ULN	14/16 (87.5%)	21/21 (100%)	35/37 (94.6%)	39/42 (92.9%)	43/47 (91.5%)	82/89 (92.1%)		
>ULN - <20 ng/L	2/16 (12.5%)	0/21	2/37 (5.4%)	3/42 (7.1%)	4/47 (8.5%)	7/89 (7.9%)		
≥20 ng/L - <50 ng/L	0/16	0/21	0/37	0/42	0/47	0/89		
≥50 ng/L	0/16	0/21	0/37	0/42	0/47	0/89		
>ULN - <20 ng/L								
≤ULN	0/4	0/1	0/5	0/4	0/6	0/10		

[0278]

실험실 기준 기저선	위약				릭시체나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	최측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	최측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
기저선-후								
>ULN ~ <20 ng/L	2/4 (50.0%)	1/1 (100%)	3/5 (60.0%)	4/4 (100%)	4/6 (66.7%)	8/10 (80.0%)		
≥ 20 ng/L ~ <50 ng/L	2/4 (50.0%)	0/1	2/5 (40.0%)	0/4	2/6 (33.3%)	2/10 (20.0%)		
≥ 50 ng/L	0/4	0/1	0/5	0/4	0/6	0/10		
≥ 20 ng/L ~ <50 ng/L								
≤ ULN	0/0	0/2	0/2	0/0	0/2	0/2		
>ULN ~ <20 ng/L	0/0	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)	0/0	0/2	0/2		
≥ 20 ng/L ~ <50 ng/L	0/0	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)	0/0	2/2 (100%)	2/2 (100%)		
≥ 50 ng/L	0/0	0/2	0/2	0/0	0/2	0/2		
≥ 50 ng/L								
≤ ULN	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1		

[0279]

실험실 기준	위약				엑시세나티드			
	기저선	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
기저선-후								
>ULN - <20 ng/L		0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	
≥ 20 ng/L - <50 ng/L		0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	
≥ 50 ng/L		0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 (100%)	1/1 (100%)	

ULN = 정상 상한치.

전체 연구의 대한 치료-중 기간= 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3 일까지의 시간.

*기저선과 무관.

주의: 분자(numerator)는 각각의 기저선 카테고리에서 기저선-후에 미리-지정된 카테고리에 속한 환자수를 나타낸다. 분모(N1)는 기저선 상태에 의한 상기 파라미터 평가 기저선-후를 갖는 환자수이다. 환자는 단지 최악의 카테고리에서만 계수된다.

표 30

적정의 종료시의 용량에 의한 환자수 (%) -안전성 집단								
적정 종료시의 용량	위약				릭시세나티드			
	아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사	
	최측 두 그룹의 합		최측 두 그룹의 합		최측 두 그룹의 합		최측 두 그룹의 합	
	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
10 µg	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)	7 (1.4%)
15 µg	5 (5.9%)	0	5 (2.9%)	5 (2.9%)	14 (5.5%)	16 (6.3%)	30 (5.9%)	30 (5.9%)
20 µg	79 (92.9%)	84 (98.8%)	163 (95.9%)	163 (95.9%)	237 (92.9%)	236 (92.5%)	473 (92.7%)	473 (92.7%)

용량 = 활성 약물 또는 용적-메칭된 위약의 용량.
프로토콜당 적정을 종료하기 위해 스케줄링된 방문은 2 주에 5 회 방문이다.
주의: 백분율 (%)은 본고로 안전성 환자수를 사용하여 계산된다.

표 31

방문에 의한 기저선으로부터의 HbA1c (%)의 평균 변화- mITT 집단															
처리	관찰 데이터							기저선으로부터의 변화							
	시점	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max
합쳐진 위약 (N=170)															
스크리닝		170	8.15	0.86	0.066	8.00	7.0	10.0							
기저선		170	8.06	0.90	0.069	7.85	6.4	10.5							
8 주		157	7.64	0.87	0.069	7.60	5.0	9.9	157	-0.37	0.72	0.058	-0.30	-4.1	1.7
12 주		154	7.65	1.01	0.082	7.55	5.2	13.0	154	-0.38	0.95	0.076	-0.30	-4.1	5.0
24 주		139	7.54	1.01	0.085	7.40	5.2	13.8	139	-0.41	1.08	0.091	-0.40	-3.6	5.8
24 주 (LOCF)		164	7.67	1.08	0.084	7.55	5.2	13.8	164	-0.35	1.06	0.083	-0.30	-3.6	5.8
36 주		125	7.40	0.89	0.079	7.40	5.7	11.5	125	-0.49	1.01	0.091	-0.40	-2.8	3.5
44 주		114	7.33	0.91	0.085	7.30	5.4	12.2	114	-0.54	1.10	0.103	-0.50	-3.3	4.2

[0282]

처리	관찰 데이터						기저선으로부터의 변화							
	N	평균	SD	SE	증양값	Min	Max	N	평균	SD	SE	증양값	Min	Max
시점														
52 주	108	7.29	0.83	0.080	7.20	5.7	10.7	108	-0.56	1.00	0.096	-0.50	-3.1	3.4
60 주	100	7.31	0.83	0.083	7.20	5.7	9.5	100	-0.50	0.95	0.095	-0.45	-2.8	1.9
68 주	93	7.34	0.92	0.095	7.20	5.4	10.2	93	-0.49	1.03	0.107	-0.60	-2.7	2.7
76 주	88	7.34	0.87	0.093	7.25	5.9	10.1	88	-0.42	0.99	0.106	-0.50	-2.7	3.1
84 주	51	7.34	0.89	0.124	7.20	5.5	9.5	51	-0.42	0.92	0.128	-0.40	-2.5	2.0
92 주	34	7.29	0.73	0.125	7.30	5.4	9.2	34	-0.61	0.94	0.161	-0.60	-2.9	1.6
100 주	20	7.50	1.00	0.223	7.35	5.6	10.3	20	-0.48	1.12	0.250	-0.55	-2.5	2.7
108 주	6	7.98	1.06	0.431	7.60	7.0	9.7	6	-0.58	1.42	0.582	-0.65	-2.5	1.7
116 주	2	8.60	1.84	1.300	8.60	7.3	9.9	2	0.30	0.57	0.400	0.30	-0.1	0.7
124 주	1	7.40	NC	NC	7.40	7.4	7.4	1	0.00	NC	NC	0.00	0.0	0.0
마지막 치료-증 값	164	7.90	1.09	0.085	7.80	5.6	11.6	164	-0.12	1.03	0.080	-0.10	-2.6	3.6

[0283]

처리	관찰 데이터						기저선으로부터의 변화								
	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max	
릭시세나티드 아침 주사 (N=255)	스크리닝	255	8.15	0.84	0.053	8.00	5.7	10.0							
	기저선	255	8.05	0.90	0.056	7.90	5.3	12.0							
	8 주	239	7.33	0.85	0.055	7.30	4.7	11.2	239	-0.73	0.72	0.047	-0.70	-2.7	2.7
	12 주	237	7.23	0.89	0.058	7.10	4.5	10.3	237	-0.84	0.78	0.050	-0.80	-2.9	1.2
	24 주	224	7.17	0.97	0.065	7.00	5.1	11.0	224	-0.88	0.90	0.060	-0.90	-3.3	2.9
	24 주 (LOCF)	244	7.24	0.99	0.063	7.10	5.1	11.0	244	-0.83	0.91	0.058	-0.90	-3.3	2.9
	36 주	205	7.03	0.79	0.055	6.90	5.2	9.9	205	-0.98	0.94	0.066	-1.00	-5.5	1.2
	44 주	187	7.02	0.83	0.061	6.90	5.3	10.3	187	-0.99	0.91	0.067	-1.00	-3.7	1.6
	52 주	180	6.96	0.86	0.064	6.90	5.0	10.7	180	-1.06	0.97	0.072	-1.00	-5.5	1.6
	60 주	168	6.99	0.84	0.065	7.00	5.0	10.2	168	-1.01	0.99	0.076	-0.90	-4.4	2.5
68 주	162	7.02	0.93	0.073	6.95	5.1	11.0	162	-0.96	1.05	0.083	-1.00	-3.7	2.6	

[0284]

