



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0138262  
(43) 공개일자 2015년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/28 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 38/28 (2013.01)  
A61K 9/0019 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-7030317  
(22) 출원일자(국제) 2014년04월01일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2015년10월21일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/056498  
(87) 국제공개번호 WO 2014/161837  
국제공개일자 2014년10월09일  
(30) 우선권주장  
13305432.0 2013년04월03일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
사노피  
프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54  
(72) 발명자  
필렌-바르트머, 이자벨  
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하 내  
지멘, 모니카  
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하 내  
(74) 대리인  
양영준, 심미성

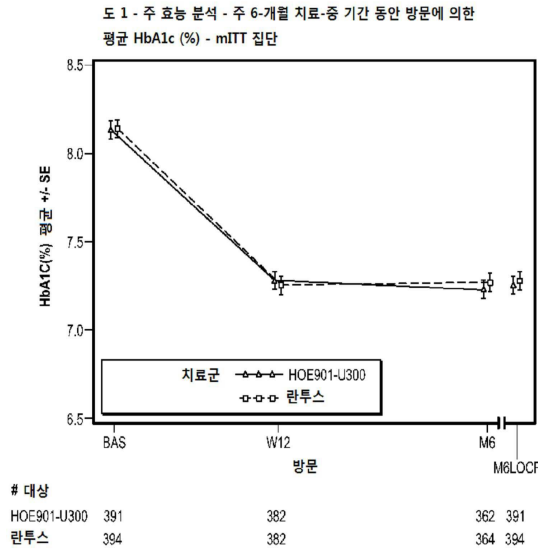
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 장시간-작용 제형의 인슐린에 의한 당뇨병의 치료

(57) 요약

본원은 I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형에 관한 것으로, 여기에서 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키고, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 등물]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아니다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/08* (2013.01)

(30) 우선권주장

13290188.5 2013년08월08일  
유럽특허청(EPO)(EP)

13306412.1 2013년10월15일  
유럽특허청(EPO)(EP)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형으로서, 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키고, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 등몰]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아닌 수성의 약제학적 제형.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 200 U/mL 내지 650 U/mL의 인슐린 글라르긴을 포함하는 수성의 제형.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 700 U/mL 내지 1000 U/mL의 인슐린 글라르긴을 포함하는 수성의 제형.

**청구항 4**

제2항에 있어서, 270~330 U/mL의 인슐린 글라르긴[인간 인슐린 270~330 IU와 등몰]을 포함하는 수성의 제형.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 300 U/mL의 인슐린 글라르긴[인간 인슐린 300 IU와 등몰]을 포함하는 수성의 제형.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 야간 저혈당증이 증후성 저혈당증, 중증의 증후성 저혈당증, 기록된 증후성 저혈당증, 가능성 있는 증후성 저혈당증, 상대적 증후성 저혈당증, 및 무증상 저혈당증으로부터 선택되는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 8%의 HbA1c 값을 갖는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 60세의 연령을 갖는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 30 kg/m<sup>2</sup>의 BMI를 갖는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 치료될 환자가 치료 직전에 기저 인슐린을 받은 수성의 약제학적 제형.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 치료될 환자가 치료 직전에 식후 단시간-작용 인슐린을 받은 수성의 약제학적 제형.

**청구항 12**

제10항 또는 제11항에 있어서, 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 9 mmol/L의 주사-전 SMPG를 갖는 수성의 약

제학적 제형.

**청구항 13**

제10항 또는 제11항에 있어서, 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 8 mmol/L의 공복시 혈장 포도당 농도를 갖는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제형이 저녁에 예정된 시간에 1 일 1 회 투여되는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 추가로 식후 단시간-작용 인슐린을 받는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 엑센딘-4의 유사체를 포함하는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 엑센딘-4의 유사체가 릭시세나타이드, 엑세나타이드 및 리라글루타이드를 포함하는 군으로부터 선택되는 수성의 제형.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  릭시세나타이드를 포함하는 수성의 제형.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 인슐린 글라르긴 U 당 0.2  $\mu\text{g}$  내지 1  $\mu\text{g}$  릭시세나타이드를 포함하는 수성의 제형.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 인슐린 글라르긴 U 당 0.25  $\mu\text{g}$  내지 0.7  $\mu\text{g}$  릭시세나타이드를 포함하는 수성의 제형.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함하는 수성의 제형.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 90  $\mu\text{g/mL}$  아연, 2.7 mg/mL m-크레졸 및 20 mg/mL 글리세롤 85%를 포함하는 수성의 제형.

**청구항 23**

제21항에 있어서, 90  $\mu\text{g/mL}$  아연, 2.7 mg/mL m-크레졸, 20  $\mu\text{g/mL}$  폴리소르베이트 20 및 20 mg/mL 글리세롤 85%를 포함하는 수성의 제형.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, pH가 3.4 내지 4.6 사이인 수성의 제형.

**청구항 25**

제24항에 있어서, pH가 4인 수성의 제형.

**청구항 26**

제24항에 있어서, pH가 4.5인 수성의 제형.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병이 II형 당뇨병인 약제학적 제형.

**청구항 28**

제27항에 있어서, II형 당뇨병이 적어도 하나의 경구 항고혈당 약 단독으로 적절히 제어되지 않는 약제학적 제형.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 적어도 하나의 경구 항고혈당 약이 메트포르민인 약제학적 제형.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 적어도 1.5 g/일의 메트포르민 치료가 당뇨병을 적절히 제어하지 못하는 약제학적 제형.

**청구항 31**

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경구 항고혈당 약제와 조합하여 투여되는 수성의 약제학적 제형.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 적어도 하나의 항고혈당 약제가 메트포르민인 수성의 약제학적 제형.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제형이 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격이 약 24 시간인 수성의 약제학적 제형.

**청구항 34**

환자의 I형 또는 II형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 인슐린 글라르긴을 300 U/mL의 농도로 포함하는 수성의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키는 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 36**

제34항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu$ g 내지 10  $\mu$ g 리시세나타이드를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 37**

1형 당뇨병 및 2형 당뇨병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형의 용도로서, 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키는 용도.

**청구항 38**

I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형으로서, 제형은 환자에게 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간이고, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 등물]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아닌 수성의 제형.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 제38항에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 3 일 투여되는 수성의 제형.

**청구항 40**

제38항에 있어서, 제38항에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 4 일 투여되는 수성의 제형.

**청구항 41**

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 25 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23 시간의 범위에 있는 수성의 제형.

**청구항 42**

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 25 시간 내지 27 시간의 범위 또는 21 시간 내지 23 시간의 범위에 있는 수성의 제형.

**청구항 43**

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 25 시간 내지 26.5 시간의 범위 또는 21.5 시간 내지 23 시간의 범위에 있는 수성의 제형.

**청구항 44**

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린 글라르긴을 제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 양으로 포함하는 수성의 제형.

**청구항 45**

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 항목 제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에서와 같이 정의되는 수성의 제형.

**청구항 46**

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같이 엑센딘-4의 유사체를 추가로 포함하는 수성의 제형.

**청구항 47**

제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는 수성의 제형.

**청구항 48**

제38항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 pH를 갖는 수성의 제형.

**청구항 49**

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 야간 저혈당증의 위험을 감소시키는 수성의 제형.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 야간 저혈당증이 증후성 저혈당증, 중증의 증후성 저혈당증, 기록된 증후성 저혈당증, 가능성 있는 증후성 저혈당증, 상대적 증후성 저혈당증, 및 무증상 저혈당증으로부터 선택되는 수성의 제형.

**청구항 51**

제38항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병이 II형 당뇨병인 수성의 제형.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 당뇨병 II형이 제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 정의되는 적어도 하나의 경구 항고혈당

약제 단독으로 적절히 제어되지 않는 수성의 제형.

**청구항 53**

환자의 I형 또는 II형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 인슐린 글라르긴을 300 U/mL의 농도로 포함하는 수성의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 제형은 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간인 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 55**

제53항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  락시세나타이드를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 56**

1형 당뇨병 및 2형 당뇨병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형의 용도로서, 제형은 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간인 용도.

**청구항 57**

포장 재료, 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형, 및 제형이 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 21 시간 내지 27 시간 사이이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격이 약 24 시간임을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.

**청구항 58**

포장 재료, 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형, 및 제형이 다른 항고혈당 약제와 함께 주어질 수 있음을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.

**청구항 59**

포장 재료, 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형, 및 기저 인슐린 제품의 1 일-1 회 투여로부터 제형의 1 일 1 회 투여로의 변경은 이전의 기저 인슐린 용량에 기초하여 단위-대-단위로 시행될 수 있고; 그리고 기저 인슐린 제품의 1 일 2 회 투여로부터 제형의 1 일-1 회 투여로 변경시, 제형의 권고되는 초기 용량은 중단되고 있는 기저 인슐린의 총 1 일 용량의 80%임을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.

**청구항 60**

포장 재료, 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형, 및 항-고혈당 약제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, 모노아민 옥시다제(MAO) 저해제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실레이트 및 설폰아마이드 항생제를 포함하는 군으로부터 선택되는, 제형의 혈당-저하 효과를 증진시킬 수 있는 물질과 함께 제형이 투여되는 경우, 제형의 용량 조절이 필요할 수 있음을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.

**청구항 61**

포장 재료, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따른 수성의 제형, 및 코르티코스테로이드, 다나졸, 디아족사이드, 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로겐 및 프로세스토겐, 페노티아진 유도제, 소마토트로핀, 교감신경 흥분성 약제(예를 들어, 에피네프린[아드레날린], 살부타몰, 터부탈린), 갑상선 호르몬, 비전형적 항정신병 약제(예를 들어, 클로자핀 및 올란자핀) 및 프로테아제 저해제를 포함하는 군으로부터 선택되는, 제형의 혈당-저하 효과를 감소시킬 수 있는 물질과 함께 제형이 투여되는 경우, 제형의 용량 조절이 필요할 수 있음을 표시

한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본원은 I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 약제학적 제형에 관한 것으로, 여기에서 치료는 야간 저혈당의 위험을 감소시키고, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 동물]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아니다.

**배경기술**

[0002] 인슐린 글라르긴은 A21 위치에 글리신에 의한 아스파라긴의 치환을 추가로 갖는, 인간 인슐린의 유사체인 글리신 31<sup>B</sup>-32<sup>B</sup>-Di-Arg 인간 인슐린이다.

[0003] WO2008/013938 A2는 인슐린 글라르긴을 684 U/mL의 농도로 포함하는 수성의 약제학적 제형을 개시한다.

[0004] 메트포르민은 식이요법 변경에 반응하지 않는 비-인슐린- 의존성 당뇨병(당뇨병 2형)의 치료에 사용되는 비구아나이드 혈당강하제이다. 메트포르민은 인슐린 감수성을 개선하고 포도당의 장관 흡수를 감소시킴으로써 혈당 제어를 개선한다. 메트포르민은 보통 경구로 투여된다.

[0005] Lantus<sup>®</sup>는 단일 용량 피하 주사 후 24 시간 기저 인슐린 공급을 제공하는 인슐린 글라르긴을 포함하는 인슐린 제품이다.

[0006] Lantus<sup>®</sup>의 당동력학적 작용은, 뚜렷한 피크 없이 매끄러운 24 시간의 시간-농도 및 작용 프로파일을 야기하는 피하 주사 부위로부터의 지연되고 예측 가능한 인슐린 글라르긴의 흡수로 인해 현재 시판되는 다른 인슐린 제품과 구분된다. Lantus<sup>®</sup>는 24-시간의 기간에 걸쳐 가능한 한 매끄러운 기저 인슐린 프로파일을 갖는 정상적이거나 정상에 가까운 혈당 제어를 얻기 위해 1 일 1 회의 주사로 투여될 수 있는 장시간-작용 인슐린 제품에 대한 의학적 요구에 부응하도록 개발되었다. 이러한 제제는 보다 뚜렷한 "피크" 효과를 갖는 다른 인슐린 제제에서 보이는 저혈당을 야기하는 경향을 최소화하면서, 중일 양호한 혈당의 제어를 제공한다.

[0007] 상당 수의 환자, 특히 비만으로 인해 증가된 인슐린 저항성을 갖는 환자들은 혈당을 제어하기 위해 큰 용량을 사용한다. 예를 들어, 100 U의 용량은 1 mL Lantus<sup>®</sup> U100의 주사를 필요로 하는데, 이는 어느 정도의 불편감을 줄 수 있으며; 각 mL Lantus<sup>®</sup> U100은 100 U(3.6378 mg) 인슐린 글라르긴을 포함한다. 주사 용량을 감소시키기 위해, mL 당 300 U 인슐린 글라르긴을 포함하는 제형이 개발되었다.

[0008] 실시예 1에 기술된 다중심, 무작위, 오픈-라벨, 병용-군 연구의 목적은 인슐린 글라르긴 U300의 효능 및 안전성을 Lantus와 비교하는 것으로, 둘 다 2형 당뇨병을 갖는 환자에서 기저-볼루스 인슐린 요법의 일부로서 1 일 1 회 피하(S.C.)로 주어졌다. 기저 플러스 식후 인슐린 요법에서 적어도 42 U 란투스 U100 또는 동등한 중성 프로타민 Hagedorn(NPH) 인슐린을 주사하는 2형 당뇨병 및 당화 헤모글로빈 A1c(HbA1c) 7% 내지 10% 범위의 환자들이 연구에 적격이었다. 비교적 높은 용량의 기저 인슐린 처방을 받은 이들 환자는 U100 제형과 비교하여 더 낮은 주사 용량의 U300 인슐린 제형으로부터 혜택을 받았다.

[0009] 각 mL 인슐린 글라르긴 U300은 300 U(10.9134 mg) 인슐린 글라르긴을 포함한다. 이 제형은 환자들에게 동일한 단위 수의 인슐린 글라르긴을 1/3 주사 용량으로 주사하도록 허용할 것이다. 이 제형은 또한 본원에서 HOE901-U300으로 호칭된다.

[0010] 실시예 1에 기술된 연구에서, 환자들은 그들의 HbA1c로 계층화되었다(<8.0%; ≥8.0%). 일차적인 효능 분석에서는 기초선부터 종점까지 HbA1c의 변화 측면에서 란투스와 비교하여 인슐린 글라르긴 U300의 비-열등성을 시험하였다(6 개월 계획; 비-열등성 차이 0.4 % HbA1c 단위). HbA1c는 수 개월에 걸쳐 평균 혈당증을 반영하고 당뇨병 합병증에 대한 강한 예측치를 갖는다. 6-개월 지속의 연구 치료는, HbA1c의 시간-의존성 변화 및 수반되는 저혈당증 위험의 적절한 평가를 가능하게 하여, 란투스 또는 NPH 인슐린으로부터의 변경 후 인슐린 글라르긴 U300으로 정상 상태 조건을 달성하기에 충분한 것으로 고려된다.

[0011] 주 2차 종점은 야간 저혈당증을 포함하였다. 저혈당증은 단기간 및 장기간 둘 다에서 당뇨병의 혈당 관리에 중대한 제한 인자이다. 당뇨병의 혈당 관리에서의 꾸준한 개선에도 불구하고, 집단-기반의 데이터는 저혈당증이



계속적으로 1형 및 2형 당뇨병 환자 둘 다에서 주요 문제가 된다는 것을 지적한다(American diabetes association, workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5), 2005, 1245-1249).

[0012] 실시예 1에 기술된 연구에서는, 놀랍게도 인슐린 글라르긴 U300 제형으로 2형 당뇨병 환자를 치료함으로써 야간 저혈당 사건의 위험이 Lantus® U100으로 치료하는 것과 비교하여 유의성 있게 감소될 수 있다는 것이 발견되었다. 적어도 1 회의 야간의 중증 및/또는 확인된 저혈당증이 있는 환자의 발생 정도가 9 주 개시와 6 개월 사이에 U300 군[136/404 (33.7%)]에서 란투스 군[180/400 (45.0%)] 보다 더 낮았다(표 6 참조). 란투스에 대한 U300의 우수성은 0.75의 비교위험도를 보였다(95% CI [0.63, 0.89])(p=0.0010).

[0013] 실시예 2는, 2형 당뇨병 환자에서 둘 다 경구용 항고혈당 약(들)과 조합된 인슐린 글라르긴 U300(HOE901-U300) 제형 및 Lantus® U 100의 효능 및 안전성을 비교하는 임상 시험을 기술한다.

[0014] 실시예 2에서, 란투스에 대한 U300의 비-열등성은, 란투스에 대한 HbA1c에서의 최소 제곱 평균 변화 -0.01%(95% CI [-0.139; 0.119])로 나타났다(표 26). 주사-전 SMPG에서 최소 제곱 평균 변화는 U300(-0.56 mmol/L)과 란투스 군(-0.51 mmol/L)에서 유사하였다(표 28).

[0015] 실시예 2에서는 인슐린 글라르긴 U300 제형으로 치료함으로써 Lantus® U100으로 치료하는 것과 비교하여 야간 저혈당 사건의 위험이 유의성 있게 감소될 수 있다는 것을 확인하였다. 다른 환자군, 즉, 항고혈당 약(들) 단독으로 적절하게 제어되지 않는 2형 당뇨병 환자에서는, 놀랍게도 적어도 하나의 야간의 중증이고/이거나 확인된 저혈당을 갖는 환자의 발생 정도가 란투스 군[113/405(27.9%)]보다 U300 군[87/403(21.6%)]에서 더 낮다는 것이 발견되었다(표 27 참조). 란투스에 대한 U300의 우수성은 0.77의 비교위험도를 나타냈다(95% CI[0.61, 0.99]) (p=0.0380).

[0016] 실시예 3은 식후(mealtime) 인슐린과 조합한 U300 인슐린 글라르긴 제형의 1 일-1 회 투여의 고정된 투여 간격과, 조정 가능한 투여 간격을 비교한다. 실시예 3은 실시예 1에 기술된 시도의 하위 연구이다. HbA1c(표 50) 및 공복시 혈장 포도당(표 51)에서 어떠한 부정적인 효과도 보이지 않았다. 저혈당의 전체 발생 정도는 저혈당증의 카테고리과 무관하게 두 요법에서 유사하였다(표 53).

[0017] 실시예 6은 경구 항고혈당 약(들)과 조합한 U300 인슐린 글라르긴 제형의 1 일-1 회 투여의 고정된 투여 간격과, 조정 가능한 투여 간격을 비교한다. 실시예 6은 실시예 2에 기술된 시도의 하위 연구이다. HbA1c(표 67) 및 공복시 혈장 포도당(표 68)에서 어떠한 부정적인 효과도 보이지 않았다. 저혈당의 전체 발생 정도는 저혈당의 카테고리과 무관하게 두 요법에서 유사하였다(표 70).

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0018] 본 발명은 야간 저혈당증의 위험의 감소에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형에 관련된다.

**과제의 해결 수단**

[0019] 본 발명의 일 양태는 I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형과 관련되는데, 여기에서 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키고, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 등물]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아니다. 본 발명은 야간 저혈당증의 위험의 감소에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형에 관련된다.

[0020] 본 발명의 제형은, 본원에 기술되는 바와 같이, 당뇨병 환자에게 투여시 야간 저혈당증의 발생 정도를 감소시킬 수 있다. "야간 저혈당증의 발생 정도의 감소"는 야간 저혈당 사건의 횟수, 및/또는 야간 저혈당 사건의 중증도의 감소를 포함한다. 본원에 기술되는 제형은 야간 저혈당증의 발생 정도의 감소에 사용하기 적절하다.

[0021] 본 발명의 제형은, 본원에 기술되는 바와 같이, 당뇨병 환자에게 투여시 야간 저혈당증을 방지할 수 있다. "야간 저혈당증의 방지"는 야간 저혈당 사건의 횟수 및/또는 야간 저혈당 사건의 중증도의 감소를 포함한다. 본원에 기술되는 제형은 야간 저혈당증의 방지에 사용하기 적절하다.

[0022] 본 발명의 제형은 야간 저혈당 사건의 횟수 및/또는 야간 저혈당 사건의 중증도의 감소에 사용하기 적절하다.

[0023] 본 발명에서, 저혈당증은 2형 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, 40 mg/dL 미만, 또는 36 mg/dL 미만의 혈장 포도당 농도를 경험하는 병태이다.

- [0024] 본 발명에서, "증후성 저혈당증(symptomatic hypoglycemia)" 또는 "증후성 저혈당 사건(symptomatic hypoglycemic event)"은 저혈당증으로부터 야기되는 임상적 증상과 관련된 병태로, 여기에서 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. 임상적 증상은, 예를 들어, 발한, 심계항진, 기아, 초조, 불안, 피로, 흥분, 두통, 집중력 감소, 기면, 정신 질환, 시각 이상, 일시적 감각 결함, 일시적 운동 결함, 혼란, 경련, 및 혼수상태일 수 있다. 본 발명의 방법에서는, 본원에 나타낸 바와 같이, 증후성 저혈당증의 하나 이상의 임상적 증상이 선택될 수 있다. 증후성 저혈당증은 경구 탄수화물 투여 후 신속한 회복과 관련될 수 있다.
- [0025] 본 발명에서, "중증의 증후성 저혈당증(severe symptomatic hypoglycemia)" 또는 "중증의 증후성 저혈당 사건(severe symptomatic hypoglycemic event)"은, 본원에 나타낸 바와 같이, 저혈당증으로부터 야기되는 임상적 증상을 갖는 병태로, 여기에서 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. 중증의 증후성 저혈당증은 저혈당 사건으로부터 야기되는 급성 신경 손상과 관련될 수 있다. 중증의 증후성 저혈당증에서, 환자는 탄수화물, 글루카곤을 적극적으로 투여하기 위해, 또는 다른 소생 작용을 위해 다른 사람의 보조를 필요로 할 수 있다. 이들 에피소드는 발작, 의식불명 또는 혼수상태를 유도하기에 충분한 저 포도당 부족과 관련될 수 있다. 이러한 사건 중에는 혈장 포도당 측정이 가능하지 않을 수 있지만, 혈장 포도당의 정상 회복에 기인하는 신경 회복은 이 사건이 낮은 혈장 포도당 농도에 의해 유도되었다는 충분한 증거로 여겨진다.
- [0026] 중증의 증후성 저혈당증의 정의는 신경 손상이 자가-치료를 막도록 충분히 심하고 따라서 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 혼수상태로부터 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 친절실에서 보조하는 것은 "보조를 필요로 하는" 사건으로 고려되지 않아야 한다.
- [0027] 중증의 증후성 저혈당증은 경구 탄수화물, 정맥내 포도당, 및/또는 글루카곤 투여 후 신속한 회복과 연계될 수 있다.
- [0028] 본 발명에서, "기록된 증후성 저혈당증(documented symptomatic hypoglycemia)" 또는 "기록된 증후성 저혈당 사건(documented symptomatic hypoglycemic event)"은 전형적인 저혈당증의 증상이 측정된 혈장 포도당 농도  $\leq 70$  mg/dL ( $\leq 3.9$  mmol/L), 또는 54 mg/dL 이하 ( $\leq 3.0$  mmol/L)에 수반되는 사건이다. 저혈당 에피소드로부터 야기되는 것으로 고려되는 임상적 증상은, 예를 들어, 증가된 발한, 신경과민, 무기력/쇠약, 진전, 현기증, 식욕 증가, 심계항진, 두통, 수면 장애, 혼란, 발작, 의식불명, 혼수상태이다.
- [0029] 본 발명에서, "무증상 저혈당증(asymptomatic hypoglycemia)" 또는 "무증상 저혈당 사건(asymptomatic hypoglycemic event)"은 저혈당증의 전형적인 증상을 수반하지 않지만, 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하, 또는 54 mg/dL(3.0 mmol/L) 이하의 측정된 혈장 포도당 농도를 갖는 사건이다.
- [0030] 본 발명에서, "가능성 있는 증후성 저혈당증(probable symptomatic hypoglycemia)" 또는 "가능성 있는 증후성 저혈당 사건(probable symptomatic hypoglycemic event)"은 저혈당증의 증상이 혈장 포도당 측정을 수반하지 않지만, 혈장 포도당 농도 70 mg/dL 이하(또는 3.9 mmol/L 이하), 또는 54 mg/dL 이하(또는 3.0 mmol/L 이하)에 의해 야기될 것으로 추정되는; 증상이 혈장 포도당 시험 없이 경구 탄수화물로 치료되는 사건이다.
- [0031] 본 발명에서, "상대적 저혈당증(relative hypoglycemia)" 또는 "상대적 저혈당 사건(relative hypoglycemic event)"은 당뇨병이 있는 사람이 임의의 전형적인 저혈당증 증상을 보고하고, 그 증상들을 저혈당증의 지표로서 해석하지만, 측정된 혈장 포도당 농도가 70 mg/dL 보다 큰(또는 3.9 mmol/L 보다 큰) 사건이다.
- [0032] 본 발명에서, "야간 저혈당증(nocturnal hypoglycemia)" 또는 "야간 저혈당 사건(nocturnal hypoglycemic event)"은 밤-시간에 일어나는 위에 기술된 저혈당증 카테고리의 임의의 저혈당증이다. "야간 저혈당증"은 시간(clock time)으로 정의될 수 있다. 특히, 야간 저혈당증은 00:00 내지 오전 05:59 사이에 일어나는 저혈당증이다. 환자는 이 사건 때문에 깨거나 일어날 수 있다. 환자는 또한 이 사건 중에 잘 수도 있다.
- [0033] 본 발명에서, "주간 저혈당증(daytime hypoglycemia)" 또는 "주간 저혈당 사건(daytime hypoglycemic event)"

은, 특히 오전 06:00 내지 23:59 사이에 일어나는 위에 기술된 저혈당증 카테고리의 임의의 저혈당증이다.

