



등록특허 10-2694473



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월13일

(11) 등록번호 10-2694473

(24) 등록일자 2024년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) **A61K 31/155** (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7029188
(22) 출원일자(국제) 2016년03월11일
심사청구일자 2021년03월10일
(85) 번역문제출일자 2017년10월12일
(65) 공개번호 10-2017-0123699
(43) 공개일자 2017년11월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/055267
(87) 국제공개번호 WO 2016/146514
국제공개일자 2016년09월22일
(30) 우선권주장
15159064.3 2015년03월13일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013060850 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 프랑크푸르트 암 마인 (우편번호 65926) 브
뤼닝슈트라세 50
(72) 발명자
로이, 크리스틴
프랑스 75008 파리 디파르트망 브호베 위 라 보에
티에 54 사노피 내
수하미, 엘리자베쓰
프랑스 75008 파리 디파르트망 브호베 위 라 보에
티에 54 사노피 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 14 항

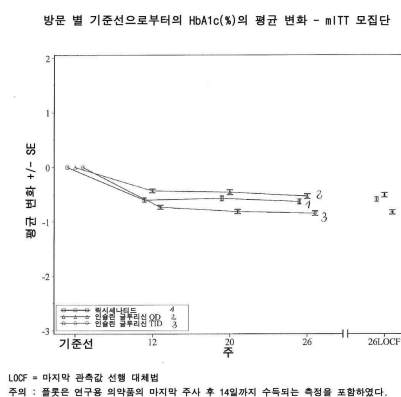
심사관 : 문명순

(54) 발명의 명칭 제2형 진성 당뇨병 환자의 치료

(57) 요약

제2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 사용하기 위한 약제학적 조합물로서, 상기 조합물이 (i) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조합물.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/28 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

Y10S 514/866 (2013.01)

Y10S 514/909 (2013.01)

(72) 발명자

데밀, 나시마

프랑스 75008 파리 디파르트망 브르베 위 라 보에

티에 54 사노피 내

이, 제니

미국 08807 뉴저지주 브리지워터 코퍼레이트 드라
이브 55 메일 코드: 55에이-505에이 사노피 유에스
내

명세서

청구범위

청구항 1

제2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 사용하기 위한 약제학적 조합물이며, 상기 조합물이

(a) 리시세나티드(lixisenatide) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,

(b) 인슐린 글라진(insulin glargine) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및

(c) 선택적으로 메트포르민(metformin) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염

을 포함하며,

상기 제2형 진성 당뇨병은 기저 인슐린, 및 설포닐우레아, DPP-4 저해제 및 글리니드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만으로는 적당하게 조절되지 않는 것이고,

상기 환자는 설포닐우레아, DPP-4 저해제 및 글리니드 중 적어도 하나를 사용한 동시 처치를 받지 않는 것인

약제학적 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 치료될 제2형 진성 당뇨병이 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로는 적당하게 조절되지 않는 것인 약제학적 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자가 비만인 약제학적 조합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자는 연령이 적어도 65세인 약제학적 조합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1항에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 상기 환자가 기저 인슐린, 및 설포닐우레아, DPP-4 저해제 및 글리니드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만 으로 처치되는 경우 적어도 9 mmol/l의 공복 혈장 포도당을 갖는 것인 약제학적 조합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1항에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 상기 환자가 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 처치되는 경우 5.6 내지 6.9 mmol/l의 범위의 공복 혈장 포도당 농도 또는 적어도 6.6 mmol/l의 공복 혈장 포도당 농도를 갖는 것인 약제학적 조합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1항에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 상기 환자가 기저 인슐린, 및 설포닐우레아, DPP-4 저해제 및 글리니드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만 으로 처치되는 경우 적어도 8.5%의 HbA1c를 갖는 것인 약제학적 조합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1항에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 상기 환자가 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 처치되는 경우 적어도 7.5%의 HbA1c를 갖는 것인 약제학적 조합물.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 기저 인슐린이 인슐린 글라진, 인슐린 디테머(insulin detemir) 및 아이소판 인슐린(isophane insulin; NPH 인슐린)으로부터 선택되는 것인 약제학적 조합물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료될 환자에서, 화합물 (a), (b) 및 선택적으로 (c)를 사용한 치료법의 시작 이전에 제2형 진성 당뇨병이 적어도 1년 또는 적어도 2년 동안 진단되었던 것인 약제학적 조합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조합물의 투여가

- (i) 화합물 (b) 및 (c)를 적어도 4주 동안 투여하는 단계, 및
- (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)의 투여에 의한 처치를 계속하는 단계

를 포함하며,

단계 (i)에서 투여될 화합물 (b)의 양이, 사전결정된 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 사전결정된 자가-모니터링 혈장 포도당 수준에 도달하거나 적어도 이에 근접하도록 조정되는 것인 약제학적 조합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 단계 (i)에서 투여될 화합물 (b)의 양이,

- (I) 4.4 mmol/l 내지 5.6 mmol/l의 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 공복 자가-모니터링 혈장 포도당 수준, 또는/및
- (II) 7.8 mmol/l (또는 140 mg/dl) 이하의 자가-모니터링 혈장 포도당 수준(SMPG)

에 도달하거나, 적어도 이에 근접하도록 조정되는 것인 약제학적 조합물.

청구항 13

제12항에 있어서, (II)에서의 자가-모니터링 혈장 포도당 수준이 4-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준 또는 7-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준인 약제학적 조합물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (a) 렉시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 비경구 투여용으로 제조되거나/제조되고,
- (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 비경구 투여용으로 제조되거나/제조되고,
- (c) 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 경구 투여용으로 제조되는 것인

약제학적 조합물.

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 대상은 제2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 사용하기 위한, HbA1c 값, 공복 혈장 포도당 또는/및 식후 2시간 혈장 포도당의 감소에 사용하기 위한, 체중 증가의 예방에 사용하기 위한 또는/및 체중 감소를 유도하기 위한, 저혈당증의 위험의 감소에 사용하기 위한 약제학적 조합물이며, 상기 조합물은

[0002] (i) 렉시세나티드(lixisenatide) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,

[0003] (ii) 인슐린 글라진(insulin glargine) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및

[0004] (iii) 선택적으로 메트포르민(metformin) 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

배경 기술

[0005] 건강한 사람에서, 췌장에 의한 인슐린의 방출은 혈중 포도당 농도와 엄격하게 연결된다. 식후 나타나는 혈중 포도당 수준의 증가는 각각의 인슐린 분비의 증가에 의해 신속하게 상쇄된다. 공복 상태에서, 혈장 인슐린 수준은 기저 값으로 강하하며, 상기 기저 값은 인슐린 감수성 기관 및 조직으로의 포도당의 지속적인 공급을 보장하기에 충분하고 야간에 간에서의 포도당 생성을 낮은 수준으로 유지하기에 충분하다.

[0006] 제1형 당뇨병과는 대조적으로, 제2형 진성 당뇨병에서는 일반적으로 인슐린의 결여가 없지만, 많은 증례에서, 특히 진행성 증례에서, 경구 투여되는 항-당뇨병 약물과의 조합에서 요구되는 경우, 인슐린을 이용한 치료는 가장 적합한 치료법으로 간주된다.

[0007] 초기 증후 없이 수년에 걸쳐 혈중 포도당 수준이 증가하는 것은 유의미한 건강 위험을 나타낸다. 혈중 포도당 수준의 만성적인 증가가 당뇨병 합병증 발병의 주요 이유라는 것이 미국에서의 대규모 DCCT 연구에 의해 명백하게 밝혀질 수 있었다(문헌[The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986]). 당뇨병 합병증에 대한 예로는 미세혈관 및 대혈관 손상(damage)이 있으며, 이는 아마도 그들 자체가 망막병증, 신장병증 또는 신경병증으로 나타날 것이고, 실명, 신부전 및 사지 손실을 초래하며, 심혈관 질환 위험 증가를 수반한다. 따라서, 당뇨병의 개선된 치료법은 주로 혈중 포도당을 생리학적 범위 내에 가능한 한 가깝게 유지하는 것을 목표로 해야 한다는 결론을 내릴 수 있다.

[0008] 제2형 진성 당뇨병을 앓고 있는 과체중 환자, 예를 들어, 체질량지수(BMI)가 30 kg/m² 이상인 환자에 있어서 특히 위험이 존재한다. 이들 환자에서 당뇨병 위험은 과체중 위험과 중첩되어, 예를 들어 정상 체중인 제2형 진성 당뇨병 환자와 비교하여 심혈관 질환의 증가를 야기한다.

[0009] 화합물 desPro³⁶ 엑센딘(Exendin)-4(1-39)-Lys₆-NH₂(AVE0010, 릭시세나티드)는 엑센딘-4의 유도체이다. AVE0010은 WO 01/04156호에 SEQ ID NO: 93으로 개시되어 있다:

[0010] SEQ ID NO: 1: 릭시세나티드(44개 아미노산)

[0011] 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

[0012] SEQ ID NO: 2: 엑센딘-4(39개 아미노산)

[0013] 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

[0014] 엑센딘은 혈중 포도당 농도를 낮출 수 있는 펩티드 군이다. 엑센딘 유사체인 릭시세나티드는 고유 엑센딘-4 서열의 C-말단 절단을 특징으로 한다. 릭시세나티드는 엑센딘-4에 존재하지 않는 6개의 C-말단 라이신 잔기를 포함한다.

[0015] 릭시세나티드는 des-38-프로린-엑센딘-4(헬로더마 서스펙툼(*Heloderma suspectum*))-(1-39)-펩티딜펜타-L-라이실-L-라이신아미드(CAS 번호 320367-13-3)로도 지칭된다. 본 발명에서, "릭시세나티드"는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 릭시세나티드의 적합한 약제학적으로 허용되는 염을 알고 있다.

[0016] 인슐린 글라진은 인간 인슐린의 유사체이다. 인슐린 글라진은 A21 위치의 아스파라긴이 글리신으로 추가로 치환된, 31^B-32^B-디(Di)-Arg 인간 인슐린이다. 인슐린 글라진은 또한 Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-인간 인슐린으로 칭해진다. 인슐린 글라진의 CAS 번호는 160337-95-1이다. 본 발명에서, "인슐린 글라진"은 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 인슐린 글라진의 적합한 약제학적으로 허용되는 염을 알고 있다.

[0017] 메트포르민(metformin)은 1,1-디메틸비구아니드(CAS 번호 657-24-9)의 국제 일반명이다. 메트포르민은식이 조절에 반응하지 않는 인슐린-비의존성 진성 당뇨병(제2형 진성 당뇨병)의 치료에서 사용되는 비구아니드 혈당강하제이다. 메트포르민은 인슐린 감수성을 개선시키고 포도당의 장내 흡수를 감소시킴으로써 혈당 조절을 개선시킨다. 메트포르민은 통상 경구 투여된다. 그러나 메트포르민에 의한 비만 환자에서의 제2형 진성 당뇨병의 조절은 불충분할 수 있다. 따라서, 이들 환자에서 제2형 진성 당뇨병을 조절하기 위한 추가의 조치가 요구될 수 있다. 본원에 사용되는 "메트포르민"은 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 메트포

르민의 적합한 약제학적으로 허용되는 염을 알고 있다.

- [0018] 본 발명의 실시예에서, 릭시세나티드, 인슐린 글라진 및 선택적으로 메트포르민의 조합물의 효과를 기저 인슐린 만으로 또는 메트포르민, 설포닐우레아, 디펩티딜-펩티다제-4(DPP-4) 저해제 및 글리니드로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병 약물과 병용되는 기저 인슐린으로 불량하게 조절되는 비만 제2형 진성 당뇨병 환자에 서 시험하였다. 심지어 이러한 치료에 의해서도, 당뇨병 환자는 여전히 약 9.2 내지 9.5 mmol/l의 공복 혈장 포도당 농도 및 약 8.5%의 HbA_{1c} 값을 가졌다. 식후 2시간 혈장 포도당은 약 13.8 내지 14.5 mmol/l (249 내지 262 mg/dl)였다. 이들 값은 여전히 정상혈당 값을 초과한다.
- [0019] 놀랍게도, 릭시세나티드, 인슐린 글라진 및 선택적으로 메트포르민의 조합물로의 치료에 의해 약 6.6 mmol/l (119 mg/dl)로의 공복 혈장 포도당 농도의 감소가 관찰될 수 있었다. 1일 1회 또는 1일 3회 인슐린 글루리신 (insulin glulisine)으로의 비교 치료에 비추어 릭시세나티드에 있어서 체중의 감소가 통계적으로 뛰어났다.
- [0020] 상기 표기된 사전-치료의 종료 및 릭시세나티드, 인슐린 글라진 및 선택적으로 메트포르민의 조합물로의 치료의 시작 이전에 재발성 또는 중증 저혈당증 없이, 공복 SMPG에 관하여 4.4 내지 5.6 mmol/l의 혈당 표적을 달성하 기 위한 12주 동안의 (선택적으로 메트포르민과 병용되는) 인슐린 글라진의 적정은 공복 혈장 포도당 농도에 있 어서 9.16 mmol/l로부터 6.91 mmol/l까지, 그리고 HbA_{1c}에 있어서 8.51%로부터 7.87%까지의 초기 감소를 초 래하였다.
- [0021] 문서로 기록된 저혈당증은 1일 1회 또는 1일 3회 인슐린 글루리신으로의 비교 치료에 비추어 릭시세나티드에서 수치적으로 그리고 유의미하게 더 낮았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0022] 결론적으로, 릭시세나티드 및 선택적으로 메트포르민과 병용되는 인슐린 글라진은, 조절하기 어려운 비만, 인슐 린-처리되는 제2형 진성 당뇨병 환자에서, 기저 인슐린 + 경구 항-당뇨병 화합물 또는 기저 인슐린 + 식사 인슐 린(prandial insulin)(볼루스 투여)으로서, 식사 인슐린(예를 들어, 인슐린 글루리신)과 비교하여 더 낮은 저혈 당증 및 체중 감소를 갖는 의미있는 혈당 표적을 달성하는 바람직한 옵션이 될 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0023] 본 발명의 제1 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 사용하기 위한 약제학적 조합물이며, 상기 조합 물은
- [0024] (i) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0025] (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0026] (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0027] 이러한 양태에 있어서, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 는 적당하게 조절되지 않는다.
- [0028] 본원에 개시된 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 조합물은 혈당 조절을 개선하기 위 해 사용될 수 있다. 본 발명에서, "혈당 조절의 개선" 또는 "혈당 조절"은 특히 식후 2시간 혈장 포도당 농도의 개선, 공복 혈장 포도당 농도의 개선 또는/및 HbA_{1c} 값의 개선을 지칭한다.
- [0029] 특히, "혈당 조절의 개선" 또는 "혈당 조절"은 식후 2시간 혈장 포도당 농도의 개선을 포함한다.
- [0030] 특히, "혈당 조절의 개선" 또는 "혈당 조절"은 식후 2시간 혈장 포도당 농도의 감소를 포함한다. 감소는 특히 식후 2시간 혈장 포도당 농도가 정상 혈당 값에 도달하거나 적어도 이들 값에 접근하는 것을 의미한다.
- [0031] 특히, "혈당 조절의 개선" 또는 "혈당 조절"은 공복 혈장 포도당 농도의 개선을 포함한다.
- [0032] 특히, 공복 혈장 포도당 농도의 개선은 공복 혈장 포도당 농도의 감소를 포함한다. 감소는 특히 공복 혈장 포도 당 농도가 정상 혈당 값에 도달하거나 적어도 이들 값에 접근하는 것을 의미한다.
- [0033] 특히, "혈당 조절의 개선" 또는 "혈당 조절"은 HbA_{1c} 값의 개선을 포함한다.

