



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I748945 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：105107286 (22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 10 日

(51) Int. Cl. : *A61K38/26 (2006.01)* *A61K38/28 (2006.01)*
A61K31/155 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/03/13 歐洲專利局 15159064.3

(71) 申請人：德商賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司 (德國) SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
 GMBH (DE)
 德國

(72) 發明人：羅伊 克里斯汀 ROY, CHRISTINE (FR)；索哈密 伊莉莎白 SOUHAMI,
 ELISABETH (FR)；德米勒 耐奇瑪 DEMIL, NACIMA (FR)；葉 心 YE, JENNY
 (US)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56) 參考文獻：
 DIABETES CARE, VOLUME 36, SEPTEMBER 2013, 2497-2503

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：6 共 60 頁

(54) 名稱

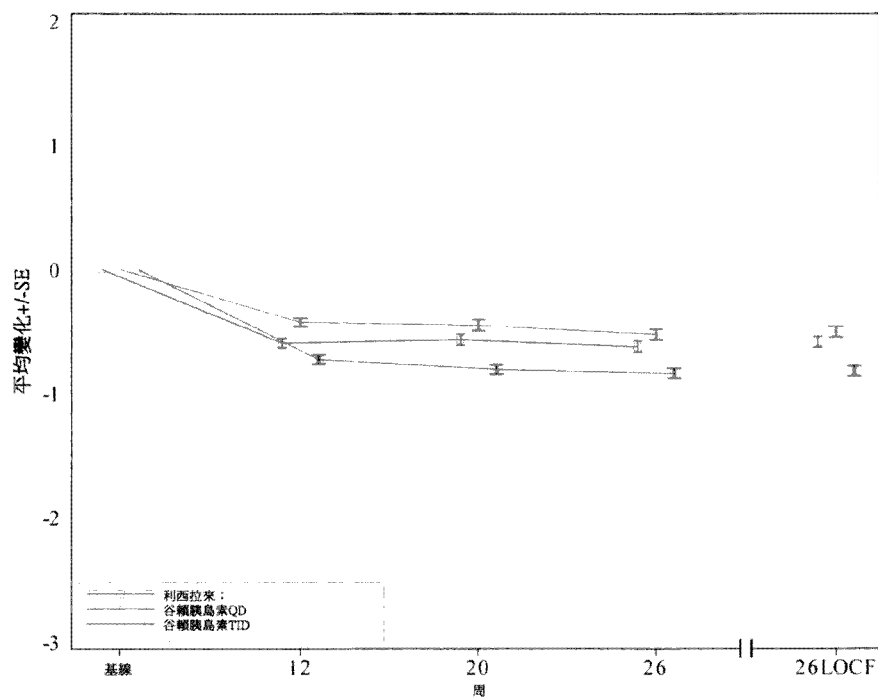
第 2 型糖尿病病患治療

(57) 摘要

用於在第 2 型糖尿病患者中控制血糖的醫藥組合物，所述組合物包含(i)利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，(ii)甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和(iii)任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

A pharmaceutical combination for use in glycemic control in a type 2 diabetes mellitus patient, said combination comprising (i) lixisenatide or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof, (ii) insulin glargine or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (iii) optionally metformin or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

指定代表圖：



LOCF=進行的最後一次觀察

注意：曲線包括在最後一次注射研究藥物產品後至多14天獲得的測量結果

PGM=PRODOPS/AVE.0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanplot_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanplot_g_hba1c_chg_i.rtf (22JAN2015 - 0:50)

圖 1

I748945

發明摘要

※ 申請案號：105107286

※ 申請日：※IPC 分類：

A61K 38/26 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

第2型糖尿病病患治療

TREATMENT TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

【中文】

用於在第2型糖尿病患者中控制血糖的醫藥組合物，所述組合物包含(i)利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，(ii)甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和(iii)任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

A pharmaceutical combination for use in glycemic control in a type 2 diabetes mellitus patient, said combination comprising (i) lixisenatide or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof, (ii) insulin glargine or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (iii) optionally metformin or/and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

第2型糖尿病病患治療

TREATMENT TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

【技術領域】

【0001】 本發明的主題為醫藥組合物，其用於在第2型糖尿病患者中控制血糖、用於降低HbA1c值、空腹血糖或/和餐後2小時血糖、用於預防體重增加或/和引起體重減輕、用於降低低血糖風險，該組合物包含

- (1) 利西拉來(lixisenatide)或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素(insulin glargine)或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【先前技術】

【0002】 在健康人中，胰腺釋放胰島素與血糖濃度緊密相關。餐後出現的血糖水平增加被胰島素分泌的相應增加快速地抵消。在空腹條件下，血漿胰島素水平降至基礎值，其足以保證血糖對胰島素敏感的器官和組織的持續供應並且保持肝葡萄糖生成在夜間處於低水平。

【0003】 與第1型糖尿病不同的是，在第2型糖尿病中通常不缺乏胰島素，但在許多情況下，特別是在進行性病例中，認定胰島素治療為最適當的療法，如果需要與口服投予的抗糖尿病醫藥組合的話。

【0004】 歷時若干年的血中葡萄糖水平升高而無初始症狀表示顯著的健康風險。可由美國的大規模DCCT研究(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986)所清楚地顯示出血糖水平的長期增加是發展糖尿病併發症的主要原因。糖尿

病併發症的實例為微血管和大血管損傷，其本身可能顯示於視網膜病變、腎病或者神經病變且導致失明、腎衰竭和骨端喪失，且伴隨有心血管疾病的風險。因此可確定改善的糖尿病療法主要需要針對將血糖保持盡可能接近地保持在生理學範圍內。

【0005】 特定的風險存在於患有第2型糖尿病的超重患者，例如具有 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的體重指數(BMI)的患者。在這些患者中，糖尿病風險與超重的風險重疊，其導致例如心血管疾病的增加(相對於具有正常體重的第2型糖尿病患者而言)。

【0006】 化合物 desPro³⁶ 艾塞那肽 (Exendin)-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, 利西拉來) 為艾塞那肽 -4 的衍生物。在 WO 01/04156 中將 AVE0010 揭露為 SEQ ID NO:93：

SEQ ID NO: 1: 利西拉來 (44個胺基酸)

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

SEQ ID NO: 2: 艾塞那肽-4 (39 個胺基酸)

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

【0007】 艾塞那肽(Exendin)是可降低血糖濃度的一類肽。艾塞那肽類似物利西拉來的特徵在於天然艾塞那肽-4序列的C-末端截短。利西拉來包含不存在於艾塞那肽-4的六個C-末端賴胺酸殘基。

【0008】 利西拉來也稱為 des-38-脯胺酸-艾塞那肽-4(吉拉毒蜥 (*Heloderma suspectum*))- (1-39)-肽基五-L-賴氨醯基-L-賴胺醯胺(CAS 編號 320367-13-3)。在本發明中，“利西拉來”包括其醫藥上可接受之鹽。本領域技術人員知曉利西拉來的適當醫藥上可接受之鹽。

【0009】 甘精胰島素為人胰島素的類似物。甘精胰島素為 31^B - 32^B -Di-Arg人胰島素，其在A21位的天冬醯胺進一步被甘胺酸取代。甘精胰島素也稱為Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人胰島素。甘精胰島素的CAS編號為160337-95-1。在本發明中，“甘精胰島素”包括其醫藥上可接受之鹽。本領域技術人員知曉甘精胰島素的適當醫藥上可接受之鹽。

【0010】 二甲雙胍的國際非專有名為1,1-二甲基雙胍(CAS編號657-24-9)。二甲雙胍為在治療非胰島素依賴性糖尿病(第2型糖尿病)(其對飲食改變不反應)中使用的雙胍類降血糖藥。二甲雙胍藉由改善胰島素敏感性並降低葡萄糖的腸吸收來改善血糖控制。二甲雙胍通常口服投予。然而，在肥胖患者中由二甲雙胍控制第2型糖尿病可能是不適當的。因此，在這些患者中，可能需要對於控制第2型糖尿病的額外的措施。本文中使用的“二甲雙胍”包括其醫藥上可接受之鹽。本領域技術人員知曉二甲雙胍的適當醫藥上可接受之鹽。

【發明內容】

【0011】 在本發明的實施例中，利西拉來、甘精胰島素和任選地二甲雙胍的組合效果已經在肥胖的第2型糖尿病患者中測試，該患者使用單獨的基礎胰島素或基礎胰島素與一至三種選自由下列組成之群組：二甲雙胍、磺醯脲類、二肽基-肽酶-4 (DPP-4)抑制劑和格列奈類(glinides)的口服抗糖尿病藥物的組合並未得到良好的控制。甚至藉由該治療，該糖尿病患者仍然具有約為9.2至9.5 mmol/L的空腹血糖濃度和約為8.5 %的HbA1c值。餐後2小時血糖為約13.8至14.5 mmol/L (249至262 mg/dL)。這些值仍然超過正常血糖值。

【0012】 令人驚訝的是，藉由用利西拉來、甘精胰島素和任選地二甲雙胍的組合物治療可觀察到空腹血糖濃度降低至約6.6 mmol/L (119

mg/dL)。鑒於使用每日一次或每日三次的穀賴胰島素(insulin glulisine)的比較治療，利西拉來治療的體重降低在統計學上是有優勢的。

【0013】 終止上述預先治療且滴定甘精胰島素(任選地與二甲雙胍組合)達12週以達到空腹SMPG的血糖靶標4.4至5.6 mmol/L而無復發性或嚴重低血糖，然後開始使用利西拉來、甘精胰島素和任選地二甲雙胍的組合物治療導致了空腹血糖濃度由9.16 mmol/L至6.91 mmol/L的初始降低以及HbA_{1c}由8.51 %至7.87%的初始降低。

【0014】 鑒於使用每日一次或每日三次的穀賴胰島素的比較治療，利西拉來治療所記載的低血糖在數字上顯著較低。

【0015】 因此，相對於膳食胰島素(如穀賴胰島素)而言，甘精胰島素與利西拉來和任選地二甲雙胍的組合可稱為較佳的選擇，從而得到有意義的具有較少低血糖且具有體重減輕的血糖靶標，這是因為基礎胰島素+口服抗糖尿病化合物或基礎胰島素+膳食胰島素(推注投予)難於控制肥胖的、胰島素治療的第2型糖尿病患者。

【0016】 本發明的第一態樣為用於在第2型糖尿病患者中控制血糖的醫藥組合物，該組合物包含

- (1) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【0017】 在該態樣，優選地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0018】 如經本文中揭露的實施例所證實，本申請所述的組合物可用於改善血糖控制。在本發明中，“改善血糖控制”或“控制血糖”具體是指改善餐後2小時血糖濃度、改善空腹血糖濃度或/和改善HbA_{1c}值。

【0019】 具體地，“改善血糖控制”或“控制血糖”包括改善餐後2小時血糖濃度。

【0020】 具體地，“改善血糖控制”或“控制血糖”包括降低餐後2小時血糖濃度。降低具體是指餐後2小時血糖濃度達到正常血糖值或至少接近這些值。

【0021】 具體地，“改善血糖控制”或“控制血糖”包括改善空腹血糖濃度。

【0022】 具體地，改善空腹血糖濃度包括降低空腹血糖濃度。降低具體是指空腹血糖濃度達到正常血糖值或至少接近這些值。

【0023】 具體地，“改善血糖控制”或“控制血糖”包括改善HbA_{1c}值。

【0024】 具體地，改善HbA_{1c}值包括降低HbA_{1c}值。降低HbA_{1c}值具體是指HbA_{1c}值降低至低於6.5 %或7 %。

【0025】 本發明的另一態樣為醫藥組合物，其用於在第2型糖尿病患者中改善HbA_{1c}值、空腹血糖或/和餐後2小時血糖，該組合物包含

- (1) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【0026】 在該態樣中，待治療的第2型糖尿病較佳地用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0027】 在本發明中，正常血糖值為具體為60-140 mg/dl (相應於3.3至7.8 mmol/L)的血糖濃度。該範圍特別是指在空腹條件和餐後條件下的血糖濃度。

【0028】 第2型糖尿病診斷標準包括：

- 空腹血糖濃度(FPG)為 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl)，或

- 餐後血糖濃度為 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl)，如世界衛生組織所述進行(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)，使用含有溶於水中的 75 g 無水葡萄糖當量的葡萄糖負荷，或

- 糖尿病症狀+隨機血糖 $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L)。

【0029】 這些標準描述於Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence (International Diabetes Federation, ISBN 2-930229-72-1)。

【0030】 第2型糖尿病的診斷不應當基於單一的血糖濃度。診斷需要對空腹和/或餐後血糖水平持續的觀察和/或口服葡萄糖耐量測試。

【0031】 根據Craig (Type 2 Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 4–17)，空腹血糖(FPG)和後激發(後負荷)血糖可如下分類：

- FPG $< 5.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) = 正常空腹葡萄糖濃度。

- FPG 5.6 至 6.9 mmol/L (100 – 125 mg/dL) = 受損的空腹葡萄糖濃度。

- FPG $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/dL) = 糖尿病的臨時性診斷(診斷必須如上所述確認)。

【0032】 當使用口服葡萄糖耐量測試(OGTT)時，相應的分類如下：

- 2小時後負荷葡萄糖 $< 7.8 \text{ mmol/L}$ (140 mg/dL) = 正常葡萄糖耐量。

- 2小時後負荷葡萄糖 7.8 至 $<11.1 \text{ mmol/L}$ (140 – 200 mg/dL) = 受損的葡萄糖耐量。

- 2小時後負荷葡萄糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dL) = 糖尿病的臨時性診斷(診斷必須如上所述確認)。

【0033】 受損的葡萄糖耐量(IGT)和受損的空腹葡萄糖濃度(IFG)為

正常的葡萄糖穩態和糖尿病之間的碳水化合物代謝紊亂的自然病史的中間階段。

【0034】 在本發明中，空腹血糖的正常血糖值為特別是 < 5.6 mmol/L的血糖濃度。

【0035】 在本發明中，本文中定義的餐後血糖的正常血糖為特別是 < 7.8 mmol/L的血糖濃度。

【0036】 在本發明中，藉由具體的抗糖尿病治療而“未得到充分控制”具體地是指該治療並不足以除去第2型糖尿病的症狀。具體地，藉由該治療而“未得到充分控制”是指患者並未達到在例如餐後2小時血糖濃度、HbA1c值或/和空腹血糖濃度態樣的正常血糖值。

【0037】 本發明的待治療的第2型糖尿病患者可為患有第2型糖尿病的受試者，其中第2型糖尿病藉由用基礎胰島素單一療法治療並未得到充分控制。

【0038】 本發明的待治療的第2型糖尿病患者可為患有第2型糖尿病的受試者，其中第2型糖尿病藉由用單獨的基礎胰島素和二甲雙胍的組合物治療並未得到充分控制，例如(a)用劑量為至少 1.0 g/天的二甲雙胍或至少 1.5 g/天的二甲雙胍治療至少3個月，或/和(b)用劑量為最大 2.0 g/天的二甲雙胍治療至少3個月或最大 3.5 g/天的二甲雙胍治療至少3個月。

【0039】 本發明的待治療的第2型糖尿病患者可為患有第2型糖尿病的受試者，其中待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0040】 藉由本發明的治療，可在經本文中所述的具體治療未得到充分控制的第2型糖尿病患者中實現第2型糖尿病的充分控制。

【0041】 本文中使用的“基礎胰島素”包括甘精胰島素、地特胰島素和

低精蛋白胰島素(NPH胰島素)。基礎胰島素具體地選自由下列組成之群組：
甘精胰島素、地特胰島素和低精蛋白胰島素(NPH胰島素)。

【0042】 本文中使用的“本發明的待治療的”、“本發明的治療”或“本發明的療法”涉及藉由醫藥組合治療第2型糖尿病患者，該醫藥組合物包含本文所述的

- (1) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【0043】 本發明的另一態樣為用於在第2型糖尿病患者中預防體重增加或/和引起體重減輕的醫藥組合物，該組合物包含

- (1) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【0044】 在該態樣中，待治療的第2型糖尿病較佳地用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0045】 本發明的實施例證實本申請的組合物可降低本文中定義的第2型糖尿病患者的體重，其中比較治療(每日一次或每日三次的穀賴胰島素)引起了顯著的體重增加。