- [0034] 본 발명에서, 야간 저혈당증은 증후성 저혈당증, 중증의 증후성 저혈당증, 기록된 증후성 저혈당증, 가능성 있는 증후성 저혈당증, 상대적 증후성 저혈당증, 또는 무증상 저혈당증일 수 있다. 바람직한 것은 증후성 저혈당증이고, 더욱 바람직한 것은 중증의 증후성 저혈당증이다.
- [0035] 본원에서 사용되는 "저혈당증의 위험을 감소시키는 것"은 저혈당증의 발생 정도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 환자 년(patient year) 당 저혈당증의 발생 정도는  $365.25 \times (\text{저혈당증 에피소드의 횟수}) / (\text{노출 일수})$ 로서 환자당 계산될 수 있고 사건의 유형 및 치료 군으로 요약된다. 본원에서 사용되는 "저혈당증의 위험을 감소시키는 것"은, 본원에 기술되는 바와 같이, 본원에 기술되는 제형을 당뇨병 환자에게 투여시 환자에게서 저혈당증의 예방을 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 "저혈당증의 위험을 감소시키는 것"은 야간 저혈당 사건의 횟수, 및/또는 야간 저혈당 사건의 중증도의 감소를 추가로 포함할 수 있다.
- [0036] 실시예 3 및 6은 인슐린 글라르긴 U300의 주사 간격의 간헐적 조정은 HbA1c(표 50 및 67) 및 공복시 혈장 포도당(표 51 및 69)에 대한 부정적인 효과가 없다는 것을 보여준다. 저혈당증의 전체 발생 정도는 저혈당증의 카테고리 및 무관하게, 조정 가능한 투여 간격으로 투여시 및 고정된 투여 간격으로 투여시에 유사하였다(표 53 및 70).
- [0037] 본 발명의 일 양태는 조정 가능한 시간 간격으로 투여되는 수성의 약제학적 제형과 관련된다. 이 양태는 I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형과 관련되는데, 여기에서 이 제형은 환자에게 1일 1회 투여되고, 이전 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2일에 24.5시간 내지 28시간 범위 또는 20시간 내지 23.5시간 범위이고, 이전 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24시간으로, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 동물]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아니다.
- [0038] 본원에서 사용되는, 이전 투여로부터의 시간 간격은 2 연속 투여, 특히 주사 사이의 시간 간격이다.
- [0039] 이 제형은 300 U/mL 인슐린 글라르긴을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0040] 치료 요법에서, 이 제형은 고정된 시간 주위, 예를 들어 저녁 또는 아침에 고정된 시간 주위의 시간 범위에 투여될 수 있다. 이전 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24시간일 수 있다(표 46 참조). "약 24시간"의 간격은 특히 24시간 +/- 10분의 범위, 24시간 +/- 20분의 범위, 또는 24시간 +/- 30분의 범위를 말한다. 이 평균 시간 간격은, 예를 들어 주일 기준으로, 개월 기준으로, 또는 2 또는 3개월 기준으로 계산될 수 있거나, 더 긴 시간 기준으로 계산될 수 있다.
- [0041] 표 47은 실시예 3에서 시험군 및 대조군 환자의 투여 요법 준수를 기술한다. 다른 투여 간격 카테고리에서 환자에 의한 주사 %가 기술된다. 대조군(24시간의 고정된 투여 간격)에서는, 약 88%의 U300 투여를 이전의 주사로부터 23 내지 25시간의 간격으로 주사하였다. 약 12%의 투여를 23시간 미만 또는 25시간이 넘는 간격으로 주사하였다. 1일 1주사를 고려하여, 환자는 23시간 미만 또는 25시간이 넘는 간격으로 U300 제형을 주당 1일 미만으로 투여하였다. 시험군(조정 가능한 투여 간격)에서는, 약 63%의 U300 투여를 이전 주사로부터 23 내지 25시간 간격으로 주사하였다. 약 37%의 투여를 23시간 미만 또는 25시간이 넘는 간격으로 주사하였다. 1일 1주사를 고려하여, 환자는 23시간 미만 또는 25시간이 넘는 간격으로 U300 제형을 주당 2 또는 3일 투여하였다.
- [0042] 수성의 제형은 본원에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 2일, 주당 적어도 3일, 주당 적어도 4일 또는 주당 적어도 5일 투여할 수 있다. 수성의 제형은 본원에 명시된 시간 간격으로 주당 최대 5일, 주당 최대 4일 또는 주당 최대 3일 투여할 수 있다. 더욱 특히, 수성의 제형은 본원에 명시된 시간 간격으로 주당 2 또는 3일, 또는 주당 2 내지 3일 투여할 수 있다.
- [0043] 특히 "간헐적 조정(occasional adaptation)"은 이 수성의 제형이 본원에 명시된 시간 간격으로 주당 2 또는 3일 투여되는 것을 의미한다.
- [0044] 본원에 나타난 "주당 일수"는, 예를 들어 주일 기준으로, 개월 기준으로, 또는 2 또는 3개월 기준으로 계산될 수 있거나, 더 긴 시간 기준으로 계산될 수 있다.
- [0045] "조정 가능한 주사 간격(adaptable injection intervals)"은 이전 주사로부터의 시간 간격이 예정된 시간 범위 내에서 가변적임을 의미한다. 이전 투여로부터의 시간 간격은 24.5시간 내지 28시간 범위 또는 20시간 내지 23.5시간 범위일 수 있다. 특히, 이전 투여로부터의 시간 간격은 25시간 내지 28시간 범위 또는 20시간 내

지 23 시간 범위일 수 있다.

- [0046] 이전 투여로부터의 시간 간격은 또한 25 시간 내지 27 시간 범위 또는 21 시간 내지 23 시간 범위일 수 있다.
- [0047] 이전 투여로부터의 시간 간격은 또한 25 시간 내지 26.5 시간 범위 또는 21.5 시간 내지 23 시간 범위일 수 있다.
- [0048] 이 양태에서, 제형의 부형제는 본원에 기술되는 부형제일 수 있다. 치료될 환자는 본원에 기술되는 환자일 수 있다.
- [0049] 본원에 기술되는 조정 가능한 시간 간격의 치료 요법은, 본원에 기술되는 야간 저혈당증의 위험의 감소와 조합될 수 있다.
- [0050] 본원에 기술되는 조정 가능한 시간 간격으로 투여되는 당뇨병 1형 또는 2형의 치료에 사용하기 위한 제형은, 본원에 기술되는 야간 저혈당증의 위험의 감소를 갖는 당뇨병 1형 또는 2형의 치료에서의 사용과 조합될 수 있다.
- [0051] 본 발명에서, 정상 혈당은 70 mg/dL 내지 140 mg/dL(3.9 mmol/L 내지 7.8 mmol/L에 상응함)의 혈장 포도당 농도와 관련될 수 있다.
- [0052] 본원에 기술되는 제형에 의해 치료될 환자는 I형 또는 II형 당뇨병 환자일 수 있다. 바람직하게는, 환자는 II형 당뇨병 환자이다.
- [0053] 본 발명의 약제학적 제형은 적어도 하나의 항고혈당 약제와 조합하여 투여될 수 있다. 특히, 적어도 하나의 항고혈당 약은 메트포르민 또는/및 약제학적으로 허용 가능한 이의 염이다. 메트포르민은 1,1-디메틸비구아나이드(CAS Number 657-24-9)의 국제 일반명이다. 본 발명에서, "메트포르민"이라는 용어는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 이의 염을 포함한다.
- [0054] 본 발명에서, 메트포르민은 경구로 투여될 수 있다. 당업자는 경구 투여에 의한 당뇨병의 치료에 적절한 메트포르민의 제형을 인지한다. 메트포르민은 필요로 하는 환자에게 치료적 효과를 유도하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 메트포르민은 적어도 1.0 g/일 또는 적어도 1.5 g/일의 용량으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해, 메트포르민은 정제 또는 알약과 같은 고형의 제형으로 제형화될 수 있다. 메트포르민은 적절한 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는/및 보조 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0055] 본 발명의 제형 및 메트포르민은 다른 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 메트포르민은 경구로 투여될 수 있고, 본 발명의 제형은 비경구로 투여될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 제형에 의해 치료될 환자는 당뇨병 2형으로 고통받는 환자일 수 있는데, 여기에서 당뇨병 2형은 적어도 하나의 항고혈당 약 단독 치료에 의해 적절히 제어되지 않는다. 이 항고혈당 약은 메트포르민일 수 있는데, 여기에서는 투여가, 예를 들어 적어도 2 또는 적어도 3 개월 치료 후, 예를 들어 적어도 1.0 g/일 또는 적어도 1.5 g/일의 메트포르민 용량으로 당뇨병 2형을 적절히 제어하지 못한다.
- [0057] 본 발명에서, 혈당 농도를 기술하는 적어도 하나의 생리적 변수(예를 들어, HbA1c 값, 주사-전 SMPG 또는/및 공복시 혈장 포도당 농도)가 본원에 기술되는 바와 같이 정상 혈당치를 초과하면, 당뇨병 2형 환자는 적절히 제어되지 않는다. 특히, 당뇨병 2형이 적절히 제어되지 않는 환자는
  - [0058] (i) 7% 내지 10% 범위 또는 훨씬 더 큰 HbA1c 값,
  - [0059] (ii) 적어도 9 mmol/L의 주사-전 SMPG, 또는/및
  - [0060] (iv) 적어도 8.0 mmol/L의 공복시 혈장 포도당.
- [0061] 본원에 기술되는 제형으로 치료될 환자는 치료 개시에 7% 내지 10% 범위의 HbA1c 값을 가질 수 있다. 더욱 특히, 치료될 환자는 본 발명의 치료 개시시 적어도 8%의 HbA1c 값, 또는 8% 내지 10% 범위의 HbA1c 값을 가질 수 있다.
- [0062] 본원에 기술되는 제형에 의해 치료될 환자는 성인 대상일 수 있다. 환자는 본 발명의 치료 개시시 적어도 50 세, 적어도 57 세, 적어도 58 세, 적어도 59 세, 적어도 60 세, 적어도 65 세, 적어도 70 세, 또는 적어도 75 세의 연령을 가질 수 있다.
- [0063] 본원에 기술되는 제형에 의해 치료될 환자는 본 발명의 치료 개시시 비만인 대상일 수 있다. 본 발명에서, 비만인 대상은 치료 개시시 적어도 30 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 31 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 32 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 33 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 34 kg/

m<sup>2</sup>, 적어도 35 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 36 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 37 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 38 kg/m<sup>2</sup>, 적어도 39 kg/m<sup>2</sup> 또는 적어도 40 kg/m<sup>2</sup>의 체질량 계수(body mass index, BMI)를 가질 수 있다. 치료 개시시 적어도 34 kg/m<sup>2</sup> 또는 적어도 36 kg/m<sup>2</sup>의 BMI를 갖는 환자가 바람직하다.

[0064] 본원에 기술되는 제형에 의해 치료될 환자는 증가된 저혈당증의 위험을 가질 수 있고, 특히 적어도 1회의 저혈당 사건을 경험한 당뇨병 2형 환자이다.

[0065] 본원에 기술되는 제형에 의해 치료될 환자는 본원에 기술되는 치료 직전에 인슐린을 받았을 수 있다. 특히, 환자는 기저 인슐린을, 예를 들어 적어도 32 U/일 또는 적어도 42 U/일의 용량으로 받았을 수 있다. 본 발명에서는, 임의의 기저 인슐린 예비-치료가 고려될 수 있다. 특히, 기저 인슐린은 인슐린 글라르긴, 디터머, NPH, 렌테, 울트라렌테, 노블린, 휴마로그 및 이의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 이 혼합은 두 가지 다른 기저 인슐린을 포함할 수 있다. 예를 들어, 디터머 및 글라르긴을 포함하는 혼합물, 또는 NPH 및 노블린을 포함하는 혼합물이 이용될 수 있다. 바람직하게는, 기저 인슐린은 인슐린 글라르긴, 또는 글라르긴을 포함하는 혼합물이다. 본 발명에서, "기저 인슐린"은 적절한 약제학적으로 허용 가능한 이의 염을 포함한다.

[0066] 본원에 기술되는 제형에 의해 치료될 환자는 본원에 기술되는 치료 직전에 식후 단시간-작용 인슐린을 받았을 수 있다. 식후 단시간-작용 인슐린은 인슐린 유사체, 예를 들어 인슐린 글루리신, 인슐린 리스프로, 또는 인슐린 아스파트일 수 있다.

[0067] 본원에 기술되는 제형은 1 일 1 회 또는 2 회 투여될 수 있다. 특히, 본원에 기술되는 제형은 1 일 1 회, 예를 들어 저녁에 투여될 수 있다. 본원에 기술되는 제형은 저녁에 예정된 시간에 1 일 1 회 투여될 수 있다.

[0068] 환자는 식후 단시간-작용 인슐린을 추가로 받을 수 있다. 식후 단시간-작용 인슐린은 인슐린 유사체, 예를 들어 인슐린 글루리신, 인슐린 리스프로, 또는 인슐린 아스파트일 수 있다.

[0069] 본 발명의 제형에 의해 치료될 환자는, 본 발명의 치료 개시시 적어도 9 mmol/L, 적어도 10 mmol/L, 적어도 10.5 mmol/L, 또는 적어도 11 mmol/L의 주사-전 자가-모니터링한 혈장 포도당(SMPG) 농도를 가질 수 있다. 본 발명에서, 자가-모니터링한 혈장 포도당은 공복시 SMPG 또는 주사-전 SMPG(예를 들어, 본원에 기술되는 제형의 주사 30 분 전에 측정된)일 수 있다.

[0070] 치료될 환자는, 본 발명의 치료 개시시 적어도 7 mmol/L, 적어도 7.5 mmol/L, 적어도 8 mmol/L, 적어도 8.5 mmol/L 또는 적어도 9 mmol/L의 공복시 혈장 포도당 농도를 가질 수 있다.

[0071] 비록 본 발명이 인슐린 글라르긴 U 300 제형으로 한정되지 않고 본 명세서에 구체적으로 개요를 서술한 인슐린 글라르긴의 더 농축된 제형에서 유효하다 하더라도, 본원에 기술되는 임상적 연구는 인슐린 글라르긴 U 300 제형으로 수행되었다.

[0072] 1 mL의 인슐린 글라르긴 U 300 제형은 10.913 mg 21<sup>A</sup>-Gly-30<sup>B</sup>a-L-Arg-30<sup>B</sup>b-L-Arg 인간 인슐린[300 IU 인간 인슐린과 등물], 90 μg 아연, 2.7 mg m-크레졸, 20 mg 글리세롤 85%, HCl 및 NaOH를 포함하고 pH 4.0; 비중 1.006 g/mL이다.

[0073] 그러나, 부형제의 종류 및 이의 농도에 대한 변경이 가능하다.

[0074] 이 약제학적 제형은 200~1000 U/mL의 인슐린 글라르긴[200~1000 IU 인간 인슐린과 등물]을 포함하되, 여기에서 상기 제형의 농도는 684 U/mL이 아니고, 바람직하게는 250~500 U/mL의 인슐린 글라르긴[250~500 IU 인간 인슐린과 등물], 더욱 바람직하게는 270~330 U/mL의 인슐린 글라르긴[270~330 IU 인간 인슐린과 등물], 그리고 훨씬 더 바람직하게는 300 U/mL의 인슐린 글라르긴[300 IU 인간 인슐린과 등물]을 포함한다.

[0075] 약제학적 제형에 계면활성제, 예를 들어, 그 중에서도 비이온성 계면활성제가 첨가될 수 있다. 특히, 예를 들어 글리세롤, 소르비톨 등과 같은 다가 알코올의 부분적 및 지방산 에스테르 및 에테르(Span<sup>®</sup>, Tween<sup>®</sup>, 특히 Tween<sup>®</sup> 20 및 Tween<sup>®</sup> 80, Myrj<sup>®</sup>, Brij<sup>®</sup>), Cremophor<sup>®</sup> 또는 폴록사머와 같은 약제학적으로 관례적인 계면활성제가 바람직하다. 계면활성제는 본 약제학적 조성물에 5~200 μg/mL, 바람직하게는 5~120 μg/mL 및 특히 바람직하게는 20~75 μg/mL의 농도로 존재한다.

[0076] 이 제형은 추가로 보존제(예를 들어, 페놀, m-크레졸, p-크레졸, 파라벤), 등장화제(예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 유당, 텍스트로스, 트레할로스, 염화나트륨, 글리세롤), 완충 물질, 염, 산 및 알칼리, 그리고 또한 추가로 부형제를 포함할 수 있다. 이들 물질은 각각의 경우에 개별적으로 또는 혼합물로서 존재할 수 있다.

- [0077] 글리세롤, 텍스트로스, 유당, 소르비톨 및 만니톨은 약제학적 제제에 100~250 mM의 농도로, NaCl은 150 mM까지의 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어 인산염, 아세트산염, 구연산염, 아르기닌, 글리실글리신 또는 TRIS(즉, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올) 완충제 및 상응하는 염과 같은 완충 물질은 5~250 mM, 바람직하게는 10~100 mM의 농도로 존재한다. 추가의 부형제는, 그 중에서도 염 또는 아르기닌일 수 있다.
- [0078] 이 제형의 아연 농도는 0~1000  $\mu\text{g/mL}$ , 바람직하게는 20~400  $\mu\text{g/mL}$  아연, 가장 바람직하게는 90  $\mu\text{g/mL}$ 의 존재까지 도달하는 농도 범위일 수 있다. 그러나, 아연은 염화아연의 형태로 존재할 수 있지만, 그 염은 염화아연으로만 제한되지 않는다.
- [0079] 이 약제학적 제형에서 글리세롤 및/또는 만니톨은 100~250 mmol/L의 농도로 존재할 수 있고/있거나 NaCl은 바람직하게는 150 mmol/L까지의 농도로 존재한다.
- [0080] 이 제형에서 완충 물질은 5~250 mmol/L의 농도로 존재할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 추가의 주제는, 예를 들어 인슐린의 방출을 지연시키는 염과 같은 추가의 첨가제를 포함하는, 본원에 기술된 용도를 위한 약제학적 인슐린 제형이다. 위에 기술된 제형과 이러한 지연된-방출 인슐린의 혼합물은 이에 포함된다.
- [0082] 본 발명의 추가의 주제는 본원에 기술된 용도를 위해 이러한 약제학적 제형의 생산을 위한 방법에 관련된다. 이 제형을 생산하기 위해, 성분들을 물에 용해하고 HCl 및/또는 NaOH를 사용하여 pH를 조정한다. 마찬가지로, 본 발명의 추가의 주제는 당뇨병의 치료를 위한 이러한 제형의 사용과 관련된다.
- [0083] 본 발명의 추가의 주제는 인슐린, 인슐린 유사체 또는 인슐린 유도체 또는 이의 제제의 생산을 위한 공정 중 안정화제로서 계면활성제의 첨가 또는 사용과 관련된다.
- [0084] 본 발명은 추가로, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP1) 또는 이의 유사체 또는 유도체, 또는 엑센딘-3(exendin-3) 또는 -4 또는 이의 유사체 또는 유도체, 바람직하게는 엑센딘-4를 또한 추가로 포함하는 위에 기술된 제형과 관련된다.
- [0085] 본 발명은 추가로, 엑센딘-4의 유사체가
- [0086] H-desPro<sup>36</sup>-엑센딘-4-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (릭시세나타이드, AVE0010),
- [0087] H-des(Pro<sup>36,37</sup>)-엑센딘-4-Lys<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> 및
- [0088] H-des(Pro<sup>36,37</sup>)-엑센딘-4-Lys<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>,
- [0089] 또는 약제학적으로 용인 가능한 이의 염을 포함하는 군으로부터 선택되는, 위에 기술된 제형과 관련된다.
- [0090] 본 발명은 추가로, 엑센딘-4의 유사체가
- [0091] desPro<sup>36</sup> [Asp<sup>28</sup>]엑센딘-4 (1-39),
- [0092] desPro<sup>36</sup> [IsoAsp<sup>28</sup>]엑센딘-4 (1-39),
- [0093] desPro<sup>36</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Asp<sup>28</sup>]엑센딘-4 (1-39),
- [0094] desPro<sup>36</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, IsoAsp<sup>28</sup>]엑센딘-4 (1-39),
- [0095] desPro<sup>36</sup> [Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, Asp<sup>28</sup>]엑센딘-2 (1-39),
- [0096] desPro<sup>36</sup> [Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, IsoAsp<sup>28</sup>]엑센딘-2 (1-39),
- [0097] desPro<sup>36</sup> [Met(O)<sup>14</sup>Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, Asp<sup>28</sup>]엑센딘-4 (1-39) 및
- [0098] desPro<sup>36</sup> [Met(O)<sup>14</sup>Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, IsoAsp<sup>28</sup>]엑센딘-4 (1-39),

- [0099] 또는 약제학적으로 용인 가능한 이의 염을 포함하는 군으로부터 선택되는, 위에 기술된 제형과 관련된다.
- [0100] 본 발명은 추가로, 펩타이드  $-Lys_6-NH_2$ 가 엑센딘-4의 유사체의 C 말단에 부착되는, 이전 문단에 기술된 제형과 관련된다.
- [0101] 본 발명은 추가로, 엑센딘-4의 유사체가
- [0102]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$  [ $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $Lys_6-NH_2$
- [0103] des  $Asp^{28}$   $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  엑센딘-4(1-39)- $NH_2$ ,
- [0104]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $NH_2$ ,
- [0105]  $H-Asn-(Glu)_5$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $NH_2$ ,
- [0106] des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0107]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0108]  $H-Asn-(Glu)_5-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0109]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $Lys_6-NH_2$ ,
- [0110]  $H-$ des  $Asp^{28}$   $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $NH_2$ ,
- [0111]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $NH_2$ ,
- [0112]  $H-Asn-(Glu)_5-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $NH_2$ ,
- [0113] des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0114]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0115]  $H-Asn-(Glu)_5-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0116]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $Lys_6-NH_2$ ,
- [0117] des  $Met(O)^{14}$   $Asp^{28}$   $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  엑센딘-4(1-39)  $-NH_2$ ,
- [0118]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)  $-NH_2$ ,
- [0119]  $H-Asn-(Glu)_5-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)  $-NH_2$ ,
- [0120] des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0121]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $Lys_6-NH_2$ ,
- [0122]  $H-Asn-(Glu)_5$  des  $Pro^{36}$ ,  $Pro^{37}$ ,  $Pro^{38}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $(Lys)_6-NH_2$ ,
- [0123]  $H-(Lys)_6-$  des  $Pro^{36}$  [ $Met(O)^{14}$ ,  $Trp(O_2)^{25}$ ,  $Asp^{28}$ ] 엑센딘-4(1-39)- $Lys_6-NH_2$ ,

- [0124] des Asp<sup>28</sup> Pro<sup>36</sup>, Pro<sup>37</sup>, Pro<sup>38</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>]액센딘-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0125] H-(Lys)<sub>6</sub>- des Pro<sup>36</sup>, Pro<sup>37</sup>, Pro<sup>38</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, Asp<sup>28</sup>]액센딘-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0126] H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>- des Pro<sup>36</sup>, Pro<sup>37</sup>, Pro<sup>38</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Asp<sup>28</sup>]액센딘-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0127] des Pro<sup>36</sup>, Pro<sup>37</sup>, Pro<sup>38</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, Asp<sup>28</sup>]액센딘-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,
- [0128] H-(Lys)<sub>6</sub>- des Pro<sup>36</sup>, Pro<sup>37</sup>, Pro<sup>38</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, Asp<sup>28</sup>]액센딘-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,
- [0129] H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>- des Pro<sup>36</sup>, Pro<sup>37</sup>, Pro<sup>38</sup> [Met(O)<sup>14</sup>, Trp(O<sub>2</sub>)<sup>25</sup>, Asp<sup>28</sup>]액센딘-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,
- [0130] 또는 약제학적으로 용인 가능한 이의 염을 포함하는 군으로부터 선택되는, 위에 기술된 제형과 관련된다.
- [0131] 본 발명은 추가로, Arg<sup>34</sup>, Lys<sup>26</sup> (N<sup>ε</sup> (γ-글루타미드(N<sup>α</sup>-헥사데카노일))) GLP-1 (7-37) [리라글루타이드] 또는 약제학적으로 용인 가능한 이의 염을 추가로 포함하는, 위에 기술된 제형과 관련된다.
- [0132] 일 구현예에서, 본 발명은 200~1000 U/mL [200~1000 IU 인간 인슐린과 등물], 바람직하게는 200 U/ml 내지 650 U/mL, 더욱 바람직하게는 700 U/mL 내지 1000 U/ml, 더욱 바람직하게는 270~330 U/mL 범위, 그리고 가장 바람직하게는 300 U/mL 농도의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도가 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아닌, 본원에 기술된 용도를 위한 수성의 약제학적 제형과 관련된다.
- [0133] 추가적으로, 이 제형은 또한, 예를 들어 릭시세나타이드, 액세나타이드 및 리라글루타이드와 같은 액센딘-4의 유사체를 포함할 수 있다. 이들 액센딘-4의 유사체는 인슐린 글라르긴 U 당 0.1 μg 내지 10 μg, 바람직하게는 인슐린 글라르긴 U 당 0.2 μg 내지 1 μg, 그리고 더욱 바람직하게는 인슐린 글라르긴 U 당 0.25 μg 내지 0.7 μg의 범위로 이 제형에 존재한다. 릭시세나타이드가 바람직하다.
- [0134] 추가적으로, 수성의 약제학적 제형은 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 구체적으로, 이 수성의 약제학적 제형은 90 μg/mL 아연, 2.7 mg/mL m-크레졸 및 20 mg/mL 글리세롤 85%를 포함할 수 있다. 선택적으로, 이 수성의 약제학적 제형은 20 μg/mL 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있다.
- [0135] 본원에 기술되는 수성의 약제학적 제형의 pH는 4.6 이하, 바람직하게는 4.5 이하일 수 있다.
- [0136] 본원에 기술되는 수성의 약제학적 제형의 pH는 또한 3.4 내지 4.6 범위, 바람직하게는 4 내지 4.5 범위에 있을 수 있다.
- [0137] 본 발명의 또 다른 양태는, 본원에 기술되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법, 특히 본 발명의 수성의 약제학적 조성물을 당뇨병 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, I형 또는 II형 당뇨병을 치료하기 위한 방법과 관련되는데, 여기에서 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시킨다. 이 방법은 바람직하게는 II형 당뇨병의 치료를 말한다. 개시된 다양한 농도 범위 중에서 300 U/mL의 농도가 바람직하다. 추가로, 수성의 약제학적 제형은 또한 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨, 그리고 이의 혼합물을 본 발명의 수성의 약제학적 제형과 관련하여 본원에 개시된 범위로 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 이 수성의 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라르긴 U 당 0.1 μg 내지 10 μg 릭시세나타이드를 포함한다. 야간 저혈당증은 본원에 정의된 임의의 야간 저혈당증일 수 있다. 환자는 본원에 정의된 임의의 환자일 수 있다.
- [0138] 인슐린은 바람직하게는 1 일 1 회 투여되지만, 필요에 따라 1 일 2 회 투여될 수 있다. 투여량 요구는 정상 또는 허용 가능한 혈당 수준의 달성에 의해 결정되는 개별 환자의 필요성의 함수이다.
- [0139] 이 방법은 또한 환자의 I형 또는 II형 당뇨병을 치료하는 방법으로서 본원에 기술되는 수성의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법일 수 있는데, 여기에서 제형은 1 일 1 회 투여되고 이전의 투여로부터의 시간 간격은 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위로 주당 적어도 2 일이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간이다. 이 시간 간격은 본원에 정의되는 시간 간격일 수 있다. 이 수성의 제형은 본원에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 3 일, 주당 적어도 4 일 또는 주당 적어도 5 일 투여될 수 있다. 이 방법은 바람직하게는 II형 당뇨병의 치료를 말한다. 개시된 다양한 농도 범위 중에



서 바람직한 것은 300 U/mL의 농도이다. 추가로, 이 수성의 약제학적 제형은 또한 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨, 그리고 이의 혼합물을 본 발명의 수성의 약제학적 제형과 관련하여 본원에 개시되는 범위로 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 이 수성의 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  릿시세나타이드를 포함한다. 환자는 본원에 정의된 임의의 환자일 수 있다.