- [0034] 특히, HbA_{1c} 값의 개선은 HbA_{1c} 값의 감소를 포함한다. HbA_{1c} 값의 감소는 특히 HbA_{1c} 값이 6.5% 또는 7% 미만으로 감소되는 것을 의미한다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서 HbA_{1c} 값, 공복 혈장 포도당 또는/및 식후 2시간 혈장 포도당의 개선에 사용하기 위한 억제학적 조합물이며, 상기 조합물은
- [0036] (i) 리시세나티드 또는/및 그의 억제학적으로 허용되는 염,
- [0037] (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 억제학적으로 허용되는 염, 및
- [0038] (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 억제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0039] 이러한 양태에서, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0040] 본 발명에서, 정상 혈당 값은 특히 60 내지 140 mg/dl(3.3 내지 7.8 mmol/l 에 상응)의 혈중 포도당 농도이다. 이러한 범위는 특히 공복 조건 및 식후 조건 하에서의 혈중 포도당 농도를 말한다.
- [0041] 제2형 진성 당뇨병 진단을 위한 기준은 다음을 포함한다:
- [0042] - 공복 혈장 포도당 농도(FPG)가 7.0 mmol/l (126 mg/dl) 이상이거나, 또는
- [0043] - 수 중 용해된 75 g의 당량의 무수 포도당을 함유하는 포도당 부하량을 사용하여 세계 보건 기구에 의해 설명된 바와 같이(문헌[Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva; 1999]) 수행되는 췌린지 후 혈장 포도당 농도가 11.1 mmol/l (200 mg/dl) 초과이거나, 또는
- [0044] - 당뇨병의 증후 및 200 mg/dl(11.1 mmol/l) 이상의 평상시의 혈장 포도당.
- [0045] 이들 기준은 소아 및 청소년에서의 당뇨병에 대한 세계적인 IDF/ISPAD 지침(국제 당뇨병 연맹(International Diabetes Federation), ISBN 2-930229-72-1)에 기재되어 있다.
- [0046] 제2형 당뇨병의 진단은 단일의 혈장 포도당 농도에 기초하지 않아야 한다. 진단은 공복 또는/및 식후 혈중 포도당 수준 또는/및 경구 내당능 시험을 사용한 지속적인 관찰을 필요로 할 수 있다.
- [0047] Craig(문헌[Type 2 diabetes mellitus Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 4-17])에 따르면, 공복 혈장 포도당 (FPG) 및 췌린지 후(부하 후) 포도당은 하기와 같이 분류될 수 있다:
- [0048] - 5.6 mmol/l (100 mg/dl) 미만의 FPG = 정상 공복 포도당 농도.
- [0049] - 5.6 내지 6.9 mmol/l (100 내지 125 mg/dl)의 FPG = 손상된 공복 포도당 농도.
- [0050] - 7.0 mmol/l (126 mg/dl) 이상의 FPG = 당뇨병의 일시적인 진단(진단은 상기 기재된 바와 같이 확인되어야 함).
- [0051] 경구 내당능 시험(OGTT)이 사용되는 경우 상응하는 범주는 하기와 같다:
- [0052] - 7.8 mmol/l (140 mg/dl) 미만의 부하 후 2시간 포도당 = 정상 내당능.
- [0053] - 7.8 내지 11.1 mmol/l 미만(140 내지 200 mg/dl)의 부하 후 2시간 포도당 = 손상된 내당능.
- [0054] - 11.1 mmol/l (200 mg/dl) 이상의 부하 후 2시간 포도당 = 당뇨병의 일시적인 진단(진단은 상기 기재된 바와 같이 확인되어야 함).
- [0055] 손상된 내당능(IGT) 및 손상된 공복 포도당 농도(IFG)는 정상의 포도당 항상성과 당뇨병 사이의 장애가 있는 탄수화물 대사의 자연발생 이력에서 중간 단계이다.
- [0056] 본 발명에서, 공복 혈장 포도당의 정상 혈당 값은 특히 5.6 mmol/l 미만의 혈중 포도당 농도이다.
- [0057] 본 발명에서, 본원에 정의된 바와 같은 식후 혈장 포도당의 정상 혈당 값은 특히 7.8 mmol/l 미만의 혈중 포도당 농도이다.
- [0058] 본 발명에서, 특정 항-당뇨병 치료에 의해 "적당하게 조절되지 않는"은 이러한 치료가 제2형 진성 당뇨병의 증후를 제거하기에 충분하지 않은 것을 의미한다. 특히, 이러한 치료에 의해 "적당하게 조절되지 않는"은 환자가

예를 들어, 식후 2시간 혈장 포도당 농도, HbA1c 값 또는/및 공복 혈장 포도당 농도의 면에서 정상 혈당 값에 도달하지 않는 것을 의미한다.

- [0059] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 제2형 진성 당뇨병을 앓고 있는 대상체일 수 있으며, 제2형 진성 당뇨병은 기저 인슐린 단일요법으로의 치료에 의해 적당하게 조절되지 않는다.
- [0060] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 제2형 진성 당뇨병을 앓고 있는 대상체일 수 있으며, 제2형 진성 당뇨병은 기저 인슐린 및 메트포르민만의 조합물로, 예를 들어, (a) 적어도 3개월 동안 적어도 1.0 g/일의 메트포르민 또는 적어도 1.5 g/일의 메트포르민의 용량, 또는/및 (b) 적어도 3개월 동안 최대 2.0 g/일의 메트포르민 또는 적어도 3개월 동안 최대 3.5 g/일의 메트포르민의 용량으로의 치료에 의해 적당하게 조절되지 않는다.
- [0061] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 제2형 진성 당뇨병을 앓고 있는 대상체일 수 있으며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0062] 본 발명에 따른 치료에 의해, 본원에 기재된 바와 같이, 특정 치료에 의해 적당하게 조절되지 않는 제2형 진성 당뇨병 환자에서 제2형 진성 당뇨병의 적당한 조절이 달성될 수 있다.
- [0063] 본원에 사용되는 "기저 인슐린"은 인슐린 글라진, 인슐린 디터머(insulin detemir) 및 아이소판 인슐린(isophane insulin; NPH 인슐린)을 포함한다. 기저 인슐린은 특히 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 및 아이소판 인슐린(NPH 인슐린)으로부터 선택된다.
- [0064] 본원에 사용되는 "본 발명에 따라 치료될", "본 발명에 따른 치료" 또는 "본 발명에 따른 치료법"은 본원에 기재된 바와 같은
 - [0065] (i) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
 - [0066] (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
 - [0067] (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조합물에 의한 제2형 진성 당뇨병 환자의 치료에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명의 추가의 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서 체중 증가의 예방에 사용하기 위한 또는/및 체중 감소를 유도하기 위한 약제학적 조합물이며, 상기 조합물은
 - [0069] (i) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
 - [0070] (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
 - [0071] (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0072] 이러한 양태에서, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0073] 본 발명의 실시예에 의해, 청구된 조합물이 본원에 정의된 바와 같이 제2형 당뇨병 환자에서 체중을 감소시킬 수 있음이 입증되며, 여기서, 비교 치료(1일 1회 또는 1일 3회 인슐린 글루리신)는 유의미한 체중 증가를 유도한다.
- [0074] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서 저혈당증의 위험의 감소에 사용하기 위한 약제학적 조합물이며, 상기 조합물은
 - [0075] (i) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
 - [0076] (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
 - [0077] (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0078] 이러한 양태에서, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0079] 본 발명의 실시예에 의해, 문서로 기록된 저혈당증이 1일 1회 또는 1일 3회 인슐린 글루리신으로의 비교 치료에 비추어, 청구된 조합물에서 수치적으로 그리고 유의미하게 더 낮았음이 입증된다.
- [0080] 저혈당증은 단기간 및 장기간 둘 모두에서 당뇨병의 혈당 관리에서의 중대한 제한 인자이다. 당뇨병의 혈당 관

리에서의 꾸준한 개선에도 불구하고, 모집단-기반의 데이터에 의해, 저혈당증이 계속적으로 제1형 및 제2형 당뇨병이 둘 모두 있는 사람들에서 주요 문제인 것이 나타난다(문헌[American diabetes association, workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5), 2005, 1245-1249]).

- [0081] 본 발명의 조합물은 본원에 기재된 바와 같이 제2형 진성 당뇨병 환자에게 투여되는 경우 저혈당증을 예방할 수 있다. "저혈당증의 예방"은 저혈당증 사례의 수 및/또는 저혈당증 사례의 중증도의 감소를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 조합물은 저혈당증의 예방에 사용하기에 적합하다.
- [0082] 본 발명에서, 저혈당증은 제2형 진성 당뇨병 환자가 70 mg/dℓ 미만(또는 3.9 mmol/ℓ 미만), 60 mg/dℓ 미만(또는 3.3 mmol/ℓ 미만), 54 mg/dℓ 미만(또는 3.0 mmol/ℓ 미만), 50 mg/dℓ 미만 또는 40 mg/dℓ 미만 또는 36 mg/dℓ 미만의 혈장 포도당 농도를 경험하는 병증이다.
- [0083] 본 발명에서, "증후성 저혈당증" 또는 "증후성 저혈당증 사례"는 저혈당증으로부터 초래되는 임상적 증후와 관련된 병증이며, 혈장 포도당 농도는 70 mg/dℓ 미만(또는 3.9 mmol/ℓ 미만), 60 mg/dℓ 미만(또는 3.3 mmol/ℓ 미만), 54 mg/dℓ 미만(또는 3.0 mmol/ℓ 미만), 50 mg/dℓ 미만 또는 40 mg/dℓ 미만일 수 있다. 임상 증후는 예를 들어, 발한, 심계항진, 배고픔, 안절부절증, 불안, 피로, 과민성, 두통, 집중력 감소, 기면, 정신 장애, 시각 장애, 일시적 감각 결함, 일시적 운동 결함, 혼란, 경련 및 혼수일 수 있다. 본 발명에서, 본원에 나타난 바와 같은 증후성 저혈당증의 하나 이상의 임상 증후가 선택될 수 있다. 증후성 저혈당증은 경구 탄수화물 투여 후의 신속한 회복과 관련될 수 있다. 증후성 저혈당증 사례는 바람직하게는 60 mg/dℓ 미만(또는 3.3 mmol/ℓ 미만)의 혈장 포도당 농도를 갖는다.
- [0084] 본 발명에서, "중증 증후성 저혈당증" 또는 "중증 증후성 저혈당 사례"는 저혈당증으로부터 초래되는 본원에 나타난 바와 같은 임상 증후가 있는 병증이며, 여기서, 혈장 포도당 농도는 70 mg/dℓ 미만(또는 3.9 mmol/ℓ 미만), 54 mg/dℓ 미만(또는 3.0 mmol/ℓ 미만) 또는 36 mg/dℓ 미만(또는 2.0 mmol/ℓ 미만)일 수 있다. 중증 증후성 저혈당증은 저혈당 사례로부터 초래되는 급성 신경학적 손상과 관련될 수 있다. 중증 증후성 저혈당증에서, 환자는 탄수화물, 글루카곤을 적극적으로 투여하기 위해, 또는 다른 소생 조치를 적극적으로 시행하기 위해 다른 사람의 보조를 필요로 할 수 있다. 이들 에피소드는 발작, 의식불명 또는 혼수를 유도하기에 충분한 신경 저혈당증과 관련될 수 있다. 이러한 사례 동안 혈장 포도당 측정이 이용가능하지 않을 수 있지만, 혈장 포도당의 정상으로의 회복에 기인하는 신경 회복은 이 사례가 낮은 혈장 포도당 농도에 의해 유도되었다는 충분한 증거로 여겨진다. 중증 증후성 저혈당증 사례는 바람직하게는 36 mg/dℓ 미만(또는 2.0 mmol/ℓ 미만)의 혈장 포도당 농도를 갖는다.
- [0085] 중증 증후성 저혈당증의 정의는 신경 손상이 자가-처치를 막기에 충분히 심각하고 이에 따라 환자가 스스로 또는 다른 사람들에게 해가 될 위험에 놓인 것으로 생각되는 모든 에피소드를 포함할 수 있다. 급성 신경 손상은 기면, 정신 질환, 시각 이상, 일시적 감각 결함, 일시적 운동 결함, 혼란, 경련 및 혼수로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. "보조를 필요로 한다"는 것은 환자가 그 자신 또는 그녀 자신을 도울 수 없음을 의미한다. 보조가 필요하지 않을 때 환자를 친절한 마음으로 보조하는 것은 "보조를 필요로 하는" 사건으로 고려되지 않아야 한다.
- [0086] 중증 증후성 저혈당증은 경구 탄수화물, 정맥내 포도당 또는/및 글루카곤 투여 후 신속한 회복과 관련될 수 있다.
- [0087] 본 발명에서, "문서로 기록된 증후성 저혈당증" 또는 "문서로 기록된 증후성 저혈당증 사례"는 전형적인 저혈당증의 증후가 70 mg/dℓ 이하(3.9 mmol/ℓ 이하) 또는 54 mg/dℓ 이하(3.0 mmol/ℓ 이하)의 측정되는 혈장 포도당 농도를 수반하는 사례이다. 저혈당 에피소드로부터 초래하는 것으로 여겨지는 임상적 증후는, 예를 들어, 증가된 발한, 신경과민, 무기력/쇠약, 진전, 현기증, 식욕 증가, 심계항진, 두통, 수면 장애, 혼란, 발작, 의식불명, 혼수이다.
- [0088] 본 발명에서, "무증후성 저혈당증(asymptomatic hypoglycemia)" 또는 "무증후성 저혈당 사례(asymptomatic hypoglycemic event)"는 저혈당증의 전형적인 증후를 수반하지 않지만, 70 mg/dℓ(3.9 mmol/ℓ) 이하, 또는 54 mg/dℓ(3.0 mmol/ℓ) 이하의 측정된 혈장 포도당 농도를 갖는 사례이다.
- [0089] 본 발명에서, "가능성 있는 증후성 저혈당증(probable symptomatic hypoglycemia)" 또는 "가능성 있는 증후성 저혈당 사례(probable symptomatic hypoglycemic event)"는 저혈당증의 증후가 혈장 포도당 측정을 수반하지 않지만, 70 mg/dℓ 이하(또는 3.9 mmol/ℓ 이하), 또는 54 mg/dℓ 이하(또는 3.0 mmol/ℓ 이하)의 혈장 포도당

농도에 의해 야기될 것으로 추정되는 사례이며; 증후는 혈장 포도당 시험 없이 경구 탄수화물로 치료된다.

- [0090] 본 발명에서, "상대적 저혈당증(relative hypoglycemia)" 또는 "상대적 저혈당 사례(relative hypoglycemic event)"는 당뇨병이 있는 사람이 임의의 전형적인 저혈당증 증후를 보고하고, 그 증후를 저혈당증의 지표로서 해석하지만, 측정된 혈장 포도당 농도가 70 mg/dl 초과인(또는 3.9 mmol/l 초과인) 사례이다.
- [0091] 본 발명에서, 저혈당증은 증후성 저혈당증, 중증 증후성 저혈당증, 문서로 기록된 증후성 저혈당증, 가능성 있는 증후성 저혈당증, 상대적 증후성 저혈당증 또는 무증후성 저혈당증일 수 있다. 증후성 저혈당증, 더욱 바람직하게는 중증 증후성 저혈당증이 바람직하다.
- [0092] 본원에서 사용되는 "저혈당증의 위험을 감소시키는 것"은 저혈당증의 발생을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 환자 년수(patient year) 당 저혈당증의 발생은 $365.25 \times (\text{저혈당증 에피소드의 횟수}) / (\text{노출 일수})$ 로서 환자당 계산될 수 있고 사례의 유형 및 치료 군에 의해 요약된다. 본원에서 사용되는 "저혈당증의 위험을 감소시키는 것"은, 본원에 기재되는 바와 같이, 본원에 기재되는 제형을 제2형 진성 당뇨병 환자에게 투여하는 경우 환자에서의 저혈당증의 예방을 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 "저혈당증의 위험을 감소시키는 것"은 저혈당 사례의 횟수, 및/또는 저혈당 사례의 중증도의 감소를 추가로 포함할 수 있다.
- [0093] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병을 앓고 있는 제2형 진성 당뇨병 환자는 비만일 수 있다. 체질량지수가 적어도 30 kg/m²이면, 환자는 비만으로 여겨질 수 있다. 본 발명에서, 비만 제2형 진성 당뇨병 환자는 적어도 30 kg/m²의 체질량지수를 가질 수 있다. 비만 제2형 진성 당뇨병 환자는 적어도 87 kg, 적어도 88 kg, 적어도 89 kg 또는 적어도 90 kg의 체중을 가질 수 있다. 제2형 진성 당뇨병 환자는 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에 비만일 수 있다.
- [0094] 치료될 환자는 50세 미만의 연령을 가질 수 있다. 또한, 환자는 적어도 50세의 연령 또는 50 내지 64세의 범위의 연령을 가질 수 있다. 또한, 환자는 적어도 65세의 연령, 또는 65 내지 74세 범위의 연령을 가질 수 있다. 또한, 환자는 적어도 75세의 연령을 가질 수 있다. 환자가 적어도 65세의 연령을 갖는 것이 바람직하다.
- [0095] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병은 기저 인슐린 단일요법, 또는 기저 인슐린, 및 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 저해제 또는 글리니드만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만으로 적당하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 앓고 있을 수 있다. 이러한 맥락에서, 기저 인슐린은 특히 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 및 아이소판 인슐린(NPH 인슐린)으로부터 선택된다. 또한, 치료될 이러한 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0096] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 기저 인슐린 단일요법, 또는 기저 인슐린, 및 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 저해제 또는 글리니드만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만으로 치료되는 경우 적어도 9 mmol/l 또는 적어도 9.5 mmol/l의 공복 혈장 포도당을 가질 수 있다. 특히, 환자는 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에 적어도 9 mmol/l 또는 적어도 9.5 mmol/l의 이러한 공복 혈장 포도당을 가질 수 있다. 이러한 맥락에서, 기저 인슐린은 특히 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 및 아이소판 인슐린(NPH 인슐린)으로부터 선택된다. 또한, 이러한 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0097] 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 환자는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 치료되는 경우, 5.6 내지 6.9 mmol/l의 범위의 공복 혈장 포도당을 가질 수 있다. 이러한 범위는 손상된 공복 혈장 포도당 농도인 것으로 여겨질 수 있다.
- [0098] 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 환자는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 치료되는 경우, 적어도 6.6 mmol/l, 적어도 6.7 mmol/l, 적어도 6.8 mmol/l 또는 적어도 6.9 mmol/l의 공복 혈장 포도당을 가질 수 있다.
- [0099] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 기저 인슐린 단일요법, 또는 기저 인슐린, 및 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 저해제 또는 글리니드만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만으로 치료되는 경우 적어도 8.5%의 HbA1c를 가질 수 있다. 특히, 환자는 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에 이러한 적어도 8.5%의 HbA1c를 가질 수 있다. 이러한 맥락에서, 기저 인슐린은 특히 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 및 아이소판 인슐린(NPH 인슐린)으로부터 선택된다. 또한, 이러한 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다.
- [0100] 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 환자는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 치

료되는 경우, 적어도 7.5% 또는 적어도 7.8%의 HbA_{1c}를 가질 수 있다.