【0046】 本發明的另一態樣為用於在第2型糖尿病患者中降低低血糖風險的醫藥組合物，該組合物包含

- (1) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。

【0047】 在該態樣中，待治療的第2型糖尿病較佳地用單獨的化合物

(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0048】 本發明的實施例證實鑒於使用每日一次或每日三次的穀類胰島素的比較治療，本申請的組合物治療所記載的低血糖在數字上顯著較低。

【0049】 低血糖為在糖尿病的短期和長期血糖控制中的關鍵限制因素。儘管對糖尿病的血糖控制得到穩定改善，但是基於群體的數據表明低血糖仍然為I型和第2型糖尿病人群的主要問題(American diabetes association, workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5), 2005, 1245-1249)。

【0050】 當投予本文中所述的第2型糖尿病患者時，本發明的組合物可預防低血糖。“預防低血糖”包括降低低血糖事件的數目和/或低血糖事件的嚴重性。本文中所述的組合物適用於防止低血糖。

【0051】 在本發明中，低血糖為其中第2型糖尿病患者經歷低於70 mg/dL (或低於3.9 mmol/L)、低於60 mg/dL (或低於3.3 mmol/L)、低於54 mg/dL (或低於3.0 mmol/L)、低於50 mg/dL、低於40 mg/dL或低於36 mg/dL的血糖濃度之病症。

【0052】 在本發明中，“症狀性低血糖”或“症狀性低血糖事件”為與由低血糖導致的臨床症狀相關的病症，其中血糖濃度可為低於70 mg/dL (或低於3.9 mmol/L)、低於60 mg/dL (或低於3.3 mmol/L)、低於54 mg/dL (或低於3.0 mmol/L)、低於50 mg/dL或低於40 mg/dL。臨床症狀可為例如發汗、心悸、饑餓、不安、焦慮、疲勞、易怒、頭痛、集中力缺失、嗜眠、精神病症、視覺障礙、瞬時感覺缺陷、瞬時運動缺陷、混亂、驚厥和昏迷。在本發明中，可選擇本文中所述的症狀性低血糖的一種或多種臨床症狀。症狀性低血糖可與口服碳水化合物投予後的快速恢復相關。症狀性低血糖事件優選

具有低於60 mg/dL (或低於3.3 mmol/L)的血糖濃度。

【0053】 在本發明中，“嚴重症狀性低血糖”或“嚴重症狀性低血糖事件”為具有由低血糖導致的本文中所述的臨床症狀的病症，其中血糖濃度可為低於70 mg/dL (或低於3.9 mmol/L)、低於54 mg/dL (或低於3.0 mmol/L)或低於36 mg/dL (或低於2.0 mmol/L)。嚴重症狀性低血糖可與由低血糖事件導致的急性神經功能缺損相關。在嚴重症狀性低血糖中，患者可能需要其他人的幫助以積極地投予碳水化合物、高血糖素或其他復蘇行動。這些發作可與誘導癲癇發作、意識喪失或昏迷的急性神經低血糖症相關。血糖測量可能在該事件過程中不可用，但是認為有助於使血糖恢復正常的神經系統恢復可以充分地證明該事件由低的血糖濃度引起。嚴重症狀性低血糖事件較佳具有低於36 mg/dL (或低於2.0 mmol/L)的血糖濃度。

【0054】 嚴重症狀性低血糖的定義可包括所有事件，其中神經功能缺損嚴重到足以阻止自我治療，且因此認為該事件使得患者處於對他們自己或其他人造成傷害的風險。急性神經功能缺損可為選自由下列組成之群組：嗜眠、精神病症、視覺障礙、瞬時感覺缺陷、瞬時運動缺陷、混亂、驚厥和昏迷的至少一種。“需要幫助”是指患者可能無法自我完成治療。當不需要幫助時，出於善意而幫助患者不應當認為是“需要幫助”事件。

【0055】 嚴重症狀性低血糖可與口服碳水化合物、靜脈內投予葡萄糖或/和投予高血糖素後的快速恢復相關。

【0056】 在本發明中，“記載的症狀性低血糖”或“記載的症狀性低血糖事件”為這樣的事件，在該事件過程中低血糖的典型症狀所伴有的經測量的血糖濃度為 ≤ 70 mg/dL (≤ 3.9 mmol/L)或小於或等於54 mg/dL (≤ 3.0 mmol/L)。認為由低血糖事件導致的臨床症狀為例如增多的發汗、神經過敏、虛弱/無力、顫抖、頭暈、食欲增加、心悸、頭痛、睡眠障礙、混亂、

癲癇發作、意識喪失、昏迷。

【0057】 在本發明中，“無症狀性低血糖”或“無症狀性低血糖事件”為這樣的事件，其不伴有低血糖的典型症狀，但所具有的經測量的血糖濃度低於或等於70 mg/dL (3.9 mmol/L)或小於或等於54 mg/dL (3.0 mmol/L)。

【0058】 在本發明中，“可能的症狀性低血糖”或“可能的症狀性低血糖事件”為這樣的事件，在該事件過程中低血糖的症狀不伴有血糖確定，但該事件可能由小於或等於70 mg/dL (或小於或等於3.9 mmol/L)或小於或等於54 mg/dL (或小於或等於3.0 mmol/L)的血糖濃度引起；用口服碳水化合物治療的症狀而未進行血糖測試。

【0059】 在本發明中，“相對低血糖”或“相對低血糖事件”為這樣的事件，在該事件過程中患有糖尿病的人報告有任何低血糖的典型症狀，且該症狀解釋為表示低血糖，但經測量的血糖濃度大於70 mg/dL (或大於3.9 mmol/L)。

【0060】 在本發明中，低血糖可為症狀性低血糖、嚴重症狀性低血糖、記載的症狀性低血糖、可能的症狀性低血糖、相對症狀性低血糖或無症狀性低血糖。較佳的是症狀性低血糖，更佳的是嚴重症狀性低血糖。

【0061】 本文中使用的“降低低血糖風險”可包括降低低血糖的發生率。每個患者年(patient year)的低血糖發生率可針對每個患者計算為： $365.25 \times (\text{低血糖的事件數目}) / (\text{暴露的天數})$ ，並且根據事件的類型和治療組進行匯總。當將本文中所述的製劑投予至本文中所述的第2型糖尿病患者時，本文中使用的“降低低血糖風險”還可包括預防患者的低血糖。本文中使用的“降低低血糖風險”還可包括降低低血糖事件數目和/或降低低血糖事件的嚴重性。

【0062】 患有本發明的待治療的第2型糖尿病的第2型糖尿病患者可

為肥胖的。如果體重指數為至少 30 kg/m^2 ，則可認為該患者肥胖。在本發明中，肥胖第2型糖尿病患者所具有的體重指數可為至少 30 kg/m^2 。肥胖的第2型糖尿病患者所具有的體重可為至少87 kg、至少88 kg、至少89 kg或至少90 kg。在使用本發明的組合物之療法開始前，第2型糖尿病患者可為肥胖的。

【0063】 待治療的患者的年齡可為小於50歲。患者的年齡也可為至少50歲或50至64歲的範圍。患者的年齡也可為至少65歲或65至74歲的範圍。患者的年齡也可為至少75歲。較佳的是患者的年齡為至少65歲。

【0064】 本發明的待治療的第2型糖尿病患者可患有用基礎胰島素單一療法或基礎胰島素和選自由下列組成之群組：單獨的二甲雙胍、磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類的單獨使用的一至三種口服抗糖尿病藥物未得到充分控制的第2型糖尿病。在該情況下，基礎胰島素特別是選自由下列組成之群組：甘精胰島素、地特胰島素(*insulin detemir*)和低精蛋白胰島素(*isophane insulin*)(NPH胰島素)。此外，該待治療的第2型糖尿病較佳地用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0065】 當用基礎胰島素單一療法或基礎胰島素和選自由下列組成之群組：單獨的二甲雙胍、磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類的單獨使用的一至三種口服抗糖尿病藥物治療時，本發明的待治療的第2型糖尿病患者所具有的空腹血糖可為至少 9 mmol/L 或至少 9.5 mmol/L 。特別地，在使用本發明的組合物之療法開始前，該患者所具有的該空腹血糖可為至少 9 mmol/L 或至少 9.5 mmol/L 。在本文中，基礎胰島素特別地選自由下列組成之群組：甘精胰島素、地特胰島素和低精蛋白胰島素(NPH胰島素)。此外，該待治療的第2型糖尿病較佳地用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0066】 在使用本發明的組合物之療法開始前，當用單獨的化合物

(b)和任選地化合物(c)治療時，患者所具有的空腹血糖的範圍為5.6至6.9 mmol/L。該範圍可認為是受損的空腹血糖濃度。

【0067】 在使用本發明的組合物之療法開始前，當用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)治療時，患者所具有的空腹血糖可為至少6.6 mmol/L、至少6.7 mmol/L、至少6.8 mmol/L或至少6.9 mmol/L。

【0068】 當用基礎胰島素單一療法或基礎胰島素和選自由下列組成之群組：單獨的二甲雙胍、磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類的單獨使用的一至三種口服抗糖尿病藥物治療時，本發明的待治療的第2型糖尿病患者所具有的HbA1c可為至少8.5%。特別地，在使用本發明的組合物之療法開始前，患者所具有的該HbA1c可為至少8.5%。在本文中，基礎胰島素具體地選自由下列組成之群組：甘精胰島素、地特胰島素和低精蛋白胰島素(NPH胰島素)。此外，該待治療的第2型糖尿病較佳地用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。

【0069】 在使用本發明的組合物之療法開始前，當用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)治療時，患者所具有的HbA1c可為至少7.5 %或至少7.8 %。

【0070】 具體地，本發明的待治療的患者並未接受用磺醯脲類、DPP-4抑制劑和格列奈類中的至少一種的聯合治療(concomitant treatment)。

【0071】 具體地，在本發明的待治療的患者中，在本發明的療法開始前，第2型糖尿病已經診斷達至少1年或至少2年。

【0072】 投予本發明的組合物可包括以下步驟：

- (i) 投予化合物(b)和(c)達至少4週，和
- (ii) 繼續藉由投予化合物(a)、(b)和(c)治療，
其中調節(滴定)在步驟(i)或/和(ii)中待投予的化合物(b)的量以使得達

到或至少接近預定空腹血糖水平或/和預定的自我監測血糖水平。具體地，調節(滴定)化合物(b)在步驟(i)中進行。

【0073】 步驟(i)中，本發明的醫藥組合物的化合物(b)和(c)可投予至少4週、至少8週、至少12週或至少16週。較佳地，步驟(i)包括投予化合物(b)和(c)達至少約12週。

【0074】 步驟(i)可進行最大約8週、最大約12週、最大約16週、最大約20週或最大約24週。較佳的是步驟(i)的持續時間為約12週。

【0075】 在未投予化合物(a)的但書下，可進行步驟(i)。如經本發明的實施例所證實，用甘精胰島素、利西拉來和任選地二甲雙胍的組合物的治療可改善空腹血糖濃度、HbA_{1c}值、體重和低血糖風險，如果該治療起始於投予單獨的甘精胰島素和任選地二甲雙胍的話。按照該治療方案，可降低甘精胰島素的劑量。

【0076】 在本發明的醫藥組合物中，調節步驟(i)或/和(ii)中待投予的化合物(b)的量以使得達到或至少接近預定空腹血糖水平或/和預定的自我監測血糖水平。步驟(i)或/和(ii)中待投予的化合物(b)的量可基於血糖濃度的每日測量進行調節。具體地，可調節步驟(i)或/和(ii)中待投予的化合物(b)的量以使得達到或至少接近：

- (I) 約4.4 mmol/l至約5.6 mmol/l的空腹血糖水平或/和空腹自我監測的血糖水平，或/和
- (II) 約7.8 mmol/l (或約140 mg/dl)或更低的自我監測的血糖水平(SMPG)。

【0077】 本文中使用的“自我監測的血糖(SMPG)”可為“4-點自我監測的血糖”或“7-點自我監測的血糖”。該4-點和7-點自我監測的血糖值特別為包括空腹和餐後條件下的平均血糖濃度。

【0078】 “4-點自我監測的血糖”具體是指每日四次測量血糖且由此計算平均血糖濃度。特別地，該4-點自我監測的血糖測量在早餐前、早餐後、晚餐前和晚餐後進行。

【0079】 “7-點自我監測的血糖”具體是指每日七次測量血糖且由此計算平均血糖濃度。特別地，該7-點自我監測的血糖測量在早餐前、早餐後、午餐前、午餐後、晚餐前、晚餐後和入睡時進行。

【0080】 本文中使用的“空腹自我監測的血糖(SMPG)”由患者在早餐前測量，具體地在甘精胰島素或/和利西拉來注射和任選攝取二甲雙胍前測量。

【0081】 在本發明中，第2型糖尿病患者所具有的HbA_{1c}值的範圍可為7%至10%。具體地，待治療的第2型糖尿病患者所具有的HbA_{1c}值可為至少約7%、至少約7.5%、至少約7.8%、至少約8%、至少約8.5%或至少約9%。這些值超過正常血糖值，指明如果用抗糖尿病化合物治療，則第2型糖尿病並未得到充分控制，如本文中所述。

【0082】 本發明的待治療的第2型糖尿病患者所具有的餐後2小時血糖濃度可為至少11.1 mmol/L、至少12 mmol/L、至少13 mmol/L、至少13.5 mmol/L或至少14 mmol/L。這些血糖濃度超過正常血糖濃度，指明如果用抗糖尿病化合物治療，則第2型糖尿病並未得到充分控制，如本文中所述。

【0083】 “餐後”為糖尿病學領域技術人員熟知的術語。術語“餐後”具體描述在進食後或/和在試驗條件下暴露於葡萄糖後的階段。在健康人中，該階段的特徵在於血糖濃度的增加和隨後降低。餐後階段通常結束於進食後或/和暴露於葡萄糖後至多2小時(餐後2小時血糖濃度)。

【0084】 餐後血糖的確定是熟知的(參見例如Crapo等, *Diabetes*, 1977, 26(12):1178-1183)。

【0085】 本發明的待治療的第2型糖尿病患者所具有的空腹血糖濃度可為至少8 mmol/L、至少8.5 mmol/L、至少9 mmol/L或至少9.5 mmol/L。這些血糖濃度超過了正常血糖濃度，指示如果用抗糖尿病化合物治療，則第2型糖尿病並未得到充分控制，如本文中所述。

【0086】 在本發明中，二甲雙胍可根據符合市售許可條例的通常已知的二甲雙胍投予方案投予。例如，二甲雙胍可每日一次、每日兩次或每日三次投予。具體地，在本文揭露的療法開始前應用的二甲雙胍劑量在本文揭露的(a)利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽和(b)甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的組合中繼續使用。

【0087】 在本發明中，二甲雙胍可口服投予。技術人員知曉適於藉由口服投予治療第2型糖尿病的二甲雙胍配製劑。二甲雙胍可投予至有此需要的第2型糖尿病患者，其投予量足以引起治療效果。二甲雙胍可以至少1.0 g/天或至少1.5 g/天的劑量投予。二甲雙胍可以最大2.0 g/天或最大3.5 g/天的劑量投予。每日二甲雙胍劑量可分為兩個或三個分開的劑量。對於口服投予，二甲雙胍可配製為固體劑型，如片劑或丸劑。二甲雙胍可用適當的醫藥上可接受之載體、佐劑或/和輔助物質配製。

【0088】 在本發明中，利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可在對於投予甘精胰島素和任選地二甲雙胍的附加療法中投予。

【0089】 在本發明中，術語“附加”、“附加治療”和“附加療法”涉及使用甘精胰島素和利西拉來和任選地二甲雙胍的本發明的治療。二甲雙胍、甘精胰島素或/和利西拉來可各自以每日一次劑量投予。二甲雙胍、甘精胰島素和利西拉來可藉由不同的投予途徑投予。二甲雙胍可口服投予，且利西拉來和甘精胰島素可腸胃外投予。

【0090】 具體地，“附加”、“附加治療”和“附加療法”是指在本文揭露

的本發明的治療開始前投予的二甲雙胍的劑量可在本發明的治療中繼續使用。

【0091】 在本發明中，利西拉來包括其醫藥上可接受之鹽。本領域技術人員知曉利西拉來的適當的醫藥上可接受之鹽。本發明採用的利西拉來的優選的醫藥上可接受之鹽為利西拉來的乙酸鹽。