처리	관찰 데이터							기저선으로부터의 변화							
	시점	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max
라미세나티드 지역 주사 (N=255)	76 주	153	7.05	0.86	0.069	7.00	5.3	10.8	153	-0.91	0.99	0.080	-0.90	-3.5	2.4
	84 주	92	7.07	0.99	0.103	6.95	5.2	12.0	92	-0.82	1.13	0.118	-0.80	-3.3	3.6
	92 주	70	7.06	0.87	0.104	6.95	5.1	11.3	70	-0.86	1.10	0.131	-0.80	-3.1	2.9
	100 주	34	6.89	0.60	0.103	6.85	5.6	8.1	34	-1.13	0.94	0.160	-1.25	-2.8	0.9
	108 주	16	7.21	0.79	0.197	7.00	6.2	8.7	16	-0.78	1.21	0.303	-0.50	-3.0	0.9
	116 주	4	7.30	0.74	0.372	7.15	6.6	8.3	4	-0.97	1.27	0.633	-1.30	-2.1	0.8
	124 주	1	6.60	NC	NC	6.60	6.6	6.6	1	-1.30	NC	NC	-1.30	-1.3	-1.3
마지막 치료-중 값	244	7.50	1.07	0.069	7.30	5.1	11.3	244	-0.58	1.09	0.069	-0.60	-5.5	3.6	
스크리닝	255	8.22	0.86	0.054	8.00	7.0	10.0								

처리		관찰 데이터							기저선으로부터의 변화						
		N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max
시점															
	기저선	255	8.08	0.88	0.055	8.00	6.5	10.2							
	8 주	232	7.38	1.01	0.066	7.20	5.3	11.5	232	-0.66	0.72	0.047	-0.70	-2.9	2.3
	12 주	226	7.26	1.00	0.067	7.10	5.2	11.7	226	-0.77	0.77	0.051	-0.70	-3.0	2.5
	24 주	212	7.23	0.92	0.063	7.05	5.4	10.7	212	-0.79	0.79	0.054	-0.75	-3.0	1.5
	24 주 (LOCF)	239	7.34	1.04	0.067	7.10	5.4	11.7	239	-0.73	0.84	0.055	-0.70	-3.0	2.5
	36 주	178	7.11	0.89	0.067	7.00	5.2	11.2	178	-0.84	0.85	0.063	-0.80	-3.6	1.9
	44 주	168	7.03	0.84	0.065	6.90	5.2	10.2	168	-0.85	0.89	0.069	-0.80	-3.9	2.1
	52 주	165	7.02	0.79	0.062	7.00	5.3	10.5	165	-0.84	0.90	0.070	-0.70	-4.2	2.4
	60 주	158	7.02	0.77	0.061	7.00	5.3	10.0	158	-0.84	0.87	0.069	-0.80	-3.9	1.9
	68 주	153	7.02	0.76	0.061	7.00	5.3	9.4	153	-0.82	0.90	0.073	-0.70	-4.3	1.5
	76 주	150	7.13	0.83	0.068	7.00	5.2	9.9	150	-0.70	0.95	0.077	-0.60	-4.2	2.0
	84 주	90	7.16	0.85	0.090	7.10	5.0	10.4	90	-0.56	0.81	0.086	-0.50	-2.9	1.7
	92 주	64	7.20	0.88	0.110	7.05	5.3	10.1	64	-0.56	0.84	0.105	-0.60	-2.2	2.0

[0286]

처리	관찰 데이터						기저선으로부터의 변화							
	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max	N	평균	SD	SE	중앙값	Min	Max
시점														
100 주	29	7.13	0.85	0.158	6.90	5.6	8.9	29	-0.59	0.71	0.132	-0.50	-1.8	0.9
108 주	12	7.42	0.89	0.258	7.35	5.9	8.8	12	-0.37	0.72	0.209	-0.35	-1.4	1.1
116 주	5	7.64	1.02	0.455	7.80	6.5	8.8	5	-0.18	1.21	0.542	0.00	-1.5	1.5
마지막 치료-중 값	239	7.65	1.15	0.074	7.50	5.4	12.4	239	-0.42	1.03	0.067	-0.40	-4.2	4.4

LOCF = 마지막 측정값 이월.

분석은 구제 의약 투여 후 및/또는 치료 중단 후 + 3 일에 수득된 측정값을 배제시켰다.

24 주 (LOCF) 동안, 분석은 방문 12 (24 주) 방문시 또는 방문 전 마지막 용량의 이중-맹검 임상시험용 의약품 주사 후 3 일까지 또는 방문 12 (24 주) 가 가능하지 않은 경우 169 일까지 수득된 측정값을 포함하였다.

표 32

전체 연구 동인의 치료-중 기간 동안 1차적인 SOC, HLG, HLT 및 PT에 의한 일반적인 TEAE(들)를 경험하는 환자수 (%) - 안전성 집단						
	위약			럭시세나티드		
1차적인 기관계 부류						
HLG: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어 n (%)	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
임의의 부류	60 (70.6%)	68 (80.0%)	128 (75.3%)	216 (84.7%)	213 (83.5%)	429 (84.1%)
감염 및 침입	40 (47.1%)	47 (55.3%)	87 (51.2%)	140 (54.9%)	98 (38.4%)	238 (46.7%)
HLG: 진균 감염성 장애	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	8 (3.1%)	6 (2.4%)	14 (2.7%)
HLT: 백선 감염	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
발 백선	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
HLG: 감염 - 병원체 비특이	34 (40.0%)	39 (45.9%)	73 (42.9%)	124 (48.6%)	78 (30.6%)	202 (39.6%)

1 차적인 기관계 부류		위약		리시세나티드	
HLCT: 상위 수준 그룹 용어		최측 두 주사 그룹의 합		최측 두 주사 그룹의 합	
HLCT: 상위 수준 용어		아침 주사		저녁 주사	
바람직한 용어 n (%)		(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)
HLCT: 복부 및 위장 감염		4 (4.7%)	5 (5.9%)	18 (7.1%)	14 (5.5%)
위장염		4 (4.7%)	4 (4.7%)	14 (5.5%)	12 (4.7%)
HLCT: 치아 및 구강 연조직 감염		3 (3.5%)	4 (4.7%)	8 (3.1%)	7 (2.7%)
치아 농양		2 (2.4%)	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)
치아 감염		0	3 (3.5%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
HLCT: 귀 감염		0	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)
귀 감염		0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
HLCT: 감염 NEC		2 (2.4%)	2 (2.4%)	10 (3.9%)	10 (3.9%)
국소 감염		1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
기도 감염		1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)
상처 감염		0	0	0	3 (1.2%)

[illegible]

[0290]

	위약				엑시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
편도염	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)		
상부 기도 감염	6 (7.1%)	10 (11.8%)	16 (9.4%)	22 (8.6%)	15 (5.9%)	37 (7.3%)		
HLT: 요도 감염	2 (2.4%)	6 (7.1%)	8 (4.7%)	18 (7.1%)	14 (5.5%)	32 (6.3%)		
방광염	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)		
요도 감염	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	15 (5.9%)	10 (3.9%)	25 (4.9%)		
HLT: 바이러스 감염 장애	8 (9.4%)	17 (20.0%)	25 (14.7%)	49 (19.2%)	40 (15.7%)	89 (17.5%)		
HLT: 플라비바이러스 감염	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)		
헤파기 열	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)		
HLT: 헤르페스 바이러스 감염	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)		
대상 포진	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)		
구순 포진	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)		

	위약				렉시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)	(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=255)	(N=255)	(N=510)		
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	5 (5.9%)	9 (10.6%)	14 (8.2%)	30 (11.8%)	28 (11.0%)	58 (11.4%)		
인플루엔자	5 (5.9%)	9 (10.6%)	14 (8.2%)	30 (11.8%)	28 (11.0%)	58 (11.4%)		
HLT: 바이러스 감염 NEC	2 (2.4%)	9 (10.6%)	11 (6.5%)	13 (5.1%)	13 (5.1%)	26 (5.1%)		
위장염 바이러스성	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)		
기도 감염 바이러스성	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)		
바이러스 감염	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)		
바이러스성 상부 기도 감염	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)		
신생물 양성, 악성 및 비특이 (낭종 및 폴립 포함)								
	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	9 (3.5%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)		
HLT: 내분비 신생물 악성 및 비특이	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)		

[0292]

	위약				리시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)	(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)	(N=170)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
HLT: 내분비 신생물 악성 및 비특이 NEC	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
갑상선 신생물	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
혈액 및 림프계 장애	3 (3.5%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	4 (1.6%)	8 (3.1%)	12 (2.4%)
HLGT: 비용혈성 빈혈 및 골수 억제	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
HLT: 빈혈 NEC	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
빈혈	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
HLGT: 백혈구 장애	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
HLT: 호산구 장애	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
호산구 증가증	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
면역계 장애	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
HLGT: 알레르기 병태	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)