- [0101] 특히, 본 발명에 따라 치료될 환자는 설폰닐우레아, DPP-4 저해제 및 글리니드 중 적어도 하나를 사용한 동시 치료를 받지 않는다.
- [0102] 특히, 본 발명에 따라 치료될 환자에서, 본 발명에 따른 치료법의 시작 이전에 적어도 1년 또는 적어도 2년 동안 제2형 진성 당뇨병이 진단된다.
- [0103] 본 발명에 따른 조합물의 투여는
- [0104] (i) 화합물 (b) 및 (c)를 적어도 4주 동안 투여하는 단계, 및
- [0105] (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)의 투여에 의해 치료를 계속하는 단계를 포함할 수 있으며,
- [0106] 단계 (i) 또는/및 (ii)에서 투여될 화합물 (b)의 양은 사전결정된 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 사전결정된 자가-모니터링 혈장 포도당 수준에 도달하거나 적어도 이에 근접하도록 조정(적정)된다. 특히, 화합물 (b)의 조정(적정)은 단계 (i)에서 수행된다.
- [0107] 단계 (i)에서, 본 발명의 약제학적 조합물의 화합물 (b) 및 (c)는 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 12주 또는 적어도 16주 동안 투여될 수 있다. 바람직하게는, 단계 (i)은 적어도 약 12주 동안의 화합물 (b) 및 (c)의 투여를 포함한다.
- [0108] 단계 (i)은 최대 약 8주, 최대 약 12주, 최대 약 16주, 최대 약 20주 또는 최대 약 24주 동안 수행될 수 있다. 약 12주의 단계 (i)의 기간이 바람직하다.
- [0109] 화합물 (a)가 투여되지 않는 조건하에 단계 (i)이 수행될 수 있다. 본 발명의 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 인슐린 글라진, 리시세나티드 및 선택적으로 메트포르민의 조합물을 사용한 치료는 치료가 인슐린 글라진 및 선택적으로 메트포르민만으로의 투여로 시작한다면, 공복 혈장 포도당 농도, HbA_{1c} 값, 체중 및 저혈당증의 위험을 개선시킬 수 있다. 이러한 치료 프로토콜에 의해, 인슐린 글라진의 용량은 감소될 수 있다.
- [0110] 본 발명의 약제학적 조성물에서, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서 투여될 화합물 (b)의 양은 사전결정된 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 사전결정된 자가-모니터링 혈장 포도당 수준에 도달하거나 적어도 이에 근접하도록 조정된다. 단계 (i) 또는/및 (ii)에서 투여될 화합물 (b)의 양은 혈장 포도당 농도의 매일의 측정에 기초하여 조정될 수 있다. 특히, 단계 (i) 또는/및 (ii)에서 투여될 화합물 (b)의 양은
- [0111] (I) 약 4.4 mmol/l 내지 약 5.6 mmol/l의 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 공복 자가-모니터링 혈장 포도당 수준, 또는/및
- [0112] (II) 약 7.8 mmol/l (또는 약 140 mg/dl) 이하의 자가-모니터링 혈장 포도당 수준(SMPG)에 도달하거나, 적어도 이에 근접하도록 조정될 수 있다.
- [0113] 본원에 사용되는 "자가-모니터링 혈장 포도당(SMPG)"은 "4-점 자가 모니터링 혈장 포도당" 또는 "7-점 자가 모니터링 혈장 포도당"일 수 있다. 4-점 및 7-점 자가 모니터링 혈장 포도당 값은 특히 공복 및 식후 조건을 포함하는 평균 혈장 포도당 농도이다.
- [0114] "4-점 자가 모니터링 혈장 포도당"은 특히 1일 4회 혈장 포도당을 측정하고, 그로부터 평균 혈장 포도당 농도를 계산한 것을 지칭한다. 특히, 4-점 자가 모니터링 혈장 포도당 측정은 조식 이전, 조식 이후, 석식 이전 및 석식 이후에 수행된다.
- [0115] "7-점 자가 모니터링 혈장 포도당"은 특히, 1일 7회 혈장 포도당을 측정하고 그로부터의 평균 혈장 포도당 농도를 계산한 것을 지칭한다. 특히, 7-점 자가 모니터링 혈장 포도당 측정은 조식 이전, 조식 이후, 중식 이전, 중식 이후, 석식 이전, 석식 이후 및 취침시에 수행된다.
- [0116] 본원에 사용되는 "공복 자가-모니터링 혈장 포도당(SMPG)"은 조식 이전, 특히 인슐린 글라진 또는/및 리시세나티드 주사 및 임의의 메트포르민의 복용 이전에 환자에 의해 측정된다.
- [0117] 본 발명에서, 제2형 진성 당뇨병 환자는 7% 내지 10%의 범위의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 특히, 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 7.8%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5% 또는 적어도 약 9%의 HbA_{1c} 값을 가질 수 있다. 이들 값은 정상 혈당 값을 초과하며, 이는 본원에 기재된 바와 같이, 항당뇨 화합물로 치료된다면, 제2형 진성 당뇨병이 적당하게 조절되지 않는 것을 나타낸다.

- [0118] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 적어도 11.1 mmol/ℓ, 적어도 12 mmol/ℓ, 적어도 13 mmol/ℓ, 적어도 13.5 mmol/ℓ 또는 적어도 14 mmol/ℓ의 식후 2시간 혈장 포도당 농도를 가질 수 있다. 이들 혈장 포도당 농도는 정상 혈당 농도를 초과하며, 이는 본원에 기재된 바와 같이, 항당뇨 화합물로 치료된다면, 제2형 진성 당뇨병이 적당하게 조절되지 않는 것을 나타낸다.
- [0119] "식후"는 당뇨병학 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있는 용어이다. 용어 "식후"는 특히 식사 후의 시기 또는/및 실험 조건하에서 포도당으로의 노출 후의 시기를 설명한다. 건강한 사람에 있어서 이 시기는 혈중 포도당 농도의 증가 및 후속적인 감소를 특징으로 한다. 식후 시기는 전형적으로 식사 또는/및 포도당으로의 노출 후 2시간까지 끝난다(식후 2시간 혈장 포도당 농도).
- [0120] 식후 혈장 포도당의 측정은 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Crapo et al., Diabetes, 1977, 26(12):1178-1183] 참조).
- [0121] 본 발명에 따라 치료될 제2형 진성 당뇨병 환자는 적어도 8 mmol/ℓ, 적어도 8.5 mmol/ℓ, 적어도 9 mmol/ℓ 또는 적어도 9.5 mmol/ℓ의 공복 혈장 포도당 농도를 가질 수 있다. 이들 혈장 포도당 농도는 정상 혈당 농도를 초과하며, 이는 본원에 기재된 바와 같이, 항당뇨 화합물로 치료된다면, 제2형 진성 당뇨병이 적당하게 조절되지 않는 것을 나타낸다.
- [0122] 본 발명에서, 메트포르민은 시판 허가의 조건에 따라 통상적으로 공지되어 있는 메트포르민의 투여 프로토콜에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 메트포르민은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투여될 수 있다. 특히, 본원에 개시된 바와 같은 치료법의 시작 이전에 적용되는 메트포르민 용량은 본원에 개시된 바와 같이 (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염과 병용하여 계속된다.
- [0123] 본 발명에서, 메트포르민은 경구 투여될 수 있다. 숙련자는 경구 투여에 의한 제2형 진성 당뇨병의 치료에 적합한 메트포르민의 제형을 알고 있다. 메트포르민은 그를 필요로 하는 제2형 진성 당뇨병 환자에게 치료 효과를 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 적어도 1.0 g/일 또는 적어도 1.5 g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 최대 2.0 g/일 또는 최대 3.5 g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 1일 메트포르민 용량은 2회 또는 3회의 개별 용량으로 분할될 수 있다. 경구 투여를 위하여, 메트포르민은 고체 투여형, 예를 들어, 정제 또는 환약으로 제형화될 수 있다. 메트포르민은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는/및 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0124] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 약제학적으로 허용되는 염은 인슐린 글라진 및 선택적으로 메트포르민의 투여에 대한 부가(add-on) 치료법으로 투여될 수 있다.
- [0125] 본 발명에서, 용어 "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 인슐린 글라진 및 릭시세나티드 및 선택적으로 메트포르민을 사용한 본 발명에 따른 치료에 관한 것이다. 메트포르민, 인슐린 글라진 또는/및 릭시세나티드는 각각 1일 1회 투여량으로 투여될 수 있다. 메트포르민, 인슐린 글라진 및 릭시세나티드는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 메트포르민은 경구 투여될 수 있으며, 릭시세나티드 및 인슐린 글라진은 비경구 투여될 수 있다.
- [0126] 특히, "부가", "부가 치료" 및 "부가 치료법"은 본원에 개시된 바와 같이, 본 발명에 따른 치료의 시작 이전에 투여되는 메트포르민의 용량이 본 발명의 치료에서 계속될 수 있는 것을 의미한다.
- [0127] 본 발명에서, 릭시세나티드는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 릭시세나티드의 적합한 약제학적으로 허용되는 염을 알고 있다. 본 발명에서 사용되는 릭시세나티드의 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 릭시세나티드의 아세테이트 염이다.
- [0128] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 그를 필요로 하는 제2형 진성 당뇨병 환자에게 치료 효과를 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0129] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는/및 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0130] 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 주사에 의해(예를 들어, 근육내로 또는 피하 주사에 의해) 비경구 투여될 수 있다. 적합한 주사 장치, 예를 들어, 활성 성분을 포함하는 카트리지 및 주사 바늘을 포함하는 소위 "펜"이 공지되어 있다. 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적합

한 양으로, 예를 들어, 용량마다 10 μg 내지 20 μg 의 범위의 양으로 투여될 수 있다.

- [0131] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 10 μg 내지 20 μg 의 범위의 1일 용량으로 투여될 수 있다. 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 1회의 주사에 의해 투여될 수 있다. 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 조식 약 30분 전에 투여될 수 있다.
- [0132] 본 발명에서, 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 수성 제형인 액상 조성물에 제공될 수 있다. 액상 조성물이 비경구 투여에, 특히 주사에 적합한 것이 바람직하다. 숙련자는 릭시세나티드의 이러한 액상 조성물을 알고 있다. 본 발명의 액상 조성물은 산성 또는 생리학적 pH를 가질 수 있다. 바람직하게는 산성 pH는 pH 1 내지 6.8, pH 3.5 내지 6.8, 또는 pH 3.5 내지 5의 범위이다. 바람직하게는 생리학적 pH는 pH 2.5 내지 8.5, pH 4.0 내지 8.5, 또는 pH 6.0 내지 8.5의 범위이다. pH는 약제학적으로 허용되는 묽은 산(전형적으로 HCl) 또는 약제학적으로 허용되는 묽은 염기(전형적으로 NaOH)에 의해 조정될 수 있다.
- [0133] 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액상 조성물은 적합한 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 페놀, m-크레졸, 벤질 알코올 및 p-하이드록시벤조산 에스테르로부터 선택될 수 있다. 바람직한 보존제는 m-크레졸이다.
- [0134] 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액상 조성물은 등장화제(tonicity agent)를 포함할 수 있다. 적합한 등장화제는 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨, 포도당, NaCl, 칼슘 또는 마그네슘 함유 화합물, 예컨대 CaCl_2 로부터 선택될 수 있다. 글리세롤, 락토스, 소르비톨, 만니톨 및 포도당의 농도는 100 내지 250 mM의 범위일 수 있다. NaCl의 농도는 최대 150 mM일 수 있다. 바람직한 등장화제는 글리세롤이다.
- [0135] 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 액상 조성물은 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 메티오닌을 포함할 수 있다. 바람직하게는 액상 조성물은 L-메티오닌을 포함한다.
- [0136] 본 발명에서, 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 수성 제형인 액상 조성물에 제공될 수 있다. 액상 조성물이 비경구 투여에, 특히 주사에 적합한 것이 바람직하다. 숙련자는 인슐린 글라진의 이러한 액상 조성물을 알고 있다.
- [0137] 계면활성제, 예를 들어, 특히, 비이온성 계면활성제가 인슐린 글라진을 포함하는 약제학적 제형에 첨가될 수 있다. 특히, 예를 들어, 하기와 같은 약제학적으로 통상적인 계면활성제가 바람직하다: 다가 알코올의, 예를 들어, 글리세롤, 소르비톨 등의 부분 및 지방산 에스테르 및 에테르(스팬(Span)[®], 트윈(Tween)[®], 특히 트윈[®] 20 및 트윈[®] 80, Myrj[®], Brij[®]), 크레모포르(Cremophor)[®] 또는 폴록사머. 계면활성제는 5 내지 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 5 내지 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 특히 바람직하게는 20 내지 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 약제학적 조성물에 존재한다.
- [0138] 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형은 보존제(예를 들어, 페놀, m-크레졸, p-크레졸, 파라벤), 등장화제(예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 덱스트로스, 트레할로스, 염화나트륨, 글리세롤), 완충 물질, 염, 산 및 알칼리, 그리고 또한 추가의 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 이들 물질은 각각의 경우에 개별적으로 또는 대안적으로 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0139] 글리세롤, 덱스트로스, 락토스, 소르비톨 및 만니톨은 100 내지 250 mM의 농도로, NaCl은 최대 150 mM의 농도로, 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 제형에 존재할 수 있다. 완충 물질, 예를 들면, 인산염, 아세트산염, 시트르산염, 아르기닌, 글리실글리신 또는 TRIS(즉, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올) 완충제 및 상응하는 염은 5 내지 250 mM, 바람직하게는 10 내지 100 mM의 농도로 존재할 수 있다. 추가의 부형제는 특히 염 또는 아르기닌일 수 있다.
- [0140] 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형의 아연 농도는 0 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 20 내지 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 아연, 가장 바람직하게는 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 존재에 의해 도달되는 농도의 범위로 존재한다. 그러나 아연은 염화아연의 형태로 존재할 수 있지만, 염은 염화아연으로 한정되지 않는다.
- [0141] 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 제형에서, 글리세롤 및/또는 만니톨은 100 내지 250 mmol/l의 농도로 존재할 수 있고/거나 NaCl은 바람직하게는 최대 150 mmol/l의 농도로 존재한다.
- [0142] 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 제형에서, 완충 물질은 5 내지 250

mmol/ℓ 의 농도로 존재할 수 있다.

- [0143] 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 60 내지 6000 nmol/ml, 바람직하게는 240 내지 3000 nmol/ml의 농도로 약제학적 제형에 존재할 수 있다.
- [0144] 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형의 pH는 pH 1 내지 6,8의 범위, 바람직하게는 pH 3,5 내지 6,8, 더욱 바람직하게는 pH 3,5 내지 4,5, 더더욱 바람직하게는 pH 4,0 내지 4,5의 범위일 수 있다.
- [0145] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 혈당 조절용 약제의 제조를 위한,
- [0146] (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0147] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0148] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 용도이며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0149] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 HbA1c 값, 공복 혈장 포도당 또는/및 식후 2시간 혈장 포도당의 개선용 약제의 제조를 위한,
- [0150] (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0151] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0152] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 용도이며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0153] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 체중 증가의 예방 또는/및 체중 감소의 유도용 약제의 제조를 위한,
- [0154] (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0155] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0156] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 용도이며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0157] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 저혈당증의 위험의 감소용 약제의 제조를 위한,
- [0158] (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0159] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0160] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 용도이며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0161] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 혈당 조절 방법이며, 상기 방법은
- [0162] (a) 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0163] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0164] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 투여를 포함하며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0165] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 HbA1c 값, 공복 혈장 포도당 또는/및 식후 2시간 혈장 포도당의 개선 방법이며, 상기 방법은

- [0166] (a) 릿시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0167] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0168] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 투여 이용을 포함하며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0169] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 체중 증가의 예방 또는/및 체중 감소의 유도 방법이며, 상기 방법은
- [0170] (a) 릿시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0171] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0172] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 투여 이용을 포함하며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0173] 본 발명의 또 다른 양태는 제2형 진성 당뇨병 환자에서의 저혈당증의 위험의 감소 방법이며, 상기 방법은
- [0174] (a) 릿시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0175] (b) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0176] (c) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물의 투여 이용을 포함하며, 치료될 제2형 진성 당뇨병은 바람직하게는 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는다. 이러한 양태에서, 환자는 본원에 정의된 바와 같은 환자일 수 있다.
- [0177] 본 출원의 대상은 하기의 항목에 기재되어 있다:
- [0178] 1. 제2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 사용하기 위한, HbA1c 값, 공복 혈장 포도당 또는/및 식후 2시간 혈장 포도당의 감소에 사용하기 위한, 체중 증가의 예방에 사용하기 위한 또는/및 체중 감소의 유도를 위한, 저혈당증의 위험의 감소에 사용하기 위한 약제학적 조합물로서, 상기 조합물이
- [0179] (i) 릿시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염,
- [0180] (ii) 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및
- [0181] (iii) 선택적으로 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조합물.
- [0182] 2. 항목 1에 있어서, 치료될 제2형 진성 당뇨병이 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0183] 3. 항목 1 또는 항목 2에 있어서, 치료될 환자가 비만인 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0184] 4. 항목 1 내지 항목 3 중 어느 한 항목에 있어서, 치료될 환자가 적어도 30 kg/m²의 체질량지수를 갖는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0185] 5. 항목 1 내지 항목 4 중 어느 한 항목에 있어서, 치료될 환자가 적어도 65세의 연령을 갖는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0186] 6. 항목 1 내지 항목 5 중 어느 한 항목에 있어서, 항목 1에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 기저 인슐린 단일요법, 또는 기저 인슐린, 및 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 저해제 또는 글리니드만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만으로 치료되는 경우 환자가 적어도 9 mmol/l의 공복 혈장 포도당을 갖는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0187] 7. 항목 1 내지 항목 6 중 어느 한 항목에 있어서, 항목 1에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 치료되는 경우, 환자가 5.6 내지 6.9 mmol/l의 범위의 공복 혈장 포도당 농도 또는 적어도 6.6 mmol/l의 공복 혈장 포도당 농도를 갖는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0188] 8. 항목 1 내지 항목 7 중 어느 한 항목에 있어서, 항목 1에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 기저 인슐린 단일요법, 또는 기저 인슐린, 및 메트포르민, 설폰닐우레아, DPP-4 저해제 또는 글리니드만으로 이루어

진 군으로부터 선택되는 1 내지 3종의 경구 항-당뇨병제만으로 치료되는 경우 환자가 적어도 8.5%의 HbA1c를 갖는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.