【0092】 在本發明中，利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可投予至有此需要的第2型糖尿病患者，其量足以引起治療效果。

【0093】 在本發明中，利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可用適當的醫藥上可接受之載體、佐劑或/和輔助物質配製。

【0094】 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可藉由例如注射(如肌內或皮下注射)進行腸胃外投予。適當的注射裝置，例如包含含有活性成分的注射器和注射針的所謂“筆”，是已知的。利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可以適當的量投予，例如該量的範圍為10 µg至20 µg/劑量。

【0095】 在本發明中，利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可以10 µg至20 µg的範圍的每日劑量投予。利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可經每日一次注射投予。利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可在早餐前約30分鐘投予。

【0096】 在本發明中，利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽可在液體組成物中提供，其較佳為水性配製劑。較佳的是該液體組成物適於腸胃外投予，具體為注射。本領域技術人員已知利西拉來的該液體組成物。本發明的液體組成物可具有酸性或生理學pH。酸性pH較佳的範圍為pH 1-6.8、pH 3.5 - 6.8或pH 3.5-5。生理學pH較佳的範圍為pH 2.5 - 8.5、pH 4.0 - 8.5或pH 6.0 - 8.5。pH可藉由醫藥上可接受之稀酸(通常為HCl)或醫藥上可接受之稀鹼(通常為NaOH)來調節。

【0097】 包含利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽的液體組成物可包含適當的防腐劑。適當的防腐劑可選自由下列組成之群組：苯酚、間甲酚、苯甲醇和對羥基苯甲酸酯。優選較佳的防腐劑為間甲酚。

【0098】 包含利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽的液體組成物可包含張度劑。適當的張度劑可選自由下列組成之群組：甘油、乳糖、山梨醇、甘露醇、葡萄糖、NaCl、含有鈣或者鎂的化合物如CaCl₂。該甘油、乳糖、山梨醇、甘露醇和葡萄糖的濃度範圍可為100-250 mM。NaCl的濃度可為多至150 mM。較佳的張度劑為甘油。

【0099】 包含利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽的液體組成物可包含0.5 µg/mL至20 µg/mL，較佳1 µg/ml至5 µg/ml的甲硫胺酸。較佳地，該液體組成物包含L-甲硫胺酸。

【0100】 在本發明中，甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽可以液體組成物中提供，其較佳為含水配製劑。較佳的是液體組成物適於腸胃外投予，特別是注射。技術人員知曉甘精胰島素的該液體組成物。

【0101】 可將表面活性劑加入至包含甘精胰島素的藥物配製劑，例如，特別是非離子表面活性劑。具體地，較佳醫藥上可接受之常規表面活性劑，如：多元醇如甘油、山梨醇等的偏酯和脂肪酸酯和醚(Span[®]、Tween[®]，具體為Tween[®] 20和Tween[®] 80、Myrj[®]、Brij[®])、Cremophor[®]或泊洛沙姆。表面活性劑以5-200 µg/ml，較佳5-120 µg/ml，且特別較佳20-75 µg/ml的濃度存在於醫藥組成物中。

【0102】 包含甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的製劑可額外地含有防腐劑(例如苯酚、間甲酚、對甲酚和對羥基苯甲酸酯)、張度劑(例如甘露醇、山梨醇、乳糖、右旋糖、海藻糖、氯化鈉、甘油)、緩衝物質、鹽、酸和鹼以及其他賦形劑。這些物質在每種情況下可單獨存在或可選擇地作

為混合物存在。

【0103】 甘油、葡萄糖、乳糖、山梨醇和甘露醇可存在於包含甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的藥物配製劑中，其濃度為100-250 mM，NaCl的濃度為多至150 mM。緩衝物質例如磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、精胺酸、甘胺醯甘胺酸或TRIS (即2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)緩衝液以及相應的鹽可以5-250 mM、較佳10-100 mM的濃度存在。其他賦形劑可尤其是鹽或精胺酸。

【0104】 包含甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的製劑的鋅濃度為由存在0 - 1000 µg/mL、較佳20-400 µg/mL鋅、最佳90 µg/mL所達到的濃度範圍。然而，鋅可以氯化鋅的形式存在，但鹽不限於氯化鋅。

【0105】 在包含甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的藥物配製劑中，甘油和/或甘露醇可以100-250 mmol/L的濃度存在，和/或NaCl較佳以多至150 mmol/L的濃度存在。

【0106】 在包含甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的藥物配製劑中，緩衝物質可以5-250 mmol/L的濃度存在。

【0107】 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽可以60-6000 nmol/ml、較佳240-3000 nmol/ml的濃度存在於藥物配製劑中。

【0108】 包含甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽的製劑的pH的範圍可為pH 1-6.8，優選pH 3.5 – 6.8，更佳pH 3.5-4.5，甚至更佳pH 4.0-4.5。

【0109】 本發明的另一態樣為包含以下的組合物在製備用於在第2型糖尿病患者中控制血糖的藥物的用途：

- (1) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (2) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (3) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0110】 本發明的另一態樣為包含以下的組合物在製備用於在第2型糖尿病患者中改善HbA1c值、空腹血糖或/和餐後2小時血糖的藥物的用途：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0111】 本發明的另一態樣為包含以下的組合物在製備用於在第2型糖尿病患者中預防體重增加或/和引起體重減輕的藥物的用途：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0112】 本發明的另一態樣為包含以下的組合物在製備用於在第2型糖尿病患者中降低低血糖風險的藥物的用途：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0113】 本發明的另一態樣為在第2型糖尿病患者中控制血糖的方

法，該方法包括投予包含以下的組合物：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0114】 本發明的另一態樣為在第2型糖尿病患者中改善HbA1c值、空腹血糖或/和餐後2小時血糖的方法，該方法包括投予包含以下的組合物：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0115】 本發明的另一態樣為在第2型糖尿病患者中預防體重增加或/和引起體重減輕的方法，該方法包括投予包含以下的組合物：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
- (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，

其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0116】 本發明的另一態樣為在第2型糖尿病患者中降低低血糖風險的方法，該方法包括投予包含以下的組合物：

- (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
- (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和

(c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，
其中較佳地，待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。在該態樣，患者可為本文中定義的患者。

【0117】 本案的標的以如下各項進行描述：

1. 醫藥組合物，其在第2型糖尿病患者中用於控制血糖、用於降低HbA1c值、空腹血糖或/和餐後2小時血糖、用於預防體重增加或/和引起體重減輕、用於降低低血糖風險，該組合物包含
 - (a) 利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽，
 - (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
 - (c) 任選地二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽。
2. 項1的用於該用途的醫藥組合物，其中待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。
3. 項1或2的用於該用途的醫藥組合物，其中待治療的患者是肥胖的。
4. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中待治療的患者所具有的體重指數為至少 30 kg/m^2 。
5. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中待治療的患者的年齡為至少65歲。
6. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中在使用項1的組合的療法開始前，當用基礎胰島素單一療法或基礎胰島素和選自由下列組成之群組：單獨的二甲雙胍、磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類的單獨使用的一至三種口服抗糖尿病藥物治療時，患者所具有的空腹血糖為至少 9 mmol/L 。
7. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中在使用項1的組合的療法開始前，當用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)治療

時，患者所具有的空腹血糖濃度的範圍為5.6至6.9 mmol/L或空腹血糖濃度為至少6.6 mmol/L。

8. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中在使用項1組合物的療法開始前，當用基礎胰島素單一療法或基礎胰島素和選自由下列組成之群組：單獨的二甲雙胍、磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類的單獨使用的一至三種口服抗糖尿病藥物治療時，患者所具有的HbA1c為至少8.5%。
9. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中在使用項1組合物的療法開始前，當用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)治療時，患者所具有的HbA1c為至少7.5 %。
10. 項6-9中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中基礎胰島素選自由下列組成之群組：甘精胰島素、地特胰島素和低精蛋白胰島素(NPH胰島素)。
11. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中患者並未接受用磺醯脲類、DPP-4抑制劑和格列奈類中的至少一種的聯合治療。
12. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中在待治療的患者中，在用化合物(a)、(b)和任選地(c)的療法開始前，第2型糖尿病已經診斷達至少1年或至少2年。
13. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中投予組合包括以下步驟：
 - (i) 投予化合物(b)和(c)達至少4週，和
 - (ii) 繼續藉由投予化合物(a)、(b)和(c)治療，其中調節步驟(i)中待投予的化合物(b)的量以使得達到或至少接近預定空腹血糖水平或/和預定的自我監測血糖水平。

14. 項13的用於該用途的醫藥組合物，其中調節步驟(i)中待投予的化合物(b)的量以使得達到或至少接近：
 - (I) 約4.4 mmol/l至約5.6 mmol/l的空腹血糖水平或/和空腹自我監測的血糖水平，或/和
 - (II) 約7.8 mmol/l (或約140 mg/dl)或更低的自我監測的血糖水平 (SMPG)。
15. 項14的用於該用途的醫藥組合物，其中(II)中的自我監測的血糖水平為4-點自我監測的血糖水平或7-點自我監測的血糖水平。
16. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中製備利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽以用於腸胃外投予。
17. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中製備利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽以用於以選自10 µg至20 µg的範圍的每日劑量投予。
18. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中製備甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽以用於腸胃外投予。
19. 前述各項中任一項的用於該用途的醫藥組合物，其中製備二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽以用於口服投予。
20. 用於改善血糖控制、用於降低HbA1c值或/和空腹血糖、用於預防體重增加或/和引起體重減輕、用於降低低血糖風險的方法，該方法包括向有此需要的受試者投予項1-18中任一項的組合物。
21. 項20的方法，其中待治療的第2型糖尿病用單獨的化合物(b)和任選地化合物(c)並未得到充分控制。
22. 項20或21的方法，其中該受試者為如在項2-15中任一項定義的受試者。

【圖式簡單說明】

【0118】 本發明在下述實施例和附圖中進行進一步說明。

附圖說明

圖1-經拜訪HbA1c (%)由基線的平均變化的圖-mITT群體

圖2-經拜訪體重(kg)由基線的平均變化的圖-mITT群體

圖3-經拜訪平均甘精胰島素每日劑量(U)的圖-mITT群體

圖4-經拜訪平均穀賴胰島素每日劑量(U)的圖-mITT群體

圖5-經拜訪平均總胰島素劑量(U)的圖-mITT群體

圖6-圖示研究設計。¹甘精胰島素應當在晚餐或早餐時每日一次經皮下注射(根據患者的/研究者的喜好)。注射時間(晚餐或早餐)應當在V2固定且在整個研究中保持相同。²注射利西拉來應當在晚餐或早餐前30-60分鐘進行(與在三個不同天之間的最高自我監測的2h-PPG中值相關)。用於利西拉來投予的進食(meal)應當在整個26週治療期內保持相同。³注射穀賴胰島素應當在晚餐或早餐前0-15分鐘完成(與在三個不同天之間的最高自我監測的2h-PPG中值相關)。用於穀賴胰島素投予的進食應當在整個26週治療期內保持相同。⁴在早餐、午餐和晚餐前注射穀賴胰島素。

【實施方式】

實施例1

【0119】 隨機化、開放標記、活性對照、3-臂平行組、26週研究，其在患有用甘精胰島素(用或不用二甲雙胍)未得到充分控制的第2型糖尿病的患者中比較利西拉來與每日一次的穀賴胰島素和每日三次的穀賴胰島素的效能和安全性

【0120】 1. 縮寫

AE:	不良事件
ANCOVA:	協方差分析

BMI:	體重指數
CI:	置信區間
CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
ECG:	心電圖
FPG:	空腹血糖
GLP-1:	高血糖素樣肽-1
IMP:	研究藥物產品
LOCF:	進行的最後一次觀察
LS:	最小二乘法
mITT:	修改的治療意圖
PG:	血糖
PT:	優先項
QD:	每天(每日一次)
SAE:	嚴重不良事件
SMPG:	自我測量的血糖
SOC:	系統器官分類
TEAE:	治療突發的不良事件
TID:	每天三次(每日三次)

【0121】 2. 概述

研究標題： 隨機化、開放標記、活性對照、3-臂平行組、26 週研究，其在患有用甘精胰島素(用或不用二甲雙胍)未得到充分控制的第 2 型糖尿病的患者中比較利西拉來與每日一次的穀賴胰島素和每日三次的穀賴胰島素的效能和安全性。	
研究中心： 多中心(18 個國家中的 199 個中心)	
出版物(參考文獻)： NA	
圖示研究設計： 圖 6	
研發階段： III 期	
目標： 主要目標 為了證實在用甘精胰島素 ± 二甲雙胍未得到充分控制的第 2 型糖尿病患者中： <ul style="list-style-type: none"> • 與每日一次(QD)的穀賴胰島素相比，在第 26 週的 HbA1c 降低方面，利西拉來的非劣效性。 • 與每日三次(TID)的穀賴胰島素相比，在第 26 週的 HbA1c 降低方面，利西拉來的非劣效性；或在第 26 週的體重變化方面，利西拉來的優勢性。 	
方法學： 開放標記、1:1:1 隨機化、活性對照、3-臂(甘精胰島素 ± 二甲雙胍 + 利西拉來或穀賴胰島素 QD 或穀賴胰島素 TID)平行組研究，其根據 HbA1c 值(<8%，≥8%)和二甲雙胍使用(是、否)的 V7 (週-1)分級進行分級。	
患者數目：	計劃: 855 隨機化: 894 治療: 893
評價：	效果: 890 安全性: 893

- **針對包括的診斷和標準: 包括標準:** 在篩檢拜訪前患有第 2 型糖尿病的成人患者已經診斷至少 1 年, 用基礎胰島素治療至少 6 個月, 且在篩檢前, 該患者使用穩定的基礎胰島素方案達至少 3 個月。患者可用單獨的基礎胰島素或其與 1 至 3 種口服抗糖尿病藥物(OADs)的組組合治療, 所述抗糖尿病藥物可為: 二甲雙胍($\geq 1.5\text{g}/\text{天}$ 或最大耐受劑量), 磺醯脲類(SU), 二肽基-肽酶-4 (DPP-4)抑制劑, 格列奈類。**篩檢時的關鍵排除標準:** 對於用單獨的基礎胰島素或其與僅二甲雙胍的組合治療的患者而言, HbA1c $< 7.5\%$ 或 $> 10.0\%$; 對於用基礎胰島素以及包含 SU 和/或 DPP-4 抑制劑和/或格列奈類的 OAD 組合治療的患者而言, HbA1c $< 7.0\%$ 且 $> 10.0\%$ 。**隨機化的關鍵排除標準:** HbA1c $< 7.0\%$ 或 $> 9.0\%$; 平均空腹 SMPG $> 140\text{mg}/\text{dL}$ ($7.8\text{mmol}/\text{L}$)。

研究治療

研究藥物產品(IMP): 利西拉來和穀賴胰島素

配製劑:利西拉來作為用於皮下(s.c.)注射的無菌水溶液提供, 其於含有 300 μg 活性成分(即 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、甘油、乙酸鈉三水合物、甲硫胺酸、間甲酚、HCL/NaOH、注射用水的 3-mL 玻璃藥筒內。

穀賴胰島素作為 Apidra® SoloSTAR®提供。

投予途徑:利西拉來使用 Delta 14 自我注射裝置皮下注射。

穀賴胰島素使用一次性 SoloSTAR®自我注射裝置皮下注射。

給藥方案:

利西拉來

利西拉來起始劑量為 10 μg QD 注射 2 週; 然後以 20 μg QD 的維持劑量繼續直至治療期結束。如果該 20 μg 的靶標保持劑量不耐受, 則利西拉來劑量可降低至 10 μg 。利西拉來在早餐或晚餐前投予, 且在整個 26 週治療期內保持相同方案。

穀賴胰島素每日一次(基礎追加方案)

起始劑量為 3 至 5 U。然後滴定穀賴胰島素的劑量以得到就寢時間(如果在晚餐時注射)或午餐前(如果在早餐前注射) SMPG 值 $> 100\text{mg}/\text{dL}$ ($5.6\text{mmol}/\text{L}$)且 $\leq 140\text{mg}/\text{dL}$ ($7.8\text{mmol}/\text{L}$), 同時避免低血糖。穀賴胰島素 QD 在早餐或晚餐前投予且在整個 26 週治療期內保持相同方案。