[0293]

		위약		릭시제나티드		
1차적인 기관계 부류						
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어 n (%)						
HLT: 아토피 장애	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
계절 알레르기	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
내분비 장애						
HLGT: 갑상선 장애	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
HLT: 갑상선 장애 NEC	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
갑상선증	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
대사 및 영양 장애	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
HLT: 식욕 및 일반 영양 장애	4 (4.7%)	15 (17.6%)	19 (11.2%)	46 (18.0%)	54 (21.2%)	100 (19.6%)
HLT: 식욕 장애	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	11 (4.3%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)
식욕 감퇴	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	11 (4.3%)	9 (3.5%)	20 (3.9%)
	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	10 (3.9%)	8 (3.1%)	18 (3.5%)

		위약		믹시세나티드			
1 차적인 기관계 부류							
HLCT: 상위 수준 그룹 용어						좌측 두 주사 그룹의 합	
HLT: 상위 수준 용어						아침 주사 저녁 주사	
바람직한 용어 n (%)						(N=255)	(N=255)
HLCT: 당 대사 장애 (진성 당뇨병 포함)						25 (9.8%)	32 (12.5%)
HLT: 고혈당 병태 NEC						1 (0.4%)	3 (1.2%)
고혈당증						1 (0.4%)	3 (1.2%)
HLT: 저혈당 병태 NEC						23 (9.0%)	28 (11.0%)
저혈당증						23 (9.0%)	28 (11.0%)
HLCT: 지질 대사 장애						11 (4.3%)	8 (3.1%)
HLT: 증가된 콜레스테롤						2 (0.8%)	3 (1.2%)
고콜레스테롤혈증						2 (0.8%)	3 (1.2%)
HLT: 증가된 트리글리세라이드						8 (3.1%)	4 (1.6%)
고트리글리세라이드혈증						8 (3.1%)	4 (1.6%)
HLCT: 퓨린 및 피리미딘 대사 장애						2 (0.8%)	7 (2.7%)
						9 (1.8%)	9 (1.8%)

[0295]

	위약				럭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
HLT: 류린 대사 장애 NEC	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)	9 (1.8%)		
통풍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)		
고노산혈증	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)		
장신 장애	4 (4.7%)	8 (9.4%)	12 (7.1%)	34 (13.3%)	28 (11.0%)	62 (12.2%)		
HLGT: 불안 장애 및 증상	2 (2.4%)	6 (7.1%)	8 (4.7%)	16 (6.3%)	10 (3.9%)	26 (5.1%)		
HLT: 불안 증상	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	15 (5.9%)	9 (3.5%)	24 (4.7%)		
불안	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	12 (4.7%)	9 (3.5%)	21 (4.1%)		
신경과민	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)		
HLT: 공황 발작 및 장애	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
공황 발작	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0	0		
HLGT: 우울 기분 장애 및 장애	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	12 (4.7%)	9 (3.5%)	21 (4.1%)		

[0296]

	위약		력시제나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
1 차적인 기관계 부류					
HLGT: 상위 수준 그룹 용어					
HLT: 상위 수준 용어					
비합리적인 용어 n (%)					
HLT: 우울 장애	1 (1.2%)	2 (2.4%)	11 (4.3%)	9 (3.5%)	20 (3.9%)
우울	1 (1.2%)	2 (2.4%)	11 (4.3%)	9 (3.5%)	20 (3.9%)
HLGT: 수면 장애 및 장애	1 (1.2%)	0	4 (1.6%)	13 (5.1%)	17 (3.3%)
HLT: 수면 개시 및 유지 장애	1 (1.2%)	0	3 (1.2%)	13 (5.1%)	16 (3.1%)
불면증	1 (1.2%)	0	3 (1.2%)	12 (4.7%)	15 (2.9%)
신경계 장애	13 (15.3%)	30 (35.3%)	87 (34.1%)	74 (29.0%)	161 (31.6%)
HLGT: 두통	8 (9.4%)	20 (23.5%)	49 (19.2%)	44 (17.3%)	93 (18.2%)
HLT: 두통 NEC	8 (9.4%)	20 (23.5%)	49 (19.2%)	43 (16.9%)	92 (18.0%)
두통	8 (9.4%)	20 (23.5%)	49 (19.2%)	42 (16.5%)	91 (17.8%)
HLT: 편두통	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
편두통	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)

[0297]

	위약		엑시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
1차적인 기관계 부류					
HLGT: 상위 수준 그룹 용어					
HLT: 상위 수준 용어					
바람직한 용어 n (%)	(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
HLGT: 운동 장애(파킨슨병 포함)	0	0	10 (3.9%)	7 (2.7%)	17 (3.3%)
HLT: 떨림 (신진성 제외)	0	0	9 (3.5%)	6 (2.4%)	15 (2.9%)
떨림	0	0	9 (3.5%)	6 (2.4%)	15 (2.9%)
HLGT: 신경 장애 NEC	6 (7.1%)	12 (14.1%)	34 (13.3%)	26 (10.2%)	60 (11.8%)
HLT: 의식 장애 NEC	1 (1.2%)	4 (4.7%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)	12 (2.4%)
기면	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
HLT: 신경 징후 및 증상 NEC	5 (5.9%)	6 (7.1%)	18 (7.1%)	14 (5.5%)	32 (6.3%)
현기증	5 (5.9%)	6 (7.1%)	18 (7.1%)	14 (5.5%)	32 (6.3%)
HLT: 지각이상 및 감각이상	0	4 (4.7%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)	12 (2.4%)
지각이상	0	4 (4.7%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
HLT: 감각이상 NEC	1 (1.2%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	7 (2.7%)	14 (2.7%)

[0298]

	위약		리시세나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1 차적인 기관계 부류				
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				
HLT: 상위 수준 용어				
바람직한 용어 n (%)				
미각이상	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
지각감퇴	1 (1.2%)	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)
HLGT: 말초 신경병증	1 (1.2%)	2 (2.4%)	6 (2.4%)	13 (5.1%)
HLT: 만성 다신경병증	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
당뇨성 신경병증	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)
HLT: 말초 신경병증 NEC	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	6 (2.4%)
신경병증 말초	0	1 (1.2%)	0	5 (2.0%)
HLGT: 척수 및 신경근 장애	1 (1.2%)	2 (2.4%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)
HLT: 요추 척수 및 신경근 장애	1 (1.2%)	2 (2.4%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
좌골신경통	1 (1.2%)	2 (2.4%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)
좌측 두 주사 그룹의 합				
				(N=510)

[0299]

		위약			릭시세나티드		
1 차적인 기관계 부류							
HLGT: 상위 수준 그룹 용어							
HLT: 상위 수준 용어							
바람직한 용어 n (%)							
눈 장애	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	18 (7.1%)	11 (4.3%)	29 (5.7%)	
HLGT: 안구 앞 구조 변화, 침착 및 변성	0	0	0	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)	
HLT: 백내장 병태	0	0	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	
백내장	0	0	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	
HLGT: 눈 감염, 자극 및 염증	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	7 (2.7%)	10 (2.0%)	
HLT: 결막 감염, 자극 및 염증	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)	
결막염	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	
HLGT: 시력 장애	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	10 (3.9%)	0	10 (2.0%)	
HLT: 시력 장애 NEC	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	8 (3.1%)	0	8 (1.6%)	
호란 시력	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	0	5 (1.0%)	
귀 및 미로 장애	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	8 (3.1%)	9 (3.5%)	17 (3.3%)	

[0300]

	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
HLGT: 청각 장애 NEC	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)		
HLT: 귀 장애 NEC	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)		
귀 통증	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)		
HLGT: 내이 및 VIIIth 뇌 신경 장애	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	5 (2.0%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)		
HLT: 내이 장애 및 증상	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	5 (2.0%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)		
현기증	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)		
심장 장애	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	17 (6.7%)	21 (8.2%)	38 (7.5%)		
HLGT: 심장 부정맥	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	8 (3.1%)	14 (5.5%)	22 (4.3%)		
HLT: 속도 및 리듬 장애 NEC	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)	9 (1.8%)		
빈맥	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)		
HLGT: 심장 장애 징후 및 증상	0	0	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)		

[0301]