- [0189] 9. 항목 1 내지 항목 8 중 어느 한 항목에 있어서, 항목 1에 따른 조합물을 사용한 치료법의 시작 이전에, 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 치료되는 경우, 환자가 적어도 7.5%의 HbA1c를 갖는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0190] 10. 항목 6 내지 항목 9 중 어느 한 항목에 있어서, 기저 인슐린이 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 및 아이소판 인슐린(NPH 인슐린)으로부터 선택되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0191] 11. 항목 1 내지 항목 10 중 어느 한 항목에 있어서, 환자가 설포닐우레아, DPP-4 저해제 및 글리니드 중 적어도 하나를 사용한 동시 치료를 받지 않는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0192] 12. 항목 1 내지 항목 11 중 어느 한 항목에 있어서, 치료될 환자에서, 화합물 (a), (b) 및 선택적으로 (c)를 사용한 치료법의 시작 이전에 제2형 진성 당뇨병이 적어도 1년 또는 적어도 2년 동안 진단되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0193] 13. 항목 1 내지 항목 12 중 어느 한 항목에 있어서, 조합물의 투여가
- [0194] (i) 화합물 (b) 및 (c)를 적어도 4주 동안 투여하는 단계, 및
- [0195] (ii) 화합물 (a), (b) 및 (c)의 투여에 의해 치료를 계속하는 단계를 포함하며,
- [0196] 단계 (i)에서 투여될 화합물 (b)의 양이 사전결정된 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 사전결정된 자가-모니터링 혈장 포도당 수준에 도달하거나 적어도 이에 근접하도록 조정되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0197] 14. 항목 13에 있어서, 단계 (i)에서 투여될 화합물 (b)의 양이
- [0198] (I) 약 4.4 mmol/ℓ 내지 약 5.6 mmol/ℓ의 공복 혈장 포도당 수준 또는/및 공복 자가-모니터링 혈장 포도당 수준, 또는/및
- [0199] (II) 약 7.8 mmol/ℓ (또는 약 140 mg/dℓ) 이하의 자가-모니터링 혈장 포도당 수준(SMPG)에 도달하거나, 적어도 이에 근접하도록 조정되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0200] 15. 항목 14에 있어서, (II)에서 자가-모니터링 혈장 포도당 수준이 4-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준 또는 7-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준인 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0201] 16. 항목 1 내지 항목 15 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 비경구 투여를 위하여 제조되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0202] 17. 항목 1 내지 항목 16 중 어느 한 항목에 있어서, 릭시세나티드 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 투여를 위하여 10 μg 내지 20 μg의 범위로부터 선택되는 1일 용량으로 제조되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0203] 18. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 있어서, 인슐린 글라진 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 비경구 투여를 위해 제조되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0204] 19. 항목 1 내지 항목 18 중 어느 한 항목에 있어서, 메트포르민 또는/및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 경구 투여를 위해 제조되는 상기 용도를 위한 약제학적 조합물.
- [0205] 20. 혈당 조절의 개선을 위한, HbA1c 값 또는/및 공복 혈장 포도당의 감소를 위한, 체중 증가의 예방에 사용하기 위한 또는/및 체중 감소의 유도를 위한, 저혈당증의 위험의 감소에 사용하기 위한 방법으로서, 상기 방법이 항목 1 내지 항목 18 중 어느 한 항목의 조합물을 혈당 조절의 개선, HbA1c 값 또는/및 공복 혈장 포도당의 감소, 체중 증가의 예방 또는/및 체중 감소의 유도, 저혈당증의 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0206] 21. 항목 20에 있어서, 치료될 제2형 진성 당뇨병이 화합물 (b) 및 선택적으로 화합물 (c)만으로 적당하게 조절되지 않는 방법.
- [0207] 22. 항목 20 또는 항목 21에 있어서, 대상체가 항목 2 내지 항목 15 중 어느 한 항목에서 정의된 대상체인 방법.

[0208] 본 발명은 하기의 실시예 및 도면에 의해 추가로 예시된다.

도면의 간단한 설명

[0209] 도면 범례

도 1 - 방문 별 기준선으로부터의 HbA1c(%)의 평균 변화의 플롯(plot) - mITT 모집단

도 2 - 방문 별 기준선으로부터의 체중(kg)의 평균 변화의 플롯 - mITT 모집단

도 3 - 방문 별 평균 인슐린 글라진 1일 용량(U)의 플롯 - mITT 모집단

도 4 - 방문 별 평균 1일 인슐린 글루리신 용량(U)의 플롯 - mITT 모집단

도 5 - 방문 별 평균 총 인슐린 용량(U)의 플롯 - mITT 모집단

도 6 - 도식적 연구 설계. ¹ 인슐린 글라진을 (환자의/연구자의 선호에 따라) 석식 또는 조식 시간에 1일 1회 피하 주사해야 한다. 주사 시간(석식 또는 조식)을 V2 시에 고정하고, 연구 내내 동일하게 유지해야 한다. ² 릭시세나티드의 주사를 석식 또는 조식 30 내지 60분 전에 수행해야 한다(상이한 3일에 걸쳐 가장 높은 자가-모니터링 2시간-PPG 중간값과 연관된 것). 릭시세나티드 투여를 위해 사용되는 식사는 26주 치료 기간 내내 동일하게 유지되어야 한다. ³ 인슐린 글루리신의 주사는 석식 또는 조식 0 내지 15분 전에 행해야 한다(상이한 3일에 걸쳐 가장 높은 자가-모니터링 2시간-PPG 중간값과 연관된 것). 인슐린 글루리신 투여를 위해 사용되는 식사는 26주 치료 기간 내내 동일하게 유지해야 한다. ⁴ 조식, 중식 및 석식 이전의 인슐린 글루리신의 주사.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0210] 실시예 1

[0211] 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 인슐린 글라진으로 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병이 있는 환자에서 릭시세나티드의 효능 및 안전성을 1일 1회의 인슐린 글루리신 및 1일 3회의 인슐린 글루리신의 것과 비교하는 무작위, 공개-라벨, 활성약물-대조(active-controlled), 3-아암(arm) 병행-군, 26주 연구

[0212] 1 약어

[0213] AE: 유해 사례

[0214] ANCOVA: 공분산 분석

[0215] BMI: 체질량 지수

[0216] CI: 신뢰 구간

[0217] CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

[0218] ECG: 심전도

[0219] FPG: 공복 혈장 포도당

[0220] GLP-1: 글루카곤-유사 펩티드-1

[0221] IMP: 연구용 의약품

[0222] LOCF: 마지막 관측 값 선행 대체법

[0223] LS: 최소 제곱법

[0224] mITT: 변경된 치료 의향

[0225] PG: 혈장 포도당

[0226] PT: 우선 용어

[0227] QD: 매일(Quaque Die)(1일 1회)

- [0228] SAE: 심각한 유해 사례
- [0229] SMPG: 자가-측정 혈장 포도당
- [0230] SOC: 기관계별 분류
- [0231] TEAE: 치료 후 발생 유해 사례
- [0232] TID: 하루 세 번(Ter In Die)(1일 3회)

[0233] 2 개요

| | |
|---|---------------------------------|
| 연구 제목: 메트포르민과 함께 또는 이것 없이, 인슐린 글라진으로 불충분하게 조절되는 제2형 당뇨병이 있는 환자에서 렉시세나티드의 효능 및 안전성을 1일 1회의 인슐린 글루리신 및 1일 3회의 인슐린 글루리신의 것과 비교하는 무작위, 공개-라벨, 활성약물-대조, 3-아암 병행-군, 26주 연구. | |
| | |
| 연구 기관(들): 다기관(18개 국가 내의 199개 기관) | |
| 간행물(참고 문헌): NA | |
| 도식적 연구 설계: 도 6 | |
| 개발 단계: 3상 | |
| 목적: 일차 목적 인슐린 글라진 ± 메트포르민에서 적당하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 다음을 입증하기 위한: <ul style="list-style-type: none">1일 1회(QD) 인슐린 글루리신에 대하여, 제26주의 HbA1c 감소의 면에서의 렉시세나티드의 비열등성을 입증하기 위함.1일 3회(TID) 인슐린 글루리신에 대하여, 제26주에, HbA1c 감소의 면에서의 렉시세나티드의 비열등성 또는 제중 변화에서의 렉시세나티드의 우수성을 입증하기 위함. | |
| 방법: HbA1c(8% 미만, 8% 이상) 및 메트포르민 이용(예, 아니오)의 V7(제-1주) 계층에 의해 계층화되는 공개-라벨, 1:1:1 무작위, 활성약물-대조 3-아암(인슐린 글라진 ± 메트포르민 + 렉시세나티드 또는 인슐린 글루리신 QD 또는 인슐린 글루리신 TID) 병행-군 연구 | |
| 환자의 수: | 계획: 855 무작위화: 894 처리: 893 |
| 평가: | 효능: 890 안전성: 893 |
| <ul style="list-style-type: none">전단 및 포함 기준: 포함 기준: 적어도 1년 동안 진단된 제2형 전성당뇨병을 가지며, 스크리닝 방문 전 적어도 6개월 동안 기저 인슐린으로 그리고 스크리닝 전 적어도 3개월 동안 안정한 기저 인슐린 섭생법으로 처치된 성인 환자. 환자는 기저 인슐린 단독으로 또는 다음일 수 있는 1 내지 3개의 경구 항-당뇨병 약물(OAD)과 조합하여 처치될 수 있다: 메트포르민(1.5 g/일 이상 또는 최대 허용 용량), 설폰닐우레아(SU), 디페티딜-펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 글리니드. 스크리닝시의 주요 배제 기준: 기저 인슐린 단독으로 또는 오직 메트포르민과 조합하여 처치되는 환자에 있어서 7.5% 미만 또는 10.0% 초과 HbA1c; 기저 인슐린 및 SU 및/또는 DPP-4 저해제 및/또는 글리니드를 포함하는 OAD의 조합으로 처치되는 환자에 있어서 7.0% 미만 및 10.0% 초과 HbA1c. 무작위화를 위한 주요 배제 기준: 7.0% 미만 또는 9.0% 초과 HbA1c; 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 초과 평균 공복 SMPG. | |
| 연구 처치 연구용 의약품 (IMP): 렉시세나티드 및 인슐린 글루리신 제형: 렉시세나티드를 300 µg의 활성 성분(즉, 100 µg/mL), 글리세롤, 아세트산나트륨 3수화물, 메티오닌, 메타크레졸, HCL/NaOH, 주사용수를 함유하는 3-mL 유리 카트리지에서 피하(s.c.) 주사용 멸균 수용액으로서 공급하였다. 인슐린 글루리신을 아피드라(Apidra)® 솔로스타(SoloSTAR)®로서 공급하였다. 투여 경로: 렉시세나티드를 델타(Delta) 14 자가-주사 장치를 사용하여 피하 주사하였다. 인슐린 글루리신을 일회용 솔로스타® 자가-주사 장치를 사용하여 피하 주사하였다. | |

[0234]

| | |
|---|--|
| <p>투여 섭생법:</p> <p>릭시세나티드</p> <p>릭시세나티드를 2주 동안 10 μg의 QD 주사로 시작한 다음, 치료 기간의 마지막까지 20 μg QD의 유지 용량으로 계속하였다. 20 μg의 표적 유지 용량이 용인되지 않았다면, 릭시세나티드 용량을 10 μg으로 감소시킬 수 있다. 릭시세나티드를 조식 이전 또는 석식 이전에 투여하고, 26주 치료 기간 내내 동일한 섭생법을 유지하였다.</p> <p>1일 1회 인슐린 글루리신(기저 플러스(Basal Plus) 섭생법)</p> <p>출발 용량은 3 내지 5 U이었다. 그 다음, 인슐린 글루리신의 용량을 적정하여, 저혈당증을 피하면서 100 mg/dL (5.6 mmol/L) 초과 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 이하의 쿼점시(석식시에 주사된다면) 또는 중식 이전(조식시에 주사된다면) SMPG 값을 수득하였다. 인슐린 글루리신 QD를 조식 이전 또는 석식 이전에 투여하고, 26주 치료 기간 내내 동일한 섭생법을 유지하였다.</p> <p>1일 3회 인슐린 글루리신(기저 볼루스(Basal Bolus) 섭생법)</p> <p>각 식사에 대한 출발 용량은 3 내지 5 U이었다. 그 다음, 인슐린 글루리신의 용량을 적정하여, 저혈당증을 피하면서 다음 식사 이전(중식 이전 또는 석식 이전) 또는 쿼점시(석식 이전 수행되는 주사에 있어서) 100 mg/dL(5.6 mmol/L) 초과 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 이하의 SMPG 값을 수득하였다.</p> <p>중단 규칙:</p> <p>제12주 또는 그 이후에, HbA1c가 8.5% 초과이고, 적절한 교정 조치(인슐린 글라진 및/또는 인슐린 글루리신의 적절한 적정 포함)가 실패하고, 4주 후에 반복된 HbA1c가 8.5%를 초과하여 유지된다면, 제19 방문(치료 중 최종 평가 방문)시에 계획된 평가 및 치료 후 추적 방문을 수행하고, 환자는 IMP 및 연구를 중단하였다.</p> <p>비연구용 의약품(들)(백그라운드 요법):</p> <p>인슐린 글라진(란투스(Lantus®))</p> <ul style="list-style-type: none"> 인슐린 글라진을 란투스® 솔로스타® 로서 공급하고, V2시에 시작하고(인슐린 글라진을 이미 받고 있지 않은 환자에 있어서), 일회용 솔로스타® 자가-주사 장치를 사용하여 피하 주사하였다. 메트포르민 <p>환자가 메트포르민을 복용 중이었다면, 스크리닝 전 적어도 3개월 동안 적어도 1.5 g/일 또는 최대 허용 용량의 안정한 용량으로 이루어져야 한다. 이것을 연구 내내 안정한 용량으로 계속하였다.</p> <p>선택포닐루레아, DPP-4 저해제 및 글리나이드를 도입의 시작(제2 방문)시에 중단하였다.</p> <p>인슐린 글라진을 환자의/연구자의 선호에 따라 조식 또는 석식 시간에 1일 1회 피하 주사하였다. 주사 시간을 연구 내내 동일하게 유지하였다.</p> <p>인슐린 글라진 용량을 적정하여, 안정한 용량이 유지되어야 하는 경우 무작위화 후 4주 동안은 제외하고, 제발성 또는 심각한 저혈당증 없이 혈당 표적[80 내지 100 mg/dL(4.4 내지 5.6 mmol/L) 범위의 공복 SMPG]을 달성하였다. 제발성 또는 심각한 저혈당증에 있어서 임의의 시간에 용량을 감소시키거나 변경시킬 수 있다.</p> <p>V7 방문(제-1주) 시에 HbA1c가 7% 이상이지만 8.0% 이하이면, IMP(릭시세나티드 또는 인슐린 글루리신)를 시작하는 경우, 저혈당증을 피하기 위해 인슐린 글라진 용량을 감소시켜야 한다.</p> | |
| <p>치료 기간: 26주</p> <p>관찰 기간: 최대 기간은 대략 40주였다.</p> | |
| <p>평가 기준:</p> <p>일자 효능 종점:</p> <p>일자 효능 분석은 2가지의 공동-일자 종점에 기초하였다:</p> <ul style="list-style-type: none"> 기준선으로부터 제26주까지의 HbA1c의 변화(릭시세나티드 대 각 인슐린 글루리신 섭생법) 기준선으로부터 제26주까지의 체중의 변화(릭시세나티드 대 인슐린 글루리신 T1D). <p>일자 효능 종점은 다음을 포함하였다:</p> <ul style="list-style-type: none"> 기준선으로부터 제26주까지의 체중의 변화(릭시세나티드 대 인슐린 글루리신 QD). 기준선으로부터 제26주까지의 공복 혈장 포도당(FPG)의 변화. 기준선으로부터 제26주까지의 인슐린 글라진 용량의 변화. 제26주의 인슐린 글루리신 용량 및 총 인슐린 용량. <p>안전성 종점:</p> <ul style="list-style-type: none"> 유해 사례, 심각한 유해 사례, 활력 정후. 문서로 기록된 (60 mg/dL 미만의 PG) 중후성 저혈당증, 심각한 저혈당증(적어도 하나의 에피소드가 있는 대상체의 백분율, 환자-년수당 사례의 수) | |

[0235]

통계 방법:

일자 분석:

일자 분석은 공동-일자 종점에 기초하였다:

- 1 기준선으로부터 제26주까지의 HbA1c 변화에서의 인슐린 글루리신 QD에 대한 렉시세나티드의 비-열등성,
- 2a 기준선으로부터 제26주까지의 HbA1c 변화에서의 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 비-열등성,
- 2b 기준선으로부터 제26주까지의 체중 변화에서의 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 우수성.

1 및 2 둘 모두(2a 또는 2b 중 적어도 하나)가 충족된다면, 연구를 긍정적인 것으로 선언하였다. 전반적으로, 공동-일자 종점에 있어서 $\alpha=0.025$ (1-측)에서 통계적 평가를 수행하였다. 1 및 2 둘 모두(2a 또는 2b 중 어느 하나)를 $\alpha=0.025$ (1-측)에서 평가하고, 1 및 2a를 0.4%의 HbA1c에 대한 비-열등성 한계에서 평가하였다.