穀賴胰島素每日三次(基礎推注(bolus)方案)

對於每次進食的起始劑量為 3 至 5 U。然後滴定穀賴胰島素的劑量以得到下一餐前(午餐前或晚餐前)或就寢時間(對於晚餐前進行的注射) SMPG 值 $> 100\text{mg}/\text{dL}$ ($5.6\text{mmol}/\text{L}$)且 $\leq 140\text{mg}/\text{dL}$ ($7.8\text{mmol}/\text{L}$), 同時避免低血糖。

停止規則:

在第 12 週或以後的 HbA1c 高於 8.5%的情況下, 適當的校正行為(包括適當的甘精胰島素和/或穀賴胰島素滴定)失敗, 且如果 4 週後重複的 HbA1c 保持高於 8.5%, 則進行在第 19 次拜訪所計劃的評估(最後的治療中拜訪的評估)和治療後隨訪所計劃的評估並且所述患者終止 IMP 和該研究。

非研究藥物產品(背景療法):

甘精胰島素(Lantus®)

- 甘精胰島素作為 Lantus® SoloSTAR®提供且起始於 V2 (對於尚未接受甘精胰島素的那些患者)且使用一次性 SoloSTAR®自我注射裝置皮下注射。

• 二甲雙胍

如果患者使用二甲雙胍, 則在篩檢前的至少 3 個月其為至少 1.5 g/天的穩定劑量或最大耐受劑量。在整個研究中繼續使用該穩定劑量。

磺醯脲類、DPP-4 抑制劑和格列奈類在進行研究開始時停止(第 2 次拜訪)。

甘精胰島素根據患者/研究者的喜好在早餐或晚餐時每日一次皮下注射。注射時間在整個研究中保持相同。

滴定甘精胰島素劑量以實現血糖靶標[空腹 SMPG 範圍為 80 至 100 mg/dL (4.4 至 5.6 mmol/L)而無復發性或嚴重低血糖，例外是在隨機化後 4 週內(當應當保持穩定劑量時)。可在復發性或嚴重低血糖的任何時間降低或修改劑量。

如果在 V7 拜訪(週-1)時的 HbA1c 為 $\geq 7\%$ 且 $\leq 8.0\%$ ，則當開始 IMP(利西拉來或穀賴胰島素)時應當降低甘精胰島素劑量以避免低血糖。

治療持續時間: 26 週

觀察的持續時間:最大持續時間為約 40 週。

評價標準:

主要效能終末點:

主要效能分析基於兩個共同-主要終末點：

- 由基線至第 26 週的 HbA1c 變化(利西拉來相對於每個穀賴胰島素方案)。
- 由基線至第 26 週的體重變化(利西拉來相對於穀賴胰島素 TID)。

第二效能終末點包括:

- 由基線至第 26 週的體重變化(利西拉來相對於穀賴胰島素 QD)。
- 由基線至第 26 週的空腹血糖變化(FPG)
- 由基線至第 26 週的甘精胰島素劑量變化。
- 第 26 週的穀賴胰島素劑量和總體胰島素劑量。

安全性終末點:

- 不良事件、嚴重不良事件、生命體徵。
- 記載的(PG < 60 mg/dl)症狀性低血糖、嚴重低血糖(具有至少一種發作的受試者百分數、每個患者-年的事件數)。

統計方法:

主要分析:

主要分析基於共同主要終末點：

1 在由基線至第 26 週的 HbA1c 變化方面，利西拉來相對於穀賴胰島素 QD 而言的非劣效性

2a 在由基線至第 26 週的 HbA1c 變化方面，利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 而言的非劣效性

2b 在由基線至第 26 週的體重變化的方面，利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 的優勢性

如果同時滿足 1 和 2 (2a 或 2b 中的至少一種)，則表明該研究為陽性。

總體上，針對共同主要終末點在 $\alpha=0.025$ (1-側)進行統計學評估。1 和 2 (2a 或 2b)均在 $\alpha=0.025$ (1-側)評估，且針對 0.4%的 HbA1c，1 和 2a 均在非劣效性限度評估。

對於共同主要終末點 1，使用 2-側 95% CI 的上限評估非劣效性。如果 95% CI 的上限小於 0.4%，則實現利西拉來相對於穀賴胰島素 QD 而言的非劣效性。

對於共同主要終末點 2 (2a 和 2b)，Hochberg 程式在 $\alpha=0.025$ (1-側)用於這兩個比較以控制 I 類誤差：如果利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 而言在 HbA1c 方面的非劣效性以及利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 而言在體重方面的優勢性均滿足 $\alpha=0.025$ (1-側)，則終末點 2 滿足 $\alpha=0.025$ (1-側)。

如果它們僅一者滿足，則該滿足的一者應當在 $\alpha=0.0125$ (1-側)檢測。使用 2-側 95% CI (或 97.5% CI)的上限評估在 HbA1c 方面的非劣效性。如果在 HbA1c 方面 95% CI (或 97.5% CI)的上限小於 0.4%，則利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 而言在 HbA1c 方面的非劣效性滿足 1-側 $\alpha=0.025$ (或 $\alpha=0.0125$)。藉由在 1-側 $\alpha=0.025$ (或 $\alpha=0.0125$)比較 p 值來評估在體重方面的優勢性。

使用協方差分析(ANCOVA)模型分析主要終末點，其中使用治療(利西拉來、穀賴胰島素 QD 和穀賴胰島素 TID)、HbA1c ($< 8\%$, $\geq 8\%$)的 V7 (週-1)等級、二甲雙胍使用(是、否)的隨機化等級和國家作為固定效應並使用相應的基線值作為協變量。評估了利西拉來和穀賴胰島素 QD 之間的差異以及相關的雙側 95% 置信區間。類似地，針對 HbA1c

和體重評估了利西拉來和穀賴胰島素 TID 之間的差異以及相關的 2-側 95%置信區間 (或 97.5%置信區間，如果 2a 或 2b 未滿足的話)。

第二終末點的分析:

使用如主要終末點所述的相同 ANCOVA 模型分析所有連續的第二效能終末點(除了穀賴胰島素和總體每日胰島素劑量之外)。評估了治療組之間的差異和置信區間。穀賴胰島素和總體每日胰島素劑量按照治療組進行匯總。

使用 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)方法分析所有分類效能參數，其根據 HbA1c (<8%, ≥8%)的 V7 (週-1)等級和二甲雙胍使用(是，否)的隨機化等級進行分級。包括主要終末點的缺失效能終末點值使用 LOCF 方法進行估算。

安全性分析:

基於安全性群體描述了針對 26 週開放標記的治療階段的安全性分析。

匯總:

群體特徵:將總體 894 名患者隨機化分至三個治療組(每組 298 患者)中的一組：利西拉來、穀賴胰島素 QD 和谷賴胰島素 TID。隨機化分至谷賴胰島素 TID 組的一名患者並未暴露於 IMP，且 890 名患者包括於 mITT 群體中。隨機化分至穀賴胰島素 TID 組的四名患者包括於安全性群體的穀賴胰島素 QD 組，這是因為他們在多於 50%的時間每日一次注射穀賴胰島素。隨機化分至穀賴胰島素 QD 組的一名患者包括於安全性群體的穀賴胰島素 TID 組，這是因為他們在多於 50%的時間每日三次注射穀賴胰島素(表 1)。人口統計和基線特征在治療組之間通常是相似的。平均年齡為 60 歲。研究群體主要是白種人(92.6%)，且 54.7%的群體為女性患者(表 2)。

效能結果:

主要分析

由基線至第 26 週的 HbA1c 變化: 利西拉來相對於谷賴胰島素 QD

HbA1c 的平均變化對於利西拉來組而言為-0.63%且對於穀賴胰島素 QD 組而言為-0.58% (差異 = -0.05%, 95% CI: -0.170%至 0.064%)。證實了利西拉來相對於穀賴胰島素 QD 而言的非劣效性，這是基於治療差異的雙側 95% CI 的上限小於 0.4%的預定的非劣效性限度(表 6)。

由基線至第 26 週的 HbA1c 變化: 利西拉來相對於谷賴胰島素 TID

HbA1c 的平均變化對於利西拉來組而言為-0.63%且對於穀賴胰島素 TID 組而言為-0.84% (差異= 0.21%, 95% CI: 0.095%至 0.328%)。證實了利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 而言的非劣效性，這是基於治療差異的雙側 95% CI 的上限小於 0.4%的預定的非劣效性限度(表 6)。

由基線至第 26 週的體重變化: 利西拉來相對於谷賴胰島素 TID

體重的平均變化對於利西拉來組而言為-0.63 kg 且對於穀賴胰島素 TID 組而言為 1.37 (差異= -1.99 kg, p 值<0.0001)。在 $\alpha=0.025$ 單側證實了利西拉來相對於穀賴胰島素 TID 而言在體重方面的優勢性(表 7)。

第二效能終末點:

由基線至第 26 週的體重平均變化對於利西拉來組而言為-0.63 kg 且對於穀賴胰島素 QD 組而言為 1.03 kg (差異 = -1.66 kg, 95% CI: -2.257 至-1.062 kg) (表 7)。

FPG 的平均變化對於利西拉來組而言為-0.23 mmol/L，對於穀賴胰島素 QD 組而言為-0.21 mmol/L 且對於穀賴胰島素 TID 組而言為-0.06 mmol/L (差異: 利西拉來相對於穀賴胰島素 QD = -0.01 mmol/L, 95% CI: [-0.319 至 0.298]; 利西拉來相對於穀賴胰島素 TID = -0.17 mmol/L, 95% CI: [-0.475 至 0.143]) (表 8)。

甘精胰島素劑量的變化對於利西拉來組而言為 0.70 U，對於穀賴胰島素 QD 組而言為-0.06 U 且對於穀賴胰島素 TID 組而言為-3.13U (表 9)。

第 26 週的每日谷賴胰島素的平均劑量對於穀賴胰島素 QD 組而言為 9.97 U 且對於穀

賴胰島素 TID 組而言為 20.24 U (圖 4)。第 26 週的總體每日胰島素的平均劑量對於穀賴胰島素 QD 組而言為 73.61 U 且對於穀賴胰島素 TID 組而言為 81.05 U (圖 5)。

安全性結果:

具有任何 TEAE 的患者百分數為：利西拉來為 74.2%，谷賴胰島素 QD 為 73.8% 且谷賴胰島素 TID 為 80.3%。兩種最頻繁出現的 TEAE 為：“低血糖”，其報導於利西拉來組中的 107 名患者(35.9%)、谷賴胰島素 QD 組中的 140 名患者(46.5%)以及谷賴胰島素 TID 組中的 154 名患者(52.4%)；以及“血糖降低”(不伴有低血糖的典型症狀的事件)，其報導於利西拉來組中的 60 名患者 (20.1%)、谷賴胰島素 QD 組中的 67 名患者(22.3%)以及谷賴胰島素 TID 組中的 82 名患者(27.9%)。噁心報導於利西拉來組中的 75 名患者(25.2%)、谷賴胰島素 QD 組中的 5 名患者(1.7%)以及谷賴胰島素 TID 組中的 3 名患者(1.0%) (表 11)。

嚴重 TEAE 在所有治療組中報導於相似數目的患者中(利西拉來: 11/298 [3.7%], 谷賴胰島素 QD: 11/301 [3.7%]以及谷賴胰島素 TID: 14/294 [4.8%]) (表 12)。三名患者在研究過程中由於 TEAE 死亡，即一名利西拉來組的患者和兩名谷賴胰島素 TID 組的患者：

- 利西拉來組: 轉移性胰腺癌。在首次投予 IMP 後的 35 天，67 歲男性患者診斷有轉移性胰腺癌。患者永久性停止使用利西拉來。其他評價顯示了：胰腺的主體部分的 T4N+M1 類腫瘤，其浸潤至左腎靜脈以及左腎上腺(肝中具有多個轉移)；腹內淋巴結病；腹腔內散佈和腹水。患者進行姑息治療且在研究的第 52 天死亡。該事件由 PSAC 判斷為與 IMP 不相關的可能的惡性胰腺腫瘤。
- 穀賴胰島素 TID: 皮膚潰瘍出血。在首次攝取穀賴胰島素後的 155 天，75 歲男性患者死於由於皮膚潰瘍的嚴重出血所導致的放血。
- 穀賴胰島素 TID: 慢性心力衰竭。發現在研究的第 145 天 59 歲男性患者死亡。進行屍檢且死亡原因報導為慢性心功能不全的加重。

上述死亡均不認為與 IMP 相關。

在治療進行階段(run-in period)一名額外的患者死於慢性阻塞性肺病(治療前 AE)的惡化。

相對於谷賴胰島素組而言，利西拉來組中更多的患者經歷至少一種導致永久性治療中斷的 TEAE (利西拉來: 15/298 [5.0%], 谷賴胰島素 QD: 2/301 [0.7%]且谷賴胰島素 TID: 3/294 [1.0%])，這主要是由於每組各四名患者(1.3%)的胃腸病症(利西拉來組中 3.7%，相對於谷賴胰島素 QD 或 TID 組中沒有)包括噁心和嘔吐(表 13)。

相對於利西拉來組，谷賴胰島素組中更多的患者經歷方案規定的症狀性低血糖的 TEAE (其伴有血糖 < 60 mg/dL [3.3 mmol/L]或與對抗措施(如果無法獲得血糖)後的快速恢復相關) (利西拉來: 98/298 [32.9%]; 谷賴胰島素 QD: 117/301 [38.9%]; 谷賴胰島素 TID: 132/294 [44.9%])。相似地，在谷賴胰島素 QD 組和谷賴胰島素 TID 組中出現的每 100 個患者年的症狀性低血糖的 TEAE (分別為 266.4 和 410.4)多於利西拉來組 (229.6) (表 14)。兩名患者(均來自谷賴胰島素 QD 組)經歷按照方案定義為嚴重症狀性低血糖的 TEAE。相對於利西拉來組中沒有而言，谷賴胰島素 QD 組的 13 名患者以及谷賴胰島素 TID 組的 20 名患者報導具有 IMP 的症狀性或非症狀性偶然性超劑量。

三名利西拉來治療的患者 (1.0%)和 1 名 (0.3%)穀賴胰島素 TID 組患者具有經 ARAC 判定為過敏性反應的 TEAE，然而其經判定均不可能與 IMP 相關(表 15)。

利西拉來組中一名患者(0.3%)具有由 PSAC 判斷為低(mild)強度的急性胰腺炎的一種 TEAE (表 16):

- 57 歲女性患者在首次投予利西拉來後的 89 天具有疑似中等強度的胰腺炎的

TEAE。事件開始前四天，常規實驗室結果顯示脂酶 3.37 x ULN。研究者報導該事件由輕度心口痛、噁心和腹瀉組成。在第 90 天進行的腹部 US 顯示脂肪性肝炎，其報導為新的 TEAE；未觀察到與胰腺炎一致的體徵。在第 90 天再檢測的脂酶在正常範圍內。IMP 由第 91 天開始暫時中斷且在第 102 天繼續使用。認為受試者在第 92 天由該事件恢復而無後遺症，且其按照方案完成使用利西拉來的治療。另外的預定中心實驗室檢測顯示標準範圍內的胰酶。研究者認為該事件與利西拉來相關。

利西拉來組中兩名患者以及谷賴胰島素 T1D 組中一名患者具有降鈣素增加(≥ 20 pg/mL)的 TEAE，其以特定的 AE 形式報導(表 17)。

初步結論:

該具有使用甘精胰島素 ± 二甲雙胍未得到充分控制的 T2DM 的 894 名患者的研究滿足其初步目標，即證實利西拉來相對於穀賴胰島素 QD 以及穀賴胰島素 T1D 而言在降低 HbA1c 水平方面的非劣效性，且證實利西拉來相對於穀賴胰島素 T1D 而言在體重變化方面的優勢性。

在所有三個治療組中，該研究藥物療法得到患者的良好耐受，更多的穀賴胰島素組中的患者報導方案定義的症狀性低血糖事件。利西拉來組中更多的患者過早中斷研究，這大部分是由於胃腸 TEAE。在利西拉來組中，1 個事件由 PSAC 判斷為與 IMP 不相關的可能的惡性胰腺腫瘤，且 1 個事件由 PSAC 判斷為低強度的急性胰腺炎。