[0140] 본원에 기술되는 조정 가능한 시간 간격으로 투여되는 당뇨병 1 또는 2형의 치료 방법은, 본원에 기술되는 야간 저혈당증의 위험의 감소를 갖는 당뇨병 1 또는 2형의 치료 방법과 조합될 수 있다.

[0141] 본 발명의 또 다른 양태는, 본원에 기술되는 질환 또는 병태의 치료, 특히 I형 또는 II형 당뇨병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기술되는 수성의 제형의 용도와 관련되는데, 여기에서 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시킨다. 이 용도는 바람직하게는 II형 당뇨병의 치료를 말한다. 개시된 다양한 농도 범위 중에서 300 U/mL의 농도가 바람직하다. 추가로, 수성의 약제학적 제형은 또한 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨, 그리고 이의 혼합물을 본 발명의 수성의 약제학적 제형과 관련하여 본원에 개시된 범위로 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 이 수성의 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  릿시세나타이드를 포함한다. 야간 저혈당증은 본원에 정의된 임의의 야간 저혈당증일 수 있다. 환자는 본원에 정의된 임의의 환자일 수 있다.

[0142] 인슐린은 바람직하게는 1 일 1 회 투여되지만, 필요에 따라 1 일 2 회 투여될 수 있다. 투여량 요구는 정상 또는 허용 가능한 혈당 수준의 달성에 의해 결정되는 개별 환자의 필요성의 함수이다.

[0143] 또 다른 양태는, 환자의 I형 또는 II형 당뇨병을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기술되는 수성의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기술되는 수성의 제형의 용도와 관련되는데, 여기에서 제형은 1 일 1 회 투여되고 이전의 투여로부터의 시간 간격은 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위로 주당 적어도 2 일이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간이다. 이 시간 간격은 본원에 정의되는 시간 간격일 수 있다. 이 수성의 제형은 본원에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 3 일, 주당 적어도 4 일 또는 주당 적어도 5 일 투여될 수 있다. 이 방법은 바람직하게는 II형 당뇨병의 치료를 말한다. 개시된 다양한 농도 범위 중에서 바람직한 것은 300 U/mL의 농도이다. 추가로, 이 수성의 약제학적 제형은 또한 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨, 그리고 이의 혼합물을 본 발명의 수성의 약제학적 제형과 관련하여 본원에 개시되는 범위로 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 이 수성의 약제학적 제형은 또한 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  릿시세나타이드를 포함한다. 환자는 본원에 정의된 임의의 환자일 수 있다.

[0144] 본원에 기술되는 조정 가능한 시간 간격으로 투여되는 당뇨병 1 또는 2형의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도는, 본원에 기술되는 야간 저혈당증의 위험의 감소를 갖는 당뇨병 1 또는 2형의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도와 조합될 수 있다.

[0145] 본 발명은, 그 중에서도 다음 항목과 관련된다:

[0146] 1. I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형으로서, 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키고, 상기 제형은 200~1000 U/mL[인간 인슐린 200~1000 IU와 등물]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아닌 수성의 약제학적 제형.

[0147] 2. 200 U/mL 내지 650 U/mL의 인슐린 글라르긴을 포함하는, 항목 1의 사용을 위한 수성의 제형.

[0148] 3. 700 U/mL 내지 1000 U/mL의 인슐린 글라르긴을 포함하는, 항목 1의 사용을 위한 수성의 제형.

[0149] 4. 270~330 U/mL의 인슐린 글라르긴[인간 인슐린 270~330 IU와 등물]을 포함하는, 항목 2의 사용을 위한 수성의 제형.

[0150] 5. 300 U/mL의 인슐린 글라르긴[인간 인슐린 300 IU와 등물]을 포함하는, 항목 4의 사용을 위한 수성의 제형.

[0151] 6. 야간 저혈당증이 증후성 저혈당증, 중증의 증후성 저혈당증, 기록된 증후성 저혈당증, 가능성 있는 증후성 저혈당증, 상대적 증후성 저혈당증, 및 무증상 저혈당증으로부터 선택되는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.

[0152] 7. 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 8%의 HbA1c 값을 갖는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.

[0153] 8. 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 60세의 연령을 갖는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성

의 약제학적 제형.

- [0154] 9. 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 30 kg/m<sup>2</sup>의 BMI를 갖는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0155] 10. 치료될 환자가 치료 직전에 기저 인슐린을 받은, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0156] 11. 치료될 환자가 치료 직전에 식후 단시간-작용 인슐린을 받은, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0157] 12. 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 9 mmol/L의 주사-전 SMPG를 갖는, 항목 10 또는 11의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0158] 13. 치료될 환자가 치료의 개시시 적어도 8 mmol/L의 공복시 혈장 포도당 농도를 갖는, 항목 10 또는 11의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0159] 14. 제형이 저녁에 예정된 시간에 1 일 1 회 투여되는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0160] 15. 환자가 추가로 식후 단시간-작용 인슐린을 받는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0161] 16. 엑센딘-4의 유사체를 포함하는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0162] 17. 엑센딘-4의 유사체가 릭시세나타이드, 엑세나타이드 및 리라글루타이드를 포함하는 군으로부터 선택되는, 항목 16의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0163] 18. 인슐린 글라르긴 U 당 0.1 µg 내지 10 µg 릭시세나타이드를 포함하는, 항목 17의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0164] 19. 인슐린 글라르긴 U 당 0.2 µg 내지 1 µg 릭시세나타이드를 포함하는, 항목 18의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0165] 20. 인슐린 글라르긴 U 당 0.25 µg 내지 0.7 µg 릭시세나타이드를 포함하는, 항목 19의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0166] 21. 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함하는, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0167] 22. 90 µg/mL 아연, 2.7 mg/mL m-크레졸 및 20 mg/mL 글리세롤 85%를 포함하는, 항목 21의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0168] 23. 90 µg/mL 아연, 2.7 mg/mL m-크레졸, 20 µg/mL 폴리소르베이트 20 및 20 mg/mL 글리세롤 85%를 포함하는, 항목 21의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0169] 24. pH가 3.4 내지 4.6 사이인, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0170] 25. pH가 4인, 항목 24의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0171] 26. pH가 4.5인, 항목 24의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0172] 27. 당뇨병이 II형 당뇨병인, 항목 1 내지 26 중 임의의 항목의 사용을 위한 약제학적 제형.
- [0173] 28. II형 당뇨병이 적어도 하나의 경구 항고혈당 약 단독으로 적절히 제어되지 않는, 항목 27의 사용을 위한 약제학적 제형.
- [0174] 29. 적어도 하나의 경구 항고혈당 약이 메트포르민인, 항목 28의 사용을 위한 약제학적 제형.
- [0175] 30. 적어도 1.5 g/일의 메트포르민 치료가 당뇨병을 적절히 제어하지 못하는, 항목 29의 사용을 위한 약제학적 제형.
- [0176] 31. 적어도 하나의 경구 항고혈당 약제와 조합하여 투여되는, 항목 27 내지 30 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0177] 32. 적어도 하나의 항고혈당 약제가 메트포르민인, 항목 31의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.

- [0178] 33. 제형이 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격이 약 24 시간인, 전술한 항목 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 약제학적 제형.
- [0179] 34. 환자의 I형 또는 II형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 인슐린 글라르긴을 300 U/mL의 농도로 포함하는 수성의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키는 방법.
- [0180] 35. 상기 약제학적 조성물이 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는, 항목 34의 방법.
- [0181] 36. 상기 약제학적 조성물이 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  톱시세나타이드를 추가로 포함하는, 항목 34의 방법.
- [0182] 37. 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형의 용도로서, 치료는 야간 저혈당증의 위험을 감소시키는 용도.
- [0183] 38. I형 또는 II형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 수성의 약제학적 제형으로서, 제형은 환자에게 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간이고, 상기 제형은 200~1000 U/mL [인간 인슐린 200~1000 IU와 등몰]의 인슐린 글라르긴을 포함하되, 단 상기 제형의 농도는 684 U/mL의 인슐린 글라르긴이 아닌 수성의 제형.
- [0184] 39. 항목 38에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 3 일 투여되는, 항목 38의 수성의 제형.
- [0185] 40. 항목 38에 명시된 시간 간격으로 주당 적어도 4 일 투여되는, 항목 38의 수성의 제형.
- [0186] 41. 이전의 투여로부터의 시간 간격이 25 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23 시간의 범위에 있는, 항목 38 내지 40 중 임의의 항목의 수성의 제형.
- [0187] 42. 이전의 투여로부터의 시간 간격이 25 시간 내지 27 시간의 범위 또는 21 시간 내지 23 시간의 범위에 있는, 항목 38 내지 41 중 임의의 항목의 수성의 제형.
- [0188] 43. 이전의 투여로부터의 시간 간격이 25 시간 내지 26.5 시간의 범위 또는 21.5 시간 내지 23 시간의 범위에 있는, 항목 38 내지 42 중 임의의 항목의 수성의 제형.
- [0189] 44. 인슐린 글라르긴을 항목 2 내지 5 중 임의의 항목에 정의된 양으로 포함하는, 항목 38 내지 43 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0190] 45. 환자가 항목 7 내지 15 중 임의의 항목에서와 같이 정의되는, 항목 38 내지 44 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0191] 46. 항목 16 내지 20 중 임의의 항목에 정의된 바와 같이 엑센딘-4의 유사체를 추가로 포함하는, 항목 38 내지 45 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0192] 47. 항목 21 내지 23 중 임의의 항목에 정의된 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는, 항목 38 내지 46 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0193] 48. 항목 24 내지 26 중 임의의 항목에 정의된 pH를 갖는, 항목 38 내지 47 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0194] 49. 치료가 야간 저혈당증의 위험을 감소시키는, 항목 38 내지 48 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0195] 50. 야간 저혈당증이 증후성 저혈당증, 중증의 증후성 저혈당증, 기록된 증후성 저혈당증, 가능성 있는 증후성 저혈당증, 상대적 증후성 저혈당증, 및 무증상 저혈당증으로부터 선택되는, 항목 49의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0196] 51. 당뇨병이 II형 당뇨병인, 항목 38 내지 50 중 임의의 항목의 사용을 위한 수성의 제형.
- [0197] 52. 당뇨병 II형이 항목 28 내지 32 중 임의의 항목에 정의되는 적어도 하나의 경구 항고혈당 약제 단독으로 적절히 제어되지 않는, 항목 51의 사용을 위한 수성의 제형.

- [0198] 53. 환자의 I형 또는 II형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 인슐린 글라르긴을 300 U/mL의 농도로 포함하는 수성의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 제형은 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간인 방법.
- [0199] 54. 상기 약제학적 조성물이 아연, m-크레졸, 글리세롤, 폴리소르베이트 20 및 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는, 항목 53의 방법.
- [0200] 55. 상기 약제학적 조성물이 인슐린 글라르긴 U 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$  리시세나타이드를 추가로 포함하는, 항목 53의 방법.
- [0201] 56. 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형의 용도로서, 제형은 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격은 주당 적어도 2 일에 24.5 시간 내지 28 시간의 범위 또는 20 시간 내지 23.5 시간의 범위이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격은 약 24 시간인 용도.
- [0202] 57. 포장 재료, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형, 및 제형이 1 일 1 회 투여되고, 이전의 투여로부터의 시간 간격이 21 시간 내지 27 시간 사이이고, 이전의 투여로부터의 평균 시간 간격이 약 24 시간임을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.
- [0203] 58. 포장 재료, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형, 및 제형이 다른 항고혈당 약제와 함께 주어질 수 있음을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.
- [0204] 59. 포장 재료, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형, 및 기저 인슐린 제품의 1 일-1 회 투여로부터 제형의 1 일 1 회 투여로의 변경은 이전의 기저 인슐린 용량에 기초하여 단위-대-단위로 시행될 수 있고; 그리고 기저 인슐린 제품의 1 일 2 회 투여로부터 제형의 1 일-1 회 투여로 변경시, 제형의 권고되는 초기 용량은 중단되고 있는 기저 인슐린의 총 1 일 용량의 80%임을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.
- [0205] 60. 포장 재료, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형, 및 항-고혈당 약제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, 모노아민 옥시다제(MAO) 저해제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실레이트 및 설폰아마이드 항생제를 포함하는 군으로부터 선택되는, 제형의 혈당-저하 효과를 증진시킬 수 있는 물질과 함께 제형이 투여되는 경우, 제형의 용량 조정이 필요할 수 있음을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.
- [0206] 61. 포장 재료, 전술한 항목 중 임의의 항목에 따른 수성의 제형, 및 코르티코스테로이드, 다나졸, 디아족사이드, 이노제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로겐 및 프로세스토겐, 페노티아진 유도체, 소마토트로핀, 교감신경 흥분성 약제(예를 들어, 에피네프린[아드레날린], 살부타몰, 터부탈린), 갑상선 호르몬, 비전형적 항정신병 약제(예를 들어, 클로자핀 및 올란자핀) 및 프로테아제 저해제를 포함하는 군으로부터 선택되는, 제형의 혈당-저하 효과를 감소시킬 수 있는 물질과 함께 제형이 투여되는 경우, 제형의 용량 조정이 필요할 수 있음을 표시한 라벨 또는 포장 재료를 포함하는 제조품.
- [0207] 본 출원은 다음의 도면 및 실시예의 도움으로 아래에 설명되는데, 이들은 어떤 경우에도 제한적으로 작용하도록 의도되지 않는다.

**도면의 간단한 설명**

- [0208] **도 1** - 주 효능 분석 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 집단(실시예 1). BAS = 기초선, M6LOCF= 주 6-개월 치료-중 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법.
- 도 2** - 다른 2차 효능 종점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 주사-전 SMPG(mmol/L) - mITT 집단(실시예 1). BAS = 기초선, M6LOCF= 주 6-개월 치료-중 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법.
- 도 3** - 다른 2차 효능 종점 - 기초선 및 6 개월 종점에서 평균 8-점 SMPG 프로파일(mmol/L) - mITT 집단(실시예 1). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법.
- 도 4** - 다른 2차 효능 종점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 1 일 기저 인슐린 및 식후 인슐린 용량(U) - mITT 집단(실시예 1). BAS = 기초선, M6LOCF= 주 6-개월 치료-중 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전

관찰치 적용 분석법.

**도 5** - 주 효능 분석 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 집단(실시에 2). BAS = 기초선, M6LOCF= 6-개월 종점(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법. 주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 HbA1c 측정이 HbA1c 종점으로 사용될 것이다.

**도 6** - 다른 2차 효능 종점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 주사-전 SMPG(mmol/L) - mITT 집단(실시에 2). BAS = 기초선, M6LOCF= 6-개월 종점(LOCF). SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당. LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법. 주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 평균 주사-전 SMPG 측정이 평균 주사-전 SMPG 종점으로 사용될 것이다.

**도 7** - 다른 2차 효능 종점 - 기초선 및 6 개월 종점에서 평균 8-점 SMPG 프로파일(mmol/L) - mITT 집단(실시에 2). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법. SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당. M6(LOCF) = 6 개월 종점 LOCF. 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 8-점 프로파일 SMPG 측정이 8-점 프로파일 SMPG 종점으로 사용될 것이다.

**도 8** - 다른 2차 효능 종점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저 인슐린 용량(U) - mITT 집단(실시에 2). BAS = 기초선, M6LOCF= 주 6-개월 치료-중 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법. 주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 인슐린 용량 측정이 인슐린 용량 종점으로 사용될 것이다.

**도 9** - 주 효능 분석 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 서브-연구 집단. BASM6 = 기초선(6 개월), M9LOCF= 3-개월 비교 요법 기간 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법.

**도 10** - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저(글라르긴) 및 식후 인슐린 용량(U) - mITT 서브-연구 집단. BASM6 = 기초선(6 개월), M9LOCF= 3-개월 비교 요법 기간 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법.

**도 11** - 전체 치료 기간 동안 하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL) 표시점 - CGM 집단

**도 12** - 전체 아침 주사 기간 동안 하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL) 표시점 - CGM 집단

**도 13** - 전체 저녁 주사 기간 동안 하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL) 표시점 - CGM 집단

**도 14** - 주 효능 분석 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 서브-연구 집단. BASM6 = 기초선(6 개월), M9LOCF= 3-개월 비교 요법 기간 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법. 주: 3-개월 비교 요법 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 서브-연구 3-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 HbA1c 측정이 HbA1c 종점으로 사용될 것이다.

**도 15** - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저(글라르긴) 인슐린 용량(U) - mITT 서브-연구 집단. BASM6 = 기초선(6 개월), M9LOCF= 3-개월 비교 요법 기간 동안 최종 값(LOCF). LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법. 주: 3-개월 비교 요법 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 서브-연구 3-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 인슐린 용량 측정이 인슐린 용량 종점으로 사용될 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0209] 실시예 1: 2형 당뇨병 환자에서 6-개월 안전성 확장 기간으로 둘 다 식후 인슐린을 추가하여 신규 제형의 인슐린 글라르긴 및 Lantus®의 효능 및 안전성을 비교하는 6-개월, 다중심, 무작위, 오픈-라벨, 병용-군 연구

[0210] 개요

[0211] 전개 단계: 단계 3

[0212] 목적:

[0213] 1차 목적: 2형 당뇨병 환자에서 6 개월의 기간에 걸쳐 HbA1c 변화의 측면에서, 식후 인슐린 추가 요법에서 기저 인슐린으로 주어질 때 란투스와 비교하여 HOE901-U300의 당 제어에 대한 효과를 평가하기 위함.

[0214] 주 2차 목적: 야간 저혈당증의 발생, 주사 전 혈장 포도당의 변화, 및 주사 전 혈장 포도당의 변동성에서의 변

화 측면에서 HOE901-U300과 란투스를 비교하기 위함.

[0215] **추가 2차 목적:**

[0216] ● 제어된 혈당 포도당 및 표적 HbA<sub>1c</sub> 값의 도달 측면에서 HOE901-U300과 란투스의 비교;

[0217] ● 당뇨병 치료 만족도 설문지(현황)(DTSQs)(KRM에 제시되지 않음)를 사용한 환자의 치료 만족도 측면에서 HOE901-U300과 란투스의 비교;

[0218] ● HOE901-U300의 안전성 및 용인성의 평가.

[0219] **방법론:** 무작위화는 1:1(HOE901-U300 대 란투스)이었고 검사에서 HbA<sub>1c</sub> 값에 따라 계층화하였다(<8.0%; ≥ 8.0%). 샘플 크기(HOE901-U300로 400 및 란투스로 400)는 1차 종점(기초선부터 종점[6 개월]까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화)에서의 충분한 동력을 확보할 뿐 아니라 첫 번째 주 2차 종점(야간 저혈당증의 발생)에서의 결론을 허용하도록 선택되었다.

[0220] **환자의 수:** 계획: 800(처리 부문 당 400) 무작위화: 807

[0221] 처리: 806

[0222] 평가: 효능: 804 안전성: 806

[0223] **진단 및 포함 기준:** 포함 기준: WHO에 의해 정의된 2형 당뇨병 환자; 고지에 입각한 서면 동의서에 서명. 핵심 제외 기준: 연령 < 18 세; 검사에서 HbA<sub>1c</sub> < 7.0% 또는 > 10%; 2형 당뇨병 이외의 당뇨병; 기저 플러스 식후 인슐린 및 혈당의 자가-모니터링 1년 미만; 연구 전 최종 4 주에 전체 인슐린 글라르긴 1 일 용량 < 42 U 또는 동등량의 NPH(NPH가 연구 전 기저 인슐린으로서 사용된 경우).

[0224] **연구 치료**

[0225] **시험용 의약 제품:** 시험 약물: HOE901-U300; 대조 약물: 란투스

[0226] **제형:** HOE901-U300(인슐린 글라르긴 300 U/mL 용액)은 펜-주사기(미리 충전된, 즉 1회용 펜)에 조립된 유리 카트리지가 내의 멸균, 비-발열물질성, 투명, 무색 용액이다. 란투스(인슐린 글라르긴 100 U/mL 용액)은 시판되는 Solostar®(미리 충전된, 즉 1회용 펜)에서 공급되는 멸균, 비-발열물질성, 투명, 무색 용액이다.

[0227] **투여 경로:** 피하 주사

[0228] **투여 계획:** 저녁에 1 일 1 회 주사. 주사 시간은 무작위화된 시간으로 고정되었고 연구 동안 유지되었다.

[0229] HOE901-U300 또는 란투스는 저녁에, 즉 취침시간 전 저녁 식사 직전의 임의 시간에 1 일 1 회 주사될 것이다. 이 주사 시간은 항상 이 시간대 내에서 동일 시간일 것이고 환자/검사자의 재량으로 무작위 고정될 것이다. 환자는 자신의 식후 인슐린 유사체를 유지할 것이다.

[0230] **개시 용량:** 기초선 방문 전 1 일 1 회 란투스 또는 NPH 투여 환자: HOE901-U300 또는 란투스의 1 일 용량(U)은 기초선 방문 전 최종 3 일의 전체 1 일 기저 인슐린 용량의 중앙값과 동일하였다.

[0231] **기초선 방문 전 1 일 1 회 보다 많은 NPH 투여 환자:** HOE901-U300 또는 란투스의 1 일 용량(U)은 기초선 방문 전 최종 3 일의 전체 1 일 NPH 인슐린 용량의 중앙값보다 대략 20% 낮았다.

[0232] 기저 인슐린 용량은 표적 범위인 80 내지 100 mg/dL(4.4 내지 5.6 mmol/L)의 공복시 SMPG를 달성하기 위해 매주 1 회 조정하였다:

[0233] ● 최종 3 일의 공복시 SMPG 중앙값이 >100 mg/dL 내지 <140 mg/dL(>5.6 내지 <7.8 mmol/L) 범위인 경우 + 3U

[0234] ● 최종 3 일의 공복시 SMPG 중앙값이 ≥140 mg/dL(≥7.8 mmol/L)인 경우 + 6U

[0235] ● 최종 3 일의 공복시 SMPG 중앙값이 ≥60 mg/dL 내지 <80 mg/dL(≥3.3 내지 <4.4 mmol/L) 범위인 경우 - 3U.