공동-일자 종점 1에 있어서, 2-측 95% CI의 상한을 사용하여 비-열등성을 평가하였다. 95% CI의 상한이 0.4% 미만이면, 인슐린 글루리신 QD에 대한 렉시세나티드의 비-열등성이 달성되었다. 공동-일자 종점 2(2a 및 2b)에 있어서, $\alpha=0.025$ (1-측)에서의 이들 2가지 비교를 위하여 호슈베르크(hochberg) 절차를 사용하여 제1종 오류를 조절하였다: HbA1c에서의 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 비-열등성 및 체중에서의 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 우수성 둘 모두가 $\alpha=0.025$ (1-측)에서 충족되면, 종점 2는 $\alpha=0.025$ (1-측)에서 충족되었다. 그들 중 오직 하나가 충족된다면, 충족되는 것을 $\alpha=0.0125$ (1-측)에서 시험해야 한다. HbA1c에서의 비-열등성을 2-측 95% CI(또는 97.5% CI)의 상한을 사용하여 평가하였다. HbA1c에서의 95% CI(또는 97.5% CI)의 상한이 0.4% 미만이었다면, HbA1c에서의 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 비-열등성은 1-측 $\alpha=0.025$ (또는 $\alpha=0.0125$)에서 충족되었다. p-값을 1-측 $\alpha=0.025$ (또는 $\alpha=0.0125$)와 비교함으로써 체중에서의 우수성을 평가하였다.

일자 종점을 치료(렉시세나티드, 인슐린 글루리신 QD 및 인슐린 글루리신 TID), HbA1c의 V7(제1주) 계층(8% 미만, 8% 이상), 메트포르민 이용의 무작위 계층(예, 아니오) 및 국가를 고정 효과로서 사용하고, 상응하는 기준선 값을 공변량으로 사용하는 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 분석하였다. 렉시세나티드와 인슐린 글루리신 QD 간의 차이 및 관련 양측 95% 신뢰 구간을 추산하였다. 유사하게, 렉시세나티드 및 인슐린 글루리신 TID 간의 차이 및 관련 2-측 95% 신뢰 구간(또는 2a 또는 2b가 충족되지 않는다면 97.5% 신뢰 구간)을 HbA1c 및 체중에 대하여 추산하였다.

일자 종점의 분석:

모든 연속 일자 효과 종점(인슐린 글루리신 및 총 1일 인슐린 용량 제외)을 일자 종점에 대하여 기계된 바와 동일한 ANCOVA 모델을 사용하여 분석하였다. 치료군 간의 차이 및 신뢰 구간을 추산하였다. 인슐린 글루리신 및 총 1일 인슐린 용량을 치료군에 의해 요약하였다.

모든 범주형 효과 파라미터를 HbA1c(8% 미만, 8% 이상)의 V7(제1주) 계층 및 메트포르민 이용(예, 아니오)의 무작위화 계층에 의해 계층화되는 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 방법을 사용하여 분석하였다. 일자 종점의 것을 포함하는 결측 효과 종점 값을 LOCF 방법을 사용하여 대체하였다.

안전성 분석:

26주 공개-라벨 치료 기간에 있어서 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하여 서술적이었다.

요약:

모집단 특징: 총 894명의 환자를 3가지 치료군 중 하나(각각 298명의 환자)에 무작위화시켰다: 렉시세나티드, 인슐린 글루리신 QD 및 인슐린 글루리신 TID. 인슐린 글루리신 TID 군에 무작위화된 1명의 환자는 IMP에 노출되지 않았으며, 890명의 환자를 mITT 모집단에 포함시켰다. 인슐린 글루리신 TID 아암에 무작위화된 4명의 환자는 그들이 인슐린 글루리신을 50% 초과하는 시간에 1일 1회 주사하기 때문에, 안전성 모집단의 인슐린 글루리신 QD 아암에 포함시켰다. 인슐린 글루리신 QD 아암에 무작위화된 1명의 환자는 그가 인슐린 글루리신을 50% 초과하는 시간에 1일 3회 주사하기 때문에, 안전성 모집단의 인슐린 글루리신 TID 아암에 포함시켰다(표 1). 치료군에 걸쳐 연구와 및 기준선 특징은 일반적으로 유사하였다. 연령 중간값은 60세였다. 연구 모집단은 주로 코카시스(92.6%)였으며, 모집단의 54.7%는 여성 환자였다(표 2).

효능 결과:

일자 분석

기준선으로부터 제26주까지의 HbA1c의 변화: 렉시세나티드 대 인슐린 글루리신 QD

HbA1c의 평균 변화는 렉시세나티드 군에 대하여 -0.63%이고, 인슐린 글루리신 QD 군에 대하여 -0.58%였다(차이 = -0.05%, 95% CI: -0.170% 내지 0.064%). 치료 차이의 2-측 95% CI의 상한이 0.4%의 사전정의된 비-열등성 한계 미만이었음에 따라, 인슐린 글루리신 QD에 대한 렉시세나티드의 비-열등성이 입증되었다(표 6).

기준선으로부터 제26주까지의 HbA1c의 변화: 렉시세나티드 대 인슐린 글루리신 TID

HbA1c의 평균 변화는 렉시세나티드 군에 대하여 -0.63%이고, 인슐린 글루리신 TID 군에 대하여 -0.84%였다(차이 = 0.21%, 95% CI: 0.095% 내지 0.328%). 치료 차이의 2-측 95% CI의 상한이 0.4%의 사전정의된 비-열등성 한계 미만이었음에 따라, 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 비-열등성이 입증되었다(표 6).

기준선으로부터 제26주까지의 체중의 변화: 렉시세나티드 대 인슐린 글루리신 TID

체중의 평균 변화는 렉시세나티드 군에 대하여 -0.63 kg이고, 인슐린 글루리신 TID 군에 대하여 1.37 kg이었다(차이 = -1.99 kg, p-값 < 0.0001). 체중에서의 인슐린 글루리신 TID에 대한 렉시세나티드의 우수성이 1-측 $\alpha=0.025$ 에서 입증되었다(표 7).

일자 효능 종점:

체중에서의 기준선으로부터 제26주까지의 평균 변화는 렉시세나티드 군에 대하여 -0.63 kg이고, 인슐린 글루리신 QD 군에 대하여 1.03 kg이었다(차이 = -1.66 kg, 95% CI: -2.257 내지 -1.062 kg)(표 7). FPG에서의 평균 변화는 렉시세나티드 군에서 -0.23 mmol/L 이고, 글루리신 QD 군에서 -0.21 mmol/L 이고, 글루리신 TID 군에서 -0.06 mmol/L 이었다(차이: 렉시세나티드 대 글루리신 QD = -0.01 mmol/L, 95% CI: [-0.319 내지 0.298]; 렉시세나티드 대 글루리신 TID = -0.17 mmol/L, 95% CI: [-0.475 내지 0.143])(표 8).

인슐린 글라진 용량의 변화는 렉시세나티드 군에서 0.70 U이고, 글루리신 QD 군에서 -0.06 U이고, 글루리신 TID 군에서 -3.13 U이었다(표 9).

제26주의 평균 1일 인슐린 글루리신 용량은 인슐린 글루리신 QD 군에서 9.97 U이고, 인슐린 글루리신 TID 군에서 20.24 U였다(도 4). 제26주의 평균 총 1일 인슐린 용량은 인슐린 글루리신 QD 군에서 73.61 U이고, 인슐린 글루리신 TID 군에서 81.05 U였다(도 5).

[0236]

[0237]

안전성 결과:

임의의 TEAE가 있는 환자의 백분율은 다음과 같았다: 렉시세나티드 74.2%, 인슐린 글루리신 QD 73.8% 및 인슐린 글루리신 TID 80.3%. 가장 빈번한 2가지 TEAE는 렉시세나티드 군에서 107명의 환자(35.9%), 인슐린 글루리신 QD 군에서 140명의 환자(46.5%) 및 인슐린 글루리신 TID 군에서 154명의 환자(52.4%)에서 보고된 "저혈당증" 및 렉시세나티드 군에서 60명의 환자(20.1%), 인슐린 글루리신 QD 군에서 67명의 환자(22.3%) 및 인슐린 글루리신 TID 군에서 82명의 환자(27.9%)에서 보고된 "감소된 혈중 포도당"(전형적인 저혈당증의 증후를 동반하지 않는 사례)이었다. 구역은 렉시세나티드 군에서 75명의 환자(25.2%), 인슐린 글루리신 QD 군에서 5명의 환자(1.7%) 및 인슐린 글루리신 TID 군에서 3명의 환자(1.0%)에서 보고되었다(표 11).

심각한 TEAE가 모든 치료군에서 유사한 수의 환자에 의해 보고되었다(렉시세나티드: 11/298[3.7%], 글루리신 QD: 11/301[3.7%] 및 글루리신 TID: 14/294[4.8%])(표 12). 3명의 환자가 연구 동안 TEAE로 인하여 사망하였으며, 1명은 렉시세나티드 군으로부터의 환자이고, 2명은 인슐린 글루리신 TID 군으로부터의 환자였다:

- 렉시세나티드 군: 전이성 췌장암. 67세 남성 환자는 IMP의 처음의 투여 후 35일에 전이성 췌장암으로 진단받았다. 환자는 렉시세나티드를 영구적으로 중단하였다. 추가의 평가에 의해, 간 내의 다수의 전이, 복강내 인파선염, 복막 파종 및 복수와 함께, 좌측 신장의 정맥으로 그리고 좌측 부신으로의 침윤이 있는 췌장 샘의 몸통 부분의 T4NM1으로 분류된 종양이 나타났다. 환자는 경감 관리를 겪었으며, 연구 제52일에 사망하였다. 사례는 PSAC에 의해 IMP와 관련되지 않은 가능성 있는 악성 췌장 신생물로서 판정되었다.
- 글루리신 TID: 피부 궤양 출혈. 75세 남성 환자는 인슐린 글루리신의 처음의 복용 후 155일에 피부 궤양으로부터의 심각한 출혈로 인한 사혈로 사망하였다.
- 글루리신 TID: 만성 심부전. 59세 남성은 연구 제145일에 사망한 채로 발견되었다. 부검을 수행하였으며, 사망의 이유는 만성 심장 부전의 악화로 보고되었다.

사망 중 어느 것도 IMP와 관련된 것으로 여겨지지 않았다. 추가의 1명의 환자가 만성 폐쇄성 폐 질환(사전-치료 AE)의 악화로 인하여 도입기 동안 사망하였다. 주로 4명의 환자(1.3%) 각각에서 더 많은 환자가 경합하는 위장 장애(렉시세나티드 군에서 3.7% 대 글루리신 QD 또는 TID 군에서 부제)로 인하여, 인슐린 글루리신 군에 비하여 렉시세나티드 군에서 더 많은 환자가 적어도 하나의 TEAE를 경험하여, 영구적인 치료 중단을 야기하였다(렉시세나티드: 15/298[5.0%], 글루리신 QD: 2/301[0.7%] 및 글루리신 TID: 3/294[1.0%])(표 13).

프로토콜에 의해 정의된 중후성 저혈당증의 TEAE(60 mg/dL[3.3 mmol/L] 미만의 혈장 포도당을 수반하거나, 혈장 포도당이 이용가능하지 않다면, 조치 후의 즉각적인 회복과 관련된)를 렉시세나티드 군에 비하여 인슐린 글루리신 군에서 더 많은 환자가 경험하였다(렉시세나티드: 98/298[32.9%]; 글루리신 QD: 117/301[38.9%]; 글루리신 TID: 132/294[44.9%]). 유사하게, 100 환자 년수당 더 많은 중후성 저혈당증의 TEAE가 렉시세나티드 군(229.6)에서보다 인슐린 글루리신 QD 군 및 인슐린 글루리신 TID 군(각각 266.4 및 410.4)에서 발생하였다(표 14). 2명의 환자(둘 모두 인슐린 글루리신 QD 군으로부터의 환자)는 프로토콜에 따라 심각한 중후성 저혈당증으로 정의되는 TEAE를 경험하였다. 인슐린 글루리신 QD 군에서 13명의 환자 및 인슐린 글루리신 TID 군에서 20명의 환자가 중후성 또는 무중후성 IMP의 돌발적인 과다투어를 보고한 데 비하여, 렉시세나티드 군에는 존재하지 않았다.

3명의 렉시세나티드-치치 환자(1.0%) 및 글루리신 TID 군에서 1명(0.3%)의 환자가 ARAC에 의해 알려진 반응으로 판정된 TEAE를 가졌지만, 어느 것도 IMP와 관련된 가능성이 있는 것으로 판정되지 않았다(표 15)

[0238]

렉시세나티드 군에서 1명의 환자(0.3%)는 PSAC에 의해 경증 세기의 급성 췌장염으로 판정된 하나의 TEAE를 가졌다(표 16):

- 57세의 여성 환자는 처음의 렉시세나티드 투여 후 89일에 중등의 세기의 의심되는 췌장염의 TEAE를 가졌다. 사례의 발생 4일 전에, 임상적인 실험 결과에 의해, ULN 3.37배의 리파제가 드러났다. 연구자는 사례가 경증 세기의 상복부 통증, 구역 및 설사로 이루어졌음을 보고하였다. 제90일에 수행되는 복부 US에 의해, 새로운 TEAE로 보고된 지방간염이 드러났으며; 췌장염과 일치하는 징후가 관찰되지 않았다. 제90일에 제시된 리파제는 정상 범위 이내였다. IMP를 제91일부터 일시적으로 중단하였으며, 제102일에 재개하였다. 대상제는 제92일에 후유증 없이 사례로부터 회복되는 것으로 고려되었으며, 프로토콜에 따라 렉시세나티드를 사용하여 연구 처치를 완료하였다. 추가의 계획된 중앙 연구소 시험에 의해, 정상 범위 이내의 췌장 효소가 나타났다. 연구자는 사례를 렉시세나티드와 관련된 것으로 고려하였다.

렉시세나티드 군에서 2명의 환자 및 인슐린 글루리신 TID 군에서 1명의 환자가 특정 AE 서식에 보고되는 증가된 칼시토닌(20 pg/mL 이상)의 TEAE를 가졌다.

예비 결론:

인슐린 글라진소메트포르민으로 적당하게 조절되지 않는 T2DM이 있는 894명의 환자에서 이러한 연구는 그의 일차 목적을 충족하였으며, 이는 HbA1c 수준의 감소에서의 인슐린 글루리신 QD 및 인슐린 글루리신 TID에 비한 렉시세나티드의 비-열등성을 입증하며, 체중 변화에서의 인슐린 글루리신 TID에 비한 렉시세나티드의 우수성을 입증한다.

연구 약제는 3가지 전부의 치료군에서의 환자에 의해 잘 용인되었으며, 인슐린 글루리신 군에서 더 많은 환자가 프로토콜 정의된 중후성 저혈당증의 사례를 보고하였다. 렉시세나티드 군에서 더 많은 환자가 주로 위장 TEAE로 인하여 연구를 영구적으로 중단하였다. 렉시세나티드 군에서, 1건의 사례는 PSAC에 의해 IMP와 관련되지 않은 가능성 있는 악성 췌장 신생물로서 판정되었으며, 1건의 사례는 PSAC에 의해 경증 세기의 급성 췌장염으로 판정되었다.

[0239]

[0240]

[0241]

[0242]

| | |
|-------|-------|
| 3 | 결과 |
| 3.1 | 연구 환자 |
| 3.1.1 | 환자 의무 |

표 1

| 분석 모집단 | | | | |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | 릭시세나티드 | 인슐린 글루리신 QD | 인슐린 글루리신 TID | 총계 |
| 무작위화 모집단 | 298 (100%) | 298 (100%) | 298 (100%) | 894 (100%) |
| 효능 모집단 | | | | |
| 변경된 치료 의향(mITT) | 297 (99.7%) | 298 (100%) | 295 (99.0%) | 890 (99.6%) |
| 안전성 모집단 | 298 | 301 | 294 | 893 |

주의: 안전성 모집단 환자를 실제로 받은 치료에 따라(치료된 마와 같이) 표로 작성한다.
다른 모집단에 있어서, 환자를 그들의 무작위화된 치료에 따라 표로 작성한다.

3.1.2 연구 배치

표 2

| 환자 배치 - 무작위화된 모집단 | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루리신 QD (N=298) | 인슐린 글루리신 TID (N=298) |
| 무작위화 및 미치료 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 무작위화 및 치료 | 298 (100%) | 298 (100%) | 297 (99.7%) |
| 연구 치료 기간을 완료함 | 268 (89.9%) | 281 (94.3%) | 285 (95.6%) |
| 연구 치료 기간을 완료하지 않음 | 30 (10.1%) | 17 (5.7%) | 12 (4.0%) |
| 대상제의 치료 중단 결정 | 18 (6.0%) | 11 (3.7%) | 8 (2.7%) |
| 치료 중단에 대한 이유 | | | |
| 유해 사례 | 14 (4.7%) | 2 (0.7%) | 5 (1.7%) |
| 효능의 결여 ^a | 6 (2.0%) | 4 (1.3%) | 0 |
| 프로토콜에 대한 불량한 순응도 | 0 | 3 (1.0%) | 2 (0.7%) |
| 추적 실패 | 0 | 0 | 0 |
| 기타 이유 | 9 (3.0%) | 8 (2.7%) | 5 (1.7%) |

^a: 구제 요법이 연구를 위하여 계획되지 않았으며, 대신에, HbA1c 값이 제12주 또는 그 이후에 8.5% 초과이면, 그리고 적절한 교정 조치가 실패하고, 4주 이후에 반복된 HbA1c가 8.5% 초과로 유지된다면, 중단을 권고하였다.