		위약		락시세나티드			
1차적인 기관계 부류							
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		좌측 두 주사 그룹의 합		좌측 두 주사 그룹의 합			
HLT: 상위 수준 용어		저녁 주사		저녁 주사			
비참작한 용어 n (%)		(N=85)	(N=85)	(N=170)	(N=255)	(N=255)	(N=510)
HLT: 심장 정후 및 증상 NEC		0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
심계항진		0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
HLGT: 관상 동맥 장애		0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	8 (3.1%)	5 (2.0%)	13 (2.5%)
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애		0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)	12 (2.4%)
협심증		0	0	0	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
혈관 장애		7 (8.2%)	13 (15.3%)	20 (11.8%)	26 (10.2%)	28 (11.0%)	54 (10.6%)
HLGT: 감소된 비특이적 혈압 장애 및 쇼크		1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
HLT: 혈관 저혈압 장애		1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
저혈압		1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
HLGT: 혈관 장애 NEC		2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
HLT: 말초 혈관 장애 NEC		2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)

[0302]

	위약				립시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1 차적인 기판계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
안면홍조	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)		
HLGT: 혈관 고혈압 장애	3 (3.5%)	7 (8.2%)	10 (5.9%)	21 (8.2%)	18 (7.1%)	39 (7.6%)		
HLT: 가슴 및 악성 고혈압	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)		
고혈압 위기	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)		
HLGT: 혈관 고혈압 장애 NEC	3 (3.5%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)	17 (6.7%)	15 (5.9%)	32 (6.3%)		
고혈압	3 (3.5%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)	17 (6.7%)	15 (5.9%)	32 (6.3%)		
호흡기, 흉부 및 종격 장애	7 (8.2%)	13 (15.3%)	20 (11.8%)	30 (11.8%)	24 (9.4%)	54 (10.6%)		
HLGT: 기관지 장애 신생물 제외)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)		
HLT: 기관지 경련 및 폐색	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)		
천식	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)		
HLGT: 호흡기 장애 NEC	5 (5.9%)	8 (9.4%)	13 (7.6%)	23 (9.0%)	19 (7.5%)	42 (8.2%)		

[0303]

	위약		릭시세나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1차적인 기관계 부류				
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				
HLT: 상위 수준 용어				
파라미터 용어 n (%)				
HLT: 기침 및 관련 증상	3 (3.5%)	6 (7.1%)	12 (4.7%)	10 (3.9%)
기침	2 (2.4%)	5 (5.9%)	10 (3.9%)	9 (3.5%)
HLT: 기도 장애 NEC	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	3 (1.2%)
호흡기 장애	1 (1.2%)	0	0	3 (0.6%)
HLT: 상부 기도 장애 및 증상	2 (2.4%)	2 (2.4%)	11 (4.3%)	7 (2.7%)
발성장애	1 (1.2%)	1 (1.2%)	4 (1.6%)	0
구강인두 통증	1 (1.2%)	1 (1.2%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)
콧물	0	0	3 (1.2%)	0
HLGT: 상부 기도 장애 (감염 제외)	2 (2.4%)	5 (5.9%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)
HLT: 비충혈 및 염증	1 (1.2%)	2 (2.4%)	2 (0.8%)	0
비충혈	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

[0304]

	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
1 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
비합당한 용어 n (%)								
HLT: 비 장애 NEC	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)		2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)	
비출혈	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)		2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	
위장 장애	26 (30.6%)	31 (36.5%)	57 (33.5%)		129 (50.6%)	122 (47.8%)	251 (49.2%)	
HLGT: 치아 및 치육 병태	3 (3.5%)	5 (5.9%)	8 (4.7%)		7 (2.7%)	13 (5.1%)	20 (3.9%)	
HLT: 치아 통증 및 감각 장애	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)		4 (1.6%)	7 (2.7%)	11 (2.2%)	
치통	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)		4 (1.6%)	7 (2.7%)	11 (2.2%)	
HLT: 치육 장애 NEC	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)		1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)	
치육염	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)		0	4 (1.6%)	4 (0.8%)	
HLGT: 위장 병태 NEC	0	0	0		4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)	
HLT: 위장 장애 NEC	0	0	0		4 (1.6%)	0	4 (0.8%)	
식중독	0	0	0		4 (1.6%)	0	4 (0.8%)	

[0305]

	위약				릭시제나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
1차적인 기관계 부류						
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어 n (%)						
HLGT: 위장 염증 병태	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	8 (3.1%)	10 (3.9%)	18 (3.5%)
HLT: 위염 (감염성 제외)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)
위염	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)
HLGT: 위장 운동 및 배변 병태	12 (14.1%)	11 (12.9%)	23 (13.5%)	47 (18.4%)	46 (18.0%)	93 (18.2%)
HLT: 설사 (감염성 제외)	10 (11.8%)	10 (11.8%)	20 (11.8%)	39 (15.3%)	36 (14.1%)	75 (14.7%)
설사	10 (11.8%)	10 (11.8%)	20 (11.8%)	39 (15.3%)	36 (14.1%)	75 (14.7%)
HLT: 위장 이완증 및 운동성 저하 장애 NEC	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	8 (3.1%)	14 (5.5%)	22 (4.3%)
변비	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (2.4%)	7 (2.7%)	13 (2.5%)
위식도 역류 질환	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)	9 (1.8%)
HLT: 위장 경련 및 운동과다 장애	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)

[0306]

1차적인 기관계 부류	위약			럭시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어 n (%)						
과민성 대장 증후군	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
HLGT: 위장 경후 및 증상	14 (16.5%)	20 (23.5%)	34 (20.0%)	93 (36.5%)	98 (38.4%)	191 (37.5%)
HLT: 소화불량 경후 및 증상	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	16 (6.3%)	14 (5.5%)	30 (5.9%)
소화불량	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	15 (5.9%)	13 (5.1%)	28 (5.5%)
HLT: 고창, 팽만감 및 팽창	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	10 (3.9%)	8 (3.1%)	18 (3.5%)
복부 팽창	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)
고창	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
HLT: 위장 및 복부 통증(입 및 목 제외)	5 (5.9%)	7 (8.2%)	12 (7.1%)	23 (9.0%)	16 (6.3%)	39 (7.6%)
복부 통증	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	14 (5.5%)	6 (2.4%)	20 (3.9%)
복부 통증 상부	3 (3.5%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)	11 (4.3%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)
HLT: 위장 경후 및 증상 NEC	0	0	0	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)

[0307]

	위약		락시세나티드	
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)
1차적인 기관계 부류				
HLGT: 상위 수준 그룹 용어				
HLT: 상위 수준 용어				
비합리적인 용어 n (%)				
복부 불편	0	0	3 (1.2%)	5 (2.0%)
HLT: 구역 및 구토 증상	11 (12.9%)	12 (14.1%)	76 (29.8%)	79 (31.0%)
구역	7 (8.2%)	9 (10.6%)	64 (25.1%)	63 (24.7%)
구토	6 (7.1%)	3 (3.5%)	35 (13.7%)	40 (15.7%)
HLGT: 구강 연조직 병태	1 (1.2%)	2 (2.4%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)
HLT: 구강 연조직 통증 및 지각이상	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
연하통	0	1 (1.2%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
간담즙성 장애	3 (3.5%)	8 (9.4%)	11 (6.5%)	10 (3.9%)
HLGT: 담낭 장애	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	3 (1.2%)
HLT: 담낭염 및 담석증	0	4 (4.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
담석증	0	3 (3.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)

[0308]

1차적인 기관계 부류	위약			락시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어 n (%)						
HLGT: 간 및 간담즙 장애	3 (3.5%)	4 (4.7%)	7 (4.1%)	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
HLT: 간세포 손상 및 간염 NEC	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
간 지방증	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
폐부 및 폐하 조직 장애	5 (5.9%)	15 (17.6%)	20 (11.8%)	30 (11.8%)	31 (12.2%)	61 (12.0%)
HLGT: 혈관부종 및 두드러기	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
HLT: 두드러기	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
두드러기	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
HLGT: 표피 및 진피 병태	4 (4.7%)	7 (8.2%)	11 (6.5%)	16 (6.3%)	20 (7.8%)	36 (7.1%)
HLT: 가려움증 NEC	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
가려움증	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)

[0309]