[0236] 식후 인슐린 용량은 기저 인슐린 용량이 최적화된 후 혈당 제어를 최적화하도록 조정되었다.

[0237] **비시험용 의약 제품:**

[0238] 두 치료군에서 환자들은 연구 중에 자신의 식후 인슐린 유사체를 지속하였다. 메트포르민 치료를 수반하는 환자는, 안전성 우려로 메트포르민의 중단 또는 용량 감소가 필요하지 않다면, 연구 전 받은 안정된 용량을 연구 중

에 지속하였다.

- [0239] **치료 기간:** 12 개월까지
- [0240] **관찰 기간:** 54 주까지(2-주까지의 검사 기간 + 6-개월 효능 및 안전성 기간 + 6-개월 안전성 연장 기간 + 2-일 안전성 후속 조치).
- [0241] 효능 및 안전성을 위한 분석 기간은 주 6-개월 치료-중 기간이다. 본 KRM에 제시된 결과는 이 기간을 말한다.
- [0242] **평가 기준:**
- [0243] **효능:**
- [0244] **1차 효능 종점:** 기초선부터 종점(6 개월)까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화.
- [0245] **주 2차 종점:** 9 주의 개시와 종점(6 개월) 사이에 적어도 1 회의 혈장 포도당  $\leq 70$  mg/dL(3.9 mmol/L)로 확인되고/되거나 중증으로 표시되는 야간 저혈당이 있는 환자의 발생 정도(%); 기초선부터 종점(6 개월)까지 주사 전 SMPG의 변화 및 기초선부터 종점(6 개월)까지 주사 전 SMPG의 변동성의 변화.
- [0246] **안전성:** 저혈당증, 부정적인 사건 특히 치료후 응급의 부정적 사건(TEAEs) 및 중증의 부정적 사건(SAEs)의 발생, 주사 부위 반응 및 과민성 반응. 다음 정보는 이 KRM에 제시되지 않음: 물리적 검사, 임상 연구실 데이터, (체중을 포함하는) 생명 징후, 12-유도 ECG 및 항-인슐린 항체를 포함하는 다른 안전성 정보.
- [0247] **통계적 방법:** 1차 효능 종점(기초선부터 종점[6 개월]까지 HbA<sub>1c</sub> 변화)는 치료, HbA<sub>1c</sub> 검사의 계층(<8.0 및  $\geq 8.0\%$ ), 및 지역을 고정된 효과로 하여 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여, 그리고 HbA<sub>1c</sub> 기초선 값을 공변량으로서 사용하여 분석하였다. HOE901-U300와 란투스의 차이 및 2-측 95% 신뢰 구간은 ANCOVA의 관점 내에서 추정하였다.
- [0248] 단계별 폐쇄 시험 방식이 비-열등성 및 우수성을 연속적으로 평가하기 위해 1차 효능 종점에 사용되었다. 단계 1은 란투스에 대한 HOE901-U300의 비 열등성을 평가하였다. 비-열등성을 평가하기 위해, HOE901-U300와 란투스 사이의 기초선부터 종점까지 HbA<sub>1c</sub>의 평균 변화에서의 차이에 대한 2-측 95% CI의 상한을 HbA<sub>1c</sub>에 대한 예정된 비 열등성 차이 0.4%와 비교하였다. mITT 집단에서 HOE901-U300와 란투스 사이의 차이에 대한 2-측 95% CI의 상한이 <0.4%인 경우 비-열등성이 입증될 것이다. 단계 2는 비 열등성이 입증된 경우에만 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성을 평가하였다. mITT 집단에서 HOE901-U300와 란투스 사이의 차이에 대한 2-측 95% CI의 상한이 <0인 경우, 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성이 입증되었다.
- [0249] 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성이 1차 종점에서 입증된 경우에만 주 2차 종점에서 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성 시험이 계층적 시험 과정의 관점 내에서 일어날 것이다. 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하여 서술적이었다.
- [0250] **요약:**
- [0251] **집단 특성화:**
- [0252] 2형 당뇨병을 갖는 총 807 환자를 HOE901-U300(n=404) 또는 란투스(n=403)에 대하여 무작위화하고; 806 환자를 IMP에 노출시켰다(안전성 집단). mITT 집단(효능 집단)은 804 환자를 포함하였다.
- [0253] 전체적으로, 각 치료군에서 비슷한 수의 환자가 조기에 연구를 중단하였다(HOE901-U300: 30/404, 7.4%; 란투스 31/403, 7.7%).
- [0254] 인구학적 및 기초선 특성화는 치료군 사이에 균형 잡힌 것이었다. 연구 집단의 평균 연령은 60 세였고, 246/807(30.4%)는  $\geq 65$  세였다. 기초선에서 평균 BMI는 36.6 kg/m<sup>2</sup>였다. 연구 개시 전 평균 당뇨병 기간은 15.8 년, 기저 인슐린 치료 전 평균 기간은 6.6 년이었고 전체 1일 인슐린 용량의 중앙값은 두 치료군에서 1.1 U/kg 체중이었고, 기초선에서 평균 HbA<sub>1c</sub>는 8.14%였다.
- [0255] **효능 결과:**
- [0256] 1차 종점: 기초선부터 종점(6 개월)까지 HbA<sub>1c</sub>에서 LS 평균 변화는 두 치료군에서 유사하였다(HOE901-U300: -0.83%(95% CI [-0.946;-0.709]); 란투스: -0.83%(95% CI [-0.944;-0.706])). 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성은 란투스에 대한 HbA<sub>1c</sub>에서의 LS 평균 차이 -0.00%(95% CI [-0.112; 0.107])로 예정된 비-열등성 차이

0.4% 보다 낮은 상한으로 입증되었다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성은 입증되지 않았다.

[0257] **첫 번째 주 2차 종점:** 9 주의 개시와 6 개월 사이에 적어도 1회의 야간 중증 및/또는 확인된 저혈당증이 있는 환자의 발생 정도는 HOE901-U300 군[136/404 (33.7%)]에서 란투스 군[180/400(45.0%)]보다 낮았다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성은 비교위험도 0.75(95% CI [0.63, 0.89])(p=0.0010)로 나타났다.

[0258] **두 번째 주 2차 종점:** 기초선부터 종점(6 개월)까지 주사-전 SMPG에서 LS 평균 변화는 HOE901-U300(-0.90 mmol/L)과 란투스 군(-0.84 mmol/L)에서 유사하였다. 치료군 사이의 차이는 통계적으로 유의성이 없었다(LS 평균 차이 -0.06(95% CI [-0.383, 0.255], p=0.6921).

[0259] **세 번째 주 2차 종점:** 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성은 두 번째 주 2차 종점에서 입증되지 않았고, 세 번째 주 2차 종점에서 추가 시험이 시행되지 않았다(6 개월에 주사-전 SMPG의 변동성 감소는 두 치료군에서 유사하였다).

[0260] **다른 2차 효능 종점(6 개월):** HbA1c<7%에 도달한 환자의 비율 및 FPG에서의 평균 변화 둘 다 치료군 사이에 유사하였다. HOE901-U300- 및 란투스-치료 환자의 8-점 SMPG 프로파일의 그래프 제시는 기초선과 비교하여 종점(6 개월)에서 혈장 포도당의 현저한 감소를 보였다. 두 치료군의 프로파일은 기초선과 종점 둘 다에서 거의 겹친다.

[0261] HOE901-U300 군에서 기저 인슐린 용량의 증가는, 란투스 군의 평균 1 일 용량 94 U과 비교하여 6 개월에서 평균 1 일 용량 103 U를 야기하였다(기초선에서 평균 기저 인슐린 용량은 두 치료군에서 70 U였다). 1 일 식후 인슐린 용량의 증가는 첫 2 주에 약간의 증가로 치료군 사이에 비슷하였다. 이후, 식후 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었다.

[0262] **안전성 결과:**

[0263] 전체적으로, 저혈당증은 란투스 군보다 HOE901-U300 군에서 더 낮은 백분율의 환자가 지속적으로 보고되었다. 이 차이는 야간 저혈당증의 사건과 함께 연구 치료 첫 2 개월 동안 훨씬 더 현저하였다. 주 6-개월 치료-중 기간 동안 중증의 저혈당증은 HOE901-U300 치료 환자의 21/404(5.2%) 및 란투스 치료 환자의 23/402(5.7%)에서 보고되었다.

[0264] 임의의 TEAEs가 있는 환자의 백분율(HOE901-U300, 222/404 [55.0%]; 란투스: 215/402 [53.5%]) 또는 중증의 TEAEs가 있는 환자의 백분율(HOE901-U300, 25 [6.2%]; Lantus, 21 [5.2%])은 두 군 사이에 유사하였다. 유사한 비율의 환자들이 두 치료군에서 중증의 심장 TEAEs(SOC - 심장 질환)를 경험하였다(HOE901-U300: n=5, 1.2%; Lantus: n=7; 1.7%).

[0265] 각 치료군에서 3 인(0.7%)씩 6 인의 환자가 연구 중에 사망하였다. 이들 중 각 치료군에서 2 인(0.5%)씩 4 인의 환자는 첫 6 개월에 사망하였다. HOE901-U300 군의 3 인의 환자에서 치명적 경과를 갖는 사건은 다음 병태를 포함하였다: 심장에서 감염된 혈전증 및 색전증, 전이 및 - 3 번째 환자에서 - 폐 색전을 수반하는 기관지원성 암 종. 란투스 군의 3인의 환자에서 치명적 사건의 주된 원인은 다음을 포함하였다: 만성 우울증 및 약물 중독, 한 환자는 만성 심부전(NYHA IV), 급성 대상부전이 있는 만성 신부전 4기, 대상부전 당뇨병 및 당뇨병성 신증의 악화를 포함하는 복수의 병태를 가져 치명적 경과를 가져왔고, 마지막 환자는 원인 불명의 급성 심폐 정지로 고통을 받았다. 어느 사망도 연구 약물과 관련된 것으로 고려되지 않았다.

[0266] 두 치료군에서 비슷한 수의 환자가 영구적 치료 중단을 유도하는 TEAEs를 경험하였다(HOE901-U300: n=6, 1.5%; 란투스: n=7, 1.7%).

[0267] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 과민 반응은 두 치료군에서 비슷한 비율로 보고되었다(HOE901-U300: n=3, 0.7%; 란투스: n=2, 0.5%).

[0268] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 전체적인 주사 부위 반응은 두 치료군에서 비슷한 비율을 보였다(HOE901-U300: n=9, 2.2%; 란투스: n=6, 1.5%).

[0269] **결론:**

[0270] 식후 인슐린과 조합하여 기저 인슐린을 복용하는 807 인의 T2DM 환자가 참여한 이 연구에서, 기초선 특성화 및 인구학적 특성화는 치료군에서 균형 잡혀 있었다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성은 1차 효능 종점에서 보였다(기초선부터 종점[6 개월]까지 HbA1c 변화). 9 주 개시와 6 개월 사이에 야간 저혈당증(SMPG ≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L]에 의해 확인되고/되거나 중증의)이 보고된 환자의 발생 정도(%)는 HOE901-U300 군에서 란투



스 군보다 유의성 있게 더 낮았다(각각 33.7% 및 45%, RR 0.75, p-값 0.0010; 첫 번째 주 2차 효능 종점). 주사-전 혈장 포도당, 주사-전 혈장 포도당의 변동성, 표적 HbA1c에 도달한 환자의 수, FPG의 평균 변화 및 혈장 포도당의 8-점 프로파일과 같은 다른 2차 종점에서는 치료군 사이에 비슷한 결과가 나타났다.

- [0271] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 전체 저혈당증의 발생 정도(적어도 1회의 사건을 갖는 환자의 %)는 저혈당증의 카테고리와 무관하게 란투스 군 보다 HOE901-U300 군에서 더 낮았다.
- [0272] HOE901-U300은 연구의 주 6-개월 치료-중 기간 동안 잘 용인되었으며 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다.
- [0273] 12 개월 EDITION 1 확장 연구의 효능 및 안전성 결과의 요약
- [0274] - HbA1c: 안전성 확장 기간(주 연구 종점[6 개월]부터 치료 종료[12 개월]까지) 동안 HbA1c는 안정하게 유지되었고 두 치료군에서 비슷하였다
- [0275] - 저혈당증: 전체적으로, 주 6-개월 치료 기간 동안 유사하였고, 전체 연구 치료-중 기간 동안 저혈당증은 란투스 군 보다 HOE901-U300 군에서 유사하거나 더 낮은 환자 백분율로 나타났다
- [0276] - 안전성: HOE901-U300은 연구 중 잘 용인되었으며 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다; 전체 치료 기간 동안, 임의의 TEAEs가 있는 환자의 백분율은 두 군에서 유사하였고(HOE901-U300 치료 군에서 289/404 [71.5%] 및 란투스 치료 군에서 278/402 [69.2%]), 어떠한 특정 SOC도 기여하지 않았다. 중증의 TEAEs는 유사한 수의 환자에서 보고되었다: (HOE901-U300 치료 군에서 53 [13.1%] 및 란투스 치료 군에서 62 [15.4%]). HOE901-U300 치료 군에서 2 인(0.5%)의 환자 및 란투스 치료 군에서 4 인(1.0%)의 환자에서 전체 연구 치료-중 기간 동안 사망에 이르는 TEAE가 있었다.
- [0277] - 체중: 두 치료군에서, 전체 연구 치료-중 기간 동안 적은 체중 증가가 있었다(HOE901-U300에서 1.17 kg 및 란투스에서 1.40 kg).

- [0278] **1. 결과**
- [0279] **1.1 연구 환자**
- [0280] **1.1.1 연구 배치**

**표 1**

환자 배치 - 무작위화된 집단	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=403)
무작위화 및 처리	404 (100%)	402 (99.8%)
주 6-개월 치료 기간 완료	374 (92.6%)	371 (92.1%)
주 6-개월 기간 동안 영구적 치료 중단	30 (7.4%)	31 (7.7%)
대상의 치료 중단 요구	21 (5.2%)	20 (5.0%)
주 6-개월 기간 동안 치료 중단 이유		
부정적 사건	9 (2.2%)	8 (2.0%)
효능 부족	1 (0.2%)	1 (0.2%)
프로토콜에 대한 준수 불량	2 (0.5%)	5 (1.2%)
기타 이유	18 (4.5%)	17 (4.2%)
주 6-개월 기간 동안 영구적 치료 중단한 환자의 최종 연구 접촉 상태		
생존	27 (6.7%)	28 (6.9%)
사망	3 (0.7%)	2 (0.5%)
주: 백분율은 무작위화된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산됨		

표 2

분석 집단			
	HOE901-U300	란투스	전체
무작위화된 집단	404 (100%)	403 (100%)	807 (100%)
효능 집단			
변형된 치료 의도(Intent-to-Treat, mITT)	404 (100%)	400 (99.3%)	804 (99.6%)
6 개월 완료자	374 (92.6%)	371 (92.1%)	745 (92.3%)
안전성 집단			
	404	402	806
주: 안전성 집단에서, 환자는 실제로 (치료로서) 받은 치료에 따라 도표화하였다. 다른 집단에서, 환자는 무작위화된 치료에 따라 도표화하였다.			

1.1.2 인구학적 및 기초선 특성화

표 3

기초선에서 인구학적 및 환자 특성화 - 무작위화된 집단			
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=403)	전체 (N=807)
연령(세)			
환자수	404	403	807
평균(SD)	60.1 (8.5)	59.8 (8.7)	60.0 (8.6)
중앙값	61.0	60.0	61.0
최소값 : 최대값	28 : 83	32 : 86	28 : 86
연령 군(세) [n(%)]			
환자수	404	403	807
<65	277 (68.6%)	284 (70.5%)	561 (69.5%)
[65-75[	114 (28.2%)	105 (26.1%)	219 (27.1%)
≥75	13 (3.2%)	14 (3.5%)	27 (3.3%)
성별 [n(%)]			
환자수	404	403	807
남성	217 (53.7%)	210 (52.1%)	427 (52.9%)
여성	187 (46.3%)	193 (47.9%)	380 (47.1%)
인종 [n(%)]			
환자수	404	403	807
코카시안/백인	371 (91.8%)	374 (92.8%)	745 (92.3%)
흑인	26 (6.4%)	21 (5.2%)	47 (5.8%)
아시아인/동양인	6 (1.5%)	5 (1.2%)	11 (1.4%)
기타	1 (0.2%)	3 (0.7%)	4 (0.5%)
종족 [n(%)]			
환자수	404	403	807
히스패닉	26 (6.4%)	25 (6.2%)	51 (6.3%)
비 히스패닉	378 (93.6%)	378 (93.8%)	756 (93.7%)
지역 [n(%)]			
환자수	404	403	807
북아메리카	206 (51.0%)	207 (51.4%)	413 (51.2%)
서유럽	33 (8.2%)	33 (8.2%)	66 (8.2%)
동유럽	147 (36.4%)	141 (35.0%)	288 (35.7%)
기타	18 (4.5%)	22 (5.5%)	40 (5.0%)
기초선 체중 (kg)			

환자수	404	403	807
평균 (SD)	106.2 (21.5)	106.4 (20.0)	106.3 (20.8)
중앙값	104.3	104.1	104.1
최소값 : 최대값	60 : 197	62 : 164	60 : 197
기초선 BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
환자수	404	403	807
평균 (SD)	36.6 (6.8)	36.6 (6.1)	36.6 (6.4)
중앙값	35.8	36.0	35.9
최소값 : 최대값	23 : 62	24 : 62	23 : 62
기초선 BMI 카테고리 (kg/m <sup>2</sup> ) [n(%)]			
환자수	404	403	807
<25	5 (1.2%)	2 (0.5%)	7 (0.9%)
[25-30[	54 (13.4%)	47 (11.7%)	101 (12.5%)
[30-40[	241 (59.7%)	244 (60.5%)	485 (60.1%)
≥ 40	104 (25.7%)	110 (27.3%)	214 (26.5%)
기초선 추정 GFR (mL/분/1.73m <sup>2</sup> )			
환자수	404	403	807
평균 (SD)	73.67 (19.32)	74.77 (21.38)	74.22 (20.37)
중앙값	73.62	75.63	74.41
최소값 : 최대값	19.9 : 144.2	15.0 : 141.5	15.0 : 144.2
기초선 추정 GFR 카테고리 (mL/분/1.73m <sup>2</sup> ) [n(%)]			
환자수	404	403	807
≥90	75 (18.6%)	89 (22.1%)	164 (20.3%)
[60-90[	235 (58.2%)	221 (54.8%)	456 (56.5%)
[30-60[	92 (22.8%)	83 (20.6%)	175 (21.7%)
<30	2 (0.5%)	10 (2.5%)	12 (1.5%)
HbA1c(%) 검사의 무작위화 계층 [n(%)]			
환자수	404	403	807
<8	144 (35.6%)	144 (35.7%)	288 (35.7%)
≥8	260 (64.4%)	259 (64.3%)	519 (64.3%)
BMI = 체질량 계수 GFR = 사구체 여과율 GFR은 MDRD 공식으로부터 유도됨			

표 4

[0285]

기초선에서 질병 특성화 요약 - 무작위화된 집단			
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=403)	전체 (N=807)
T2D 기간 (년)			
환자수	404	403	807
평균 (SD)	15.6 (7.2)	16.1 (7.8)	15.8 (7.5)
중앙값	15.2	15.2	15.2
최소값 : 최대값	2 : 43	2 : 44	2 : 44
T2D 기간 카테고리 (년)			
환자수	404	403	807
<10	90 (22.3%)	84 (20.8%)	174 (21.6%)
≥ 10	314 (77.7%)	319 (79.2%)	633 (78.4%)
T2D 개시 연령 (세)			
환자수	404	403	807

평균 (SD)	45.0 (8.8)	44.2 (9.5)	44.6 (9.2)
중앙값	44.9	44.4	44.7
최소값 : 최대값	18 : 78	15 : 73	15 : 78
기저 인슐린 치료 기간 (년)			
환자수	404	403	807
평균 (SD)	6.71 (4.74)	6.48 (4.78)	6.59 (4.76)
중앙값	5.50	5.20	5.40
최소값 : 최대값	0.3 : 32.8	1.0 : 33.2	0.3 : 33.2
이전의 기저 인슐린 종류 [n(%)]			
환자수	402	399	801
인슐린 글라르긴	372 (92.5%)	365 (91.5%)	737 (92.0%)
NPH	30 (7.5%)	34 (8.5%)	64 (8.0%)
이전의 기저 인슐린 1일 주사 회수 <sup>a</sup> [n(%)]			
환자수	403	399	802
1일 1회	333 (82.6%)	334 (83.7%)	667 (83.2%)
1일 2회	70 (17.4%)	65 (16.3%)	135 (16.8%)
1일 2회 보다 많음	0	0	0
이전의 기저 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U)			
환자수	371	363	734
평균 (SD)	69.93 (30.42)	70.17 (28.31)	70.05 (29.38)
중앙값	60.00	60.00	60.00
Q1 : Q3	49.00 : 81.00	50.00 : 80.00	50.00 : 80.00
최소값 : 최대값	42.0 : 200.0	42.0 : 200.0	42.0 : 200.0
이전의 기저 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U/kg)			
환자수	371	363	734
평균 (SD)	0.668 (0.264)	0.667 (0.240)	0.667 (0.252)
중앙값	0.598	0.609	0.601
Q1 : Q3	0.487 : 0.769	0.493 : 0.770	0.490 : 0.769
최소값 : 최대값	0.30 : 2.12	0.31 : 1.76	0.30 : 2.12
이전의 식후 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U)			
환자수	396	397	793
평균 (SD)	57.11 (36.45)	58.42 (37.89)	57.77 (37.16)
중앙값	49.30	52.00	50.00
Q1 : Q3	32.00 : 72.80	31.70 : 75.00	32.00 : 73.70
최소값 : 최대값	5.0 : 350.0	3.6 : 280.0	3.6 : 350.0
이전의 식후 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U/kg)			
환자수	396	397	793
평균 (SD)	0.537 (0.336)	0.540 (0.315)	0.538 (0.325)
중앙값	0.474	0.488	0.480
Q1 : Q3	0.332 : 0.670	0.329 : 0.687	0.330 : 0.685
최소값 : 최대값	0.06 : 3.08	0.03 : 2.30	0.03 : 3.08
이전의 총 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U)			
환자수	366	361	727
평균 (SD)	126.00 (56.57)	127.78 (55.97)	126.88 (56.24)
중앙값	112.00	114.00	113.00
Q1 : Q3	88.00 : 149.10	87.00 : 154.90	87.90 : 152.00
최소값 : 최대값	47.0 : 530.0	52.4 : 384.0	47.0 : 530.0

이전의 총 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U/kg)			
환자수	366	361	727
평균 (SD)	1.193 (0.484)	1.199 (0.447)	1.196 (0.465)
중앙값	1.085	1.101	1.096
Q1 : Q3	0.875 : 1.401	0.871 : 1.388	0.871 : 1.398
최소값 : 최대값	0.50 : 4.66	0.51 : 3.13	0.50 : 4.66
란투스 이전 사용 <sup>c</sup>			
환자수	404	403	807
예	373 (92.3%)	369 (91.6%)	742 (91.9%)
아니오	31 (7.7%)	34 (8.4%)	65 (8.1%)
메트포르민 이전 사용 <sup>c</sup>			
환자수	404	403	807
예	227 (56.2%)	234 (58.1%)	461 (57.1%)
아니오	177 (43.8%)	169 (41.9%)	346 (42.9%)
T2D = 2형 당뇨병			
<sup>a</sup> 환자의 최대 주사 회수			
<sup>b</sup> 무작위화 전 최종 7일 동안 기저/식후/총 1일 용량으로부터 환자의 평균			
<sup>c</sup> 검사 전 3 개월 이내 섭취			

[0286]

1.2 효능 평가

[0287]

1.2.1 1차 효능 종점

표 5

[0288]

주 효능 분석 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 집단 (도 1)		
HbA1c (%)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=400)
기초선		
환자수	391	394
평균 (SD)	8.14 (0.78)	8.14 (0.76)
중앙값	8.10	8.10
최소값 : 최대값	6.5 : 10.6	6.4 : 10.3
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	391	394
평균 (SD)	7.25 (0.85)	7.28 (0.92)
중앙값	7.10	7.20
최소값 : 최대값	5.3 : 10.6	5.2 : 13.8
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	391	394
평균 (SD)	-0.88 (0.81)	-0.86 (0.92)
중앙값	-0.90	-0.90
최소값 : 최대값	-3.4 : 1.8	-3.1 : 4.6
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-0.83 (0.060)	-0.83 (0.061)
95% CI	(-0.946 내지 -0.709)	(-0.944 내지 -0.706)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>	-0.00 (0.056)	
95% CI	(-0.112 내지 0.107)	

LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward)  
<sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 HbA1c 값을 공변량으로 함

[0289] 1.2.2 주 2차 종점

[0290] 1.2.2.1 야간 저혈당증

표 6

[0291] 첫 번째 주 2차 효능 종점 - 9 주 시작과 6 개월 종점 사이에 일어난, 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)으로 확인되고/되거나 증증으로 표시된 적어도 1 회의 야간 저혈당증[00:00 내지 05:59]이 있는 환자의 수(%)(LOCF 방법을 사용) - mITT 집단

	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=400)
증증 및/또는 확인된 야간 저혈당증[00:00 내지 05:59]		
n (%)	136 (33.7%)	180 (45.0%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	0.75 (0.63 내지 0.89)	-
p-값 (CMH)	0.0010	-
n(%) = 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)으로 확인되고/되거나 증증으로 표시된 적어도 1 회의 야간 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율		
<sup>a</sup> CMH 방법론을 사용한, HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%)에 의해 계층화된 RR에 근거		

[0292] 1.2.2.2 주사-전 혈장 포도당 - 6 개월 종점

표 7

[0293] 두 번째 주 2차 효능 종점 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 평균 주사-전 SMPG(mmol/L)의 평균 변화 - mITT 집단 (도 2)

평균 주사-전 SMPG (mmol/L)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=400)
기초선		
환자수	365	360
평균 (SD)	10.31 (2.58)	10.44 (2.65)
중앙값	10.02	9.98
최소값 : 최대값	4.4 : 20.6	5.6 : 20.8
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	365	360
평균 (SD)	9.11 (2.42)	9.28 (2.45)
중앙값	8.77	8.69
최소값 : 최대값	3.8 : 20.3	4.8 : 19.1
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	365	360
평균 (SD)	-1.20 (2.84)	-1.16 (2.70)
중앙값	-1.19	-1.24
최소값 : 최대값	-13.2 : 8.9	-11.3 : 7.5
LS 평균 (SE) <sup>b</sup>	-0.90 (0.183)	-0.84 (0.183)
95% CI	(-1.260 내지 -0.543)	(-1.196 내지 -0.478)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>b</sup>		
95% CI	(-0.383 내지 0.255)	
p-값(ANCOVA)	0.6921	

LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법  
 SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당

<sup>a</sup> 평균은 주어진 방문에 앞서 7 일에 걸쳐 계산된 적어도 3 SMPG의 평균으로 평가된다.