【0122】 3. 結果

【0123】 3.1 研究患者

【0124】 3.1.1 患者責任

表1 - 分析群體

	利西拉來	穀賴胰島素		所有
		QD	T1D	
隨機化群體	298 (100%)	298 (100%)	298 (100%)	894 (100%)
效能群體				
修改的治療意圖(mITT)	297 (99.7%)	298 (100%)	295 (99.0%)	890 (99.6%)
安全性群體	298	301	294	893

注意：對安全性群體患者按照實際接受的治療(進行治療)進行製表。

對於其他群體，按照他們的隨機化治療對患者進行製表。

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/anp_dispopulations_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/anp_dispopulations_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:37)

【0125】 3.1.2 研究安排

表2 - 患者安排-隨機化群體

	利西拉來 (N=298)	谷賴胰島素 QD (N=298)	谷賴胰島素 TID (N=298)
隨機化且未治療	0	0	1 (0.3%)
隨機化且治療	298 (100%)	298 (100%)	297 (99.7%)
完成研究治療階段	268 (89.9%)	281 (94.3%)	285 (95.6%)
未完成研究治療階段	30 (10.1%)	17 (5.7%)	12 (4.0%)
受試者關於治療中斷的決定	18 (6.0%)	11 (3.7%)	8 (2.7%)
治療中斷的原因			
不良事件	14 (4.7%)	2 (0.7%)	5 (1.7%)
缺乏效能 ^a	6 (2.0%)	4 (1.3%)	0
對方案的順應性差	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)
未進行隨訪	0	0	0
其他原因	9 (3.0%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)

^a：針對該研究未安排救援療法，取而代之的是如果在第 12 週或之後的 HbA1c 值高於 8.5%，並且如果適當的校正行為失敗且 4 週後重複的 HbA1c 保持高於 8.5%，則推薦中斷。

注意：使用隨機化患者的數目作為分母計算百分比。

【0126】 3.1.3 人口統計和基線特徵

表3 - 在篩檢時或基線的人口統計和患者特徵-隨機化群體

	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=298)	所有 (N=894)
年齡(歲)				
數目	298	298	298	894
平均值(SD)	59.8 (8.6)	60.2 (8.6)	59.4 (9.5)	59.8 (8.9)
中值	60.0	60.0	60.0	60.0
最小：最大	35 : 79	35 : 78	32 : 87	32 : 87
年齡組(歲) [n (%)]				
數目	298	298	298	894
< 50	39 (13.1%)	33 (11.1%)	48 (16.1%)	120 (13.4%)
≥ 50 至 < 65	170 (57.0%)	172 (57.7%)	154 (51.7%)	496 (55.5%)
≥ 65 至 < 75	76 (25.5%)	76 (25.5%)	85 (28.5%)	237 (26.5%)
≥ 75	13 (4.4%)	17 (5.7%)	11 (3.7%)	41 (4.6%)
性別 [n (%)]				
數目	298	298	298	894
男性	138 (46.3%)	135 (45.3%)	132 (44.3%)	405 (45.3%)
女性	160 (53.7%)	163 (54.7%)	166 (55.7%)	489 (54.7%)
人種 [n (%)]				

	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=298)	所有 (N=894)
數目	298	298	298	894
白種人/白人	276 (92.6%)	280 (94.0%)	272 (91.3%)	828 (92.6%)
黑人	13 (4.4%)	11 (3.7%)	12 (4.0%)	36 (4.0%)
亞洲人/東方人	9 (3.0%)	7 (2.3%)	13 (4.4%)	29 (3.2%)
其他	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
V1 (週-14) HbA1c (%)				
數目	297	298	298	893
平均值(SD)	8.51 (0.72)	8.49 (0.72)	8.51 (0.78)	8.50 (0.74)
中值	8.50	8.40	8.50	8.50
最小：最大	7.1 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0
V7 (週-1) HbA1c(%)				
數目	298	297	298	893
平均值(SD)	7.87 (0.53)	7.82 (0.52)	7.89 (0.54)	7.86 (0.53)
中值	7.80	7.80	7.90	7.80
最小：最大	7.0 : 9.0	7.0 : 8.9	7.0 : 9.0	7.0 : 9.0
HbA1 類別的隨機化等級 (%) [n (%)]				
數目	298	298	298	894
<8%	172 (57.7%)	171 (57.4%)	172 (57.7%)	515 (57.6%)
≥ 8%	126 (42.3%)	127 (42.6%)	126 (42.3%)	379 (42.4%)
二甲雙胍使用的隨機化 等級(%) [n (%)]				
數目	298	298	298	894
是	257 (86.2%)	258 (86.6%)	257 (86.2%)	772 (86.4%)
否	41 (13.8%)	40 (13.4%)	41 (13.8%)	122 (13.6%)
V2 (週-12) FPG (mmol/L)				
數目	296	293	297	886
平均值(SD)	9.16 (2.94)	9.28 (2.88)	9.51 (2.96)	9.32 (2.93)
中值	9.05	9.10	9.30	9.10
最小：最大	3.6 : 20.5	2.9 : 20.2	3.4 : 22.6	2.9 : 22.6
V7 (週-1) FPG (mmol/L)				
數目	289	291	289	869
平均值(SD)	6.91 (2.07)	6.75 (1.80)	6.65 (1.86)	6.77 (1.91)
中值	6.60	6.50	6.40	6.50
最小：最大	2.8 : 13.6	2.9 : 13.6	3.0 : 14.1	2.8 : 14.1
V2 (週-12) 體重(kg)				
數目	298	298	298	894
平均值(SD)	89.75 (17.37)	87.93 (15.84)	89.66 (17.28)	89.11 (16.85)

	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=298)	所有 (N=894)
中值	88.20	87.55	87.75	88.00
最小：最大	54.1 : 155.8	51.0 : 132.8	46.4 : 152.0	46.4 : 155.8
IMP 注射的進食 ^a				
數目	298	298		
早餐	90 (30.2%)	88 (29.5%)		
晚餐	207 (69.5%)	208 (69.8%)		
缺失	1 (0.3%)	2 (0.7%)		

BMI = 體重指數.

^a: IMP 注射的進食由 4-點 SMPG 確定，僅呈現利西拉來和穀賴胰島素 QD 組。

該表的內容是基於如下 sas 程式和輸出：

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:43)

表4 - 篩檢時或基線的疾病特徵-隨機化群體

	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=298)	所有 (N=894)
糖尿病的持續時間(年)				
數目	298	298	298	894
平均值(SD)	11.89 (6.43)	12.33 (6.75)	12.41 (6.80)	12.21 (6.66)
中值	11.03	11.44	11.45	11.34
最小：最大	1.3 : 37.9	1.1 : 50.2	1.0 : 37.1	1.0 : 50.2
基礎胰島素治療的持續 時間(年)				
數目	298	298	298	894
平均值(SD)	3.07 (2.64)	3.26 (3.46)	3.19 (3.13)	3.17 (3.09)
中值	2.32	2.28	2.01	2.15
最小：最大	0.1 : 16.9	0.2 : 35.8	0.3 : 20.1	0.1 : 35.8
篩檢時各類基礎胰島素 的每日劑量(U)				
甘精胰島素				
數目	199	203	191	593
平均值(SD)	41.70 (23.23)	41.36 (23.35)	40.23 (22.73)	41.11 (23.08)
中值	35.00	34.00	33.00	34.00
最小：最大	12.0 : 140.0	16.0 : 160.0	12.0 : 160.0	12.0 : 160.0
地特胰島素				
數目	25	32	30	87
平均值(SD)	41.00 (29.69)	39.59 (25.27)	39.43 (21.59)	39.94 (25.18)
中值	32.00	30.00	35.00	32.00
最小：最大	20.0 : 160.0	18.0 : 120.0	20.0 : 125.0	18.0 : 160.0

	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=298)	所有 (N=894)
NPH				
數目	74	63	77	214
平均值(SD)	40.61 (20.43)	38.97 (18.20)	40.92 (20.26)	40.24 (19.66)
中值	33.00	36.00	36.00	34.50
最小：最大	20.0 : 116.0	16.0 : 100.0	16.0 : 116.0	16.0 : 116.0
V2 (週-12)的甘精胰島素的每日劑量(U)				
數目	298	298	298	894
平均值(SD)	40.92 (21.78)	39.83 (22.04)	39.46 (21.00)	40.07 (21.60)
中值	34.00	34.00	34.50	34.00
最小：最大	16.0 [*] : 134.0	16.0 : 160.0	12.0 : 160.0	12.0 : 160.0
V8 (週 0)的甘精胰島素的每日劑量(U)				
數目	292	295	296	883
平均值(SD)	67.88 (31.90)	64.72 (32.12)	65.14 (26.90)	65.91 (30.39)
中值	62.00	58.00	60.83	60.00
最小：最大	13.0 : 192.0	14.0 : 205.3	18.0 : 204.0	13.0 : 205.3
篩檢時的二甲雙胍使用 [n (%)]				
數目	298	298	298	894
是	262 (87.9%)	260 (87.2%)	259 (86.9%)	781 (87.4%)
否	36 (12.1%)	38 (12.8%)	39 (13.1%)	113 (12.6%)
基線的二甲雙胍的每日劑量(mg)				
數目	262	260	258	780
平均值(SD)	2069.37 (486.66)	2089.13 (477.03)	2114.15 (446.74)	2090.77 (470.31)
中值	2000.00	2000.00	2000.00	2000.00
最小：最大	500.0 : 3000.0	750.0 : 3400.0	850.0 : 3000.0	500.0 : 3400.0

GLP-1 = 高血糖素樣肽-1。

該表的內容是基於如下 sas 程式和輸出：

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/dem_disease_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:39)

【0127】 3.1.4 劑量和治療順應性

表5 - 治療順應性-安全性群體

	利西拉來 (N=298)	谷賴胰島素 QD (N=301)	谷賴胰島素 TID (N=294)
順應性比率(%)			
數目	297	301	294
平均值(SD)	99.34 (2.69)	98.72 (6.00)	97.12 (15.97)
中值	100.00	100.00	100.00
最小:最大	68.2 : 102.7	44.4 : 113.3	0.0 : 298.4
總體順應性 [n (%)]			
數目	297	301	294
具有<60%的患者	0	3 (1.0%)	4 (1.4%)
具有≥60%至<80%的患者	2 (0.7%)	1 (0.3%)	12 (4.1%)
具有≥80%至<100%的患者	294 (99.0%)	296 (98.3%)	273 (92.9%)
具有>100%的患者	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)
缺失	1	0	0

IMP：研究藥物產品

注意：順應性比率(%)=(對於投予間隔的實際 IMP 注射的總數/對於投予間隔的預期 IMP 注射的總數)×100。

【0128】 3.2 效能

【0129】 3.2.1 主要效能終末點

表6 - 由基線至第26週的平均HbA1c變化 (%) - mITT群體

HbA1c (%)	利西拉來 (N=297)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=295)
基線			
數目	292	292	295
平均值(SD)	7.76 (0.56)	7.72 (0.58)	7.79 (0.60)
中值	7.70	7.70	7.70
最小:最大	6.4 : 9.8	6.5 : 9.5	6.5 : 12.1
第 26 週(LOCF)			
數目	292	292	295
平均值(SD)	7.17 (0.77)	7.21 (0.79)	6.96 (0.73)
中值	7.10	7.10	7.00
最小:最大	5.1 : 9.8	5.2 : 10.5	5.1 : 9.1
由基線至第 26 週的變化 (LOCF)			
數目	292	292	295
平均值(SD)	-0.59 (0.79)	-0.51 (0.80)	-0.82 (0.78)
中值	-0.60	-0.50	-0.90
最小:最大	-3.4 : 2.0	-2.6 : 2.5	-5.6 : 1.7
LS 平均值(SE) ^a	-0.63 (0.054)	-0.58 (0.054)	-0.84 (0.053)

HbA1c (%)	利西拉來 (N=297)	穀賴胰島素 QD (N=298)	穀賴胰島素 TID (N=295)
利西拉來對比 ^{ab} 的 LS 平均值差異(SE)	-	-0.05 (0.059)	0.21 (0.059)
95% CI	-	(-0.170 至 0.064)	(0.095 至 0.328)

LOCF = 進行的最後一次觀察。

^a 協方差分析(ANCOVA)模型使用治療組(利西拉來、穀賴胰島素 QD 和穀賴胰島素 TID)、HbA1c (<8%, ≥8 %)的 V7 (週-1)等級、二甲雙胍使用的隨機化等級和國家作為固定效應並使用基線 HbA1c 值作為協變量。

^b 利西拉來與穀賴胰島素 QD 之間或利西拉來與穀賴胰島素 TID 之間的 LS 平均值差異。分析包括直至在最後一次注射研究藥物產品後 14 天獲得的測量。包括同時具有基線和第 26 週(LOCF)測量的患者。

表7 -由基線至第26週的平均體重變化(kg) - mITT群體

體重(kg)	利西拉來 (N=297)	谷賴胰島素QD (N=298)	谷賴胰島素TID (N=295)
基線			
數目	295	295	295
平均值(SD)	90.10 (17.39)	88.37 (15.88)	90.00 (17.21)
中值	88.00	88.00	88.70
最小:最大	54.2 : 158.4	53.6 : 132.8	49.0 : 154.2
第26周(LOCF)			
數目	295	295	295
平均值(SD)	89.37 (18.14)	89.31 (16.27)	91.29 (17.27)
中值	87.30	88.40	90.50
最小:最大	54.2 : 191.1	55.0 : 134.8	50.3 : 155.0
由基線至第26周(LOCF)的變化(LOCF)			
數目	295	295	295
平均值(SD)	-0.72 (5.16)	0.94 (2.50)	1.29 (2.80)
中值	-0.50	0.90	1.20
最小:最大	-16.4 : 72.5	-8.2 : 10.9	-9.5 : 12.4
LS平均值(SE) ^a	-0.63 (0.276)	1.03 (0.276)	1.37 (0.271)
利西拉來對比^{ab}的			
LS平均值差異(SE)	-	-1.66 (0.305)	-1.99 (0.305)
95% CI	-	(-2.257 至 -1.062)	(-2.593 至 -1.396)
p值	-	<.0001	<.0001

LOCF = 進行的最後一次觀察。

^a 協方差分析(ANCOVA)模型使用治療組(利西拉來、穀賴胰島素 QD 和穀賴胰島素 TID)、HbA1c (<8%, ≥8 %)的 V7 (週-1)等級、二甲雙胍使用的隨機化等級和國家作為固定效應及基線體重作為協變量。

^b 利西拉來與穀賴胰島素 QD 之間或利西拉來與穀賴胰島素 TID 之間的 LS 平均值差異。

分析包括直至在最後一次注射研究藥物產品後 3 天獲得的測量。

包括同時具有基線和第 26 週(LOCF)測量的患者。

【0130】 圖1顯示mITT群體中藉由拜訪由基線的平均HbA1c變化(%)。圖2顯示mITT群體中藉由拜訪由基線的平均體重變化(kg)。

【0131】 3.2.2 其他關鍵效能終末點

表8 - 由基線至第26週的平均空腹血糖變化(mmol/L) - mITT群體

空腹血漿血糖 (mmol/L)	利西拉來 (N=297)	谷賴胰島素QD (N=298)	谷賴胰島素TID (N=295)
基線			
數目	295	295	294
平均值(SD)	6.58 (1.83)	6.85 (1.99)	6.65 (1.89)
中值	6.40	6.50	6.40
最小:最大	2.9 : 16.1	2.9 : 13.8	2.9 : 13.4
第26周 (LOCF)			
數目	295	295	294
平均值(SD)	6.59 (1.96)	6.66 (1.94)	6.71 (2.02)
中值	6.20	6.40	6.50
最小:最大	2.9 : 15.3	2.9 : 16.1	2.7 : 16.2
由基線至第26周(LOCF)的變化 (LOCF)			
數目	295	295	294
平均值(SD)	0.01 (2.15)	-0.19 (2.52)	0.05 (2.47)
中值	-0.15	-0.10	-0.20
最小:最大	-7.0 : 7.9	-8.4 : 7.5	-7.5 : 10.7
LS平均值(SE) ^a	-0.23 (0.143)	-0.21 (0.142)	-0.06 (0.140)
利西拉來對 ^{ab} 的 LS平均值差異(SE)	-	-0.01 (0.157)	-0.17 (0.158)
95% CI	-	(-0.319 至 0.298)	(-0.475 至 0.143)