	위약				락시세나티드			
	아침 주사 (N=85)		저녁 주사 (N=85)		아침 주사 (N=255)		저녁 주사 (N=255)	
1 차적인 기관계 부류								
HLT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
HLT: 발진, 뾰루지 및 돌발진 NEC	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	8 (3.1%)	8 (3.1%)	8 (3.1%)	16 (3.1%)
발진	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)	7 (2.7%)	12 (2.4%)
HLT: 피부 부속기 병태	0	6 (7.1%)	6 (7.1%)	6 (3.5%)	12 (4.7%)	12 (4.7%)	10 (3.9%)	22 (4.3%)
HLT: 아포크린선 및 에크린선 장애	0	3 (3.5%)	3 (3.5%)	3 (1.8%)	8 (3.1%)	8 (3.1%)	6 (2.4%)	14 (2.7%)
다한증	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.2%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	4 (1.6%)	10 (2.0%)
근골격 및 연결 조직 장애	19 (22.4%)	21 (24.7%)	21 (24.7%)	40 (23.5%)	83 (32.5%)	83 (32.5%)	76 (29.8%)	159 (31.2%)
HLT: 관절 장애	6 (7.1%)	4 (4.7%)	4 (4.7%)	10 (5.9%)	33 (12.9%)	33 (12.9%)	21 (8.2%)	54 (10.6%)
HLT: 관절 관련 장후 및 증상	4 (4.7%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	6 (3.5%)	18 (7.1%)	18 (7.1%)	11 (4.3%)	29 (5.7%)
관절통	3 (3.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	18 (7.1%)	18 (7.1%)	9 (3.5%)	27 (5.3%)
HLT: 골관절증	1 (1.2%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	14 (5.5%)	14 (5.5%)	10 (3.9%)	24 (4.7%)
골관절염	1 (1.2%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	14 (5.5%)	14 (5.5%)	10 (3.9%)	24 (4.7%)

[0310]

	위약				리시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1 차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
HLGT: 근육 장애	4 (4.7%)	4 (4.7%)	8 (4.7%)	13 (5.1%)	14 (5.5%)	27 (5.3%)		
HLT: 근육 통증	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	4 (1.6%)	9 (3.5%)	13 (2.5%)		
근육통	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	3 (1.2%)	9 (3.5%)	12 (2.4%)		
HLT: 근육 관련 장후 및 증상 NEC	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	12 (2.4%)		
근육 경련	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)		
HLGT: 근골격 및 연결 조직 장애 NEC	9 (10.6%)	10 (11.8%)	19 (11.2%)	52 (20.4%)	42 (16.5%)	94 (18.4%)		
HLT: 근골격 및 연결 조직 통증 및 불편	9 (10.6%)	10 (11.8%)	19 (11.2%)	49 (19.2%)	41 (16.1%)	90 (17.6%)		
요통	6 (7.1%)	6 (7.1%)	12 (7.1%)	21 (8.2%)	21 (8.2%)	42 (8.2%)		
근골격 통증	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)	16 (3.1%)		
경부 통증	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)		
사지 통증	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	18 (7.1%)	12 (4.7%)	30 (5.9%)		

[0311]

	위약				릭시세나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)		
1차적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
바람직한 용어 n (%)								
HLGT: 험출, 인대 및 연골 장애	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	10 (3.9%)	6 (2.4%)	16 (3.1%)		
HLT: 험출 장애	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	9 (3.5%)	5 (2.0%)	14 (2.7%)		
건염	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	9 (1.8%)		
신장 및 뇨 장애	2 (2.4%)	7 (8.2%)	9 (5.3%)	13 (5.1%)	13 (5.1%)	26 (5.1%)		
HLGT: 요로 징후 및 증상	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	10 (3.9%)	9 (3.5%)	19 (3.7%)		
HLT: 비뇨기 이상	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)		
미세알부민뇨	0	0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)		
HLGT: 요로 징후 및 증상 NEC	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)		
신신통	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)		
HLGT: 요로결석증	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)		
HLT: 신장 결석증	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)		

1 차적인 기관계 부류		위약		릭시세나티드		
HLCT: 상위 수준 그룹 용어		아침 주사	저녁 주사	좌측 두 주사 그룹의 합		
HLT: 상위 수준 용어		(N=85)	(N=85)	(N=170)		
바람직한 용어 n (%)		(N=85)	(N=85)	(N=255)	(N=510)	
신 결석증		0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
생식계 및 유방 장애		5 (5.9%)	2 (2.4%)	7 (4.1%)	14 (5.5%)	21 (4.1%)
HLCT: 월경 주기 및 자궁 출혈 장애		1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
HLT: 월경 및 자궁 출혈 NEC		1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	5 (1.0%)
자궁출혈		0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
HLCT: 생기능 및 생식 장애		2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
HLT: 발기 및 사정 병태 및 장애		2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
발기 부전		2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	0	1 (0.2%)
일반 장애 및 투여 부위 병태		8 (9.4%)	15 (17.6%)	23 (13.5%)	63 (24.7%)	119 (23.3%)
HLCT: 투여 부위 반응		3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	18 (7.1%)	35 (6.9%)
HLT: 주사 부위 반응		3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	17 (6.7%)	32 (6.3%)

[0313]

	위약				적시제나티드			
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	적극 두 주사 그룹의 합 (N=170)		아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	적극 두 주사 그룹의 합 (N=510)	
1. 치적인 기관계 부류								
HLGT: 상위 수준 그룹 용어								
HLT: 상위 수준 용어								
마합작한 용어 n (%)								
주사 부위 혈중	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)		4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)	
주사 부위 통증	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)		6 (2.4%)	4 (1.6%)	10 (2.0%)	
주사 부위 반응	0	0	0		6 (2.4%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)	
HLGT: 체온 병태								
HLT: 발열성 장애	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)		3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)	
발열								
	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)		3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)	
HLGT: 일반 전신 장애 NEC								
	6 (7.1%)	10 (11.8%)	16 (9.4%)		43 (16.9%)	40 (15.7%)	83 (16.3%)	
HLT: 무력증 병태								
	4 (4.7%)	5 (5.9%)	9 (5.3%)		28 (11.0%)	25 (9.8%)	53 (10.4%)	
무력증								
	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)		11 (4.3%)	11 (4.3%)	22 (4.3%)	
피로								
	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)		14 (5.5%)	9 (3.5%)	23 (4.5%)	
권태								
	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)		5 (2.0%)	6 (2.4%)	11 (2.2%)	

		위약			락시세나티드		
		아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
1차적인 기관계 부류							
HLGT: 상위 수준 그룹 용어							
HLT: 상위 수준 용어							
바람직한 용어 n (%)							
HLT: 느낌 및 감각 NEC							
오한							
HLT: 부종 NEC							
부종 말초							
HLT: 통증 및 불편 NEC							
흉부 통증							
비-심장 흉부 통증							
조사							
HLGT: 심장 및 혈관 조사(효소 시험 제외)							
HLT: 혈관 시험 NEC (혈압 포함)							
혈압 증가							

[0314]

[0315]

	위약			락시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=170)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
1 차적인 기관계 부류						
HLGT: 상위 수준 그룹 용어						
HLT: 상위 수준 용어						
바람직한 용어 n (%)						
HLGT: 내분비 조사(성 호르몬 포함)	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
HLT: 위장, 체장 및 APUD 호르몬 분석	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
혈액 칼시토닌 증가	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
HLGT: 위장 조사	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	7 (2.7%)	11 (4.3%)	18 (3.5%)
HLT: 소화 효소	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	7 (2.7%)	11 (4.3%)	18 (3.5%)
혈액 아밀라제 증가	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
리파제 증가	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	6 (2.4%)	9 (3.5%)	15 (2.9%)
HLGT: 간담즙성 조사	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	10 (3.9%)	12 (2.4%)
HLT: 간 기능 분석	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	10 (3.9%)	12 (2.4%)
감마-글루타미트 펩티다제 증가	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
간 효소 증가	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)

[0316]

1차적인 기관계 부류	위약				렉시세나티드			
	아침 주사 (N=85)		저녁 주사 (N=85)		아침 주사 (N=255)		저녁 주사 (N=255)	
HLGT: 상위 수준 그룹 용어 HLT: 상위 수준 용어 바람직한 용어 n (%)								
HLGT: 지질 분석	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
HLT: 콜레스테롤 분석	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
혈액 콜레스테롤 증가	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
HLT: 트리글리세라이드 분석	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	3 (0.6%)	3 (1.2%)	3 (0.6%)
혈액 트리글리세라이드 증가	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	3 (0.6%)	3 (1.2%)	3 (0.6%)
HLGT: 신장 및 요로 조사 및 소변검사	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)
HLT: 신장 기능 분석	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)
혈액 크레아티닌 증가	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)	0	3 (0.6%)
부상, 증독 및 시술 합병증	12 (14.1%)	13 (15.3%)	25 (14.7%)	30 (11.8%)	26 (10.2%)	56 (11.0%)	26 (10.2%)	56 (11.0%)
HLGT: 골 및 관절 부상	3 (3.5%)	5 (5.9%)	8 (4.7%)	11 (4.3%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)
HLT: 상지 부상 NEC (외상성 절단 포함)	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	7 (2.7%)	4 (1.6%)	11 (2.2%)	4 (1.6%)	11 (2.2%)