<sup>b</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 평균 주사-전 SMPG 값을 공변량으로 함

- [0294] V1(2-주)에서, 검사자 또는 검사 직원의 구성원은 환자들에게 혈장 포도당의 자가-측정 및 이의 기록을 수행하도록 혈당계 및 상응하는 보급품(바늘, 대조 용액, 검사지 등) 및 일지를 공급할 것이다. 환자들은 혈당계로 혈장 포도당 값을 정확하게 측정하는 방법을 보게 될 것이다. 검사자 또는 검사 직원의 구성원은 프로파일에서 요구되는 시간에 포도당을 측정하고 환자 일지에 그 값을 정확하게 기록할 필요성을 설명할 것이다. 훈련은 연구 방문시 필요한 만큼 자주 반복하고 검사 직원은 환자 일지를 매 방문시 검사한다. 혈당값은 후원자-제공의 혈당계를 사용하여 환자에 의해 측정될 것이다. 환자들은 일지에 자신의 SMPG 데이터를 기록할 것이다.
- [0295] 환자들은 각 사무실 방문시 후원자에 의해 그들에게 제공된 혈당계를 가지고 오도록 지시받을 것이다. 혈당계는 포장 전단에 주어진 지침에 따라 보정되어야 하고 검사 현장에서는 또한 데이터 유효성을 위해 제공된 제어 방법을 사용하여 혈당계를 정기적으로 검사하여야 한다.
- [0296] V1(검사 방문) 시작시, 일지는 환자에 의한 다음의 기록 항목을 포함한다:
- [0297] ● 연구 치료 및 식후 인슐린: HOE901-U300 또는 란투스 주사(검사 기간 중 란투스 또는 NPH 주사) 및 식후/블루스 인슐린 유사체 주사의 시간 및 용량;
- [0298] ● SMPG: SMPG의 시간 및 값
- [0299] 1. 아침(아침식사 전)에 공복시 SMPG
- [0300] 2. 각 방문 전 7 일 동안 기저 인슐린의 주사 전 30 분 이내의 SMPG
- [0301] 3. 4-점 프로파일 및 8-점 프로파일 SMPG
- [0302] 4. 저혈당 사건과 관련된 SMPG
- [0303] 5. 기타 SMPG(측정의 이유가 무엇이든지)
- [0304] SMPG 측정은 다음과 같이 계획된다:
- [0305] ● 공복시 혈장 포도당(SMPG): 공복시(아침식사 전) SMPG는 연구 동안 매일 측정될 것이다. 방문 3(1 일, 기초선) 전 주 동안 공복시 SMPG 측정 일정에 대한 순응이 무작위 치료 기간에 들어갈 자격을 평가하는 데 사용될 것이다. 연구 중, 상향적정이 완결되고 공복시(아침식사 전) SMPG가 표적 범위에서 안정화될 때, 주 당 적어도 3 회 측정이 시행되어야 한다.
- [0306] ● 연구 약물의 주사 전 30 분 이내 혈장 포도당(주사전 SMPG): 주사전 SMPG는 기초선 이전 및 연구 동안 각 현장 방문 이전 적어도 7 일에 IMP(HOE901-U300 또는 란투스)의 주사 전 30 분 이내에 실시될 것이다. 4-점 또는 8-점 프로파일이 실시된 날: 주사전 SMPG의 시간이 4-점 또는 8-점 프로파일의 시점과 동일할 경우, SMPG 값은 둘 다 환자에 의해 일지에 배정된다(예를 들어, 주사전 PG; 취침시).
- [0307] ● 4-점 SMPG 프로파일(아침식사 전, 점심식사 전, 저녁식사 전, 취침시): 기초선 방문 전 주 동안 및 IMP 치료 첫 12 주 동안, 환자들은 주 당 적어도 3 일에 4-점 SMPG 프로파일을 시행할 것이다. 일단 적정 목표에 도달하면, 4-점 SMPG 프로파일의 수는 검사자의 판단에 따라 감소될 수 있지만, 매 방문 전 주의 적어도 3 일의 4-점 SMPG 프로파일은 의무적이다. 그러나, 인슐린 요법의 최적 조정을 위해 연구 동안 매일 4-점 SMPG 프로파일을 시행할 것이 권고된다.
- [0308] ● 8-점 혈당 프로파일(밤에 오전 03:00에 측정 시작; 아침식사 전 및 2 시간 후; 점심식사 전 및 2 시간 후; 저녁식사 전 및 2 시간 후; 취침시): 환자들은 매 현장 방문 전 5 일에서 적어도 1 일은 8-점 SMPG 프로파일을 시행할 것이다. 그러나, 8 주까지는 매주 적어도 1 회, 그리고 이후 매 2 주마다 1 회 8-점 SMPG 프로파일을 시행할 것이 권고된다. 오전 3:00 SMPG 값이 기록되도록 특별히 주의해야 한다.
- [0309] ● 중후성 저혈당증의 에피소드 중 SMPG: 환자들이 저혈당 증상을 느낄 때마다, 가능하다면 환자(또는, 적용 가능하다면, 다른 사람)에 의해 혈장 포도당이 측정되어야 한다. 안전성을 고려하여 확인 전에 즉각적인 포도당/

탄수화물 구조가 요구되지 않는 한, 환자들은 증후성 저혈당증이 의심될 때마다 포도당 또는 탄수화물 투여 전 혈장 포도당 수준을 측정하도록 지시받아야 한다.

[0310] 다음 SMPG 값은 eCRF로 복사되어야 한다:

[0311] 기초선 방문 전 주 동안 및 방문 8(12 주)까지 첫 12 주 동안:

- [0312] ● 공복시(아침식사 전) SMPG; 매일
- [0313] ● 주사전 SMPG(기저 인슐린의 주사 전 30 분 이내): 각 현장 방문 전 7 일
- [0314] ● 4-점 프로파일 SMPG: 방문 8(12 주)까지 매주 3 일의 다른 날
- [0315] ● 8-점 프로파일 SMPG: 각 현장 방문 전 5 일 이내 1 프로파일
- [0316] ● 저혈당 사건과 관련된 SMPG: 기록될 때마다

[0317] 주: 전화 방문에 따라 최소한 다음 데이터가 e-CRF에 들어갈 것이다: 최종 3 일에 걸쳐 공복시(아침식사 전) SMPG, 저혈당 사건과 관련된 SMPG: 기록될 때마다. 전화 방문 전 주의 나머지 SMPG 데이터는 다음의 현장 방문에서 e-CRF에 들어갈 것이다.

[0318] 방문 8(12 주) 이후:

- [0319] ● 공복시(아침식사 전) SMPG; 각 현장 방문 전 7 일 동안
- [0320] ● 주사전 SMPG(기저 인슐린의 주사 전 30 분 이내): 각 현장 방문 전 7 일
- [0321] ● 4-점 프로파일 SMPG: 각 현장 방문 전 7 일 이내 3 일의 다른 날
- [0322] ● 8-점 프로파일 SMPG: 각 현장 방문 전 5 일 이내 하루
- [0323] ● 저혈당 사건과 관련된 SMPG: 기록될 때마다

[0324] 모든 포도당 값은 검사자에 의해 혈당증을 모니터링하는 데 사용될 것이다.

[0325] **1.2.2.3 주사전 SMPG의 변동성 - 6 개월 종점**

**표 8**

세 번째 주 2차 효능 종점 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 주사-전 SMPG의 변동성에서의 평균 변화 - mITT 집단		
주사-전 SMPG의 변동성	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=400)
<b>기초선</b>		
환자수	365	360
평균 (SD)	25.55 (12.41)	24.97 (11.82)
중앙값	23.92	24.34
최소값 : 최대값	0.0 : 82.8	1.7 : 74.3
<b>6 개월 종점 (LOCF)Z</b>		
환자수	365	360
평균 (SD)	22.23 (11.76)	21.57 (11.47)
중앙값	21.79	20.42
최소값 : 최대값	0.0 : 60.3	0.9 : 64.1
<b>기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)</b>		
환자수	365	360
평균 (SD)	-3.32 (14.59)	-3.40 (14.54)
중앙값	-2.88	-3.17
최소값 : 최대값	-62.5 : 48.1	-54.7 : 41.7
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-1.09 (1.222)	-1.11 (1.222)
95% CI	(-3.486 내지 1.310)	(-3.508 내지 1.292)



란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>	0.02 (1.087)	
95% CI	(-2.114 내지 2.154)	
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당 변동성은 주어진 방문에 앞서 7 일 동안 측정된 적어도 3 SMPG로 계산된 변동 계수의 평균으로 평가된다. <sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로 함		

[0327]

1.2.3 다른 2차 효능 종점

[0328]

1.2.3.1 6 개월에 HbA1c < 7%인 환자의 백분율

표 9

[0329]

다른 2차 효능 종점 - 6 개월 종점에서 HbA1c < 7%인 환자의 수(%)(LOCF 방법을 사용) 및 주 6-개월 치료 기간의 최종 3 개월 동안 혈장 포도당 < 3 mmol/L(54 mg/dL)에 의해 확인되고/되거나 중증으로 표시된 저혈당증의 경험이 없는 6 개월 종점에서 HbA1c < 7%인 환자의 수(%)(LOCF 방법을 사용) - mITT 집단		
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=400)
HbA1c < 7%		
환자수	391	394
n (%)	155 (39.6%)	161 (40.9%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	0.97 (0.83 내지 1.14)	-
HbA1c < 7% 및 중증이고/이거나 확인된(<3.0 mmol/L; <54mg/dL) 저혈당증 없음		
환자수	393	394
n (%)	99 (25.2%)	95 (24.1%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	1.05 (0.82 내지 1.33)	-
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 RR = 비교위험도 <sup>a</sup> CMH 방법론을 사용한, HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%)에 의해 계층화된 RR에 근거		

[0330]

1.2.3.2 기초선부터 6 개월 종점까지 FPG에서의 변화

표 10

[0331]

다른 2차 효능 종점 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 FPG(mmol/L)에서의 평균 변화 - mITT 집단		
FPG(mmol/L)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=400)
기초선		
환자수	378	385
평균 (SD)	8.72 (2.83)	8.90 (2.94)
중앙값	8.40	8.60
최소값 : 최대값	2.3 : 19.2	2.4 : 20.8
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	378	385
평균 (SD)	7.25 (2.56)	7.21 (2.40)
중앙값	6.80	6.90
최소값 : 최대값	2.4 : 18.2	2.7 : 17.6
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	378	385
평균 (SD)	-1.47 (3.10)	-1.69 (3.21)
중앙값	-1.40	-1.70

최소값 : 최대값	-13.7 : 11.3	-12.5 : 9.0
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-1.29 (0.191)	-1.39 (0.191)
95% CI	(-1.661 to -0.910)	(-1.763 to -1.012)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>	0.10 (0.171)	
95% CI	(-0.234 to 0.437)	
FPG = 공복시 혈장 포도당 LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법		
<sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 FPG 값을 공변량으로 함		

[0332]

**1.2.3.3 8-점 SMPG 프로파일**

[0333]

도 3은 기초선 및 6 개월 종점에서 평균 8-점 SMPG 프로파일(mmol/L) - mITT 집단을 기술한다.

[0334]

**1.2.3.4 기저 및 식후 인슐린 용량**

[0335]

도 4는 주 6-개월 치료-중 시기 동안 방문에 의한 평균 1일 기저 인슐린 및 식후 인슐린 용량(U) - mITT 집단을 기술한다.

[0336]

**1.3 안전성 평가**

[0337]

**1.3.1 노출 정도**

**표 11**

[0338]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 검사 제품에 대한 노출 - 안전성 집단		
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
주 6-개월 치료에 대한 누적 노출 (환자 년)	194.7	193.3
주 6-개월 연구 치료 기간 (일)		
환자수	404	401
평균 (SD)	176.0 (29.8)	176.0 (30.0)
중앙값	183.0	183.0
최소값 : 최대값	6 : 199	5 : 216
카테고리에 의한 주 6-개월 연구 치료 기간 [n(%)]		
2 주까지	2 (0.5%)	5 (1.2%)
>2 내지 4 주	3 (0.7%)	3 (0.7%)
>4 내지 8 주	8 (2.0%)	2 (0.5%)
>8 내지 12 주	5 (1.2%)	6 (1.5%)
>12 내지 17 주	2 (0.5%)	3 (0.7%)
>17 내지 26 주	129 (31.9%)	122 (30.4%)
>26 주	255 (63.1%)	260 (64.8%)
카테고리에 의한 주 6-개월 연구 치료의 누적 기간 [n(%)]		
≥ 1 일	404 (100%)	401 (100%)
>2 주	402 (99.5%)	396 (98.8%)
>4 주	399 (98.8%)	393 (98.0%)
>8 주	391 (96.8%)	391 (97.5%)
>12 주	386 (95.5%)	385 (96.0%)
>17 주	384 (95.0%)	382 (95.3%)
>26 주	255 (63.1%)	260 (64.8%)
주: 환자들은 실제로 무작위로 받은 치료군에서 고려된다		

[0339]

**1.3.2 저혈당증**

표 12

[0340]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 적어도 1 회의 응급 저혈당 사건이 있는 환자의 수(%) -안전성 집단				
저혈당 사건의 유형 n(%)	모든 저혈당증		야간 저혈당증 (00:00-05:59)	
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
임의의 저혈당 사건	336 (83.2%)	356 (88.6%)	183 (45.3%)	238 (59.2%)
중증의 저혈당증	21 (5.2%)	23 (5.7%)	8 (2.0%)	10 (2.5%)
기록된 증후성 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	282 (69.8%)	312 (77.6%)	145 (35.9%)	193 (48.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	157 (38.9%)	171 (42.5%)	55 (13.6%)	73 (18.2%)
무증상 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	255 (63.1%)	271 (67.4%)	84 (20.8%)	100 (24.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	70 (17.3%)	73 (18.2%)	9 (2.2%)	15 (3.7%)
가능성 있는 증후성 저혈당증	18 (4.5%)	28 (7.0%)	6 (1.5%)	9 (2.2%)
상대적 저혈당증				
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	56 (13.9%)	76 (18.9%)	15 (3.7%)	33 (8.2%)
중증 및/또는 확인된 저혈당증 <sup>a</sup>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	329 (81.4%)	352 (87.6%)	180 (44.6%)	229 (57.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	185 (45.8%)	202 (50.2%)	65 (16.1%)	84 (20.9%)
n(%) = 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율				
<sup>a</sup> 확인된 저혈당증 = 기록된 증후성 저혈당증 또는 무증상 저혈당증				

[0341]

저혈당 사건은 다음과 같이 분류된다(American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2005;28:1245-49):

[0342]

**중증의 저혈당증**

[0343]

중증의 저혈당증은 탄수화물, 글루카곤, 또는 다른 소생 조치를 능동적으로 하기 위해서는 다른 사람의 도움이 필요로 하는 사건이다.

[0344]

이들 에피소드는 발작, 의식불명 또는 혼수상태를 유도하기에 충분한 뇌포도당부족증과 관련될 수 있다. 혈장 포도당 측정은 이러한 사건 중에 가능하지 않을 수 있지만, 혈장 포도당의 정상 회복에 기인하는 신경의 회복은 이 사건이 낮은 혈장 포도당 농도에 의해 유도된다는 충분한 증거이다.

[0345]

중증의 증후성 저혈당증의 정의는 신경의 손상이 자가-치료를 막기에 충분히 중증이고, 따라서 환자를 자신 또는 다른 사람에 대한 손상 위험에 놓을 것으로 생각되는 모든 에피소드를 포함한다.

[0346]

"도움을 필요로 하는" 것은 환자가 그 자신 또는 그녀 자신을 도울 수 없음을 의미한다는 것이 주목된다. 도움이 필요하지 않을 때 환자를 친절심에서 돕는 것은 "도움을 필요로 하는" 사건으로 고려되지 않아야 한다.

[0347]

중증의 증후성 저혈당증은 SAE 기준을 만족시킬 경우에만 SAE로서 적합할 것이다. 모든 발작, 의식불명 또는 혼수상태 사건은 SAE로서 보고되어야 한다.

[0348]

**기록된 증후성 저혈당증**

[0349]

기록된 증후성 저혈당증은 전형적인 저혈당증 증상이 ≤ 70 mg/dL(3.9 mmol/L)의 측정된 혈장 포도당 농도에 수반되는 사건이다(American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2005;28:1245-49).

[0350]

저혈당증 에피소드로부터 야기되는 것으로 고려되는 임상적 증상은, 예를 들어 증가된 발한, 신경과민, 무기력/

쇠약, 진전, 현기증, 식욕 증가, 심계항진, 두통, 수면 장애, 혼란, 발작, 의식불명, 혼수상태이다.

**[0351] 무증상 저혈당증**

[0352] 무증상 저혈당증은 저혈당증의 전형적인 증상을 수반하지 않지만, 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 측정된 혈장 포도당 농도를 갖는 사건이다.

**[0353] 가능성 있는 증후성 저혈당증**

[0354] 가능성 있는 증후성 저혈당증은 저혈당증의 증상이 혈장 포도당 측정을 수반하지 않지만, 혈장 포도당 농도 70 mg/dL 이하에 의해 야기될 것으로 추정되는; 증상이 혈장 포도당 시험 없이 경구 탄수화물로 치료되는 사건이다.

**[0355] 상대적 저혈당증**

[0356] 상대적 저혈당증은 당뇨병이 있는 사람이 임의의 전형적인 저혈당증 증상을 보고하고, 그 증상들을 저혈당증의 지표로서 해석하지만, 측정된 혈장 포도당 농도가 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 보다 큰 사건이다.

**[0357] 야간 저혈당증**

[0358] 야간 저혈당증은 00:00 내지 05:59 시간 사이에 일어나는 위 카테고리의 임의의 저혈당증이다. 주: 상대적 야간 저혈당증은 주 2차 종점(적어도 1 회의 야간 저혈당증이 있는 환자)의 분석에 포함되지 않을 것이다.

[0359] 70 mg/dL(3.9 mmol/L) 이하의 역치에 추가하여, <54 mg/dL(3.0 mmol/L)의 혈장 포도당이 있는 저혈당증 에피소드는 별개로 분석될 것이다(Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. Draft. EMA, 20 January 2010).

[0360] 저혈당증의 분류는 시간(clock time) 기준으로 행하여질 것이다:

[0361] 저혈당증 에피소드는 그 하루 동안의 분포(0:00-24:00) 및 추가로 하루 동안의 시간에 따라 분석될 것이다:

[0362] ○ 하루의 시간에 따라 정의되는 야간 저혈당증: 환자가 이 사건 때문에 깨거나 일어나는지 여부와 무관하게, 00:00 내지 오전 05:59 시 사이에 일어나는 위 카테고리의 임의의 저혈당증;

[0363] ○ 주간 저혈당증: 오전 06:00 내지 23:59 사이에 일어나는 위 카테고리의 임의의 저혈당증.

[0364] 안전성을 고려하여 확인 전에 즉각적인 포도당 구조가 요구되지 않는 한, 환자들은 증후성 저혈당증이 의심될 때마다 탄수화물 투여 전에 핑거스틱 혈장 포도당 수준을 측정하도록 지시받을 것이고, 다음에 안전해지면 곧 포도당 측정이 적절한 일지 기록과 함께 시행되어야 한다.

[0365] 저혈당 에피소드의 세부사항은 환자 일지에 확보될 것이고, 환자들은 중증의 사건 후 세부사항을 검토하고 임의의 필요한 측정이 실시될지를 결정하기 위해 가능한 한 빨리 현장에 접촉할 것이다.

[0366] 모든 저혈당증 에피소드는 e-CRF에 "저혈당증 특정 형태"로 기록될 것이다. 이는 모든 증후성 저혈당 사건 및 무증상 저혈당증을 포함한다. SAE의 기준을 충족하는 저혈당 사건은 e-CRF에 SAE 형태로 기록될 것이다.

[0367] 환자 년 당 저혈당증의 발생 정도는 환자 당 다음과 같이 계산될 것이고:  $365.25 \times (\text{저혈당증 에피소드의 수}) / (\text{노출된 일 수})$ , 사건 및 치료군 형태에 따라 요약될 것이다.