주의: 백분율을 무작위화된 환자의 수를 분모로서 사용하여 계산한다.

3.1.3 인구학 및 기준선 특징

표 3

연구학 및 스크리닝 또는 기준선에서의 환자 특징 - 무작위화 모집단

| | 렉시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 라신 QD (N=298) | 인슐린 글루 라신 TID (N=298) | 총계 (N=894) |
|-----------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|
| 연령(세) | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 평균(SD) | 59.8 (8.6) | 60.2 (8.6) | 59.4 (9.5) | 59.8 (8.9) |
| 중간값 | 60.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 |
| 최소값:최대값 | 35 : 79 | 35 : 78 | 32 : 87 | 32 : 87 |
| 연령 그룹(세)[n(%)] | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 50세 미만 | 39 (13.1%) | 33 (11.1%) | 48 (16.1%) | 120 (13.4%) |
| 50세 이상 내지 65세 미만 | 170 (57.0%) | 172 (57.7%) | 154 (51.7%) | 496 (55.5%) |
| 65세 이상 내지 75세 미만 | 76 (25.5%) | 76 (25.5%) | 85 (28.5%) | 237 (26.5%) |
| 75세 이상 | 13 (4.4%) | 17 (5.7%) | 11 (3.7%) | 41 (4.6%) |
| 성별[n(%)] | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 남성 | 138 (46.3%) | 135 (45.3%) | 132 (44.3%) | 405 (45.3%) |
| 여성 | 160 (53.7%) | 163 (54.7%) | 166 (55.7%) | 489 (54.7%) |
| 인종[n(%)] | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 코카시스/백인 | 276 (92.6%) | 280 (94.0%) | 272 (91.3%) | 828 (92.6%) |
| 흑인 | 13 (4.4%) | 11 (3.7%) | 12 (4.0%) | 36 (4.0%) |
| 아시아/동양인 | 9 (3.0%) | 7 (2.3%) | 13 (4.4%) | 29 (3.2%) |
| 기타 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| V1(제-14주) HbA1c(%) | | | | |
| 수 | 297 | 298 | 298 | 893 |
| 평균(SD) | 8.51 (0.72) | 8.49 (0.72) | 8.51 (0.78) | 8.50 (0.74) |
| 중간값 | 8.50 | 8.40 | 8.50 | 8.50 |
| 최소값:최대값 | 7.1 : 10.0 | 7.0 : 10.0 | 7.0 : 10.0 | 7.0 : 10.0 |
| V7(제-1주) HbA1c(%) | | | | |
| 수 | 298 | 297 | 298 | 893 |
| 평균(SD) | 7.87 (0.53) | 7.82 (0.52) | 7.89 (0.54) | 7.86 (0.53) |
| 중간값 | 7.80 | 7.80 | 7.90 | 7.80 |
| 최소값:최대값 | 7.0 : 9.0 | 7.0 : 8.9 | 7.0 : 9.0 | 7.0 : 9.0 |
| HbA1c 범주의 무작위화 계층(%) [n(%)] | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 8% 미만 | 172 (57.7%) | 171 (57.4%) | 172 (57.7%) | 515 (57.6%) |
| 8% 이상 | 126 (42.3%) | 127 (42.6%) | 126 (42.3%) | 379 (42.4%) |
| 메트포르민 이용의 무작위화 계층(%) [n(%)] | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 예 | 257 (86.2%) | 258 (86.6%) | 257 (86.2%) | 772 (86.4%) |
| 아니오 | 41 (13.8%) | 40 (13.4%) | 41 (13.8%) | 122 (13.6%) |

[0247]

| | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=298) | 인슐린 글루 리신 T1D (N=298) | 총계 (N=894) |
|----------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|
| V2(제-12주) FPG(mmol/ℓ) | | | | |
| 수 | 296 | 293 | 297 | 886 |
| 평균(SD) | 9.16 (2.94) | 9.28 (2.88) | 9.51 (2.96) | 9.32 (2.93) |
| 중간값 | 9.05 | 9.10 | 9.30 | 9.10 |
| 최소값:최대값 | 3.6 : 20.5 | 2.9 : 20.2 | 3.4 : 22.6 | 2.9 : 22.6 |
| V7(제-1주) FPG(mmol/ℓ) | | | | |
| 수 | 289 | 291 | 289 | 869 |
| 평균(SD) | 6.91 (2.07) | 6.75 (1.80) | 6.65 (1.86) | 6.77 (1.91) |
| 중간값 | 6.60 | 6.50 | 6.40 | 6.50 |
| 최소값:최대값 | 2.8 : 13.6 | 2.9 : 13.6 | 3.0 : 14.1 | 2.8 : 14.1 |
| V2(제-12주) 체중(kg) | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 평균(SD) | 89.75 (17.37) | 87.93 (15.84) | 89.66 (17.28) | 89.11 (16.85) |
| 중간값 | 88.20 | 87.55 | 87.75 | 88.00 |
| 최소값:최대값 | 54.1 : 155.8 | 51.0 : 132.8 | 46.4 : 152.0 | 46.4 : 155.8 |
| IMP 주사를 위한 식사 ^a | | | | |
| 수 | 298 | 298 | | |
| 조식 | 90 (30.2%) | 88 (29.5%) | | |
| 석식 | 207 (69.5%) | 208 (69.8%) | | |
| 누락 | 1 (0.3%) | 2 (0.7%) | | |

BMI = 체질량지수.

^a: 릭시세나티드 및 인슐린 글루리신 QD 군에 대해서만 제시되는 4-점 SMPG에 의해 결정되는 바와 같은 IMP 주사를 위한 식사.

[0248]

표 4

스크리닝 또는 기준선에서의 질환 특징 - 무작위화 모집단

| | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=298) | 인슐린 글루 리신 T1D (N=298) | 총계 (N=894) |
|--|-------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|
| 당뇨병 기간(년) | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 평균(SD) | 11.89 (6.43) | 12.33 (6.75) | 12.41 (6.80) | 12.21 (6.66) |
| 중간값 | 11.03 | 11.44 | 11.45 | 11.34 |
| 최소값:최대값 | 1.3 : 37.9 | 1.1 : 50.2 | 1.0 : 37.1 | 1.0 : 50.2 |
| 기저 인슐린 치료로의 처치 기간 (년) | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 평균(SD) | 3.07 (2.64) | 3.26 (3.46) | 3.19 (3.13) | 3.17 (3.09) |
| 중간값 | 2.32 | 2.28 | 2.01 | 2.15 |
| 최소값:최대값 | 0.1 : 16.9 | 0.2 : 35.8 | 0.3 : 20.1 | 0.1 : 35.8 |
| 스크리닝시의 유형에 의한 기저 인슐린의 1일 용량(U) 클라진 | | | | |
| 수 | 199 | 203 | 191 | 593 |
| 평균(SD) | 41.70 (23.23) | 41.36 (23.35) | 40.23 (22.73) | 41.11 (23.08) |
| 중간값 | 35.00 | 34.00 | 33.00 | 34.00 |
| 최소값:최대값 | 12.0 : 140.0 | 16.0 : 160.0 | 12.0 : 160.0 | 12.0 : 160.0 |

[0249]

| | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=298) | 인슐린 글루 리신 TID (N=298) | 총계 (N=894) |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|
| 데이터 | | | | |
| 수 | 25 | 32 | 30 | 87 |
| 평균(SD) | 41.00 (29.69) | 39.59 (25.27) | 39.43 (21.59) | 39.94 (25.18) |
| 중간값 | 32.00 | 30.00 | 35.00 | 32.00 |
| 최소값:최대값 | 20.0 : 160.0 | 18.0 : 120.0 | 20.0 : 125.0 | 18.0 : 160.0 |
| NPH | | | | |
| 수 | 74 | 63 | 77 | 214 |
| 평균(SD) | 40.61 (20.43) | 38.97 (18.20) | 40.92 (20.26) | 40.24 (19.66) |
| 중간값 | 33.00 | 36.00 | 36.00 | 34.50 |
| 최소값:최대값 | 20.0 : 116.0 | 16.0 : 100.0 | 16.0 : 116.0 | 16.0 : 116.0 |
| V2(제-12주)시의 인슐린 글라진 의 1일 용량(U) | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 평균(SD) | 40.92 (21.78) | 39.83 (22.04) | 39.46 (21.00) | 40.07 (21.60) |
| 중간값 | 34.00 | 34.00 | 34.50 | 34.00 |
| 최소값:최대값 | 16.0 : 134.0 | 16.0 : 160.0 | 12.0 : 160.0 | 12.0 : 160.0 |
| V8(제0주)시의 인슐린 글라진의 1일 용량(U) | | | | |
| 수 | 292 | 295 | 296 | 883 |
| 평균(SD) | 67.88 (31.90) | 64.72 (32.12) | 65.14 (26.90) | 65.91 (30.39) |
| 중간값 | 62.00 | 58.00 | 60.83 | 60.00 |
| 최소값:최대값 | 13.0 : 192.0 | 14.0 : 205.3 | 18.0 : 204.0 | 13.0 : 205.3 |
| 스크리닝시의 메트포르민 이용 [n(%)] | | | | |
| 수 | 298 | 298 | 298 | 894 |
| 예 | 262 (87.9%) | 260 (87.2%) | 259 (86.9%) | 781 (87.4%) |
| 아니오 | 36 (12.1%) | 38 (12.8%) | 39 (13.1%) | 113 (12.6%) |
| 기준선에서의 메트포르민의 1일 용량(mg) | | | | |
| 수 | 262 | 260 | 258 | 780 |
| 평균(SD) | 2069.37 (486.66) | 2089.13 (477.03) | 2114.15 (446.74) | 2090.77 (470.31) |
| 중간값 | 2000.00 | 2000.00 | 2000.00 | 2000.00 |
| 최소값:최대값 | 500.0 : 3000.0 | 750.0 : 3400.0 | 850.0 : 3000.0 | 500.0 : 3400.0 |

GLP-1 = 글루카곤 유사 펩티드-1.

[0250]

[0251]

3.1.4 투여량 및 치료 순응도

표 5

| 치료 순응도 - 안전성 모집단 | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| | 럭서세나트드 (N=298) | 인슐린 글루라신 QD (N=301) | 인슐린 글루라신 T1D (N=294) |
| 순응률(%) | | | |
| 수 | 297 | 301 | 294 |
| 평균(SD) | 99.34 (2.69) | 98.72 (6.00) | 97.12 (15.97) |
| 중간값 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| 최소값:최대값 | 68.2 : 102.7 | 44.4 : 113.3 | 0.0 : 298.4 |
| 전체 순응도[n(%)] | | | |
| 수 | 297 | 301 | 294 |
| 60% 미만을 갖는 환자 | 0 | 3 (1.0%) | 4 (1.4%) |
| 60% 이상 내지 80% 미만을 갖는 환자 | 2 (0.7%) | 1 (0.3%) | 12 (4.1%) |
| 80% 이상 내지 100% 이하를 갖는 환자 | 294 (99.0%) | 296 (98.3%) | 273 (92.9%) |
| 100% 초과를 갖는 환자 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 5 (1.7%) |
| 결측 | 1 | 0 | 0 |

IMP: 연구용 의약품
주의: 순응률(%) = (투여 간격에 대한 총 실제 IMP 주사 횟수/투여 간격에 대한 예상되는 총 IMP 주사 횟수)×100.

[0252]

- [0253]3.2효능
- [0254]3.2.1일차 효능 종점

표 6

기준선으로부터 제26주까지의 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 모집단

| HbA1c (%) | 러시세나티드 (N=297) | 인슐린 글루리신 QD (N=298) | 인슐린 글루리신 TID (N=295) |
|--|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 기준선 | | | |
| 수 | 292 | 292 | 295 |
| 평균(SD) | 7.76 (0.56) | 7.72 (0.58) | 7.79 (0.60) |
| 중간값 | 7.70 | 7.70 | 7.70 |
| 최소값:최대값 | 6.4 : 9.8 | 6.5 : 9.5 | 6.5 : 12.1 |
| 제26주(LOCF) | | | |
| 수 | 292 | 292 | 295 |
| 평균(SD) | 7.17 (0.77) | 7.21 (0.79) | 6.96 (0.73) |
| 중간값 | 7.10 | 7.10 | 7.00 |
| 최소값:최대값 | 5.1 : 9.8 | 5.2 : 10.5 | 5.1 : 9.1 |
| 기준선으로부터 제26주까지의 변화 (LOCF) | | | |
| 수 | 292 | 292 | 295 |
| 평균(SD) | -0.59 (0.79) | -0.51 (0.80) | -0.82 (0.78) |
| 중간값 | -0.60 | -0.50 | -0.90 |
| 최소값:최대값 | -3.4 : 2.0 | -2.6 : 2.5 | -5.6 : 1.7 |
| LS 평균 (SE) ^a | -0.63 (0.054) | -0.58 (0.054) | -0.84 (0.053) |
| 다음에 대한 러시세나티드의 LS 평균 차이(SE) ^{ab} | - | -0.05 (0.059) | 0.21 (0.059) |
| 95% CI | - | (-0.170 내지 0.064) | (0.095 내지 0.328) |

LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법.

^a치료군(러시세나티드, 인슐린 글루리신 QD 및 인슐린 글루리신 TID), HbA1c[8.0 미만, 8.0% 이상]의 제7 방문(제-1주) 계층, 메트포르민 이용의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 기준선 HbA1c 값을 공변량으로서 사용한 공변량의 분석(ANCOVA) 모델

^b러시세나티드 대 인슐린 글루리신 QD 또는 러시세나티드 대 인슐린 글루리신 TID 간의 LS 평균의 차이.

분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 후 14일까지 수득되는 측정을 포함하였다.

기준선 및 제26주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 환자가 포함된다.

[0255]

표 7

기준선으로부터 제26주까지의 체중(kg)의 평균 변화 - mITT 모집단

| 체중(kg) | 릭시세나티드 (N=297) | 인슐린 글루리신 QD (N=298) | 인슐린 글루리신 TID (N=295) |
|------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 기준선 | | | |
| 수 | 295 | 295 | 295 |
| 평균(SD) | 90.10 (17.39) | 88.37 (15.88) | 90.00 (17.21) |
| 중간값 | 88.00 | 88.00 | 88.70 |
| 최소값:최대값 | 54.2 : 158.4 | 53.6 : 132.8 | 49.0 : 154.2 |
| 제26주(LOCF) | | | |
| 수 | 295 | 295 | 295 |
| 평균(SD) | 89.37 (18.14) | 89.31 (16.27) | 91.29 (17.27) |
| 중간값 | 87.30 | 88.40 | 90.50 |
| 최소값:최대값 | 54.2 : 191.1 | 55.0 : 134.8 | 50.3 : 155.0 |
| 기준선으로부터 제26주까지의 변화 (LOCF) | | | |
| 수 | 295 | 295 | 295 |
| 평균(SD) | -0.72 (5.16) | 0.94 (2.50) | 1.29 (2.80) |
| 중간값 | -0.50 | 0.90 | 1.20 |
| 최소값:최대값 | -16.4 : 72.5 | -8.2 : 10.9 | -9.5 : 12.4 |
| LS 평균 (SE) ^a | -0.63 (0.276) | 1.03 (0.276) | 1.37 (0.271) |
| 다음에 대한 릭시세나티드의 | | | |
| LS 평균 차이(SE) ^{ab} | - | -1.66 (0.305) | -1.99 (0.305) |
| 95% CI | - | (-2.257 내지 -1.062) | (-2.593 내지 -1.396) |
| p-값 | | <.0001 | <.0001 |

LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법.
^a치료군(릭시세나티드, 인슐린 글루리신 QD 및 인슐린 글루리신 TID), HbA1c[8.0 미만, 8.0% 이상]의 제7 방문(제-1주) 계층, 메트포르민 이용의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 기준선 체중을 공변량으로서 사용한 공변량의 분석(ANCOVA) 모델
^b릭시세나티드 대 인슐린 글루리신 QD 또는 릭시세나티드 대 인슐린 글루리신 TID 간의 LS 평균의 차이. 분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 후 3일까지 수득되는 측정을 포함하였다.
기준선 및 제26주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 환자가 포함된다.

[0256]

[0257] 도 1은 mITT 모집단에서 방문 별 기준선으로부터의 HbA1c(%)의 평균 변화를 보여준다. 도 2는 mITT 모집단에서 방문 별 기준선으로부터의 체중(kg)의 평균 변화를 보여준다.

[0258] 3.2.2 기타 주요 효능 중점

표 8

기준선으로부터 제26주까지의 공복 혈장 포도당(mmol/L)의 평균 변화 - mITT 모집단

| 공복 혈장 포도당 (mmol/L) | 릭시세나티드 (N=297) | 인슐린 글루리신 QD (N=298) | 인슐린 글루리신 TID (N=295) |
|--|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 기준선 | | | |
| 수 | 295 | 295 | 294 |
| 평균(SD) | 6.58 (1.83) | 6.85 (1.99) | 6.65 (1.89) |
| 중간값 | 6.40 | 6.50 | 6.40 |
| 최소값:최대값 | 2.9 : 16.1 | 2.9 : 13.8 | 2.9 : 13.4 |
| 제26주(LOCF) | | | |
| 수 | 295 | 295 | 294 |
| 평균(SD) | 6.59 (1.96) | 6.66 (1.94) | 6.71 (2.02) |
| 중간값 | 6.20 | 6.40 | 6.50 |
| 최소값:최대값 | 2.9 : 15.3 | 2.9 : 16.1 | 2.7 : 16.2 |
| 기준선으로부터 제26주까지의 변화 (LOCF) | | | |
| 수 | 295 | 295 | 294 |
| 평균(SD) | 0.01 (2.15) | -0.19 (2.52) | 0.05 (2.47) |
| 중간값 | -0.15 | -0.10 | -0.20 |
| 최소값:최대값 | -7.0 : 7.9 | -8.4 : 7.5 | -7.5 : 10.7 |
| LS 평균 (SE) ^a | -0.23 (0.143) | -0.21 (0.142) | -0.06 (0.140) |
| 다음에 대한 릭시세나티드의 LS 평균 차이(SE) ^{ab} | - | -0.01 (0.157) | -0.17 (0.158) |
| 95% CI | - | (-0.319 내지 0.298) | (-0.475 내지 0.143) |

LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법.