1. 치적인 기관계 부류	위 약		러시세나티드		
	아침 주사 (N=85)	저녁 주사 (N=85)	아침 주사 (N=255)	저녁 주사 (N=255)	좌측 두 주사 그룹의 합 (N=510)
HLGT: 상위 수준 그룹 용어					
HLT: 상위 수준 용어					
발달제한 용어 n (%)					
상지 부상	1 (1.2%)	0	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
HLT: 흉곽 골절 및 이발	0	2 (2.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
늑골 골절	0	2 (2.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
HLGT: 부상 NEC	9 (10.6%)	11 (12.9%)	19 (7.5%)	19 (7.5%)	38 (7.5%)
HLT: 비-부위 특이적 부상 NEC	5 (5.9%)	5 (5.9%)	8 (3.1%)	8 (3.1%)	16 (3.1%)
동물 스크래치	0	2 (2.4%)	0	0	0
낙상	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	5 (2.0%)	10 (2.0%)
HLT: 폐부 부상 NEC	5 (5.9%)	5 (5.9%)	5 (2.0%)	8 (3.1%)	13 (2.5%)
타박상	4 (4.7%)	4 (4.7%)	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)
외과 및 의료 시술	1 (1.2%)	2 (2.4%)	9 (3.5%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)
HLGT: 두부 및 경부 치료 시술	1 (1.2%)	1 (1.2%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)

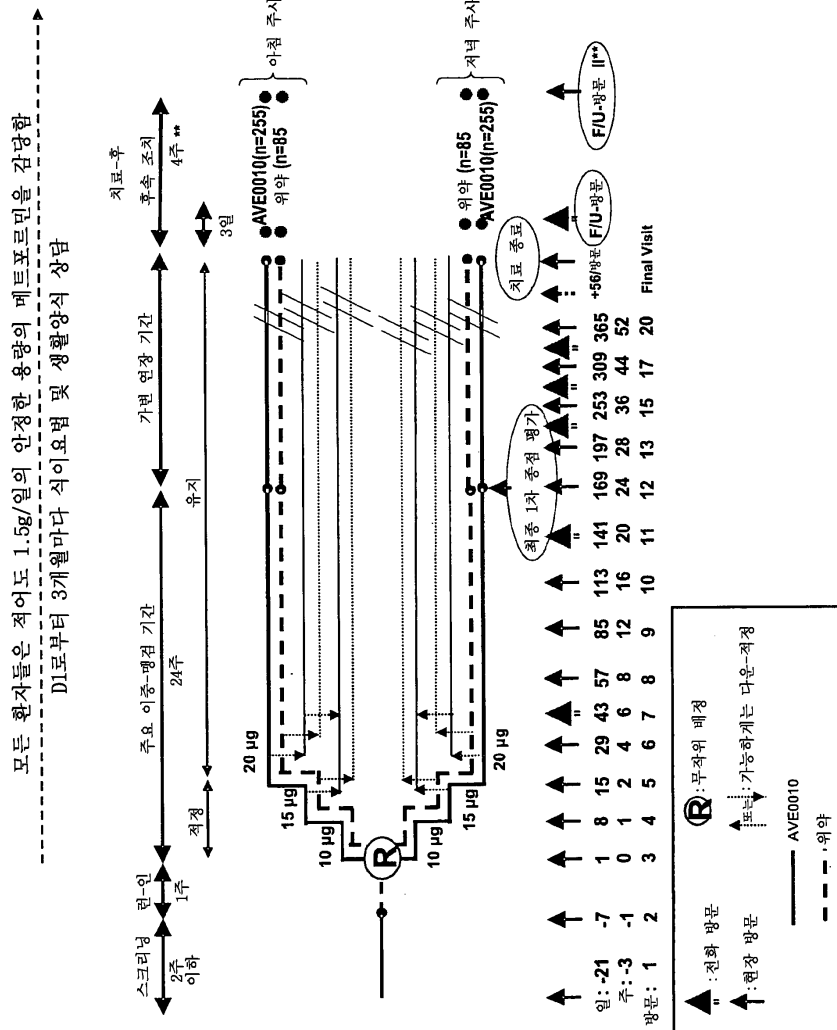
[0318]

		위약		릭시세나티드																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
1 차적인 기관계 부류																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
HLGT: 상위 수준 그룹 용어		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사		저녁 주사		아침 주사	

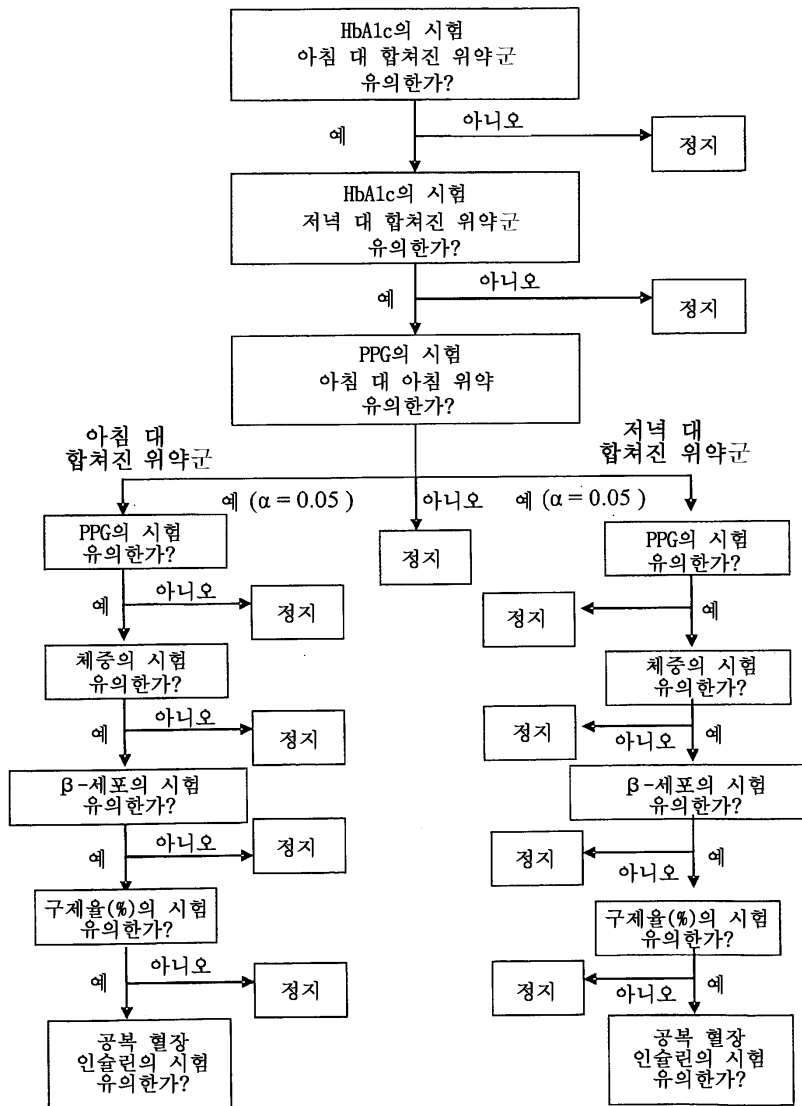
TEAE: 치료 유발성 유해 사건, SOC: 기관계 부류, HLGT: 상위 수준 용어, HLT: 상위 수준 용어, PT: 바람직한 용어.
전체 연구의 치료-중 기간 = 제 1 용량의 이중-맹검 연구 투약으로부터 마지막 용량 투여 후 3일까지의 시간.
MedDRA 버전: 13.1.
n (%) = 하나 이상의 TEAE를 갖는 환자의 수 및 백분율 (%).
주의: SOC 국제적 동의 순서 및 HLGT, HLT, PT 알파벳 순서로 분류된 표.
합쳐진 위약 그룹 또는 임의의 릿시세나티드 아침 또는 저녁 주사군에서 하나 이상의 PT ≥ 1%(즉, 일반 TEAE)를 갖는 SOC만이 제공된다.