LOCF = 進行的最後一次觀察。

^a協方差分析(ANCOVA)模型使用治療組(利西拉來、穀賴胰島素 QD 和穀賴胰島素 TID)、HbA1c (<8%, ≥8 %)的 V7 (週-1)等級、二甲雙胍使用的隨機化等級和國家作為固定效應及基線空腹血糖作為協變量。

^b利西拉來與穀賴胰島素 QD 之間或利西拉來與穀賴胰島素 TID 之間的 LS 平均值差異。分析包括直至在最後一次注射研究藥物產品後 1 天獲得的測量。包括同時具有基線和第 26 週(LOCF)測量的患者。

表9 - 由基線至第26週的平均甘精胰島素劑量變化(U) - mITT群體

甘精胰島素劑量(單位)	利西拉來 (N=297)	谷賴胰島素QD (N=298)	谷賴胰島素TID (N=295)
基線			
數目	292	294	294
平均值(SD)	67.45 (31.68)	64.79 (32.09)	65.05 (27.01)
中值	62.00	58.00	60.67
最小:最大	13.0 : 192.0	14.0 : 205.3	18.0 : 204.0
第26周 (LOCF)			
數目	292	294	294
平均值(SD)	67.22 (36.22)	63.89 (35.67)	61.16 (29.33)
中值	60.00	54.00	57.00
最小:最大	14.0 : 224.7	9.3 : 254.0	14.0 : 230.0
由基線至第26周(LOCF)的變化 (LOCF)			
數目	292	294	294
平均值(SD)	-0.22 (13.59)	-0.91 (13.41)	-3.89 (13.28)
中值	-1.00	-1.33	-4.00
最小:最大	-36.0 : 60.0	-72.7 : 76.0	-56.0 : 35.3
LS平均值(SE) ^a	0.70 (1.002)	-0.06 (0.999)	-3.13 (0.982)
利西拉來對^{ab}的			
LS平均值差異(SE)	-	0.76 (1.104)	3.83 (1.106)
95% CI	-	(-1.410至2.923)	(1.658至6.001)

LOCF = 進行的最後一次觀察。

^a協方差分析(ANCOVA)模型使用治療組(利西拉來、穀賴胰島素QD和穀賴胰島素TID)、HbA1c (<8%, ≥8%)的V7(週-1)等級、二甲雙胍使用的隨機化等級和國家作為固定效應及基線甘精胰島素劑量作為協變量。

^b利西拉來與穀賴胰島素QD之間或利西拉來與穀賴胰島素TID之間的LS平均值差異。分析包括直至在最後一次注射研究藥物產品的日期獲得的測量。包括同時具有基線和第26週(LOCF)測量的患者。

【0132】 圖3顯示mITT群體中藉由拜訪的平均甘精胰島素每日劑量(U)。圖4顯示mITT群體中藉由拜訪的平均每日穀賴胰島素劑量(U)。圖5顯示mITT群體中藉由拜訪的平均總體胰島素劑量(U)。

【0133】 3.3 安全性

【0134】 3.3.1 治療突發的不良事件

表10 - 不良事件分佈的綜述: 治療突發的不良事件-安全性

	利西拉來 (N=298)	谷賴胰島素 QD (N=301)	谷賴胰島素 TID (N=294)
具有任何TEAE的患者	221 (74.2%)	222 (73.8%)	236 (80.3%)
具有任何治療突發的SAE的患者	11 (3.7%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)
具有任何導致死亡的TEAE的患者	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
具有任何導致永久治療中斷的TEAE的患者	15 (5.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)

TEAE:治療突發的不良事件，SAE：嚴重不良事件

n (%) = 具有至少一個 TEAE 的患者數目和百分數。

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_t.irf(22JAN2015 - 0.29)

表11 - 藉由主要SOC和PT在任何治療組中具有以PT≥3%出現的TEAE的

患者數目(%) - 安全性			
主要系統器官分類 優先項 n(%)	利西拉來 (N=298)	谷賴胰島素QD (N=301)	谷賴胰島素TID (N=294)
任何類別	221 (74.2%)	222 (73.8%)	236 (80.3%)
感染和侵染	70 (23.5%)	70 (23.3%)	81 (27.6%)
鼻咽炎	14 (4.7%)	21 (7.0%)	18 (6.1%)
上呼吸道感染	8 (2.7%)	5 (1.7%)	11 (3.7%)
流感	5 (1.7%)	8 (2.7%)	14 (4.8%)
代謝和營養病症	111 (37.2%)	143 (47.5%)	157 (53.4%)
低血糖	107 (35.9%)	140 (46.5%)	154 (52.4%)
神經系統病症	32 (10.7%)	22 (7.3%)	29 (9.9%)
頭痛	20 (6.7%)	8 (2.7%)	12 (4.1%)
胃腸病症	105 (35.2%)	26 (8.6%)	22 (7.5%)
噁心	75 (25.2%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)
嘔吐	26 (8.7%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)
腹瀉	20 (6.7%)	10 (3.3%)	4 (1.4%)
研究	69 (23.2%)	76 (25.2%)	92 (31.3%)
血糖降低	60 (20.1%)	67 (22.3%)	82 (27.9%)
損傷、中毒和手術併發症	14 (4.7%)	20 (6.6%)	28 (9.5%)
偶然的超劑量	0	13 (4.3%)	20 (6.8%)

TEAE:治療突發的不良事件，SOC:系統器官分類；

MedDRA 17.1

n (%) = 具有至少一個 TEAE 的患者數目和百分數。

注意：該表格按照 SOC 國際認可等級以及利西拉來主要進食組中 PT 的頻率降低來分類。

【0135】 3.3.2 嚴重的治療突發的不良事件

表12 - 具有按照主要SOC和PT呈現的治療突發的SAE的患者數目(%) - 安

主要系統器官分類 優先項 n(%)	全性群體		
	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 TID (N=294)
任何類別	11 (3.7%)	11 (3.7%)	14 (4.8%)
感染和侵染	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
蜂窩織炎	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
丹毒	1 (0.3%)	0	0
陰莖感染	1 (0.3%)	0	0
膿毒性關節炎葡萄球菌	1 (0.3%)	0	0
良性、惡性和未具體說明的腫 瘤(包括囊腫和息肉)	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)
浸潤性導管型乳腺癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
轉移性胰腺癌	1 (0.3%)	0	0
子宮癌	1 (0.3%)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.3%)
惡性腫瘤 ^a	0	0	1 (0.3%)
代謝和營養病症	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
低血糖	0	1 (0.3%)	0
食欲降低	1 (0.3%)	0	0
脫水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
神經系統病症	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
腦血管意外	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)
血糖降低的意識喪失	0	2 (0.7%)	0
顱神經炎	0	1 (0.3%)	0
心臟病症	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)
心絞痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
慢性心力衰竭	0	0	1 (0.3%)
充血性心力衰竭	0	0	1 (0.3%)
心肌缺血	0	0	1 (0.3%)
不穩定心絞痛	0	1 (0.3%)	0
心房顫動	0	1 (0.3%)	0
完全房室傳導阻滯	0	0	1 (0.3%)
心肌梗塞	0	1 (0.3%)	0
血管病症	0	0	1 (0.3%)

主要系統器官分類 優先項 n(%)	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 T1D (N=294)
高血壓	0	0	1 (0.3%)
胃腸病症	2 (0.7%)	0	0
腹痛	1 (0.3%)	0	0
上腹部不適	1 (0.3%)	0	0
胃潰瘍出血	1 (0.3%)	0	0
肝膽管病症	1 (0.3%)	0	0
肝臟腫塊	1 (0.3%)	0	0
皮膚和皮下組織病症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性大疱病	1 (0.3%)	0	0
皮膚潰瘍出血	0	0	1 (0.3%)
腎和泌尿系統病症	2 (0.7%)	0	0
腎衰竭	1 (0.3%)	0	0
急性腎衰竭	1 (0.3%)	0	0
損傷、中毒和手術併發症	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)
偶然的超劑量	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)
踝關節骨折	0	1 (0.3%)	0
切口疝	0	1 (0.3%)	0

TEAE:治療突發的不良事件，SOC:系統器官分類，PT: 優先項
MedDRA 17.1

^a 基底細胞癌報導為“髮際上方左側的癌”

n (%) = 具有至少一個治療突發 SAE 的患者數目和百分數。

注意: 該表格按照 SOC 國際認可等級和利西拉來主要進食組中 PT 的頻率降低來分類。

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_socpt_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:36)

【0136】 3.3.3導致永久性IMP中斷的不良事件

表13 - 在進行治療階段經歷按照主要SOC和PT導致永久性治療中斷的

TEAE的患者數目(%) - 安全性群體			
主要系統器官分類 優先項 n(%)	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 T1D (N=294)
任何類別	15 (5.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)
良性、惡性和未具體說明的腫 瘤(包括囊腫和息肉)	2 (0.7%)	0	0
浸潤性導管型乳腺癌	1 (0.3%)	0	0
肝轉移	1 (0.3%)	0	0
腹膜轉移	1 (0.3%)	0	0
轉移性胰腺癌	1 (0.3%)	0	0

主要系統器官分類 優先項 n(%)	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 TID (N=294)
血液和淋巴系統病症	1 (0.3%)	0	0
淋巴結病	1 (0.3%)	0	0
免疫系統病症	0	0	1 (0.3%)
季節性變態反應	0	0	1 (0.3%)
代謝和營養病症	2 (0.7%)	0	0
低血糖	1 (0.3%)	0	0
食欲降低	1 (0.3%)	0	0
脫水	1 (0.3%)	0	0
神經系統病症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
頭痛	1 (0.3%)	0	0
顫抖	0	1 (0.3%)	0
心臟病症	0	0	1 (0.3%)
慢性心力衰竭	0	0	1 (0.3%)
血管病症	2 (0.7%)	0	0
熱潮紅	1 (0.3%)	0	0
血栓形成	1 (0.3%)	0	0
呼吸系統、胸部和縱隔病症	2 (0.7%)	0	0
咳嗽	1 (0.3%)	0	0
鼻充血	1 (0.3%)	0	0
胃腸病症	11 (3.7%)	0	0
噁心	4 (1.3%)	0	0
嘔吐	4 (1.3%)	0	0
腹瀉	1 (0.3%)	0	0
腹痛	1 (0.3%)	0	0
消化不良	1 (0.3%)	0	0
腹水	2 (0.7%)	0	0
上腹部不適	1 (0.3%)	0	0
胃潰瘍出血	1 (0.3%)	0	0
肝膽管病症	1 (0.3%)	0	0
肝臟腫塊	1 (0.3%)	0	0
皮膚和皮下組織病症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性大疱病	1 (0.3%)	0	0
皮膚潰瘍出血	0	0	1 (0.3%)
腎和泌尿系統病症	1 (0.3%)	0	0

主要系統器官分類 優先項 n(%)	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 TID (N=294)
腎衰竭	1 (0.3%)	0	0
研究	0	1 (0.3%)	0
血糖降低	0	1 (0.3%)	0

TEAE: 治療突發的不良事件, SOC: 系統器官分類, PT: 優先項
MedDRA 17.1

n (%) = 具有至少一個導致永久性治療中斷的 TEAE 的患者數目和百分數。

Note: 該表格按照 SOC 國際認可等級來利西拉來組中 PT 的頻率降低來分類。

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_socpt_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_disc_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:36)

【0137】 3.3.4 其他顯著不良事件

【0138】 症狀性低血糖

表14 - 在TEAE階段滿足方案定義的症狀性低血糖的匯總 - 安全性群體

類型	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 TID (N=294)
總體患者年	144.6	148.3	146.2
任何症狀性低血糖			
具有事件的患者數目, n (%)	98 (32.9%)	117 (38.9%)	132 (44.9%)
每 100 個患者年具有事件的 患者數目 ¹	67.8	78.9	90.3
事件數目	332	395	600
每 100 個患者年的事件數目 ²	229.6	266.4	410.4

症狀性低血糖 = 按照方案定義的症狀性低血糖(伴有血糖 < 60 mg/dL [3.3 mmol/L] 或與對抗措施(如果未得到血糖)的快速恢復相關)。

治療階段 = 由首次注射研究藥物產品直至最後一次注射研究藥物產品後 3 天的時間。

¹: 計算為(具有事件的患者數目*100/總體暴露 + 患者年中的 3 天)。

²: 計算為(事件數目*100/總體暴露 + 患者年中的 3 天)。

該表的內容基於如下 sas 程式和輸出：

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_shypo_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_shypo_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:30)

【0139】 過敏性反應

表15 - 在TEAE階段過程中具有由ARAC判定為過敏性反應的事件的患者

		數目(%) - 安全性群體			
與研究治療的 關係(由 ARAC)	ARAC 診斷 類別	對於 ARAC 診斷的		穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 TID (N=294)
		MedDRA 編 碼的項(PT)	利西拉來 (N=298)		
所有	任何類別	任何事件	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)

與研究治療的關係(由ARAC)	ARAC 診斷類別	對於 ARAC 診斷的			
		MedDRA 編碼的項(PT)	利西拉來 (N=298)	穀賴胰島素 QD (N=301)	穀賴胰島素 TID (N=294)
	蕁麻疹	蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0
	其他過敏性反應	過敏性鼻炎	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
可能與 IMP 相關	任何類別	任何事件	0	0	0

ARAC = 過敏性反應評估委員會。IMP=研究藥物產品。

該表的內容是基於如下 sas 程式和輸出：

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_alrea_grp_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_alrea_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:23)

【0140】 胰腺炎

表16 -在TEAE階段過程中具有由PSAC判定為胰腺炎的任何事件的患者數目(%) - 安全性群體

	利西拉來 (N=298)	谷賴胰島素 QD (N=301)	谷賴胰島素 TID (N=294)
具有由PSAC判斷為胰腺炎的任何事件的患者總數	1 (0.3%)	0	0
急性胰腺炎	1 (0.3%)	0	0
急性或慢性胰腺炎	0	0	0
慢性胰腺炎	0	0	0
未知的胰腺炎	0	0	0

PSAC=胰腺炎安全性評估委員會

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_spanc_adju_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_spanc_adju_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:36)

【0141】 降鈣素

表17 - 具有以特定不良事件形式報導的降鈣素增加(≥ 20 ng/L)的TEAE的

優先項	患者數目(%) - 安全性群體		
	利西拉來 (N=298)	谷賴胰島素 QD (N=301)	谷賴胰島素 TID (N=294)
任何	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血液降鈣素增加	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)

TEAE：治療突發的不良事件

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/ae_cal_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_cal_t_i.rtf (22JAN2015 - 0:25)

實施例2

【0142】 在肥胖的T2DM中相對於穀賴胰島素QD或TID而言使用膳食利西拉來QD促進基礎甘精胰島素: GetGoal-Duo2基於證據的試驗

【0143】 為了提供關於如何促進基礎胰島素(BI)的證據，發明人對具有T2DM的不良控制的BI治療的(≥ 6 mo \pm 1-3 OADs)肥胖成人探究治療選擇，其使所述患者隨機化接受利西拉來20 μ g QD (LIXI)、穀賴胰島素QD (GLU-1)或GLU TID (GLU-3)，所有均已添加甘精胰島素(IG) \pm 二甲雙胍，如果在12週IG優化進行階段後HbA_{1c}保持 $>7-9\%$ ，則停止使用其他OAD。26週的共同主要終末點為：(1) LIXI相對於GLU-1而言在HbA_{1c}降低方面的非劣效性 (95% CI 上限 $<0.4\%$)；以及(2) LIXI相對於GLU-3而言，在HbA_{1c}降低方面的非劣效性(2a)或在體重變化方面的優勢性(單側 $\alpha \leq 0.025$) (2b)。評估了FPG、PPG、IG劑量、組合結果、AE和低血糖。每組隨機化298名患者(T2DM持續時間12年，BI持續時間3年，體重 ~ 90 kg)。滿足了所有共同主要終末點，這是由於LIXI相對於GLU-1和GLU-3而言在HbA_{1c}降低方面為非劣效性的且相對於上述後兩者而言在體重損失方面是統計學有優勢的(表)。LIXI相對於GLU-1和GLU-3而言在記載的低血糖方面均在數字上顯著較低。總之，如果耐受時，則BI+LIXI可成為優選的選擇以促進BI，從而得到有意義的血糖靶標，其具有較少的低血糖和體重減輕(相對於膳食胰島素)，這是因為Basal Plus或Basal/Bolus難於控制肥胖的胰島素治療的T2DM。