^a치료군(릭시세나티드, 인슐린 글루리신 QD 및 인슐린 글루리신 TID), HbA1c[8.0 미만, 8.0% 이상]의 제7 방문(제-1주) 계층, 메트포르민 이용의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 기준선 공복 혈장 포도당을 공변량으로서 사용한 공변량의 분석(ANCOVA) 모델

^b릭시세나티드 대 인슐린 글루리신 QD 또는 릭시세나티드 대 인슐린 글루리신 TID 간의 LS 평균의 차이.

분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 후 1일까지 수득되는 측정을 포함하였다.

기준선 및 제26주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 환자가 포함된다.

[0259]

표 9

기준선으로부터 제26주까지의 인슐린 글라진 용량(U)의 평균 변화 - mITT 모집단

| 인슐린 글라진 용량(유닛) | 럭시세나티드 (N=297) | 인슐린 글루리신 QD (N=298) | 인슐린 글루리신 TID (N=295) |
|--|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 기준선 | | | |
| 수 | 292 | 294 | 294 |
| 평균(SD) | 67.45 (31.68) | 64.79 (32.09) | 65.05 (27.01) |
| 중간값 | 62.00 | 58.00 | 60.67 |
| 최소값:최대값 | 13.0 : 192.0 | 14.0 : 205.3 | 18.0 : 204.0 |
| 제26주 (LOCF) | | | |
| 수 | 292 | 294 | 294 |
| 평균(SD) | 67.22 (36.22) | 63.89 (35.67) | 61.16 (29.33) |
| 중간값 | 60.00 | 54.00 | 57.00 |
| 최소값:최대값 | 14.0 : 224.7 | 9.3 : 254.0 | 14.0 : 230.0 |
| 기준선으로부터 제26주까지의 변화 (LOCF) | | | |
| 수 | 292 | 294 | 294 |
| 평균(SD) | -0.22 (13.59) | -0.91 (13.41) | -3.89 (13.28) |
| 중간값 | -1.00 | -1.33 | -4.00 |
| 최소값:최대값 | -36.0 : 60.0 | -72.7 : 76.0 | -56.0 : 35.3 |
| LS 평균 (SE) ^a | 0.70 (1.002) | -0.06 (0.999) | -3.13 (0.982) |
| 다음에 대한 럭시세나티드의 LS 평균 차이(SE) ^{ab} | - | 0.76 (1.104) | 3.83 (1.106) |
| 95% CI | - | (-1.410 내지 2.923) | (1.658 내지 6.001) |

LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법.
^a치료군(럭시세나티드, 인슐린 글루리신 QD, 인슐린 글루리신 TID), HbA1c[8.0 미만, 8.0% 이상]의 제7 방문(제-1주) 계층, 메트포르민 이용의 무작위화 계층 및 국가를 고정 효과로서, 기준선 인슐린 글라진 용량을 공변량으로서 사용한 공변량의 분석(ANCOVA) 모델
^b럭시세나티드 대 인슐린 글루리신 QD 또는 럭시세나티드 대 인슐린 글루리신 TID 간의 LS 평균의 차이. 분석은 연구용 의약품의 마지막 주사일까지 수록되는 측정을 포함하였다.
기준선 및 제26주(LOCF) 측정 둘 모두를 갖는 환자가 포함된다.

[0260]

[0261] 도 3은 mITT 모집단에서 방문 별 평균 인슐린 글라진 1일 용량(U)을 보여준다. 도 4는 mITT 모집단에서 방문 별 평균 1일 인슐린 글루리신 용량(U)을 보여준다. 도 5는 mITT 모집단에서 방문 별 평균 총 인슐린 용량(U)을 보여준다.

[0262] 3.3 안전성

[0263] 3.3.1 치료 후 발생 유해 사례

표 10

유해 사례 프로파일의 개요: 치료 후 발생 유해 사례 - 안전성

| | 럭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루리신 QD (N=301) | 인슐린 글루리신 TID (N=294) |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 임의의 TEAE가 있는 환자 | 221 (74.2%) | 222 (73.8%) | 236 (80.3%) |
| 임의의 치료 후 발생 SAE가 있는 환자 | 11 (3.7%) | 11 (3.7%) | 14 (4.8%) |
| 사망을 야기하는 임의의 TEAE가 있는 환자 | 1 (0.3%) | 0 | 2 (0.7%) |
| 영구적인 치료 중단을 야기하는 임의의 TEAE가 있는 환자 | 15 (5.0%) | 2 (0.7%) | 3 (1.0%) |

TEAE: 치료 후 발생 유해 사례, SAE: 심각한 유해 사례
n(%) = 적어도 하나의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율

[0264]

표 11

일차 SOC 및 PT에 의한 임의의 치료군에서 3% 이상의 PT와 함께 발생하는 TEAE(들)가 있는 환자의 수(%)
- 안전성

| 일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%) | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=301) | 인슐린 글루 리신 TID (N=294) |
|--------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 임의의 분류 | 221 (74.2%) | 222 (73.8%) | 236 (80.3%) |
| 감염 및 침습 | 70 (23.5%) | 70 (23.3%) | 81 (27.6%) |
| 비인두염 | 14 (4.7%) | 21 (7.0%) | 18 (6.1%) |
| 상기도 감염 | 8 (2.7%) | 5 (1.7%) | 11 (3.7%) |
| 인플루엔자 | 5 (1.7%) | 8 (2.7%) | 14 (4.8%) |
| 대사 및 영양 장애 | 111 (37.2%) | 143 (47.5%) | 157 (53.4%) |
| 저혈당증 | 107 (35.9%) | 140 (46.5%) | 154 (52.4%) |
| 신경계 장애 | 32 (10.7%) | 22 (7.3%) | 29 (9.9%) |
| 두통 | 20 (6.7%) | 8 (2.7%) | 12 (4.1%) |
| 위장 장애 | 105 (35.2%) | 26 (8.6%) | 22 (7.5%) |
| 구역 | 75 (25.2%) | 5 (1.7%) | 3 (1.0%) |
| 구토 | 26 (8.7%) | 5 (1.7%) | 6 (2.0%) |
| 설사 | 20 (6.7%) | 10 (3.3%) | 4 (1.4%) |
| 검사 | 69 (23.2%) | 76 (25.2%) | 92 (31.3%) |
| 혈중 포도당 감소 | 60 (20.1%) | 67 (22.3%) | 82 (27.9%) |
| 손상, 중독 및 수술 합병증 | 14 (4.7%) | 20 (6.6%) | 28 (9.5%) |
| 우발적인 과다투여 | 0 | 13 (4.3%) | 20 (6.8%) |

TEAE: 치료 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류
MedDRA 17.1
n(%)=적어도 하나의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율
주의: SOC 국제 동의 순서 및 릭시세나티드 주요 식사 군에서 PT의 빈도의 감소에 의해 분류되는 표.

[0265]

[0266] 3.3.2 심각한 치료 후 발생 유해 사례

표 12

일차 SOC 및 PT에 의해 제시되는 치료 후 발생 SAE가 있는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

| 일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%) | 럭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=301) | 인슐린 글루 리신 TID (N=294) |
|------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 임의의 분류 | 11 (3.7%) | 11 (3.7%) | 14 (4.8%) |
| 감염 및 침습 | 3 (1.0%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) |
| 봉와직염 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) |
| 단독 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 음경 감염 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 스타필로코커스 패혈성 관절염 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 폴립 포함) | 3 (1.0%) | 0 | 3 (1.0%) |
| 침습성 유관 암종 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 전이성 해장 암종 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 자궁암 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 기저 세포 암종 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 악성 신생물 ^a | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 대사 및 영양 장애 | 1 (0.3%) | 2 (0.7%) | 0 |
| 지혈당증 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 식욕 감소 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 탈수 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 |
| 신경계 장애 | 1 (0.3%) | 3 (1.0%) | 2 (0.7%) |
| 뇌혈관 사고 | 1 (0.3%) | 0 | 2 (0.7%) |
| 지혈당성 의식불명 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 두개 신경염 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 심장 장애 | 1 (0.3%) | 3 (1.0%) | 5 (1.7%) |
| 협심증 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 만성 심부전 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 울혈성 심부전 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 심근 허혈 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 불안정 협심증 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 심방 세동 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 완전방실차단 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 심근 경색 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 혈관 장애 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 고혈압 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 위장 장애 | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 복통 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 상복부 불편 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 위 궤양 출혈 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 간담즙성 장애 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 간 종괴 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 당뇨병성 수포증 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 피부 궤양 출혈 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |

[0267]

| 일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%) | 럭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=301) | 인슐린 글루 리신 TID (N=294) |
|--------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 신장 및 비뇨 장애 | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 신부전 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 급성 신부전 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 손상, 중독 및 수술 합병증 | 0 | 4 (1.3%) | 1 (0.3%) |
| 우발적인 파다투어 | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.3%) |
| 발목 골절 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 절개헤르니아 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |

TEAE: 치료 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어
MedDRA 17.1
^a"모발 경계선" 위의 좌측의 암종"으로 보고된 기저 세포 암
n(%)=적어도 하나의 치료 후 발생 SAE가 있는 환자의 수 및 백분율
주의: SOC 국제 동의 순서 및 럭시세나티드 주요 식사 군에서 PT의 빈도의 감소에 의해 분류되는 표.

[0268]

[0269]

3.3.3 영구적인 IMP 중단을 야기하는 유해 사례

표 13

치료 중 기간 동안 일차 SOC 및 PT에 의한 영구적인 치료 중단을 야기하는 TEAE(들)를 경험하는 환자의 수(%)
- 안전성 모집단

| 일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%) | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=301) | 인슐린 글루 리신 TID (N=294) |
|------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 입의의 분류 | 15 (5.0%) | 2 (0.7%) | 3 (1.0%) |
| 양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 폴립 포함) | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 침습성 유관 압종 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 간으로의 전이 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 복막으로의 전이 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 전이성 해당 압종 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 혈액 및 림프계 장애 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 임파선염 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 면역계 장애 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 계절성 알러지 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 대사 및 영양 장애 | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 저혈당증 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 식욕 감소 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 탈수 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 신경계 장애 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 |
| 두통 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 전전 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |

[0270]

| 일차 기관계별 분류 우선 용어 n(%) | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루 리신 QD (N=301) | 인슐린 글루 리신 TID (N=294) |
|--------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 심장 장애 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 만성 심부전 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 혈관 장애 | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 안면 홍조 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 혈전증 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 호흡, 흉부 및 종격 장애 | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 기침 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 비강 출혈 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 위장 장애 | 11 (3.7%) | 0 | 0 |
| 구역 | 4 (1.3%) | 0 | 0 |
| 구토 | 4 (1.3%) | 0 | 0 |
| 설사 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 복통 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 소화불량 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 복수 | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 상복부 불편 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 위 궤양 출혈 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 간담즙성 장애 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 간 종괴 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 당뇨성 수포증 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 피부 궤양 출혈 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 신장 및 비뇨 장애 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 신부전 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 검사 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |
| 혈중 포도당 감소 | 0 | 1 (0.3%) | 0 |

TEAE: 치료 후 발생 유해 사례, SOC: 기관계별 분류, PT: 우선 용어

MedDRA 17.1

n(%)= 영구적인 치료 중단을 야기하는 적어도 하나의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율

주의: SOC 국제 동의 순서 및 릭시세나티드 군에서 PT의 빈도의 감소에 의해 분류되는 표.

[0271]

[0272]

3.3.4 기타 유의미한 유해 사례

[0273]

증후성 저혈당증

표 14

TEAE 기간 동안 프로토콜 정의를 충족하는 증후성 저혈당증의 요약 - 안전성 모집단

| 유형 | 럭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루리신 QD (N=301) | 인슐린 글루 리신 TID (N=294) |
|---|-------------------|------------------------|-----------------------------|
| 총 환자 년수 | 144.6 | 148.3 | 146.2 |
| 임의의 증후성 저혈당증 사례가 있는 환자의 수, n(%) | 98 (32.9%) | 117 (38.9%) | 132 (44.9%) |
| 100 환자 년수 당 사례가 있는 환자 의 수 ¹ | 67.8 | 78.9 | 90.3 |
| 사례의 수 | 332 | 395 | 600 |
| 100 환자 년수 당 사례의 수 ² | 229.6 | 266.4 | 410.4 |

증후성 저혈당증 = 프로토콜에 따라 정의되는 바와 같은 증후성 저혈당증 (60 mg/dL [3.3 mmol/L] 미만의 혈장 포도당을 수반하거나, 혈장 포도당이 임수가능하지 않다면, 조치에 대한 즉각적인 회복과 관련됨).

치료 중 기간 = 연구용 의약품의 처음의 주사로부터 연구용 의약품의 마지막 주사 후 3일까지의 시간.

¹: (환자 년수에서 총 노출 + 3일로 나눈 사례가 있는 환자의 수*100)으로 계산.

²: (환자 년수에서 총 노출 + 3일로 나눈 사례의 수*100)으로 계산.

[0274]

[0275] 알러지 반응

표 15

| TEAE 기간 동안 ARAC에 의해 알려지 반응으로 판정된 사례가 있는 환자의 수(%) - 안전성 모집단 | | | | | | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|--|
| (ARAC에 의한) 연구 치료와의 관련성 | ARAC 진단 범주 | ARAC 진단을 위한 MedDRA 코딩 용어(PT) | 락시세나터드 (N=298) | 인슐린 글루리신 QD (N=301) | 인슐린 글루리신 T1D (N=294) | |
| 전부 | 임의의 범주 두드러기(갑작진) 기타 알려지 반응 | 임의의 사례 두드러기 | 3 (1.0%) | 0 | 1 (0.3%) | |
| | | | 1 (0.3%) | 0 | 0 | |
| | | 알러지성 비염 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.3%) | |
| IMP와 관련된 가능성 있음 | 임의의 범주 | 임의의 사례 | 0 | 0 | 0 | |
| ARAC = 알려지 반응 평가 위원회. IMP = 연구용 의약품. | | | | | | |

[0276]

[0277] 채장엽

표 16

TEAE 기간 동안 PSAC에 의해 해장염으로 판정된 임의의 사례가 있는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

| | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루리신 QD (N=301) | 인슐린 글루리신 TID (N=294) |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| PSAC에 의해 해장염으로 판정된 임의의 사례가 있는 환자의 총 수 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 급성 해장염 | 1 (0.3%) | 0 | 0 |
| 만성 중 급성 해장염 | 0 | 0 | 0 |
| 만성 해장염 | 0 | 0 | 0 |
| 미공지 해장염 | 0 | 0 | 0 |

PSAC = 해장 안전성 평가 위원회.

[0278]

[0279]

칼시토닌

표 17

증가된 칼시토닌(20 ng/ℓ 이상)에 대하여 특정 유해 사례 서식에 보고된 TEAE를 갖는 환자의 수(%) - 안전성 모집단

| 우선 용어 | 릭시세나티드 (N=298) | 인슐린 글루리신 QD (N=301) | 인슐린 글루리신 TID (N=294) |
|-------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 임의의 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 증가된 혈중 칼시토닌 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.3%) |

TEAE: 치료 후 발생 유해 사례

[0280]

[0281]

실시예 2

[0282]

비만 T2DM에서 인슐린 글루리신 QD 또는 TID에 비하여 식사 릭시세나티드 QD를 사용한 기저 인슐린 글라진의 진전: GetGoal-Duo2 증거-기반의 시험

[0283]

기저 인슐린(BI)을 진전시키는 방법에 대한 증거를 제공하기 위하여, 본 발명자들은 다른 OAD를 중단하는 12-주 IG 최적화 도입 기간 후에 HbA_{1c}가 7 내지 9% 초과로 유지된다면, 모두 인슐린 글라진(IG) ± 메트포르민에 부가되는 릭시세나티드 20 μg QD(LIXI), 인슐린 글루리신 QD(GLU-1) 또는 GLU TID(GLU-3)에 무작위화된 T2DM가 있는 불량하게 조절되는 BI-처치되는(6개월 이상 ± 1 내지 3개 OAD) 비만 성인에서 치료 옵션을 조사하였다. 제 26주에서의 공동-일차 종점은 (1) HbA_{1c} 감소에 있어서, GLU-1에 비한 릭시세나티드의 비-열등성(0.4% 미만의 95% CI 상한) 및 (2) HbA_{1c} 감소에 있어서 GLU-3에 비한 릭시세나티드에 대한 비-열등성(2a) 또는 체중 변화에서의 우수성(1-측 α ≤ 0.025)(2b)이었다. FPG, PPG, IG 용량, 복합 결과, AE 및 저혈당증을 평가하였다. 각각의 아암에는 298명의 환자가 무작위화되었다(T2DM 기간 12년, BI 기간 3년, 체중 약 90 kg). 릭시세나티드가 HbA_{1c} 감소에 있어서, GLU-1 및 GLU-3에 비해 비-열등성이고, 체중 감소에 있어서 둘 모두에 비해 통계적으로 우수하기 때문에 모든 공동-일차 종점이 만족되었다(표). 문서로 기록된 저혈당증은 각각 GLU-1 및 GLU-3보다 릭시세나티드에서 수치적으로 그리고 유의미하게 더 낮았다. 결론적으로, 용인된다면, BI + 릭시세나티드는 조절하기 어려운 비만 인슐린-처치되는 T2DM에 대하여 기저 플러스(Basal Plus) 또는 기저/볼루스로서의 식사 인슐린과 비교하여 더 적은 저혈당증, 및 체중 감소와 함께, 의미 있는 혈당 표적을 달성하는, BI를 진전시키기 위한 바람직한 옵션이 될 수 있다.