**표 13**

[0368]

연구 기간의 주 6-개월 치료-중 기간 동안 적어도 1 회의 응급 저혈당 사건이 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단				
저혈당 사건의 유형 n(%)	모든 저혈당증		야간 저혈당증 (00:00-05:59)	
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
<b>임의의 저혈당 사건</b>				
전체	336 (83.2%)	356 (88.6%)	183 (45.3%)	238 (59.2%)
치료 시작부터 8 주까지	275 (68.1%)	310 (77.1%)	112 (27.7%)	153 (38.1%)
8 주 이후 6 개월까지	298 (73.8%)	304 (75.6%)	140 (34.7%)	181 (45.0%)
<b>중증의 저혈당증</b>				

전체	21 (5.2%)	23 (5.7%)	8 (2.0%)	10 (2.5%)
치료 시작부터 8 주까지	7 (1.7%)	12 (3.0%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
8 주 이후 6 개월까지	19 (4.7%)	13 (3.2%)	5 (1.2%)	7 (1.7%)
기록된 증후성 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)				
전체	282 (69.8%)	312 (77.6%)	145 (35.9%)	193 (48.0%)
치료 시작부터 8 주까지	210 (52.0%)	250 (62.2%)	79 (19.6%)	109 (27.1%)
8 주 이후 6 개월까지	242 (59.9%)	242 (60.2%)	108 (26.7%)	146 (36.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)				
전체	157 (38.9%)	171 (42.5%)	55 (13.6%)	73 (18.2%)
치료 시작부터 8 주까지	96 (23.8%)	113 (28.1%)	31 (7.7%)	39 (9.7%)
8 주 이후 6 개월까지	119 (29.5%)	115 (28.6%)	40 (9.9%)	47 (11.7%)
무증상 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)				
전체	255 (63.1%)	271 (67.4%)	84 (20.8%)	100 (24.9%)
치료 시작부터 8 주까지	187 (46.3%)	210 (52.2%)	44 (10.9%)	60 (14.9%)
8 주 이후 6 개월까지	203 (50.2%)	206 (51.2%)	57 (14.1%)	64 (15.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)				
전체	70 (17.3%)	73 (18.2%)	9 (2.2%)	15 (3.7%)
치료 시작부터 8 주까지	34 (8.4%)	39 (9.7%)	6 (1.5%)	10 (2.5%)
8 주 이후 6 개월까지	52 (12.9%)	46 (11.4%)	4 (1.0%)	6 (1.5%)
중증 및/또는 확인된 저혈당증 <sup>a</sup>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)				
전체	329 (81.4%)	352 (87.6%)	180 (44.6%)	229 (57.0%)
치료 시작부터 8 주까지	269 (66.6%)	299 (74.4%)	107 (26.5%)	139 (34.6%)
8 주 이후 6 개월까지	295 (73.0%)	303 (75.4%)	135 (33.4%)	180 (44.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)				
전체	185 (45.8%)	202 (50.2%)	65 (16.1%)	84 (20.9%)
치료 시작부터 8 주까지	117 (29.0%)	131 (32.6%)	38 (9.4%)	48 (11.9%)
8 주 이후 6 개월까지	148 (36.6%)	146 (36.3%)	44 (10.9%)	51 (12.7%)
n(%) = 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율				
<sup>a</sup> 확인된 저혈당증 = 기록된 증후성 저혈당증 또는 무증상 저혈당증				

[0369]

1.3.3 치료후-응급의 부정적 사건

표 14

[0370]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 치료후 응급의 부정적 사건 - 안전성 집단		
n (%)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
임의의 TEAE가 있는 환자	222 (55.0%)	215 (53.5%)
임의의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자	25 (6.2%)	21 (5.2%)
사망에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	1 (0.2%)	2 (0.5%)
영구적 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	6 (1.5%)	7 (1.7%)
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SAE: 중증의 부정적 사건		
n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율		

표 15

[0371]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 1차 SOC, HLT 및 PT에 의해 임의의 치료군에서 HLT ≥ 2%로 발생한 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
임의 분류	222 (55.0%)	215 (53.5%)
감염 및 체내 침입	115 (28.5%)	121 (30.1%)
HLT: 복부 및 위장관 감염	6 (1.5%)	12 (3.0%)
복벽 농양	1 (0.2%)	0
개설염	0	3 (0.7%)
전염성 장염	1 (0.2%)	0
위장염	4 (1.0%)	9 (2.2%)
HLT: 귀 감염	3 (0.7%)	9 (2.2%)
귀 감염	2 (0.5%)	6 (1.5%)
외이염	1 (0.2%)	1 (0.2%)
중이염	0	2 (0.5%)
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	8 (2.0%)	9 (2.2%)
인플루엔자	8 (2.0%)	9 (2.2%)
HLT: 하기도 및 폐 감염	18 (4.5%)	24 (6.0%)
기관지염	14 (3.5%)	19 (4.7%)
기관지폐렴	1 (0.2%)	1 (0.2%)
하기도 감염	1 (0.2%)	0
폐렴	2 (0.5%)	4 (1.0%)
HLT: 상기도 감염	56 (13.9%)	51 (12.7%)
급성 부비강염	0	3 (0.7%)
급성 편도염	0	1 (0.2%)
만성 편도선염	1 (0.2%)	0
후두염	0	2 (0.5%)
비인두염	19 (4.7%)	17 (4.2%)
인두염	3 (0.7%)	2 (0.5%)
비염	1 (0.2%)	0
부비강염	11 (2.7%)	10 (2.5%)
상기도 감염	23 (5.7%)	19 (4.7%)
HLT: 요로 감염	10 (2.5%)	12 (3.0%)
방광염	2 (0.5%)	3 (0.7%)
신장 감염	0	1 (0.2%)
신우신염	0	1 (0.2%)
급성 신우신염	0	1 (0.2%)
요로 감염	8 (2.0%)	6 (1.5%)
HLT: 바이러스 감염 NEC	13 (3.2%)	12 (3.0%)
바이러스성 기관지염	1 (0.2%)	0
바이러스성 위장염	7 (1.7%)	5 (1.2%)
바이러스성 폐렴	0	1 (0.2%)
바이러스성 기도 감염	1 (0.2%)	2 (0.5%)
바이러스 감염	3 (0.7%)	2 (0.5%)
바이러스성 비염	0	2 (0.5%)
바이러스성 상기도 감염	3 (0.7%)	1 (0.2%)
신경계 장애	42 (10.4%)	40 (10.0%)
HLT: 두통 NEC	13 (3.2%)	11 (2.7%)
두통	12 (3.0%)	10 (2.5%)
부비강 두통	1 (0.2%)	2 (0.5%)
맥관 장애	12 (3.0%)	13 (3.2%)
HLT: 맥관성 고혈압성 장애 NEC	8 (2.0%)	10 (2.5%)

고혈압	8 (2.0%)	10 (2.5%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	32 (7.9%)	32 (8.0%)
HLT: 호흡 이상	10 (2.5%)	4 (1.0%)
호흡 곤란	6 (1.5%)	2 (0.5%)
운동시 호흡 곤란	3 (0.7%)	2 (0.5%)
과호흡	1 (0.2%)	0
HLT: 상기도 징후 및 증상	10 (2.5%)	7 (1.7%)
발성 장애	1 (0.2%)	0
코의 불쾌감	0	1 (0.2%)
구강인두 통증	5 (1.2%)	5 (1.2%)
콧물	2 (0.5%)	1 (0.2%)
목구멍 자극	1 (0.2%)	0
상기도 율혈	1 (0.2%)	0
위장관 장애	54 (13.4%)	48 (11.9%)
HLT: 설사 (감염성 제외)	15 (3.7%)	15 (3.7%)
설사	15 (3.7%)	15 (3.7%)
HLT: 오심 및 구토 증상	18 (4.5%)	18 (4.5%)
오심	15 (3.7%)	11 (2.7%)
구토	5 (1.2%)	10 (2.5%)
근골격 및 결합 조직 장애	54 (13.4%)	61 (15.2%)
HLT: 관절 관련 징후 및 증상	11 (2.7%)	16 (4.0%)
관절통	8 (2.0%)	14 (3.5%)
관절 부위 운동성 감소	0	2 (0.5%)
관절 부종	3 (0.7%)	0
HLT: 근골격 및 결합 조직 통증 및 불쾌감	22 (5.4%)	27 (6.7%)
등 통증	9 (2.2%)	14 (3.5%)
옆구리 통증	1 (0.2%)	0
근골격 가슴 통증	1 (0.2%)	2 (0.5%)
근골격 통증	5 (1.2%)	4 (1.0%)
사지 통증	7 (1.7%)	10 (2.5%)
전신적 장애 및 투여 부위 병태	42 (10.4%)	34 (8.5%)
HLT: 무력증 병태	12 (3.0%)	8 (2.0%)
무력증	1 (0.2%)	1 (0.2%)
피로	10 (2.5%)	6 (1.5%)
불안	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 주사 부위 반응	9 (2.2%)	6 (1.5%)
주사 부위 불쾌감	1 (0.2%)	0
주사 부위 홍반	0	1 (0.2%)
주사 부위 혈종	4 (1.0%)	3 (0.7%)
주사 부위 출혈	0	2 (0.5%)
주사 부위 경결	0	1 (0.2%)
주사 부위 통증	4 (1.0%)	0
주사 부위 소양감	1 (0.2%)	0
HLT: 부종 NEC	15 (3.7%)	14 (3.5%)
전반적 부종	1 (0.2%)	0
말초 부종	14 (3.5%)	14 (3.5%)
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term) MedDRA 15.1		
n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율		
주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		
적어도 하나의 군에서 적어도 하나의 <HLT ≥ 2%>인 HLT만이 제시됨		

[0372]

1.3.4 사망, 중증의 치료후-응급의 부정적 사건

[0373]

1.3.4.1 사망

표 16

[0374]

연구 기간(연구 중, 치료-중, 연구-후)까지 사망한 환자의 수(%) - 안전성 집단		
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
연구-중 사망 <sup>a</sup>	3 (0.7%)	3 (0.7%)
첫 6 개월 동안 연구-중 사망	2 (0.5%)	2 (0.5%)
치료-중 사망 <sup>b</sup>	0	2 (0.5%)
연구-후 사망 <sup>c</sup>	0	0
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SAE: 중증의 부정적 사건		
<sup>a</sup> 치료 시작 후 연구 끝(최종 프로토콜 계획의 방문 또는 미리-특정된 모니터링의 부정적 사건 및 모든 치료후 응급의 SAE의 해소/안정화로 정의되는)까지 일어난 모든 사망을 포함		
<sup>b</sup> 치료-중은 주 6-개월 치료-중 기간이다		
<sup>c</sup> 연구 끝(각주 a에 정의된) 이후 일어나고 데이터베이스에 기록된 사망을 포함		

[0375]

1.3.4.2 중증의 부정적 사건

표 17

[0376]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 치료후 응급의 SAEs가 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
입의 분류	25 (6.2%)	21 (5.2%)
감염 및 체내 침입	7 (1.7%)	5 (1.2%)
HLGT: 박테리아 감염성 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 박테리아 감염 NEC	0	1 (0.2%)
봉와직염	0	1 (0.2%)
HLT: 스트렙토코쿠스 감염	1 (0.2%)	0
단독	1 (0.2%)	0
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	6 (1.5%)	5 (1.2%)
HLT: 복부 및 위장관 감염	0	1 (0.2%)
게실염	0	1 (0.2%)
HLT: 뼈 및 관절 감염	2 (0.5%)	1 (0.2%)
골수염	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 심장 감염	1 (0.2%)	0
심내막염	1 (0.2%)	0
HLT: 감염 NEC	1 (0.2%)	0
서혜부 농양	1 (0.2%)	0
HLT: 하기도 및 폐 감염	2 (0.5%)	2 (0.5%)
기관지염	1 (0.2%)	0
기관지폐렴	1 (0.2%)	0
폐렴	0	2 (0.5%)
HLT: 폐혈증, 균혈증, 바이러스혈증 및 진균 혈증 NEC	1 (0.2%)	1 (0.2%)
폐혈증	1 (0.2%)	1 (0.2%)
폐혈성 색전	1 (0.2%)	0
HLT: 요로 감염	0	1 (0.2%)
급성 신우신염	0	1 (0.2%)
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)	3 (0.7%)	1 (0.2%)



HLGT: 악성 및 불특정 유방의 신생물(유두 포함)	1 (0.2%)	0
HLT: 유방 및 유두의 악성 신생물	1 (0.2%)	0
유방암	1 (0.2%)	0
HLGT: 백혈병	0	1 (0.2%)
HLT: 만성 골수성 백혈병	0	1 (0.2%)
만성 골수성 백혈병	0	1 (0.2%)
HLGT: 악성 및 불특정 남성 생식기 신생물	1 (0.2%)	0
HLT: 악성 전립선 신생물	1 (0.2%)	0
전립선암	1 (0.2%)	0
HLGT: 악성 및 불특정 호흡기 및 종격 신생물	1 (0.2%)	0
HLT: 불특정 악성 세포형 기도 및 늑막 신생물 NEC	1 (0.2%)	0
전이성 기관지 암	1 (0.2%)	0
대사 및 영양 장애	1 (0.2%)	3 (0.7%)
HLGT: 전해질 및 체액 균형 병태	0	1 (0.2%)
HLT: 칼륨 불균형	0	1 (0.2%)
고칼륨혈증	0	1 (0.2%)
HLGT: 포도당 대사 장애(당뇨병 포함)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
HLT: 당뇨병(서브타입 포함)	0	1 (0.2%)
부적절 제어 당뇨병	0	1 (0.2%)
HLT: 저혈당 병태 NEC	1 (0.2%)	1 (0.2%)
저혈당증	1 (0.2%)	1 (0.2%)
정신 질환	0	1 (0.2%)
HLGT: 우울 기분 질환 및 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 우울 장애	0	1 (0.2%)
우울증	0	1 (0.2%)
신경계 장애	3 (0.7%)	2 (0.5%)
HLGT: 중추신경계 혈관 장애	1 (0.2%)	0
HLT: 일과성 뇌혈관 사건	1 (0.2%)	0
일과성 허혈 발작	1 (0.2%)	0
HLGT: 신경학적 장애 NEC	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 의식 장애 NEC	2 (0.5%)	1 (0.2%)
저혈당성 의식불명	2 (0.5%)	0
실신	0	1 (0.2%)
HLGT: 말초 신경병증	0	1 (0.2%)
HLT: 급성 다발성신경병증	0	1 (0.2%)
궤랑-바레(Guillain-Barre) 증후군	0	1 (0.2%)
심장성 장애	5 (1.2%)	7 (1.7%)
HLGT: 심부정맥	1 (0.2%)	2 (0.5%)
HLT: 심전도 장애	0	1 (0.2%)
좌각블록	0	1 (0.2%)
HLT: 상심실 부정맥	0	1 (0.2%)
심방 세동	0	1 (0.2%)
HLT: 심실 부정맥 및 심장 마비	1 (0.2%)	0
심실성 빈맥	1 (0.2%)	0
HLGT: 심장 판막 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 대동맥 판막 장애	0	1 (0.2%)
대동맥 판막 협착증	0	1 (0.2%)
HLGT: 관상 동맥 장애	4 (1.0%)	3 (0.7%)
HLT: 관상 동맥 장애 NEC	2 (0.5%)	1 (0.2%)
관상 동맥 질환	2 (0.5%)	1 (0.2%)
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애	2 (0.5%)	2 (0.5%)
급성 관상동맥 증후군	1 (0.2%)	0
협심증	0	1 (0.2%)
심근 허혈	1 (0.2%)	1 (0.2%)

HLGT: 심부전	0	2 (0.5%)
HLT: 심부전 NEC	0	2 (0.5%)
심부전	0	1 (0.2%)
만성 심부전	0	1 (0.2%)
맥관 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 동맥경화증, 협착, 맥관 부전 및 괴사	0	1 (0.2%)
HLT: 대동맥 괴사 및 맥관 부전	0	1 (0.2%)
대동맥 협착	0	1 (0.2%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 호흡기 장애 NEC	1 (0.2%)	0
HLT: 호흡 이상	1 (0.2%)	0
운동성 호흡곤란	1 (0.2%)	0
위장관 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 위장관 협착 및 폐색	1 (0.2%)	0
HLT: 위장관 협착 및 폐색 NEC	1 (0.2%)	0
장폐색	1 (0.2%)	0
간담즙성 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 담낭 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 담낭염 및 담석증	0	1 (0.2%)
담석증	0	1 (0.2%)
피부 및 피하 조직 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 피부 및 피하 조직 장애 NEC	1 (0.2%)	0
HLT: 피부 및 피하 조직 궤양	1 (0.2%)	0
당뇨병성 발	1 (0.2%)	0
근골격 및 결합 조직 장애	2 (0.5%)	2 (0.5%)
HLGT: 관절 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 골관절증	1 (0.2%)	0
골관절염	1 (0.2%)	0
HLT: 척추관절증	0	1 (0.2%)
척추염	0	1 (0.2%)
HLGT: 근육 장애	1 (0.2%)	0
HLT: 근질환	1 (0.2%)	0
횡문근융해	1 (0.2%)	0
HLGT: 근골격 및 결합 조직 장애 NEC	0	1 (0.2%)
HLT: 근골격 및 결합 조직 통증 및 불쾌감	0	1 (0.2%)
근골격성 흉부 통증	0	1 (0.2%)
신장 및 비뇨기 장애	2 (0.5%)	3 (0.7%)
HLGT: 방광 및 방광 경부 장애(결석 제외)	1 (0.2%)	0
HLT: 방광 신생물	1 (0.2%)	0
방광 용종	1 (0.2%)	0
HLGT: 신증	0	1 (0.2%)
HLT: 신증 및 관형 장애 NEC	0	1 (0.2%)
당뇨병성 신증	0	1 (0.2%)
HLGT: 신장 장애(신증 제외)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
HLT: 신부전 및 손상	1 (0.2%)	2 (0.5%)
급성 신부전	1 (0.2%)	0
만성 신부전	0	2 (0.5%)
HLGT: 요로결석증	0	1 (0.2%)
HLT: 신장 결석증	0	1 (0.2%)
신결석증	0	1 (0.2%)

생식기 및 흉부 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 월경 주기 및 자궁 출혈 장애	1 (0.2%)	0
HLT: 월경 및 자궁 출혈 NEC	1 (0.2%)	0
자궁출혈	1 (0.2%)	0
전신적 장애 및 투여 부위 병태	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 전신적 시스템 장애 NEC	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 통증 및 불쾌감 NEC	1 (0.2%)	1 (0.2%)
비-심장성 흉부 통증	1 (0.2%)	1 (0.2%)
상해, 중독 및 시술후 합병증	2 (0.5%)	4 (1.0%)
HLGT: 뼈 및 관절 상해	1 (0.2%)	0
HLT: 사지 상해 NEC(외상성 절단 포함)	1 (0.2%)	0
반월판 병변	1 (0.2%)	0
HLGT: 노출, 화학적 상해 및 중독	0	1 (0.2%)
HLT: 중독 및 독성	0	1 (0.2%)
다양한 약제에 대한 독성	0	1 (0.2%)
HLGT: 상해 NEC	1 (0.2%)	2 (0.5%)
HLT: 뇌 상해 NEC	0	1 (0.2%)
경막하 혈종	0	1 (0.2%)
HLT: 비-부위 특이성 상해 NEC	1 (0.2%)	1 (0.2%)
낙상	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 부위 특이성 상해 NEC	0	1 (0.2%)
두부 상해	0	1 (0.2%)
HLGT: 시술 관련 상해 및 합병증 NEC	0	1 (0.2%)
HLT: 마취 합병증	0	1 (0.2%)
기도 마취 합병증	0	1 (0.2%)
SAE: 중증의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term) MedDRA 15.1 n(%) = 적어도 1 회의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자의 수 및 백분율 주: 표는 SOC 국제적으로 동의된 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		

[0377]

1.3.5 취소에 이르는 부정적 사건

표 18

[0378]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 영구적 치료 중단을 유도하는 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
입의 분류	6 (1.5%)	7 (1.7%)
감염 및 체내 침입	0	2 (0.5%)
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	0	2 (0.5%)
HLT: 감염 NEC	0	1 (0.2%)
상처 감염	0	1 (0.2%)
HLT: 상기도 감염	0	1 (0.2%)
급성 부비강염	0	1 (0.2%)
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 백혈병	0	1 (0.2%)
HLT: 만성 골수성 백혈병	0	1 (0.2%)
만성 골수성 백혈병	0	1 (0.2%)
HLGT: 악성 및 불특정 호흡기 및 종격 신생물	1 (0.2%)	0
HLT: 불특정 악성 세포형 기도 및 늑막 신생물 NEC	1 (0.2%)	0

전이성 기관지암	1 (0.2%)	0
대사 및 영양 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 포도당 대사 장애(당뇨병 포함)	0	1 (0.2%)
HLT: 당뇨병(서브타입 포함)	0	1 (0.2%)
부적절 제어 당뇨병	0	1 (0.2%)
정신 질환	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 불안 장애 및 증상	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 불안 증상	1 (0.2%)	0
불안	1 (0.2%)	0
HLT: 스트레스 장애	0	1 (0.2%)
탈진 증후군	0	1 (0.2%)
신경계 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 중추신경계 혈관 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 중추신경계 출혈 및 뇌혈관 사고	0	1 (0.2%)
뇌 허혈	0	1 (0.2%)
HLGT: 말초 신경병증	0	1 (0.2%)
HLT: 만성 다발성신경병증	0	1 (0.2%)
당뇨병성 신경병증	0	1 (0.2%)
심장성 장애	1 (0.2%)	2 (0.5%)
HLGT: 심부정맥	1 (0.2%)	0
HLT: 심실 부정맥 및 심장 마비	1 (0.2%)	0
심실성 빈맥	1 (0.2%)	0
HLGT: 관상 동맥 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애	0	1 (0.2%)
심근 허혈	0	1 (0.2%)
HLGT: 심부전	0	1 (0.2%)
HLT: 심부전 NEC	0	1 (0.2%)
만성 심부전	0	1 (0.2%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 폐 혈관 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 폐 혈전 및 색전증 병태	0	1 (0.2%)
폐 색전증	0	1 (0.2%)
근골격 및 결합 조직 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 관절 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 골관절증	1 (0.2%)	0
골관절염	1 (0.2%)	0
HLT: 척추관절증	0	1 (0.2%)
척추염	0	1 (0.2%)
신장 및 비뇨기 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 신증	0	1 (0.2%)
HLT: 신증 및 관형 장애 NEC	0	1 (0.2%)
당뇨병성 신증	0	1 (0.2%)
HLGT: 신장 장애(신증 제외)	0	1 (0.2%)
HLT: 신부전 및 손상	0	1 (0.2%)
만성 신부전	0	1 (0.2%)
전신적 장애 및 투여 부위 병태	0	1 (0.2%)
HLGT: 전신적 시스템 장애 NEC	0	1 (0.2%)
HLT: 통증 및 불쾌감 NEC	0	1 (0.2%)
비-심장성 흉부 통증	0	1 (0.2%)

조사	2 (0.5%)	0
HLGT: 대사, 영양 및 혈액 기체 조사	1 (0.2%)	0
HLT: 탄수화물 내성 분석(당뇨병 포함)	1 (0.2%)	0
혈당 저하	1 (0.2%)	0
HLGT: 신체검사 및 기관계 상황 주제	1 (0.2%)	0
HLT: 신체 검사 과정 및 기관계 상황	1 (0.2%)	0
체중 증가	1 (0.2%)	0
상해, 중독 및 시술후 합병증	0	2 (0.5%)
HLGT: 노출, 화학적 상해 및 중독	0	1 (0.2%)
HLT: 중독 및 독성	0	1 (0.2%)
다양한 약제에 대한 독성	0	1 (0.2%)
HLGT: 시술 관련 상해 및 합병증 NEC	0	1 (0.2%)
HLT: 마취 합병증	0	1 (0.2%)
기도 마취 합병증	0	1 (0.2%)
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)MedDRA 15.1 n(%) = 영구적 치료 중단을 유도하는 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율 주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		

[0379]

1.3.6 다른 유의성 있는 부정적 사건

[0380]

1.3.6.1 과민성 반응

표 19

[0381]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 우선 용어(Preferred Term)에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 과민성 반응 - 안전성 집단		
우선 용어(Preferred Term)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
임의의 과민성 반응	3 (0.7%)	2 (0.5%)
수포	2 (0.5%)	2 (0.5%)
피부 박리	1 (0.2%)	0
약물 발진	0	1 (0.2%)
MedDRA 15.1 TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건 n(%) = 적어도 1 회의 과민성 반응 사건이 있는 환자의 수 및 백분율		

[0382]

1.3.6.2. 주사 부위 반응

표 20

[0383]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 우선 용어(Preferred Term)에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 주사 부위 반응 - 안전성 집단		
우선 용어(Preferred Term)	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=402)
임의의 주사 부위 반응	9 (2.2%)	6 (1.5%)
주사 부위 혈종	4 (1.0%)	3 (0.7%)
주사 부위 통증	4 (1.0%)	0
주사 부위 불쾌감	1 (0.2%)	0
주사 부위 소양증	1 (0.2%)	0
주사 부위 홍반	0	1 (0.2%)
주사 부위 출혈	0	2 (0.5%)
주사 부위 경결	0	1 (0.2%)

MedDRA 15.1  
 TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건  
 n(%) = 적어도 1 회의 주사 부위 국소적 용인성 사건이 있는 환자의 수 및 백분율

**실시에 2: 2형 당뇨병 환자에서 6-개월 안전성 확장 기간으로 둘 다 경구 항고혈당 약물(들)과 조합하여 신규 제형의 인슐린 글라르긴 및 Lantus®의 효능 및 안전성을 비교하는 6-개월, 다중심, 무작위, 오픈-라벨, 병용-군 연구**

**개요**

**연구 중심(들):** 다중심

**전개 단계:** 3

**목적:**

1차 목적: 2형 당뇨병 환자에서 6 개월의 기간에 걸쳐 HbA<sub>1c</sub> 변화의 측면에서 경구 항고혈당 약물 요법에서 기저 인슐린으로 주어질 때 란투스와 비교하여 HOE901-U300의 당 제어에 대한 효과를 평가하기 위함.

주 2차 목적: 야간 저혈당증의 발생, 주사 전 혈장 포도당의 변화, 및 주사 전 혈장 포도당의 변동성에서의 변화 측면에서 HOE901-U300과 란투스를 비교하기 위함.

추가 2차 목적:

- 제어된 혈장 포도당 및 표적 HbA<sub>1c</sub> 값에 도달하는 측면에서 HOE901-U300과 란투스의 비교;
- 당뇨병 치료 만족도 설문지(현황)(DTSQs)(KRM에 제시되지 않음)를 사용한 환자의 치료 만족도 측면에서 HOE901-U300과 란투스의 비교;
- HOE901-U300의 안전성 및 용인성의 평가.

**방법론:** 무작위화는 1:1(HOE901-U300 대 란투스)이었고 검사에서 HbA<sub>1c</sub> 값에 따라 계층화하였다(<8.0%; ≥ 8.0%). 샘플 크기(HOE901-U300로 400 및 란투스로 400)는 1차 종점(기초선부터 종점[6 개월]까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화)에서의 충분한 동력을 확보할 뿐 아니라 첫 번째 주 2차 종점(야간 저혈당증의 발생)에서의 결론을 허용하도록 선택되었다.

**환자의 수:**

계획: 800(처리 부문 당 400) 무작위화: 811 처리: 809

평가: 효능: 808 안전성: 809

**진단 및 포함 기준:** 포함 기준: 검사 방문시 적어도 1 년 동안 진단받은 WHO에 의해 정의된 2형 당뇨병 환자; 고지에 입각한 서면 동의서에 서명. **핵심 제외 기준:** 연령 < 18 세; 검사에서 HbA<sub>1c</sub> < 7.0% 또는 > 10%; 2형 당뇨병 이외의 당뇨병; 경구 항고혈당 약물과 함께 기저 인슐린 치료 및 혈당의 자가-모니터링 6 개월 미만; 연구 전 최종 4 주에 전체 인슐린 글라르긴 1일 용량 < 42 U 또는 동등량의 NPH(NPH가 연구 전 기저 인슐린으로서 사용된 경우).