表

結果	利西拉來 20 μ g QD + 甘精胰島素 (n=297)	穀賴胰島素 QD + 甘精胰島素 (n=298)	穀賴胰島素 TID + 甘精胰島素 (n=295)
FPG, mg/dL			
篩檢(開始進行)平均值 \pm SD	165 \pm 53	167 \pm 52	171 \pm 53
BL (進行結束)平均值 \pm SD	119 \pm 33	123 \pm 36	120 \pm 34
第 26 週(LOCF)平均值 \pm SD	119 \pm 35	120 \pm 35	121 \pm 36
LS 平均值 \pm SE 由 BL 的變	-4 \pm 3	-4 \pm 3	-1 \pm 3

化	–	0	–3
LS 平均值[95% CI]治療 差異	–	[–6, 5]	[–9, 3]
2-h PPG 檢測後進食, mg/dL*			
BL (進行結束)平均值± SD	254 ± 65	249 ± 63	262 ± 63
第 26 週(LOCF)平均值± SD	184 ± 70	220 ± 60	229 ± 69
LS 平均值± SE 由 BL 的變化	–66 ± 11	–28 ± 11	–25 ± 11
LS 平均值[95% CI]治療 差異	–	–37 [–59, –15]	–40 [–61, –19]
HbA _{1c} , %			
篩檢(開始進行)平均值± SD	8.5 ± 0.7	8.5 ± 0.7	8.5 ± 0.8
BL (進行結束)平均值± SD	7.8 ± 0.6	7.7 ± 0.6	7.8 ± 0.6
第 26 週(LOCF)平均值± SD	7.2 ± 0.8	7.2 ± 0.8	7.0 ± 0.7
LS 平均值± SE 由 BL 的變 化	–0.6 ± 0.1	–0.6 ± 0.1 –0.1 [†] [–0.2, 0.1]	–0.8 ± 0.1 0.2 [†] [0.1, 0.3]
LS 平均值[95% CI]治療 差異	–	–	–
甘精胰島素劑量, U/天			
篩檢(開始進行)平均值± SD	41 ± 22	40 ± 22	39 ± 2
BL (進行結束)平均值± SD	67 ± 32	65 ± 32	65 ± 27
第 26 週(LOCF)平均值± SD	67 ± 36	64 ± 36	61 ± 29
LS 平均值± SE 由 BL 的變化	0.7 ± 1.0	–0.1 ± 1.0	–3.1 ± 1.0
LS 平均值[95% CI]治療 差異	–	0.8 [–1.4, 2.9]	3.9 [1.7, 6.0]
穀賴胰島素劑量, U/天	–	10	20
第 26 週(LOCF)平均值	–	–	–
體重, kg			
BL 平均值± SD	90.1 ± 17.4	88.4 ± 15.9	90.0 ± 17.2
第 26 週(LOCF)平均值± SD	89.4 ± 18.1	89.3 ± 16.3	91.3 ± 17.3
LS 平均值± SE 由 BL 的變 化	–0.6 ± 0.3	1.0 ± 0.3 –1.7 [–2.3, –1.1] (p<0.0001)	1.4 ± 0.3 –2.0 [–2.6, –1.4] (p<0.0001) [†]
LS 平均值[95% CI]治療 差異 (相對於利西拉來的 p 值)	–	–	–
第 26 週的記載的 症狀性低血糖			
%患者(相對於利西拉來的 p 值)	31.5 325	37.5 (p=0.144) 384	44.6 (p=0.001) 595
事件數目	2.2	2.6	4.1
事件數目/患者年	–	0.8	0.5
估算的比率	–	[0.5, 1.1] (p=0.123)	[0.3, 0.7] (p<0.0001)
利西拉來:穀賴胰島素[95% CI] (相對於利西拉來的 p 值)	0	2	0
嚴重低血糖, 具有事件的患者			

數目

胃腸 AE, n (%)[‡]

噁心	75 (25)	5 (2)	3 (1)
腹瀉	20 (7)	10 (3)	4 (1)
嘔吐	26 (9)	5 (2)	6 (2)

*早餐前用利西拉來或穀賴胰島素治療的 mITT 群體的亞組；[†]共同主要終末點；[‡]安全性群體。AE, 不良事件; BL, 基線; CI, 置信區間; FPG, 空腹血糖; HbA_{1c}, 糖化血紅蛋白; LOCF, 進行的最後一次觀察; LS, 最小二乘法; mITT, 修改的治療意圖; PPG, 餐後葡萄糖; QD, 每日一次; SD, 標準偏差; SE, 標準誤差; TID, 每日三次。

n 為針對 mITT 群體的數目(所有患者接受≥1 劑量的研究藥物,其同時具有基線評估和≥1 基線後評估)。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> 賽諾菲-安萬特德國有限公司(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)

<120> 治療 II 型糖尿病患者

<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> 人工的

<220>

<223> desPro36- 艾塞那肽 -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> 吉拉毒蜥(Heloderma suspectum)

<220>

<223> 艾塞那肽 -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

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合用於製備用於在第2型糖尿病患者中控制血糖之藥物的用途，該組合包含
 - (a) 利西拉來(lixisenatide)或/和其醫藥上可接受之鹽，
 - (b) 甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽，和
 - 選擇性地(c) 二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽，其中第2型糖尿病用單獨的基礎胰島素或基礎胰島素與一至三種口服抗糖尿病藥物之組合並未得到適當控制，該一至三種口服抗糖尿病藥物係選自由下列組成之群組：磺醯脲類、二肽基-肽酶-4 (DPP-4)抑制劑和格列奈類(glinide)，且其中該患者在開始施用該醫藥組合後並未接受用磺醯脲類、DPP-4抑制劑和格列奈類中至少一種的治療。
2. 如請求項1的用途，其中待治療的第2型糖尿病單獨用化合物(b)和選擇性地化合物(c)並未得到適當控制。
3. 如請求項1或2的用途，其中待治療的患者是肥胖的。
4. 如請求項1或2的用途，其中待治療的患者的年齡為至少65歲。
5. 如請求項1或2的用途，其中在使用如請求項1的組合的療法開始前，當用單獨的基礎胰島素以及一至三種口服抗糖尿病藥物治療時，該患者所具有的空腹血糖為至少9 mmol/L，該一至三種口服抗糖尿病藥物係選自由下列組成之群組：磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類。
6. 如請求項1或2的用途，其中在使用如請求項1的組合的療法開始前，當用單獨的化合物(b)和選擇性地化合物(c)治療時，該患者所具有的空腹血糖濃度的範圍為5.6至6.9 mmol/L或空腹血糖濃度為至少6.6 mmol/L。
7. 如請求項1或2的用途，其中在使用如請求項1的組合的療法開始前，當用

- 單獨的基礎胰島素以及一至三種口服抗糖尿病藥物治療時，該患者所具有的HbA1c為至少8.5%，該一至三種口服抗糖尿病藥物係選自由下列組成之群組：磺醯脲類、DPP-4抑制劑或格列奈類。
8. 如請求項1或2的用途，其中在使用如請求項1的組合的療法開始前，當用單獨的化合物(b)和選擇性地化合物(c)治療時，該患者所具有的HbA1c為至少7.5%。
 9. 如請求項5的用途，其中該基礎胰島素選自由下列組成之群組：甘精胰島素、地特胰島素(insulin detemir)和低精蛋白胰島素(isophane insulin)(NPH胰島素)。
 10. 如請求項1或2的用途，其中在待治療的患者中，在用化合物(a)、(b)和選擇性地(c)的療法開始前，第2型糖尿病已經診斷達至少1年。
 11. 如請求項1或2的用途，其中該組合的施用包括以下步驟：
 - (i) 投予化合物(b)和(c)達至少4週，和
 - (ii) 在步驟(i)之後，繼續藉由投予化合物(a)、(b)和(c)治療，其中調節步驟(i)中待投予的化合物(b)的量以使得達到或至少接近預定空腹血糖水平或/和預定的自我監測血糖水平。
 12. 如請求項11的用途，其中調節步驟(i)中待投予的化合物(b)的量以使得達到或至少接近：
 - (I) 約4.4 mmol/l至約5.6 mmol/l的空腹血糖水平或/和空腹自我監測的血糖水平，或/和
 - (II) 當使用口服葡萄糖耐量測試(OGTT)時，低於約7.8 mmol/l (或約140 mg/dl)的2小時後負荷葡萄糖。
 13. 如請求項12的用途，其中(II)中的該自我監測的血糖水平為4-點自我監測的血糖水平或7-點自我監測的血糖水平，其中4-點自我監測的血糖水平

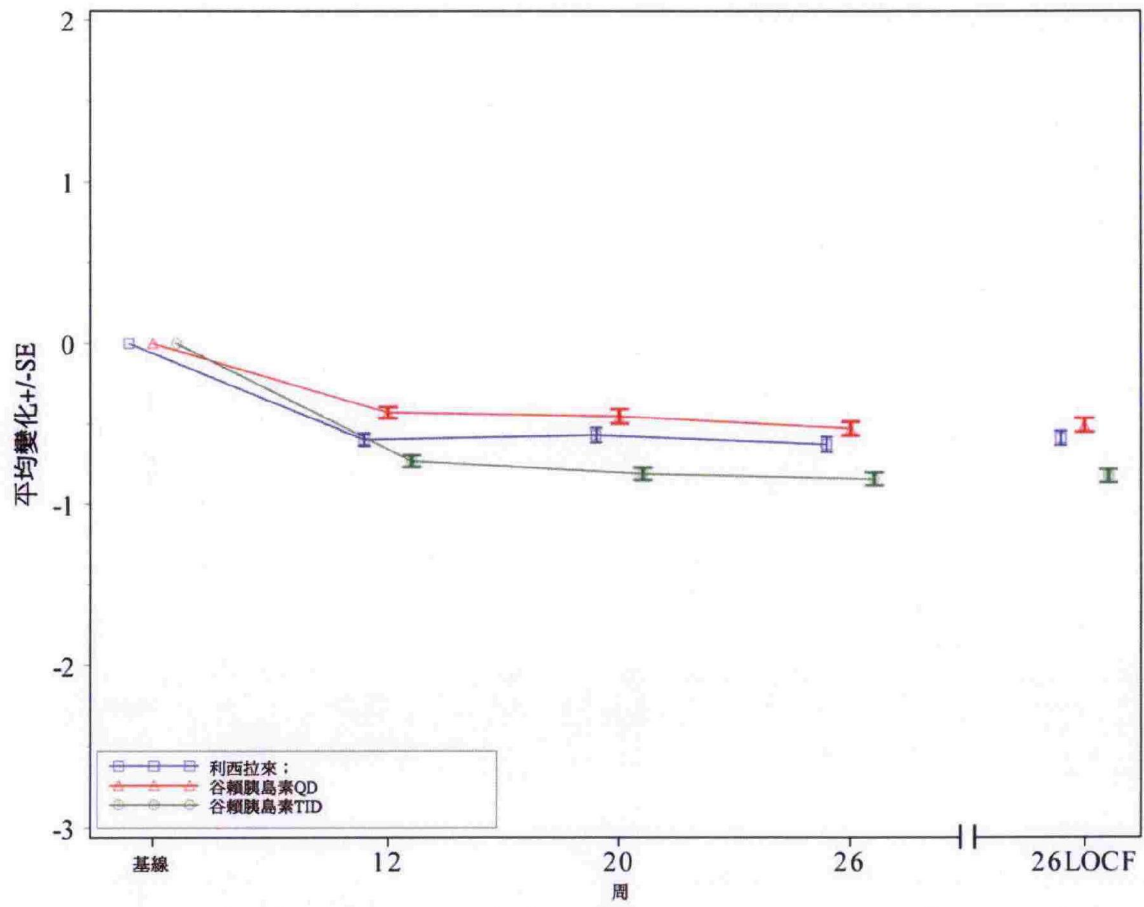
係指每日四次測量血糖且由此計算平均血糖濃度，且該7-點自我監測的
血糖水平係指每日七次測量血糖且由此計算平均血糖濃度。

14.如請求項1或2的用途，其中

- (a) 製備利西拉來或/和其醫藥上可接受之鹽以用於腸胃外投予，
- (b) 製備甘精胰島素或/和其醫藥上可接受之鹽以用於腸胃外投予，或/和
- (c) 製備二甲雙胍或/和其醫藥上可接受之鹽以用於口服投予。

圖式

專利申請案第105107286號
ROC Patent Appln. No. 105107286
修正後無劃線之圖式中文本一附件(五)
Amended Drawings in Chinese—Encl. (V)
(民國110年06月21日送呈)
(Submitted on June 21, 2021)

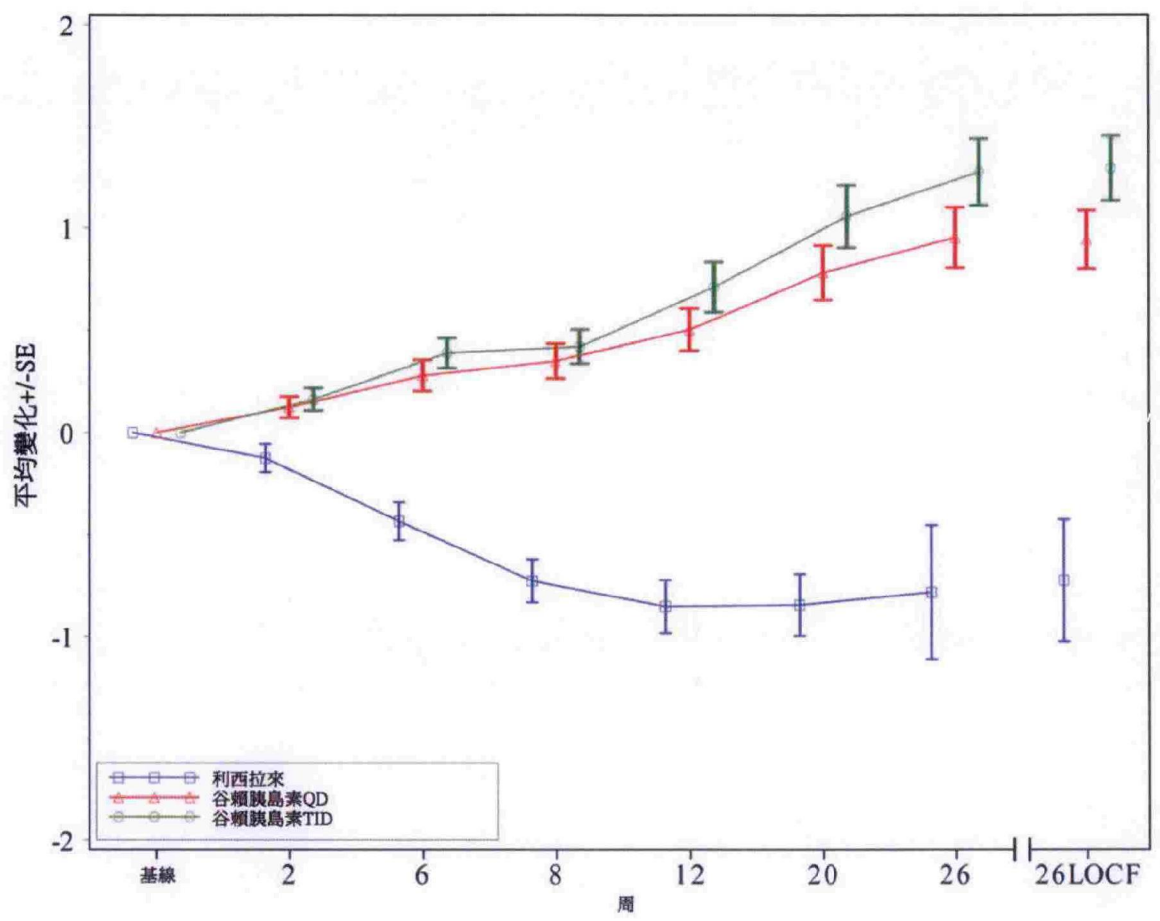


LOCF=進行的最後一次觀察

注意：曲線包括在最後一次注射研究藥物產品後至多14天獲得的測量結果

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanplot_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanplot_g_hba1c_chg_i.rtf
(22JAN2015 - 0:50)