표

| 결과 | 릭시세나티드 20 µg QD + 인슐린 글라진 (n=297) | 인슐린 글루리신 QD + 인슐린 글라진 (n=298) | 인슐린 글루리신 TID + 인슐린 글라진 (n=295) |
|---------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| FPG, mg/dL | | | |
| 스크리닝(도입 시작) 평균 ± SD | 165 ± 53 | 167 ± 52 | 171 ± 53 |
| BL(도입 종료) 평균 ± SD | 119 ± 33 | 123 ± 36 | 120 ± 34 |
| 제26주(LOCF) 평균 ± SD | 119 ± 35 | 120 ± 35 | 121 ± 36 |
| BL로부터의 LS 평균 ± SE 변화 | -4 ± 3 | -4 ± 3 | -1 ± 3 |
| LS 평균 [95% CI] 치료 차이 | - | 0 | -3 |
| | | [-6, 5] | [-9, 3] |
| 시험식 후 2-시간 PPG, mg/dL* | | | |
| BL(도입 종료) 평균 ± SD | 254 ± 65 | 249 ± 63 | 262 ± 63 |
| 제26주(LOCF) 평균 ± SD | 184 ± 70 | 220 ± 60 | 229 ± 69 |
| BL로부터의 LS 평균 ± SE 변화 | -66 ± 11 | -28 ± 11 | -25 ± 11 |
| LS 평균 [95% CI] 치료 차이 | - | -37 | -40 |
| | | [-69, -15] | [-61, -19] |
| HbA _{1c} , % | | | |
| 스크리닝(도입 시작) 평균 ± SD | 8.5 ± 0.7 | 8.5 ± 0.7 | 8.5 ± 0.8 |
| BL(도입 종료) 평균 ± SD | 7.8 ± 0.6 | 7.7 ± 0.6 | 7.8 ± 0.6 |
| 제26주(LOCF) 평균 ± SD | 7.2 ± 0.8 | 7.2 ± 0.8 | 7.0 ± 0.7 |
| BL로부터의 LS 평균 ± SE 변화 | -0.6 ± 0.1 | -0.6 ± 0.1 | -0.8 ± 0.1 |
| LS 평균 [95% CI] 치료 차이 | - | -0.1 [†] | 0.2 [†] |
| | | [-0.2, 0.1] | [0.1, 0.3] |
| 인슐린 글라진 용량, U/일 | | | |
| 스크리닝(도입 시작) 평균 ± SD | 41 ± 22 | 40 ± 22 | 39 ± 2 |
| BL(도입 종료) 평균 ± SD | 67 ± 32 | 65 ± 32 | 65 ± 27 |
| 제26주(LOCF) 평균 ± SD | 67 ± 36 | 64 ± 36 | 61 ± 29 |
| BL로부터의 LS 평균 ± SE 변화 | 0.7 ± 1.0 | -0.1 ± 1.0 | -3.1 ± 1.0 |
| LS 평균 [95% CI] 치료 차이 | - | 0.8 | 3.9 |
| | | [-1.4, 2.9] | [1.7, 6.0] |
| 인슐린 글루리신 용량, U/일 | | | |
| 제26주(LOCF) 평균 | - | 10 | 20 |
| 체중, kg | | | |
| BL 평균 ± SD | 90.1 ± 17.4 | 88.4 ± 15.9 | 90.0 ± 17.2 |
| 제26주(LOCF) 평균 ± SD | 89.4 ± 18.1 | 89.3 ± 16.3 | 91.3 ± 17.3 |
| BL로부터의 LS 평균 ± SE 변화 | -0.6 ± 0.3 | 1.0 ± 0.3 | 1.4 ± 0.3 |
| LS 평균 [95% CI] 치료 차이 | - | -1.7 | -2.0 |
| | | [-2.3, -1.1] | [-2.6, -1.4] |
| (릭시세나티드에 대한 p-값) | - | (p<0.0001) | (p<0.0001) [†] |
| 제26주의 문서로 기록된 증후성 | | | |
| 저혈당증 | | | |
| 환자%(릭시세나티드에 대한 p-값) | 31.5 | 37.5 (p=0.144) | 44.6 (p=0.001) |
| 사례의 수 | 325 | 384 | 595 |
| 사례의 수/환자 년수 | 2.2 | 2.6 | 4.1 |
| 추정되는 비 | - | 0.8 | 0.5 |
| 릭시세나티드:글루리신[95% CI] | - | [0.5, 1.1] | [0.3, 0.7] |
| (릭시세나티드에 대한 p-값) | - | (p=0.123) | (p<0.0001) |
| 심각한 저혈당증, 사례가 있는 환자 수 | | | |
| | 0 | 2 | 0 |
| 위장 AE, n (%) [‡] | | | |
| 구역 | 75 (25) | 5 (2) | 3 (1) |
| 설사 | 20 (7) | 10 (3) | 4 (1) |
| 구토 | 26 (9) | 5 (2) | 6 (2) |

* 조식 이전에 릭시세나티드 또는 인슐린 글루리신으로 치료되는 mITT 모집단의 시브셋; [†] 공동-원자 종점;

[‡] 안전성 모집단. AE, 유해 사례; BL, 기준선; CI, 신뢰 구간; FPG, 공복 혈장 포도당; HbA_{1c}, 당화 헤모글로빈; LOCF, 마지막 관측값 선행 대체법; LS, 최소 제곱법; mITT, 변경된 치료-의향; PPG, 식후 포도당; QD, 1일 1회; SD, 표준 편차; SE, 표준 오차; TID, 1일 3회.

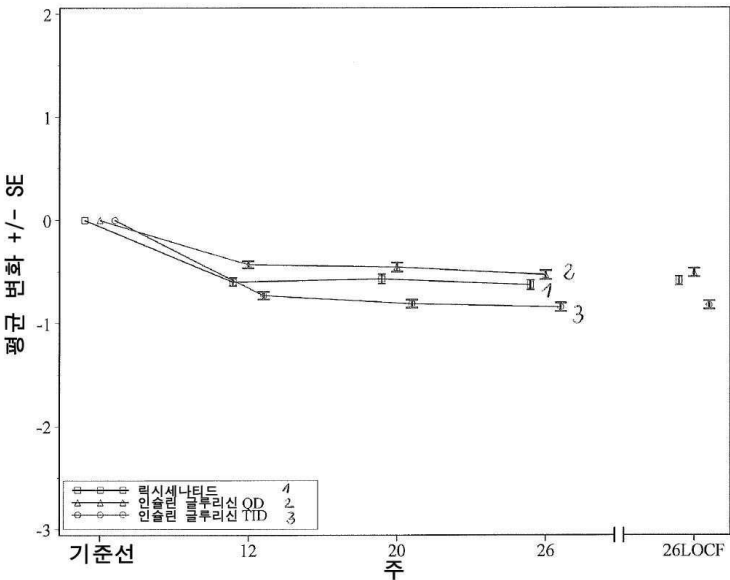
n 숫자는 mITT 모집단에 대한 것이다(기준선 평가 및 1회 이상의 기준선 평가 후 둘 모두를 갖는, 1회 이상의 연구 약제의 투여를 받은 모든 환자)

[0284]

도면

도면1

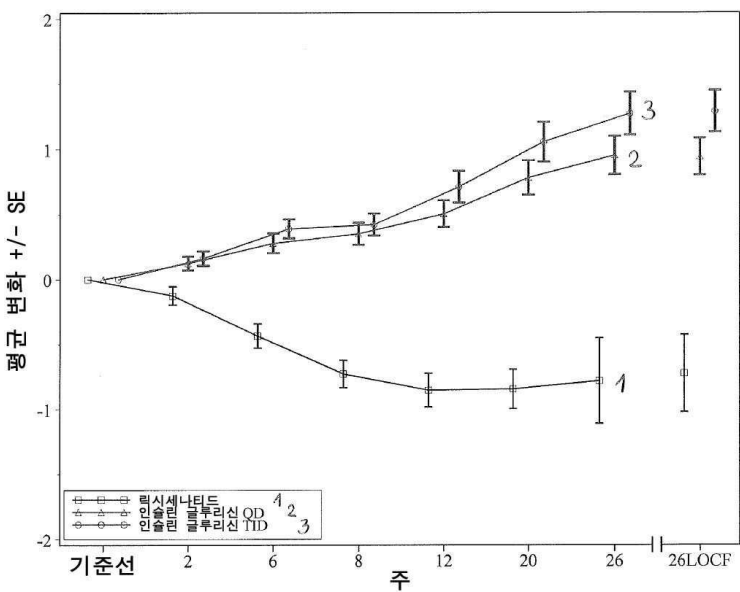
방문 별 기준선으로부터의 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 모집단



LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법
주의 : 플롯은 연구용 의약품의 마지막 주사 후 14일까지 취득되는 측정을 포함하였다.

도면2

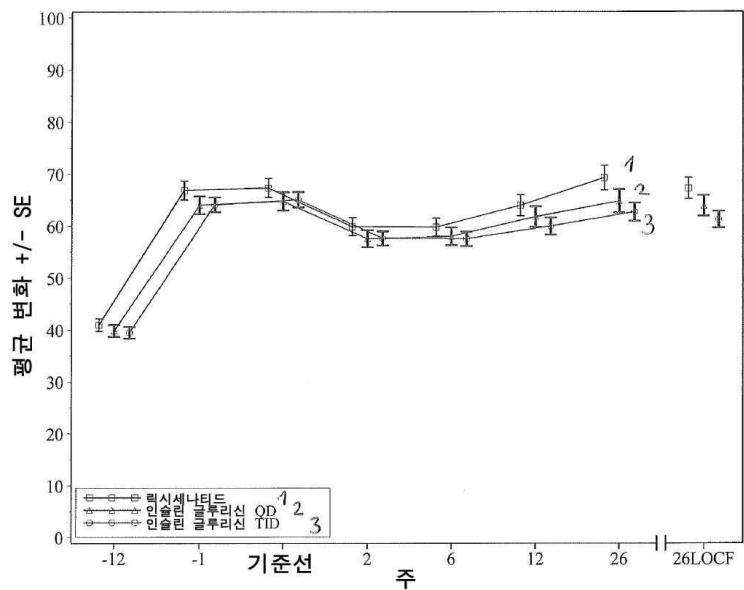
방문 별 기준선으로부터의 체중(kg)의 평균 변화 - mITT 모집단



LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법
분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 후 3일까지 취득되는 측정을 포함하였다.

도면3

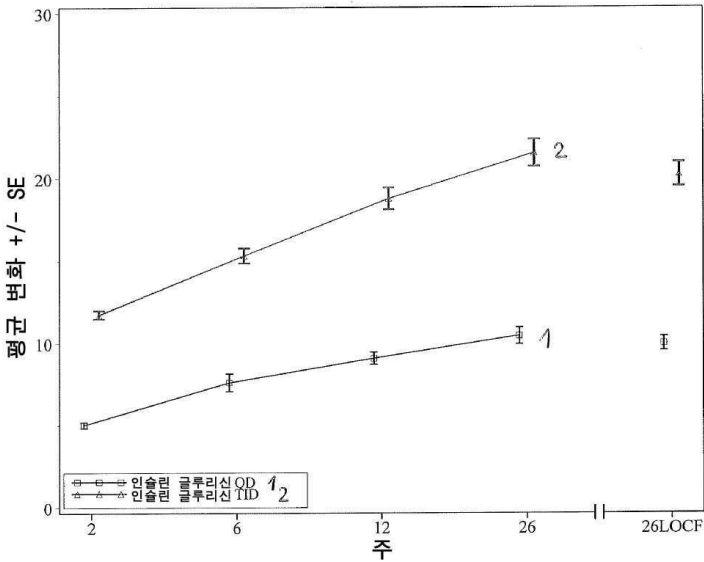
방문 별 평균 인슐린 글라진 1일 용량(U) - mITT 모집단



LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법
분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 일까지 취득되는 측정을 포함하였다.
인슐린 글라진의 용량을 방문 이전 주 동안 상이한 3일에 수집하며, 제시된 값은 용량이 방문에 대해 오직 1회 수집되는 제-12주를 제외하고, 수집된 용량의 평균이다.

도면4

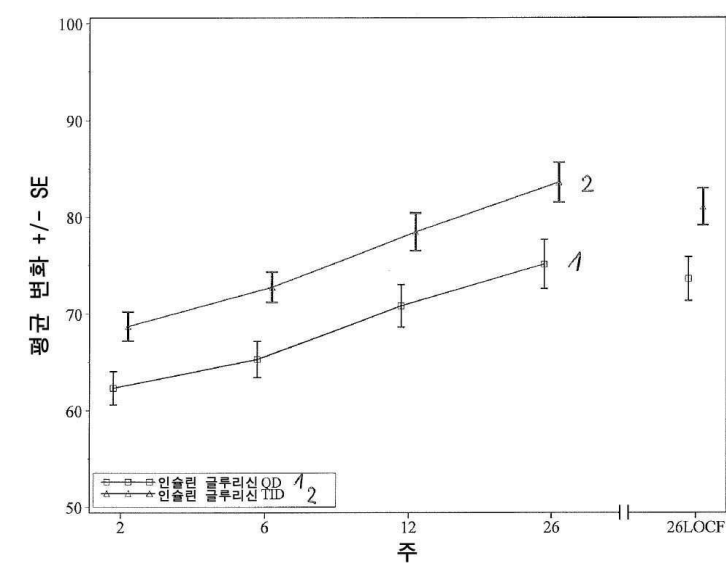
방문 별 평균 1일 인슐린 글루리신 용량(U) - mITT 모집단



LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법
분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 일까지 취득되는 측정을 포함하였다.
인슐린 글라진의 용량을 방문 이전 주 동안 상이한 3일에 수집하며, 제시된 값은 수집된 용량의 평균이다.

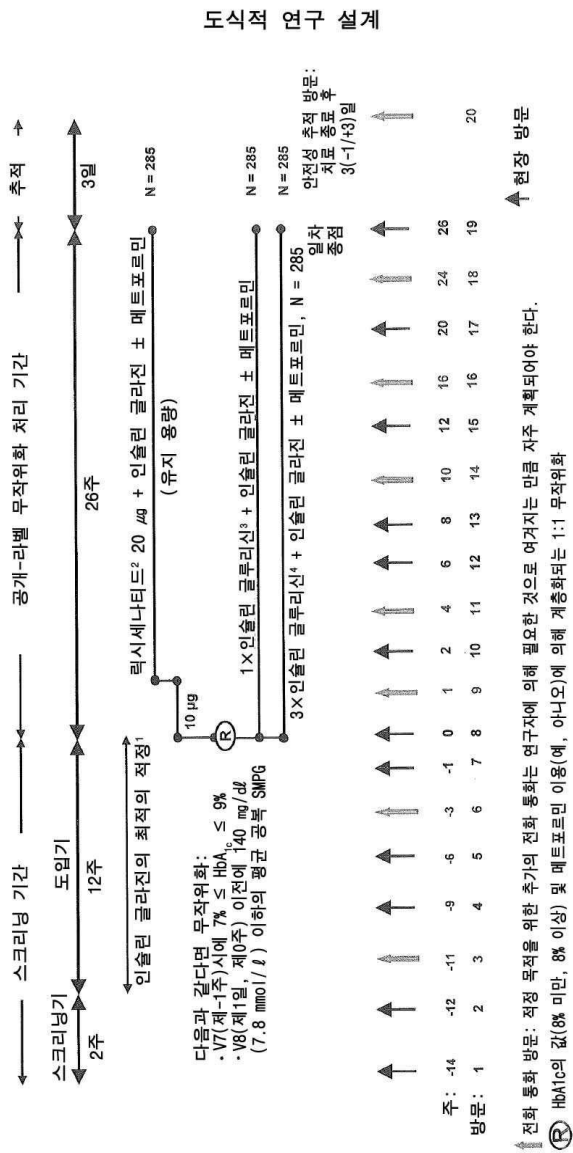
도면5

방문 별 평균 총 인슐린 용량(U) - mITT 모집단



LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법
분석은 연구용 의약품의 마지막 주사 일까지 취득되는 측정을 포함하였다.
총 인슐린 용량은 방문에 대한 평균 인슐린 글라진 용량 및 평균 인슐린 글루리신 용량의 합계이다.

도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- <120> Treatment of type 2 diabetes mellitus patients
- <130> 59868P WO
- <150> EP 15159064.3
- <111> 2015-03-13
- <160> 2
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 44

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> desPro36-Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2

<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> Heloderma suspectum

<220><223> Exendin-4-NH2

<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

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 13

【변경전】

제12항에 있어서, (II)에서의 자가-모니터링 혈장 포도당 수준이 4-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준 또는 7-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준인 약제학적 조성물.

【변경후】

제12항에 있어서, (II)에서의 자가-모니터링 혈장 포도당 수준이 4-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준 또는 7-점 자가-모니터링 혈장 포도당 수준인 약제학적 조성물.