**연구 치료**

**시험용 의약 제품:** 시험 약물: HOE901-U300; 대조 약물: 란투스

**제형:** HOE901-U300(인슐린 글라르긴 300 U/mL 용액)은 펜-주사기(미리 충전된, 즉 1회용 펜)에 조립된 유리 카트리지가 내의 멸균, 비-발열물질성, 투명, 무색 용액이다. 란투스(인슐린 글라르긴 100 U/mL 용액)은 시판되는 Solostar®(미리 충전된, 즉 1회용 펜)에서 공급되는 멸균, 비-발열물질성, 투명, 무색 용액이다.

**투여 경로:** 피하 주사

**투여 계획:** 저녁에 1 일 1 회 주사. 주사 시간은 무작위 시간으로 고정되었고 연구 동안 유지되었다.

**개시 용량:** 기초선 방문 전 1 일 1 회 란투스 또는 NPH 투여 환자: HOE901-U300 또는 란투스의 1 일 용량(U)은

기초선 방문 전 최종 3 일의 전체 1 일 기저 인슐린 용량의 중앙값과 동일하였다.

[0406] 기초선 방문 전 1 일 1 회 보다 많은 NPH 투여 환자: HOE901-U300 또는 란투스의 1 일 용량(U)은 기초선 방문 전 최종 3 일의 전체 1 일 NPH 인슐린 용량의 중앙값보다 대략 20% 낮았다.

[0407] 기저 인슐린 용량은 표적 범위인 80 내지 100 mg/dL(4.4 내지 5.6 mmol/L)의 공복시 SMPG를 달성하기 위해 매주 1 회 조정하였다:

[0408] ● 최종 3 일의 공복시 SMPG 중앙값이 >100 mg/dL 내지 <140 mg/dL(>5.6 내지 <7.8 mmol/L) 범위인 경우 + 3U

[0409] ● 최종 3 일의 공복시 SMPG 중앙값이 ≥140 mg/dL(≥7.8 mmol/L)인 경우 + 6U

[0410] ● 최종 3 일의 공복시 SMPG 중앙값이 ≥60 mg/dL 내지 <80 mg/dL(≥3.3 내지 <4.4 mmol/L) 범위인 경우 - 3U.

[0411] **구조 치료**

[0412] 기저 인슐린 조정이 12 주 또는 이후에 FPG 11.1 mmol/L (200 mg/dL) 및 HbA1c 8%의 역치 미만에서 FPG/HbA1c 를 저하시키지 못하고 불충분한 제어에 대한 명백한 이유가 확인되지 않는다면, 치료의 강화가 고려될 것이다. 기저 인슐린 및 경구 항고혈당 약 배경 치료에 추가될 항-당뇨병 치료의 선택은 검사자의 결정 및 로컬 표시 문서에 근거하였다.

[0413] **비시험용 의약 제품:**

[0414] 두 치료 군에서 환자들은, 검사 방문 전 2 개월 이내 및 연구 중 금지된 설폰닐우레아를 제외하고는, 연구 중에 자신의 경구 항고혈당 약 배경 치료를 안정된 용량으로 지속하였다. 구조 치료 역시 비시험용 의약 제품으로 고려되었다.

[0415] **치료 기간:** 12 개월까지

[0416] **관찰 기간:** 58 주까지(2-주까지의 검사 기간 + 6-개월 효능 및 안전성 기간 + 6-개월 안전성 연장 기간 + 4-주 치료 후 후속 조치 기간).

[0417] 효능 및 안전성을 위한 분석 기간은 주 6-개월 치료-중 기간이다. 본 KRM에 제시된 결과는 이 기간을 말한다.

[0418] 6-개월 치료 기간 동안 구조 치료를 요하는 모든 환자에서, 구조 치료 개시 전 최종 기초선-이후 효능 측정은 효능 중점으로 사용되었다. 이들 환자는 구조 치료의 개시 이후 효능 분석으로부터 제외되었다. 안전성 중점에서는; 구조 치료의 사용과 무관하게, 이 분석 기간은 주 6-개월 치료-중 기간이다.

[0419] **평가 기준:**

[0420] 효능:

[0421] 1차 효능 중점: 기초선부터 중점(6 개월)까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화.

[0422] 주 2차 중점: 9 주의 개시와 중점(6 개월) 사이에 혈장 포도당 ≤70 mg/dL(3.9 mmol/L)로 확인되고/되거나 중증으로 표시되는 적어도 1 회의 야간 저혈당증이 있는 환자의 발생 정도(%); 기초선부터 중점(6 개월)까지 주사 전 SMPG의 변화 및 기초선부터 중점(6 개월)까지 주사 전 SMPG의 변동성의 변화.

[0423] 안전성: 저혈당증, 부정적인 사건 특히 치료후 응급의 부정적 사건(TEAEs) 및 중증의 부정적 사건(SAEs)의 발생, 중단을 유도하는 TEAEs 및 사망을 유도하는 TEAEs, 주사 부위 반응 및 과민성 반응. 다음 정보는 이 KRM에 제시되지 않음: 물리적 검사, 임상 연구실 데이터, 생명 징후, 12-유도 ECG 및 항-인슐린 항체를 포함하는 다른 안전성 정보.

[0424] 다음 정보는 이 KRM에 제시되지 않음: 물리적 검사, 임상 연구실 데이터, 생명 징후, 12-유도 ECG 및 항-인슐린 항체를 포함하는 다른 안전성 정보.

[0425] **통계적 방법:** 1차 효능 중점(기초선부터 중점[6 개월]까지 HbA<sub>1c</sub> 변화)는 치료, HbA<sub>1c</sub> 검사의 계층(<8.0 및 ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로 하여 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여, 그리고 HbA<sub>1c</sub> 기초선 값을 공변량으로서 사용하여 분석하였다. HOE901-U300와 란투스의 차이 및 2-측 95% 신뢰 구간은 ANCOVA의 관점 내에서 추정하였다.

[0426] 단계별 폐쇄 시험 방식이 비-열등성 및 우수성을 연속적으로 평가하기 위해 1차 효능 중점에 사용되었다. 단계

1은 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성을 평가하였다. 비-열등성을 평가하기 위해, HOE901-U300와 란투스 사이의 기초선부터 종점까지 HbA1c의 평균 변화에서의 차이에 대한 2-측 95% CI의 상한을 HbA1c에 대한 예정된 비-열등성 차이 0.4%와 비교하였다. mITT 집단에서 HOE901-U300와 란투스 사이의 차이에 대한 2-측 95% CI의 상한이 <0.4%인 경우 비-열등성이 입증될 것이다. 단계 2는 비-열등성이 입증된 경우에만 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성을 평가하였다. mITT 집단에서 HOE901-U300와 란투스 사이의 차이에 대한 2-측 95% CI의 상한이 <0인 경우, 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성이 입증되었다.

[0427] 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성이 1차 종점에서 입증된 경우에만 주 2차 종점에서 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성 시험이 계층적 시험 과정의 관점 내에서 일어날 것이다. 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하여 서술적이었다.

[0428] **요약:**

[0429] **집단 특성화:**

[0430] 2형 당뇨병을 갖는 총 811 환자를 HOE901-U300(n=404) 또는 란투스(n=407)로 무작위화하고; 809 환자를 IMP에 노출시켰다(안전성 집단). mITT 집단(효능 집단)은 808 환자를 포함하였다.

[0431] 전체적으로, 각 치료군에서 비슷한 수의 환자가 조기에 연구 치료를 중단하였다(HOE901-U300: 36/404, 8.9%; 란투스 38/407, 9.3%). HOE901-U300 부문에서 총 344(85.1%) 환자 및 란투스 부문에서 349(85.7%) 환자가 주 6-개월 치료 기간을 완료하였다(구조 요법을 받은 환자는 완료자 집단에서 제외되었다).

[0432] 인구학적 및 기초선 특성화는 치료군 사이에 균형 잡힌 것이었다. 연구 집단의 평균 연령은 58.2 세였고, 190/811(23.4%)는 ≥65 세였다. 기초선에서 평균 BMI는 34.8 kg/m<sup>2</sup>였다. 40 kg/m<sup>2</sup>이 넘는 BMI를 갖는 환자는 HOE901-U300 군(21.5%)이 란투스 군(16.7%)보다 약간 많았다. 연구 개시 전 평균 당뇨병 기간은 12.6 년, 기저 인슐린 치료 전 평균 기간은 3.8 년이었다. 대부분의 환자가 연구 치료 개시 전 7 일에 인슐린 글라르긴을 복용하였고(78.8% 대 NPH 21.2%); HOE901-U300 군(74.9%)과 비교하여 란투스 군에서 더 많은 환자가 인슐린 글라르긴을 복용 중이었다(82.8%). 1일 기저 인슐린 용량의 중앙값은 기초선에서 0.614 U/kg 체중이었다.

[0433] 기초선에서 평균 HbA1c는 두 치료군에서 유사하였다(HOE901-U300: 8.28% 및 란투스: 8.22%; 평가 가능한 환자, 즉 기초선 및 적어도 하나의 기초선-이후 HbA1c 평가가 있는 환자에서).

[0434] **효능 결과:**

[0435] 1차 종점: 기초선부터 종점(6 개월)까지 HbA1c에서 LS 평균 변화는 두 치료군에서 유사하였다(HOE901-U300: -0.57%(95% CI [-0.756; -0.387]); 란투스: -0.56%(95% CI [-0.744; -0.379])). 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성은 란투스에 대한 HbA1c에서의 LS 평균 차이 -0.01%(95% CI [-0.139; 0.119])로 예정된 비-열등성 차이 0.4% 보다 낮은 상한으로 입증되었다. 비-열등성 차이 0.3%인 경우도 비-열등성이었다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성은 입증되지 않았다.

[0436] 첫 번째 주 2차 종점: 9 주의 개시와 6 개월 사이에 적어도 1회의 야간 증증 및/또는 확인된 저혈당증이 있는 환자의 발생 정도는 HOE901-U300 군[87/403 (21.6%)]에서 란투스 군[113/405(27.9%)]보다 낮았다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성은 비교위험도 0.77(95% CI [0.61, 0.99])(p=0.0380)로 나타났다.

[0437] 두 번째 주 2차 종점: 기초선부터 종점(6 개월)까지 주사-전 SMPG에서 LS 평균 변화는 HOE901-U300(-0.56 mmol/L)과 란투스 군(-0.51 mmol/L)에서 유사하였다. 치료군 사이의 차이는 통계적으로 유의성이 없었다(LS 평균 차이 -0.04(95% CI [-0.438, 0.350], p=0.8279).

[0438] 세 번째 주 2차 종점: 란투스에 대한 HOE901-U300의 우수성은 두 번째 주 2차 종점에서 입증되지 않았고, 세 번째 주 2차 종점에서 추가 시험이 시행되지 않았다(6 개월에 주사-전 SMPG의 변동성 감소는 란투스 군(-0.53)과 비교하여 HOE901-U300 군(-2.34)에서 숫자상으로 더 컸다).

[0439] 다른 2차 효능 종점(6 개월): HbA1c<7%에 도달한 환자의 비율은 치료군 사이에 유사하였다(HOE901-U300에서 30.6%; 란투스에서 30.4%). FPG의 평균 변화에서는, 두 치료군에서 유사한 감소가 보였다. 8-점 SMPG 프로파일의 그래프 제시는 두 치료군에서 유사함을 보였고, 기초선과 비교하여 종점(6 개월)에서 혈장 포도당의 현저한 감소를 보였다.

[0440] 6 개월에 HOE901-U300 군에서 평균 1 일 인슐린 용량은 91 U(0.92 U/kg)이었고 란투스 군에서는 82 U(0.84 U/kg)이었다.



- [0441] 두 치료군에서 유사한 수의 환자가 주 6-개월 치료 기간 동안 구조 치료를 받았다(HOE901-U300에서 5.7%, 란투스에서 4.9%).
- [0442] **안전성 결과:**
- [0443] 전체적으로, 저혈당증은 란투스 군보다 HOE901-U300 군에서 더 낮은 백분율의 환자가 지속적으로 보고되었다. 이 차이는 야간 저혈당증의 사건과 함께 연구 치료 첫 2 개월 동안 훨씬 더 현저하였다. 주 6-개월 치료-중 기간 동안 중증의 저혈당증은 HOE901-U300 치료 환자의 4/403(1%) 및 란투스 치료 환자의 6/406(1.5%)에서 보고되었다.
- [0444] 임의의 TEAEs가 있는 환자의 백분율(HOE901-U300, 236/403 [58.6%]; 란투스: 206/40 [50.7%])은 특정 SOC 기여 없이, 란투스 군보다 HOE901-U300 치료군 환자에서 더 높았다. 중증의 TEAEs는 두 치료군에서 유사한 수의 환자들이 보고되었다(HOE901-U300, 15 [3.7%]; 란투스, 15 [3.7%]).
- [0445] HOE901-U300에서 2 인(0.5%)의 환자 및 란투스 치료군에서 1 인(0.2%)의 환자가 6-개월 치료-중 기간 동안 사망하였다.
- [0446] HOE901-U300 군의 2 인의 환자에서 치명적 경과를 갖는 사건에는 후기 관상 동맥 질환에 기인한 심근 경색 및 갑작스러운 심장성 사망이 포함되었다. 두 환자 모두 기존의 중증 심혈관 병리로 고통받았고 치명적 경과를 야기하는 복수의 위험 인자를 갖고 있었다. 란투스 군의 환자는 치명적 경과를 수반하는 만성 신우신염의 악화를 경험하였다. 6 개월 치료 기간 중에 일어난 사망 중 어느 것도 연구 약물과 관련된 것으로 고려되지 않았다.
- [0447] 두 치료군에서 비슷한 수의 환자가 영구적 치료 중단을 유도하는 TEAEs를 경험하였다(HOE901-U300: n=6, 1.5%; 란투스: n=4, 1.0%).
- [0448] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 과민 반응은 두 치료군에서 비슷한 비율로 보고되었다(HOE901-U300: n=13, 3.2%; 란투스: n=16, 3.9%).
- [0449] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 전체적인 주사 부위 반응은 HOE901-U300 군보다 란투스 치료군에서 더 높은 비율의 보고를 보였다(란투스: n=12, 3.0%; HOE901-U300: n=4, 1.0%).
- [0450] 두 치료군 모두, 체중에서는 분명한 변화가 없었다(HOE901-U300에서 0.08 kg 및 란투스에서 0.66 kg).
- [0451] **결론:**
- [0452] 경구 항당뇨병 약물(들)과 조합하여 기저 인슐린을 복용하는 811 인의 T2DM 환자가 참여한 이 연구에서, 기초선 특성화 및 인구학적 특성화는 치료군에서 균형 잡혀 있었다. 란투스에 대한 HOE901-U300의 비-열등성은 1차 효능 종점에서 보였다(기초선부터 종점[6 개월]까지 HbA1c 변화). 9 주 개시와 6 개월 사이에 야간 저혈당증(SMPG  $\leq 70$  mg/dL[3.9 mmol/L]에 의해 확인되고/되거나 중증의)이 보고된 환자의 발생 정도(%)는 HOE901-U300 군에서 란투스 군보다 유의성 있게 더 낮았다(각각 21.6% 및 27.9%, RR 0.77, p-값 0.0380; 첫 번째 주 2차 효능 종점). 주사-전 혈장 포도당, 주사-전 혈장 포도당의 변동성, 표적 HbA1c에 도달한 환자의 수 및 FPG의 평균 변화, 8-점 SMPG 프로파일의 변화 및 24-시간 평균 혈장 포도당의 변동성의 다른 2차 종점에서는 치료군 사이에 비슷한 결과가 나타났다.
- [0453] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 전체 저혈당증의 발생 정도(적어도 1 회의 사건을 갖는 환자의 %)는 저혈당증의 카테고리과 무관하게 란투스 군 보다 HOE901-U300 군에서 지속적으로 더 낮았다.
- [0454] HOE901-U300은 연구의 주 6-개월 치료-중 기간 동안 잘 용인되었으며 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다.
- [0455] 12 개월 EDITION 2 확장 연구의 효능 및 안전성 결과의 요약
- [0456] - HbA1c: 안전성 확장 기간(주 연구 종점[6 개월]부터 치료 종료[12 개월]까지) 동안 HbA1c는 안정하게 유지되었고 두 치료군에서 비슷하였다
- [0457] - 구조: 전체 치료 기간 동안, 구조 치료를 요하는 환자의 백분율은 두 치료군에서 유사하였다(HOE901-U300에서 8.2%, 란투스에서 10.1%). 6-개월 안전성 확장 기간 동안 구조 치료는 란투스 군보다 HOE901-U300 치료군에서 더 낮은 백분율의 환자에서 시작되었다(HOE901-U300에서 2.5%, 란투스에서 5.4%)
- [0458] - 저혈당증: 전체적으로, 주 6-개월 치료 기간 동안 유사하였고, 전체 연구 치료-중 기간 동안 저혈당증은, 저

혈당증의 카테고리과 무관하게 란투스보다 HOE901-U300 군에서 더 낮은 백분율의 환자에서 나타났다

[0459] - 안전성: HOE901-U300은 연구 중 잘 용인되었으며 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다; 전체 치료 기간 동안, 임의의 TEAEs가 있는 환자의 백분율은 HOE901-U300 치료군에서 란투스 군보다 더 높았고(278/403 [69.0%] 및 244/406 [60.1%]), 어떠한 특정 SOC도 기여하지 않았다. 중증의 TEAEs는 두 치료군에서 유사한 수의 환자(30 [7.4%]가 보고되었다. HOE901-U300 치료 군에서 4 인(1.0%)의 환자 및 란투스 치료 군에서 2 인(0.5%)의 환자에서 전체 연구 치료-중 기간 동안 사망에 이르는 TEAE가 있었다.

[0460] - 체중: 두 치료군에서, 전체 연구 치료-중 기간 동안 적은 체중 증가가 있었다(HOE901-U300에서 0.41 kg 및 란투스에서 1.15 kg).

[0461] **2. 결과**

[0462] **2.1 연구 환자**

[0463] **2.1.1 연구 배치**

**표 21**

[0464]

환자 배치 - 무작위화된 집단		
	HOE901-U300 (N=404)	Lantus (N=407)
무작위화 및 처리	403 (99.8%)	406 (99.8%)
주 6-개월 기간 완료	344 (85.1%)	349 85.7%)
주 6-개월 기간 동안 영구적 치료 중단 <sup>a</sup>	36 (8.9%)	38 (9.3%)
주 6-개월 기간 동안 구조 인원수	23 (5.7%)	20 (4.9%)
대상의 치료 중단 요구	24 (5.9%)	23 (5.7%)
주 6-개월 기간 동안 치료 중단 이유		
부정적 사건	6 (1.5%)	4 (1.0%)
효능 부족	2 (0.5%)	0
프로토콜에 대한 준수 불량	4 (1.0%)	4 (1.0%)
기타 이유	24 (5.9%)	30 (7.4%)
주 6-개월 기간 동안 영구적 치료 중단한 환자의 최종 접촉 상태		
생존	34 (8.4%)	35 (8.6%)
사망	2 (0.5%)	1 (0.2%)
주: 백분율은 무작위화된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산됨 주 6-개월 치료 기간을 완료한 환자는 영구적으로 연구 치료를 중단하지 않고 임의의 구조 요법을 받지 않은 환자이다. <sup>a</sup> 란투스 부문에서 2 인의 대상은 중단일 이후 그들의 연구 상황을 가졌다		

**표 22**

[0465]

분석 집단			
	HOE901-U300	란투스	전체
무작위화된 집단	404 (100%)	407(100%)	811 (100%)
효능 집단			
변형된 치료 의도(Intent-to-Treat, mITT)	403 (99.8%)	405 (99.5%)	808 (99.6%)
6 개월 완료자	344 (85.1%)	349 (85.7%)	693 (85.5%)
안전성 집단	403	406	809
주: 안전성 집단에서, 환자는 실제로 (치료로서) 받은 치료에 따라 도표화되었다. 다른 집단에서, 환자는 무작위화된 치료에 따라 도표화하였다.			

표 23

[0466]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 구조 치료를 받은 환자의 백분율(%) - mITT 집단		
	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
구조 치료		
환자수	403	405
n (%)	23 (5.7%)	20 (4.9%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	1.16 (0.65 내지 2.07)	-
RR=비교 위험도		
<sup>a</sup> HbA1c 검사의 무작위화된 계층에 의한 RR 계층화에 근거(<8.0 또는 ≥8.0 %), CHM 방법 사용		

[0467]

2.1.2 인구학적 및 기초선 특성화

표 24

[0468]

기초선에서 인구학적 및 환자 특성화 - 무작위화된 집단			
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=407)	전체 (N=811)
연령(세)			
환자수	404	407	811
평균(SD)	57.9 (9.1)	58.5 (9.2)	58.2 (9.2)
중앙값	59.0	59.0	59.0
최소값 : 최대값	24 : 84	27 : 80	24 : 84
연령 군(세) [n(%)]			
환자수	404	407	811
<65	317 (78.5%)	304 (74.7%)	621 (76.6%)
[65-75[	80 (19.8%)	88 (21.6%)	168 (20.7%)
≥75	7 (1.7%)	15 (3.7%)	22 (2.7%)
성별 [n (%) ]			
환자수	404	407	811
남성	187 (46.3%)	185 (45.5%)	372 (45.9%)
여성	217 (53.7%)	222 (54.5%)	439 (54.1%)
인종 [n (%) ]			
환자수	404	407	811
코카시안/백인	378 (93.6%)	383 (94.1%)	761 (93.8%)
흑인	20 (5.0%)	16 (3.9%)	36 (4.4%)
아시아/동양인	3 (0.7%)	7 (1.7%)	10 (1.2%)
기타	3 (0.7%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
종족 [n (%) ]			
환자수	404	407	811
히스패닉	102 (25.2%)	91 (22.4%)	193 (23.8%)
비 히스패닉	302 (74.8%)	316 (77.6%)	618 (76.2%)
지역 [n (%) ]			
환자수	404	407	811
북아메리카	175 (43.3%)	194 (47.7%)	369 (45.5%)
서유럽	40 (9.9%)	43 (10.6%)	83 (10.2%)
동유럽	122 (30.2%)	103 (25.3%)	225 (27.7%)
기타	67 (16.6%)	67 (16.5%)	134 (16.5%)

기초선 체중 (kg)			
환자수	404	407	811
평균(SD)	98.7 (22.3)	98.0 (20.8)	98.3 (21.6)
중앙값	94.4	95.0	95.0
최소값 : 최대값	48 : 209	48 : 188	48 : 209
기초선 BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
환자수	404	407	811
평균 (SD)	34.8 (6.6)	34.8 (6.1)	34.8 (6.4)
중앙값	33.6	34.0	33.8
최소값 : 최대값	20 : 63	21 : 59	20 : 63
기초선 BMI 카테고리 (kg/m <sup>2</sup> ) [n(%)]			
환자수	404	407	811
<25	11 (2.7%)	5 (1.2%)	16 (2.0%)
[25-30[	91 (22.5%)	90 (22.1%)	181 (22.3%)
[30-40[	215 (53.2%)	244 (60.0%)	459 (56.6%)
≥ 40	87 (21.5%)	68 (16.7%)	155 (19.1%)
기초선 추정 GFR (mL/분/1.73m <sup>2</sup> )			
환자수	404	407	811
평균 (SD)	82.01 (21.73)	80.47 (20.89)	81.23 (21.31)
중앙값	81.11	78.69	79.84
최소값 : 최대값	22.7 : 155.3	25.1 : 158.8	22.7 : 158.8
기초선 추정 GFR 카테고리 (mL/분/1.73m <sup>2</sup> ) [n(%)]			
환자수	404	407	811
≥90	134 (33.2%)	132 (32.4%)	266 (32.8%)
[60-90[	213 (52.7%)	218 (53.6%)	431 (53.1%)
[30-60[	55 (13.6%)	55 (13.5%)	110 (13.6%)
<30	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
HbA1c(%) 검사의 무작위화 계층 [n(%)]			
환자수	404	407	811
<8	144 (35.6%)	146 (35.9%)	290 (35.8%)
≥8	260 (64.4%)	261 (64.1%)	521 (64.2%)
BMI = 체질량 계수 GFR = 사구체 여과율 GFR은 MDRD 공식으로부터 유도됨			

표 25

기초선에서 질병 특성화 요약 - 무작위화된 집단			
	HOE901-U300 (N=404)	란투스 (N=407)	전체 (N=811)
T2D 기간 (년)			
환자수	403	407	810
평균 (SD)	12.7 (7.1)	12.5 (7.0)	12.6 (7.0)
중앙값	11.6	11.7	11.7
최소값 : 최대값	1 : 54	1 : 51	1 : 54
T2D 기간 카테고리 (년)			
환자수	403	407	810
<10	149 (37.0%)	160 (39.3%)	309 (38.1%)
≥ 10	254 (63.0%)	247 (60.7%)	501 (61.9%)
T2D 개시 연령 (세)			

[0469]

환자수	403	407	810
평균 (SD)	45.7 (9.8)	46.5 (9.7)	46.1 (9.7)
중앙값	45.7	46.2	45.9
최소값 : 최대값	13 : 69	18 : 73	13 : 73
기저 인슐린 치료 기간 (년)			
환자수	404	407	811
평균 (SD)	3.78 (3.73)	3.83 (3.34)	3.80 (3.54)
중앙값	2.60	2.70	2.70
최소값 : 최대값	0.5 : 30.6	0.4 : 24.5	0.4 : 30.6
이전의 기저 인슐린 종류 <sup>a</sup> [n(%)]			
환자수	402	401	803
인슐린 글라르긴	301 (74.9%)	332 (82.8%)	633 (78.8%)
NPH	101 (25.1%)	69 (17.2%)	170 (21.2%)
이전의 기저 인슐린 주사 회수 <sup>a</sup> [n(%)]			
환자수	402	402	804
1일 1회	315 (78.4%)	322 (80.1%)	637 (79.2%)
1일 2회	83 (20.6%)	76 (18.9%)	159 (19.8%)
1일 2회 보다 많음	4 (1.0%)	4 (1.0%)	8 (1.0%)
이전의 기저 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U)			
환자수	378	382	760
평균 (SD)	64.08 (25.60)	65.69 (26.14)	64.89 (25.87)
중앙값	58.00	56.00	57.55
Q1 : Q3	47.00 : 70.00	47.10 : 77.30	47.10 : 74.00
최소값 : 최대값	32.0 : 218.6	41.9 : 200.0	32.0 : 218.6
이전의 기저 인슐린 1일 용량 <sup>b</sup> (U/kg)			
환자수	378	382	760
평균 (SD)	0.660 (0.221)	0.681 (0.253)	0.671 (0.238)
중앙값	0.617	0.609	0.614
Q1 : Q3	0.505 : 0.767	0.504 : 0.796	0.504 : 0.777
최소값 : 최대값	0.31 : 1.83	0.30 : 2.02	0.30 : 2.02
란투스 이전 사용 <sup>c</sup>			
환자수	404	407	811
예	304 (75.2%)	337 (82.8%)	641 (79.0%)
아니오	100 (24.8%)	70 (17.2%)	170 (21.0%)
T2D = 2형 당뇨병			
<sup>a</sup> 무작위화 전 최종 7일 동안 환자의 이전 기저 인슐린 종류 및 최대 주사 회수			
<sup>b</sup> 무작위화 전 최종 7일 동안 기저 1일 용량으로부터 환자의 평균			
<sup>c</sup> 검사 전 3 개월 이내 섭취			

[0470]

2.2 효능 평가

[0471]

2.2.1 1차 효능 종점

표 26

[0472]

주 효능 분석 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 집단		
HbA1c (%)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
기초선		

환자수	386	392
평균 (SD)	8.28 (0.87)	8.22 (0.77)
중앙값	8.20	8.10
최소값 : 최대값	6.0 : 12.6	6.7 : 10.4
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	386	392
평균 (SD)	7.57 (1.02)	7.56 (1.04)
중앙값	7.40	7.50
최소값 : 최대값	5.4 : 14.2	5.3 : 12.0
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	386	392
평균 (SD)	-0.71 (1.05)	-0.66 (0.90)
중앙값	-0.70	-0.70
최소값 : 최대값	-3.9 : 5.3	-3.4 : 3.1
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-0.57 (0.094)	-0.56 (0.093)
95% CI	(-0.756 내지 -0.387)	(-0.744 내지 -0.379)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>		
	-0.01 (0.066)	
95% CI	(-0.139 to 0.119)	
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward)		
<sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 HbA1c 값을 공변량으로 함		
주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 HbA1c 측정은 HbA1c 종점으로서 사용될 것임.		