圖 1

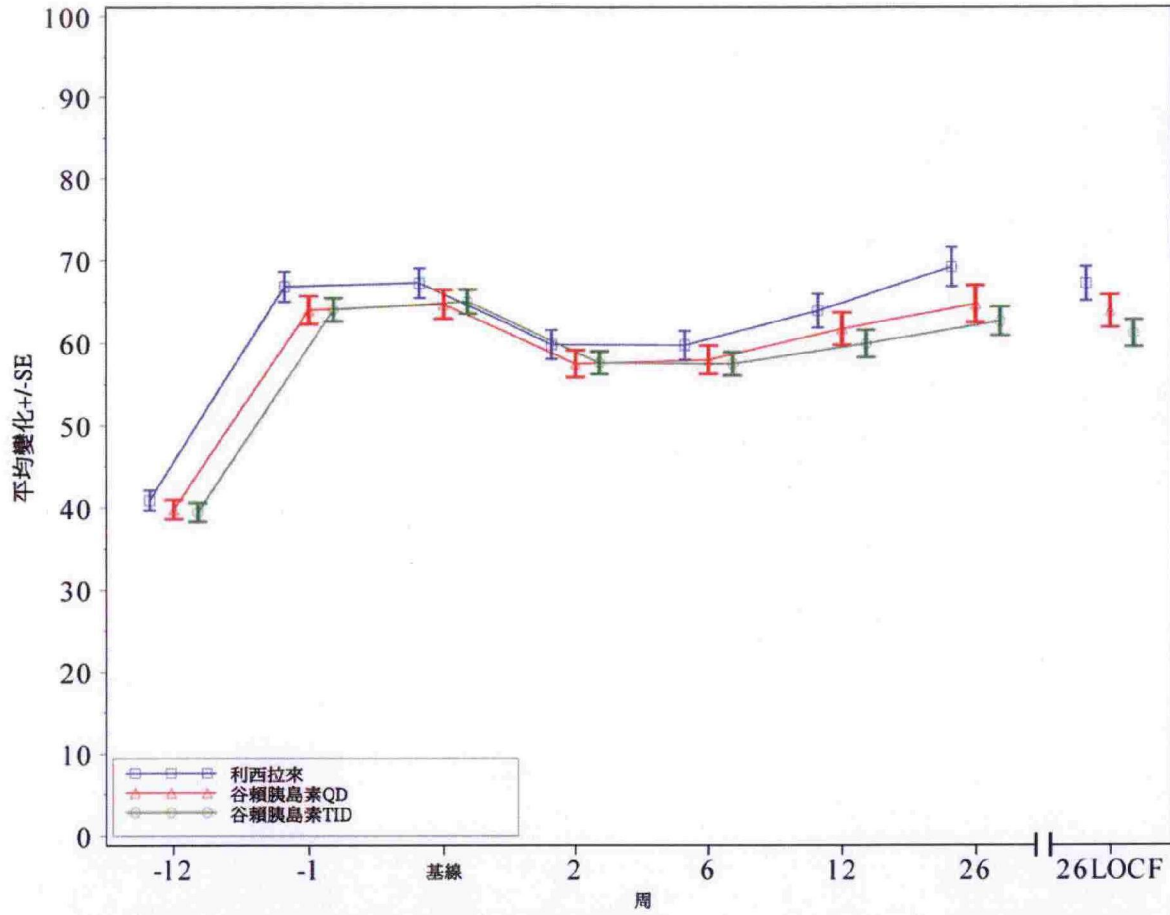


LOCF=進行的最後一次觀察

分析包括在最後一次注射研究藥物產品後至多3天獲得的測量結果

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanplot_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanplot_g_weight_chg_i.rtf (22JAN2015 - 0:51)

圖 2



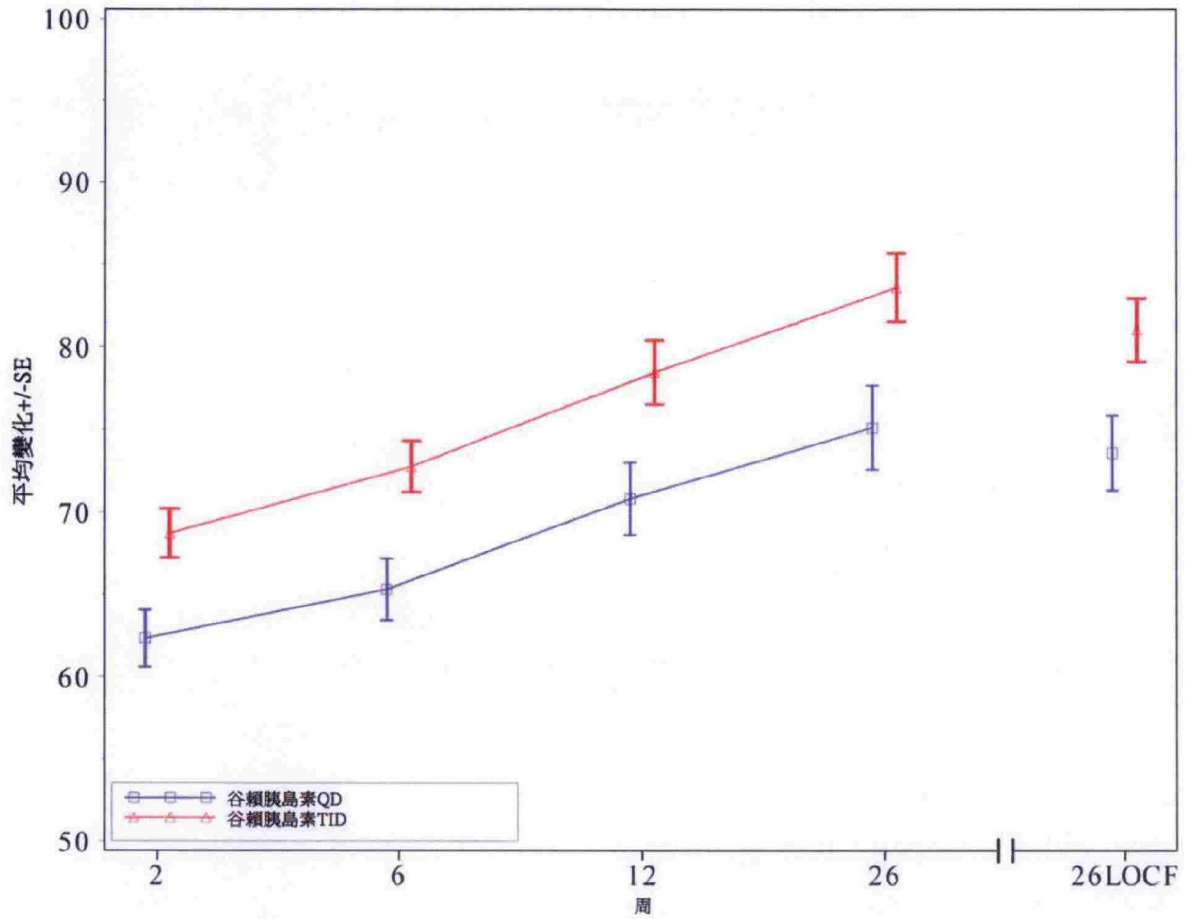
LOCF=進行的最後一次觀察

分析包括直至最後一次注射研究藥物產品的日期獲得的測量結果。

甘精胰島素的劑量在拜訪前的星期中的三個不同天收集，且呈現的值为當針對拜訪僅收集一次劑量時除了第12周之外的收集的劑量的平均值。

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanplot_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanplot_g_insulinb_i.rtf (22JAN2015 - 0:53)

圖 3



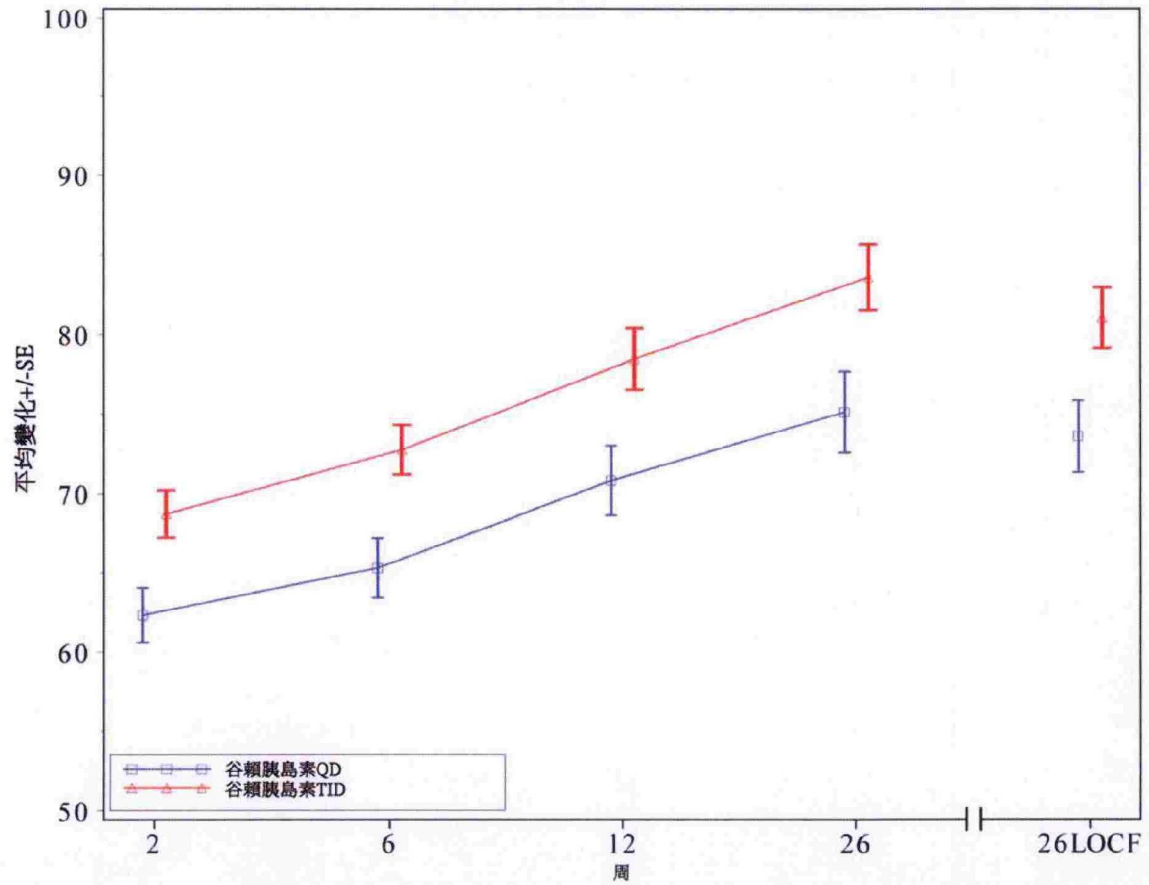
LOCF=進行的最後一次觀察

分析包括直至最後一次注射研究藥物產品的日期獲得的測量結果；

谷賴胰島素的劑量在拜訪前的周中的三個不同天收集，且呈現的值為收集的劑量的平均值。

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanplot_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanplot_g_insulint_i.rtf (22JAN2015 - 0:54)

圖 4



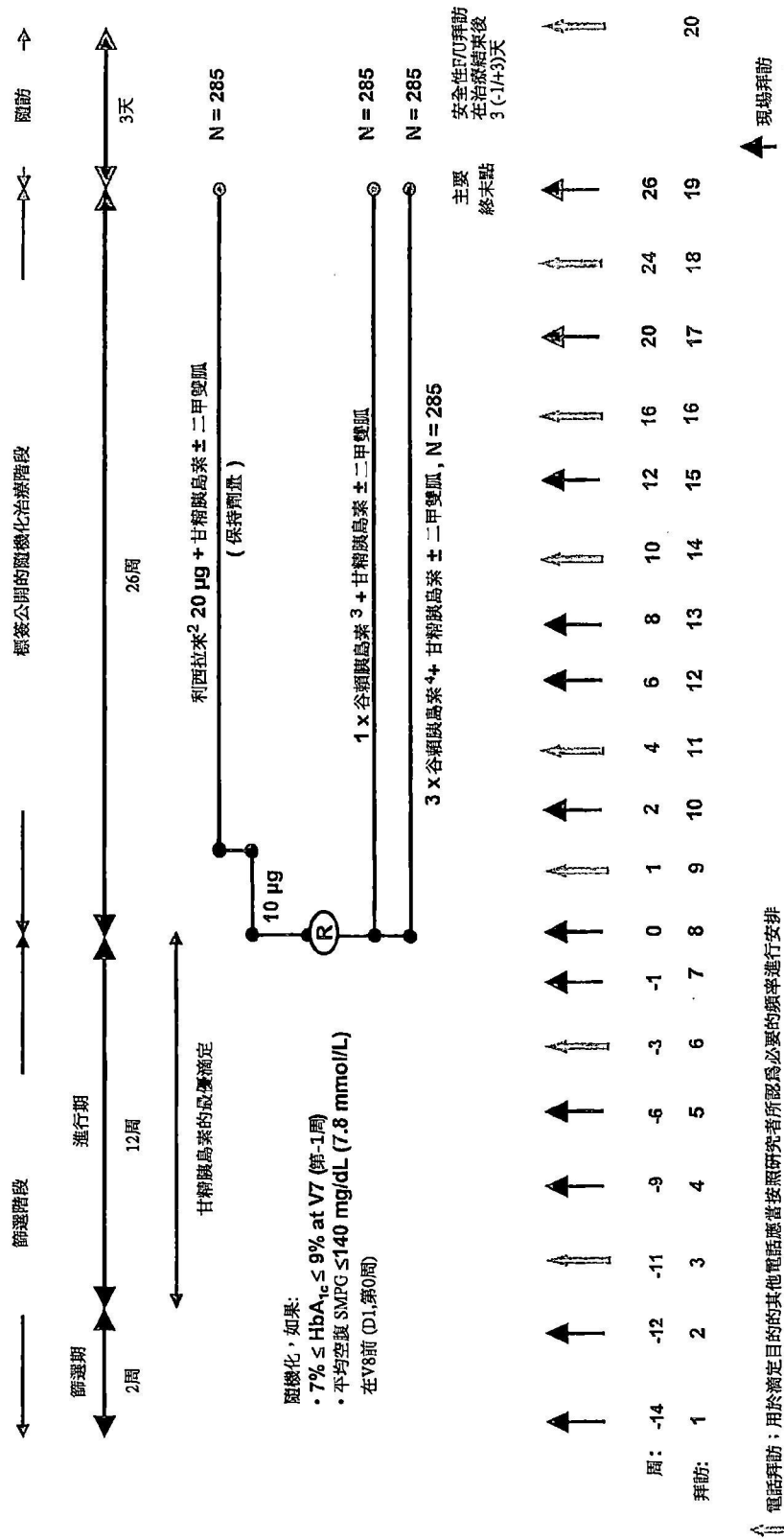
LOCF=進行的最後一次觀察

分析包括直至在最後一次注射研究藥物產品的日期獲得的測量結果

總胰島素劑量為平均甘精胰島素劑量和拜訪的平均谷賴胰島素劑量的和

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC12626/CSR_01/REPORT/PGM/eff_meanplot_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanplot_g_insulint_i.rtf
(22JAN2015 - 0:54)

圖 5



隨機化，如果：
 • 7% ≤ HbA_{1c} ≤ 9% at V7 (第-1周)
 • 平均空腹 SMPG ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) 在V8前 (D1,第0周)

↑ 電話拜訪；用於滴定目的的其他電話應當按照研究者所認為必要的頻率進行安排
 (R) 按照HbA_{1c}值(<8%,8%)和二甲双胍使用(Y,N)進行分級的1:1隨機化

圖 6