도면

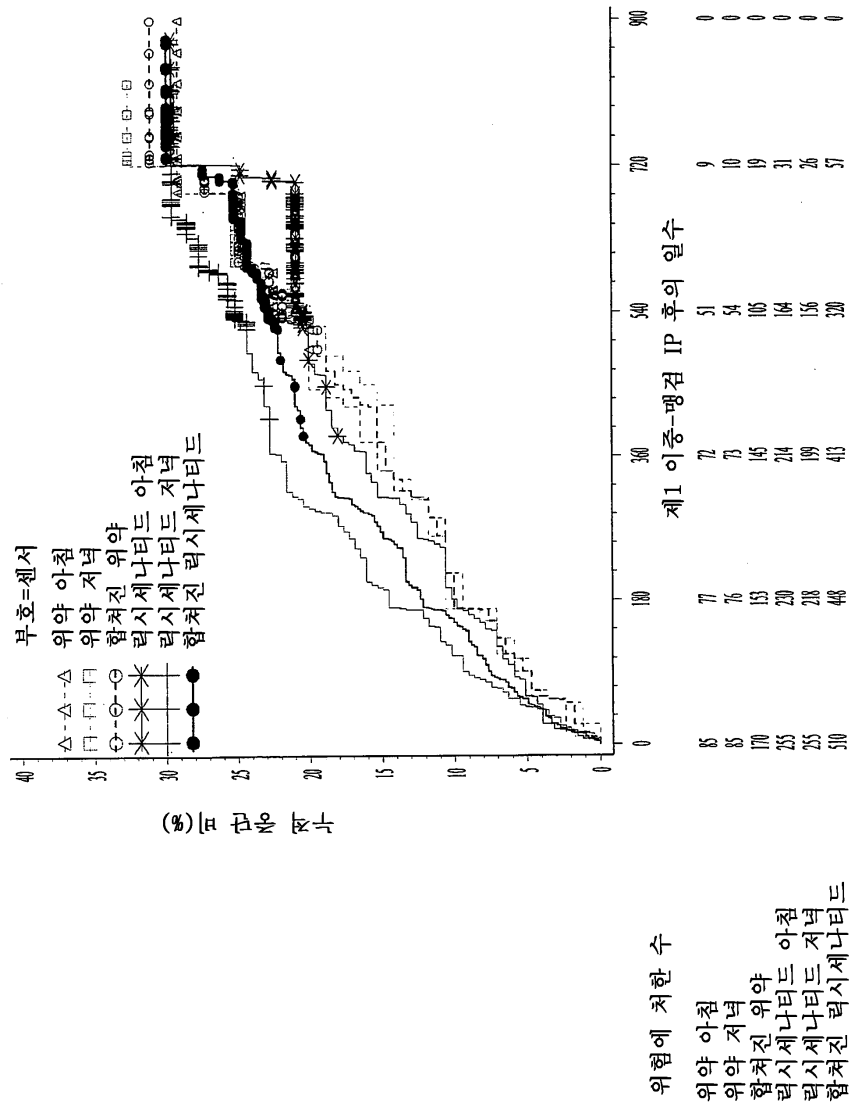
도면1



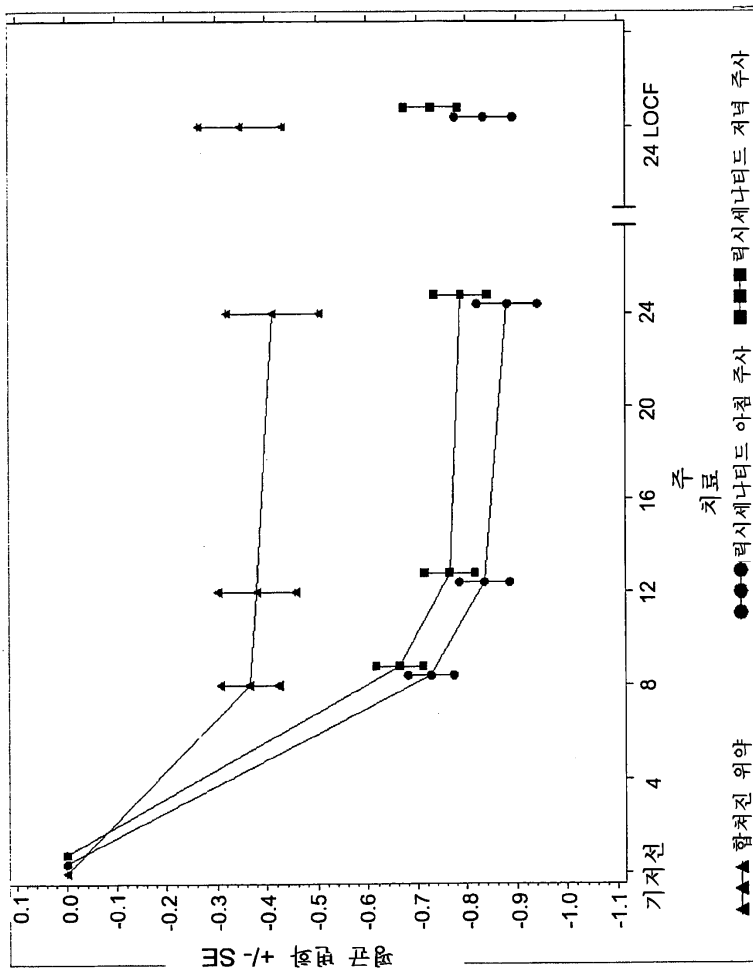
도면2



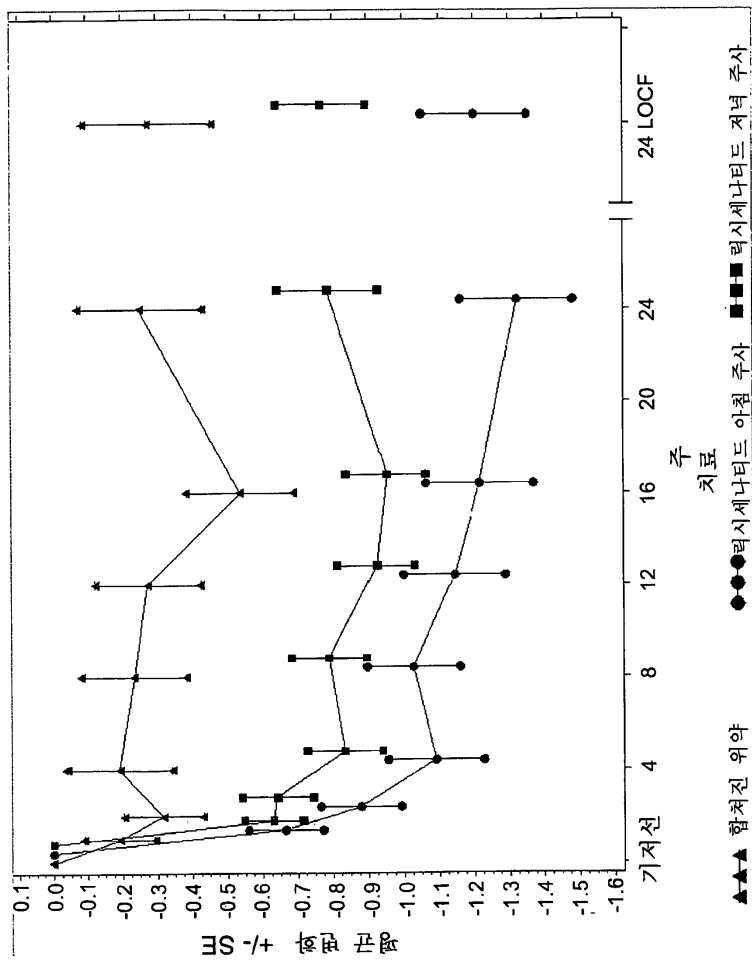
도면3



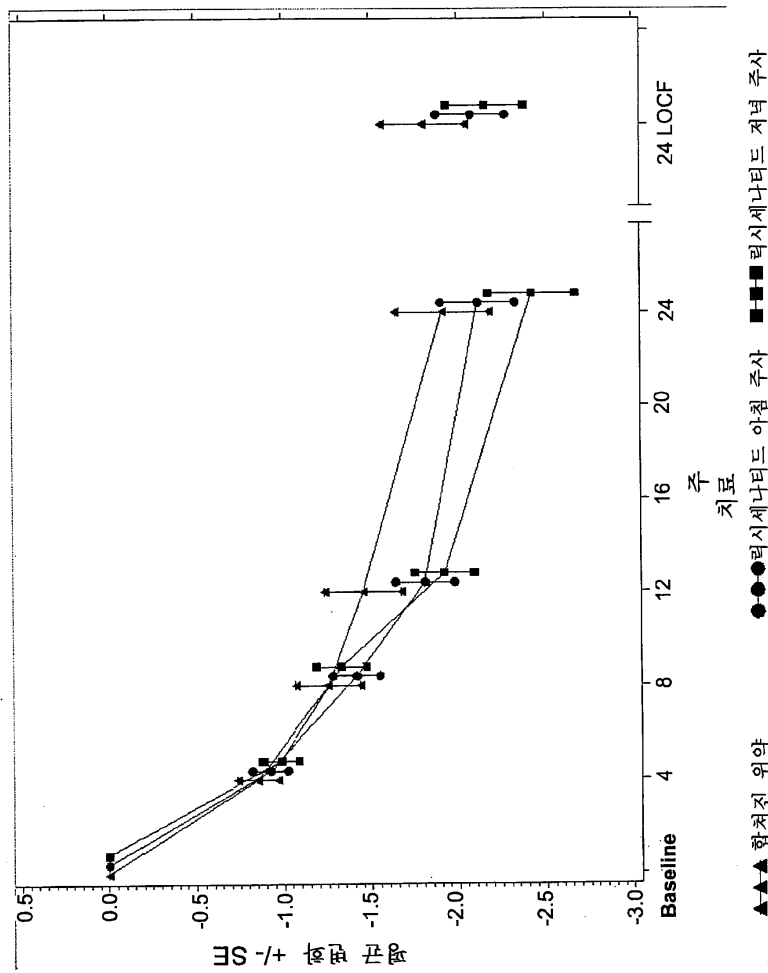
도면4



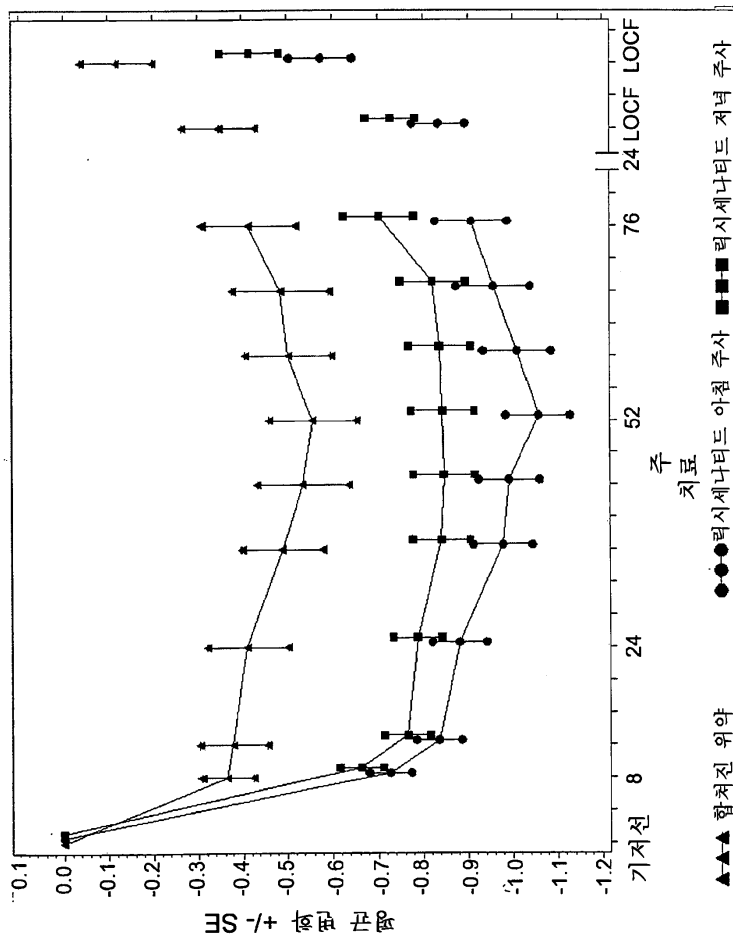
도면5



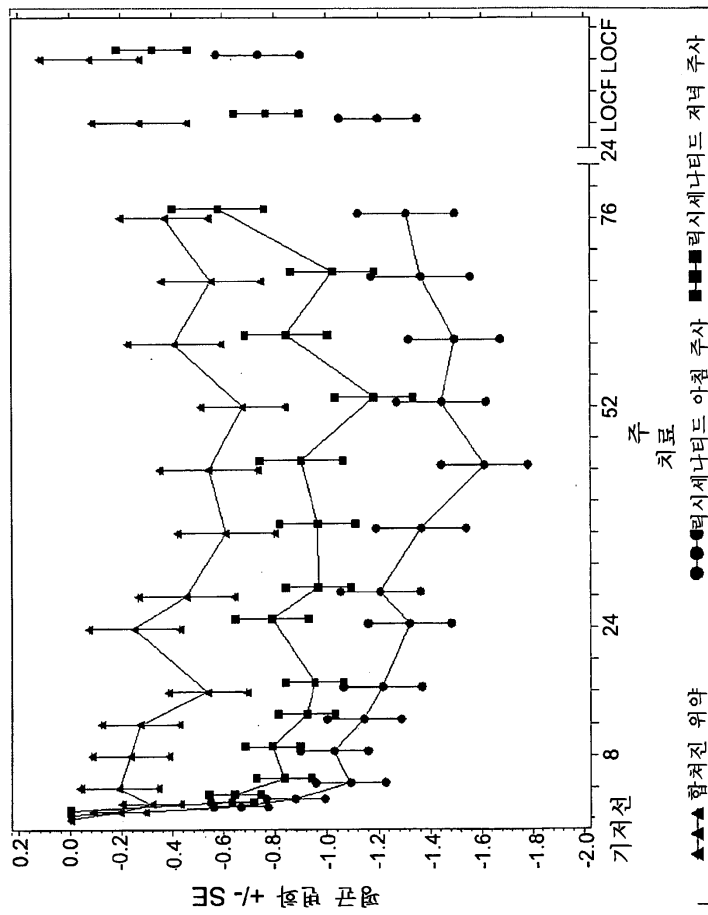
도면6



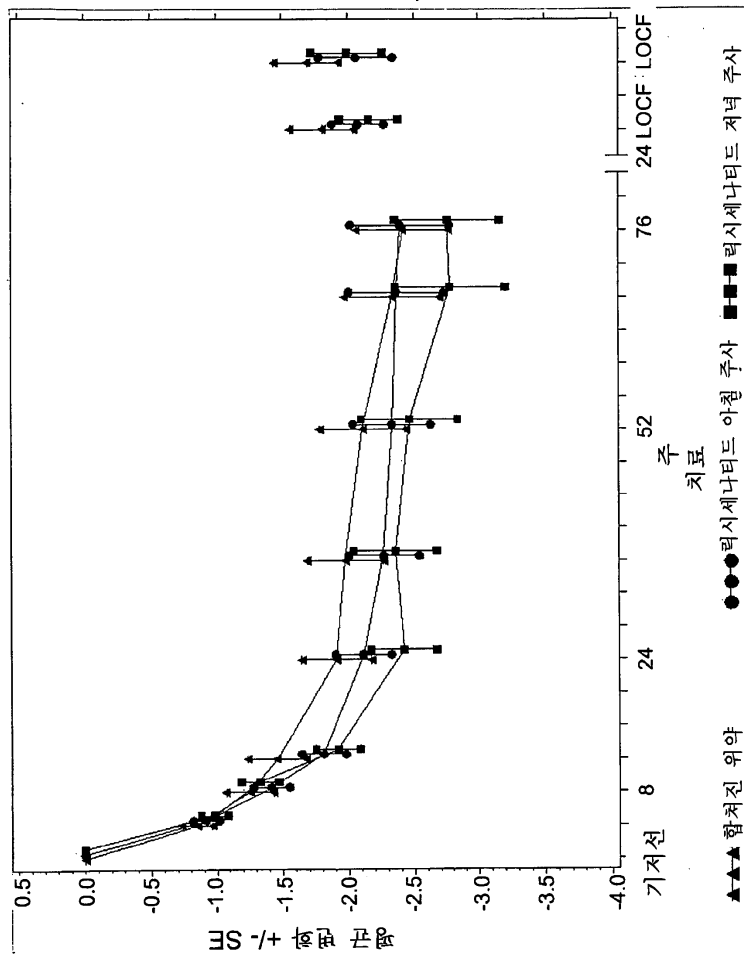
도면7



도면8



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
- <120> PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR USE IN THE TREATMENT OF DIABETES TYPE 2
- <130> 50824PEP
- <150> EP11166052.8
- <151> 2011-05-13
- <160> 2
- <170> KopatentIn 1.7
- <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 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