[0473] 표 26의 데이터는 도 5에 요약된다.

[0474] 2.2.2 주 2차 종점

[0475] 2.2.2.1 야간 저혈당증

표 27

[0476] 첫 번째 주 2차 효능 종점 - 9 주 시작과 6 개월 종점 사이에 일어난, 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)으로 확인되고/되거나 증증으로 표시된 적어도 1 회의 야간 저혈당증[00:00 내지 05:59]이 있는 환자의 수(%)(LOCF 방법을 사용) - mITT 집단

	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
중증 및/또는 확인된 야간 저혈당증 [00:00 내지 05:59]		
n (%)	87 (21.6%)	113 (27.9%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	0.77 (0.61 내지 0.99)	-
p-값 (CMH)	0.0380	-
n(%) = 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)으로 확인되고/되거나 증증으로 표시된 적어도 1 회의 야간 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율		
<sup>a</sup> CMH 방법론을 사용한, HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%)에 의해 계층화된 RR에 근거		

[0477] 2.2.2.2 주사-전 혈장 포도당 - 6 개월 종점

표 28

[0478]

두 번째 주 2차 효능 종점 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 평균 주사-전 SMPG(mmol/L)의 평균 변화 - mITT 집단		
평균 주사-전 SMPG (mmol/L)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
기초선		
환자수	353	350
평균 (SD)	11.01 (2.92)	10.84 (2.79)
중앙값	10.55	10.48
최소값 : 최대값	5.0 : 21.8	4.8 : 18.8
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	353	350
평균 (SD)	10.23 (3.03)	10.28 (3.05)
중앙값	9.77	9.52
최소값 : 최대값	5.1 : 25.1	5.1 : 20.4
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	353	350
평균 (SD)	-0.78 (3.10)	-0.57 (3.01)
중앙값	-0.82	-0.72
최소값 : 최대값	-9.6 : 9.9	-8.8 : 10.9
LS 평균 (SE) <sup>b</sup>	-0.56 (0.278)	-0.51 (0.275)
95% CI	(-1.101 내지 -0.010)	(-1.052 내지 0.028)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>b</sup>		
95% CI	(-0.438 내지 0.350)	
p-값 (ANCOVA)	0.8279	
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당 <sup>a</sup> 평균은 주어진 방문에 앞서 7 일에 걸쳐 계산된 적어도 3 SMPG의 평균으로 평가된다. <sup>b</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 평균 주사-전 SMPG 값을 공변량으로 함  주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 평균 주사-전 SMPG 측정은 평균 주사-전 SMPG 종점으로서 사용될 것임.		

[0479]

표 28의 데이터는 도 6에 요약된다.

[0480]

2.2.2.3 주사전 SMPG의 변동성 - 6 개월 종점

표 29

[0481]

세 번째 주 2차 효능 종점 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 주사-전 SMPG의 변동성에서의 평균 변화 - mITT 집단		
주사-전 SMPG의 변동성	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
기초선		
환자수	353	350
평균 (SD)	22.44 (11.73)	20.89 (10.46)
중앙값	21.77	20.04
최소값 : 최대값	0.0 : 86.6	0.0 : 57.0
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	353	350

평균 (SD)	19.84 (10.40)	20.37 (11.65)
중앙값	18.95	18.89
최소값 : 최대값	2.3 : 58.0	1.2 : 73.5
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	353	350
평균 (SD)	-2.60 (14.00)	-0.52 (13.32)
중앙값	-1.69	-0.54
최소값 : 최대값	-66.6 : 46.4	-37.8 : 67.1
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-2.34 (1.425)	-0.53 (1.408)
95% CI	(-5.142 내지 0.452)	(-3.297 내지 2.231)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>		
95% CI	(-3.833 내지 0.210)	
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 SMPG = 자가 모니터링 혈장 포도당 변동성은 주어진 방문에 앞서 7 일 동안 측정된 적어도 3 SMPG로 계산된 변동 계수의 평균으로 평가된다. <sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로 함  주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기 초선 이후 주사-전 SMPG 측정의 변동성은 주사-전 SMPG 종점의 변동성으로서 사용될 것임.		

[0482]

2.2.3 다른 2차 효능 종점

[0483]

2.2.3.1 6 개월에 HbA1c < 7%인 환자의 백분율

표 30

[0484]

다른 2차 효능 종점 - 6 개월 종점에서 HbA1c < 7%인 환자의 수(%)(LOCF 방법을 사용) 및 주 6-개월 치료 기간의 최종 3 개월 동안 혈장 포도당 < 3 mmol/L(54 mg/dL)에 의해 확인되고/되거나 중증으로 표시된 저혈당증의 경험이 없는 6 개월 종점에서 HbA1c < 7%인 환자의 수(%)(LOCF 방법을 사용) - mITT 집단		
	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
HbA1c < 7%		
환자수	386	392
n (%)	118 (30.6%)	119 (30.4%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	1.02 (0.83 내지 1.25)	-
HbA1c < 7% 및 응급의 증증이거나 확인된(<3.0 mmol/L; <54mg/dL) 저혈당증 없음		
환자수	387	396
n (%)	93 (24.0%)	94 (23.7%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	1.02 (0.80 내지 1.31)	-
HbA1c < 7% 및 응급의 증증이거나 확인된(<3.0 mmol/L; <54mg/dL) 야간[00:00 - 05:59] 저혈당증 없음		
환자수	386	394
n (%)	107 (27.7%)	113 (28.7%)
란투스에 대한 RR (95% CI) <sup>a</sup>	0.98 (0.78 내지 1.22)	-
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 RR=비교 위험도 <sup>a</sup> CMH 방법론을 사용한, HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%)에 의해 계층화된 RR에 근거 주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기 초선 이후 HbA1c 측정은 HbA1c 종점으로서 사용될 것임.		



[0485] 2.2.3.2 기초선부터 6 개월 종점까지 FPG에서의 변화

표 31

[0486]

다른 2차 효능 종점 - LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 FPG(mmol/L)에서의 평균 변화 - mITT 집단		
FPG (mmol/L)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=405)
기초선		
환자수	375	379
평균 (SD)	8.24 (2.97)	7.89 (2.67)
중앙값	7.80	7.40
최소값 : 최대값	2.7 : 20.1	2.9 : 16.6
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	375	379
평균 (SD)	7.09 (2.47)	6.83 (2.37)
중앙값	6.70	6.30
최소값 : 최대값	2.9 : 24.4	2.8 : 17.9
기초선부터 6 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	375	379
평균 (SD)	-1.14 (3.42)	-1.06 (3.02)
중앙값	-0.90	-0.90
최소값 : 최대값	-13.1 : 11.0	-11.2 : 10.5
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-1.03 (0.242)	-1.21 (0.241)
95% CI	(-1.501 내지 -0.551)	(-1.687 내지 -0.741)
란투스에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>	0.19 (0.171)	
95% CI	(-0.148 내지 0.524)	
FPG = 공복시 혈장 포도당 LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 <sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군(HOE901-U300 및 란투스), HbA1c 검사의 무작위화 계층(<8.0, ≥ 8.0%), 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 FPG 값을 공변량으로 함  주: 6-개월 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 6-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 FPG 측정은 FPG 종점으로서 사용될 것임.		

[0487] 2.2.3.3 8-점 SMPG 프로파일

[0488] 기초선 및 6 개월 종점에서 평균 8-점 SMPG 프로파일(mmol/L)(mITT 집단)은 도 7에 기술된다.

[0489] 2.2.3.4 기저 인슐린 용량

[0490] 주 6-개월 치료-중 시기 동안 방문에 의한 평균 1일 기저 인슐린 용량(U)(mITT 집단)은 도 8에 기술된다.

[0491] 2.3 안전성 평가

[0492] 2.3.1 노출 정도

표 32

[0493]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 검사 제품에 대한 노출 - 안전성 집단		
	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
주 6-개월 치료에 대한 누적 노출(환자 년)	191.1	193.6

주 6-개월 연구 치료 기간 (일)		
환자수	402	406
평균 (SD)	173.7 (35.7)	174.2 (33.0)
중앙값	183.0	183.0
최소값 : 최대값	1 : 208	4 : 228
카테고리에 의한 주 6-개월 연구 치료 기간 [n(%)]		
2 주까지	6 (1.5%)	2 (0.5%)
>2 내지 4 주	4 (1.0%)	6 (1.5%)
>4 내지 8 주	7 (1.7%)	6 (1.5%)
>8 내지 12 주	6 (1.5%)	7 (1.7%)
>12 내지 17 주	2 (0.5%)	5 (1.2%)
>17 내지 26 주	117 (29.1%)	110 (27.1%)
>26 주	260 (64.7%)	270 (66.5%)
카테고리에 의한 주 6-개월 연구 치료의 누적 기간 [n(%)]		
≥ 1 일	402 (100%)	406 (100%)
>2 주	396 (98.5%)	404 (99.5%)
>4 주	392 (97.5%)	398 (98.0%)
>8 주	385 (95.8%)	392 (96.6%)
>12 주	379 (94.3%)	385 (94.8%)
>17 주	377 (93.8%)	380 (93.6%)
>26 주	260 (64.7%)	270 (66.5%)
주: 환자들은 실제로 무작위로 받은 치료군에서 고려된다		

[0494] 2.3.2 저혈당증

표 33

[0495] 주 6-개월 치료-중 기간 동안 적어도 1 회의 응급 저혈당 사건이 있는 환자의 수(%) -안전성 집단

저혈당 사건의 유형 n(%)	모든 저혈당증		야간 저혈당증 (00:00-05:59)	
	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
임의의 저혈당 사건	288 (71.5%)	322 (79.3%)	123 (30.5%)	169 (41.6%)
중증의 저혈당증	4 (1.0%)	6 (1.5%)	0	2 (0.5%)
기록된 증후성 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	200 (49.6%)	233 (57.4%)	91 (22.6%)	126 (31.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	83 (20.6%)	109 (26.8%)	33 (8.2%)	47 (11.6%)
무증상 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	200 (49.6%)	238 (58.6%)	43 (10.7%)	77 (19.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	43 (10.7%)	59 (14.5%)	10 (2.5%)	9 (2.2%)
가능성 있는 증후성 저혈당증	6 (1.5%)	10 (2.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)
상대적 저혈당증				
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	23 (5.7%)	45 (11.1%)	9 (2.2%)	23 (5.7%)
중증 및/또는 확인된 저혈당증 <sup>a</sup>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	282 (70.0%)	314 (77.3%)	114 (28.3%)	162 (39.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	110 (27.3%)	143 (35.2%)	40 (9.9%)	54 (13.3%)

n(%) = 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율  
<sup>a</sup>중증 및/또는 확인된 저혈당증 = 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)(resp. ≤ 3.0 mmol/L (54 mg/dL))에 의해 확인되고/되거나 중증인

표 34

연구 기간의 주 6-개월 치료-중 기간 동안 적어도 1 회의 응급 저혈당 사건이 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단				
저혈당 사건의 유형 n(%)	모든 저혈당증		야간 저혈당증 (00:00-05:59)	
	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
<b>임의의 저혈당 사건</b>				
전체	288 (71.5%)	322 (79.3%)	123 (30.5%)	169 (41.6%)
치료 시작부터 8주까지	198 (49.1%)	258 (63.5%)	58 (14.4%)	109 (26.8%)
9주 시작부터 6개월까지	241 (59.8%)	267 (65.8%)	94 (23.3%)	119 (29.3%)
<b>중증의 저혈당증</b>				
전체	4 (1.0%)	6 (1.5%)	0	2 (0.5%)
치료 시작부터 8주까지	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
9주 시작부터 6개월까지	3 (0.7%)	5 (1.2%)	0	2 (0.5%)
<b>기록된 증후성 저혈당증</b>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)				
전체	200 (49.6%)	233 (57.4%)	91 (22.6%)	126 (31.0%)
치료 시작부터 8주까지	119 (29.5%)	158 (38.9%)	34 (8.4%)	79 (19.5%)
9주 시작부터 6개월까지	163 (40.4%)	180 (44.3%)	77 (19.1%)	90 (22.2%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)				
전체	83 (20.6%)	109 (26.8%)	33 (8.2%)	47 (11.6%)
치료 시작부터 8주까지	35 (8.7%)	55 (13.5%)	10 (2.5%)	26 (6.4%)
9주 시작부터 6개월까지	64 (15.9%)	81 (20.0%)	27 (6.7%)	35 (8.6%)
<b>무증상 저혈당증</b>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)				
전체	200 (49.6%)	238 (58.6%)	43 (10.7%)	77 (19.0%)
치료 시작부터 8주까지	131 (32.5%)	171 (42.1%)	22 (5.5%)	46 (11.3%)
9주 시작부터 6개월까지	163 (40.4%)	195 (48.0%)	25 (6.2%)	50 (12.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)				
전체	43 (10.7%)	59 (14.5%)	10 (2.5%)	9 (2.2%)
치료 시작부터 8주까지	22 (5.5%)	30 (7.4%)	7 (1.7%)	5 (1.2%)
9주 시작부터 6개월까지	26 (6.5%)	40 (9.9%)	4 (1.0%)	5 (1.2%)
<b>중증 및/또는 확인된 저혈당증<sup>a</sup></b>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)				
전체	282 (70.0%)	314 (77.3%)	114 (28.3%)	162 (39.9%)
치료 시작부터 8주까지	190 (47.1%)	244 (60.1%)	53 (13.2%)	100 (24.6%)
9주 시작부터 6개월까지	239 (59.3%)	264 (65.0%)	89 (22.1%)	117 (28.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)				
전체	110 (27.3%)	143 (35.2%)	40 (9.9%)	54 (13.3%)
치료 시작부터 8주까지	52 (12.9%)	79 (19.5%)	16 (4.0%)	29 (7.1%)
9주 시작부터 6개월까지	82 (20.3%)	107 (26.4%)	29 (7.2%)	39 (9.6%)
n(%) = 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율 <sup>a</sup> 중증 및/또는 확인된 저혈당증 = 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)(resp. ≤ 3.0 mmol/L (54 mg/dL))에 의해 확인되고/되거나 중증인				

2.3.3 치료후-응급의 부정적 사건

표 35

[0498]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 치료후 응급의 부정적 사건 - 안전성 집단		
n (%)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
임의의 TEAE가 있는 환자	236 (58.6%)	206 (50.7%)
임의의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자	15 (3.7%)	15 (3.7%)
사망에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	2 (0.5%)	1 (0.2%)
영구적 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	6 (1.5%)	4 (1.0%)
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SAE: 중증의 부정적 사건 n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율		

표 36

[0499]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 1차 SOC, HLT 및 PT에 의해 임의의 치료군에서 HLT ≥ 2%로 발생한 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
임의 분류	236 (58.6%)	206 (50.7%)
감염 및 체내 침입	133 (33.0%)	129 (31.8%)
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	11 (2.7%)	11 (2.7%)
인플루엔자	11 (2.7%)	11 (2.7%)
HLT: 하기도 및 폐 감염	20 (5.0%)	18 (4.4%)
기관지염	19 (4.7%)	14 (3.4%)
하기도 감염	0	1 (0.2%)
폐렴	1 (0.2%)	3 (0.7%)
HLT: 상기도 감염	72 (17.9%)	72 (17.7%)
급성 부비강염	2 (0.5%)	2 (0.5%)
급성 편도염	1 (0.2%)	0
만성 부비강염	1 (0.2%)	0
후두염	1 (0.2%)	0
비인두염	39 (9.7%)	27 (6.7%)
인두염	4 (1.0%)	10 (2.5%)
인두편도염	0	2 (0.5%)
부비강염	7 (1.7%)	9 (2.2%)
편도염	2 (0.5%)	0
기관염	1 (0.2%)	0
상기도 감염	17 (4.2%)	28 (6.9%)
HLT: 요로 감염	13 (3.2%)	11 (2.7%)
급성 신우신염	1 (0.2%)	0
만성 신우신염	0	1 (0.2%)
요로 감염	12 (3.0%)	10 (2.5%)
HLT: 바이러스 감염 NEC	13 (3.2%)	10 (2.5%)
바이러스성 결막염	1 (0.2%)	0
바이러스성 위장염	5 (1.2%)	3 (0.7%)
위장관 바이러스 감염	0	1 (0.2%)
호흡기도 바이러스 감염	0	3 (0.7%)
바이러스 감염	1 (0.2%)	0
바이러스성 인두염	1 (0.2%)	0
바이러스성 상기도 감염	5 (1.2%)	3 (0.7%)
신경계 장애	47 (11.7%)	38 (9.4%)
HLT: 두통 NEC	20 (5.0%)	16 (3.9%)
두통	19 (4.7%)	16 (3.9%)
부비강 두통	1 (0.2%)	0

긴장성 두통	1 (0.2%)	0
맥관 장애	14 (3.5%)	15 (3.7%)
HLT: 맥관성 고혈압성 장애 NEC	11 (2.7%)	6 (1.5%)
고혈압	11 (2.7%)	6 (1.5%)
위장관 장애	44 (10.9%)	34 (8.4%)
HLT: 설사(감염성 제외)	15 (3.7%)	9 (2.2%)
설사	15 (3.7%)	9 (2.2%)
HLT: 오심 및 구토 증상	14 (3.5%)	9 (2.2%)
오심	9 (2.2%)	4 (1.0%)
구토	5 (1.2%)	5 (1.2%)
근골격 및 결합 조직 장애	44 (10.9%)	41 (10.1%)
HLT: 근골격 및 결합 조직 통증 및 불쾌감	20 (5.0%)	22 (5.4%)
등 통증	9 (2.2%)	12 (3.0%)
옆구리 통증	1 (0.2%)	0
근골격 가슴 통증	0	1 (0.2%)
근골격 불쾌감	0	1 (0.2%)
근골격 통증	4 (1.0%)	2 (0.5%)
목 통증	3 (0.7%)	3 (0.7%)
사지 통증	5 (1.2%)	3 (0.7%)
전신적 장애 및 투여 부위 병태	28 (6.9%)	29 (7.1%)
HLT: 주사 부위 반응	4 (1.0%)	12 (3.0%)
주사 부위 위축	0	1 (0.2%)
주사 부위 멍	0	2 (0.5%)
주사 부위 홍반	0	2 (0.5%)
주사 부위 출혈	2 (0.5%)	5 (1.2%)
주사 부위 경결	0	3 (0.7%)
주사 부위 염증	1 (0.2%)	0
주사 부위 자극	0	1 (0.2%)
주사 부위 통증	1 (0.2%)	4 (1.0%)
주사 부위 반응	1 (0.2%)	1 (0.2%)
주사 부위 부종	0	1 (0.2%)
HLT: 부종 NEC	6 (1.5%)	12 (3.0%)
말초 부종	6 (1.5%)	12 (3.0%)
상해, 중독 및 시술후 합병증	34 (8.4%)	21 (5.2%)
HLT: 근육, 건 및 인대 상해	11 (2.7%)	3 (0.7%)
상과염	0	1 (0.2%)
인대 파열	1 (0.2%)	0
인대 염좌	7 (1.7%)	0
근육 좌상	2 (0.5%)	1 (0.2%)
외상-후 목 증후군	1 (0.2%)	1 (0.2%)
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)		
MedDRA 16.0		
n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율		
주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		
적어도 하나의 군에서 적어도 하나의 HLT ≥ 2%인 HLT만이 제시됨		

[0500]

2.3.4 사망, 중증의 치료후-응급의 부정적 사건

[0501]

2.3.4.1 사망

표 37

[0502]

연구 기간(연구 중, 치료-중, 연구-후)까지 사망한 환자의 수(%) - 안전성 집단		
	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
연구-중 사망 <sup>a</sup>	3 (0.7%)	2 (0.5%)
첫 6 개월 동안 연구-중 사망	2 (0.5%)	1 (0.2%)
치료-중 사망 <sup>b</sup>	2 (0.5%)	1 (0.2%)
연구-후 사망 <sup>c</sup>	0	0
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SAE: 중증의 부정적 사건		
<sup>a</sup> 치료 시작 후 연구 끝(최종 프로토콜 계획의 방문 또는 미리-특정된 모니터링의 부정적 사건 및 모든 치료후 응급의 SAE의 해소/안정화로 정의되는)까지 일어난 모든 사망을 포함		
<sup>b</sup> 치료-중은 주 6-개월 치료-중 기간이다		
<sup>c</sup> 연구 끝(각주 a에 정의된) 이후 일어나고 데이터베이스에 기록된 사망을 포함		

[0503]

2.3.4.2 중증의 부정적 사건

표 38

[0504]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 1차 SOC, HLG, HLT 및 PT에 의해 치료후 응급의 SAEs가 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
입의 분류	15 (3.7%)	15 (3.7%)
감염 및 체내 침입	2 (0.5%)	7 (1.7%)
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	2 (0.5%)	7 (1.7%)
HLT: 감염 NEC	1 (0.2%)	2 (0.5%)
감염된 상처	0	1 (0.2%)
국소적 감염	0	1 (0.2%)
상처 감염	1 (0.2%)	0
HLT: 하기도 및 폐 감염	0	1 (0.2%)
폐렴	0	1 (0.2%)
HLT: 상기도 감염	1 (0.2%)	1 (0.2%)
만성 부비강염	1 (0.2%)	0
상기도 감염	0	1 (0.2%)
HLT: 요로 감염	0	3 (0.7%)
만성 신우신염	0	1 (0.2%)
요로 감염	0	2 (0.5%)
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 백혈병	1 (0.2%)	0
HLT: 골수이형성 증후군	1 (0.2%)	0
골수이형성 증후군	1 (0.2%)	0
HLGT: 악성 및 불특정 피부 신생물	0	1 (0.2%)
HLT: 피부 흑색종(눈 제외)	0	1 (0.2%)
악성 흑색종	0	1 (0.2%)
대사 및 영양 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 포도당 대사 장애 (당뇨병 포함)	0	1 (0.2%)
HLT: 저혈당 병태 NEC	0	1 (0.2%)
저혈당증	0	1 (0.2%)

신경계 장애	1 (0.2%)	3 (0.7%)
HLGT: 중추신경계 혈관 장애	0	2 (0.5%)
HLT: 중추신경계 출혈 및 뇌혈관 사고	0	2 (0.5%)
허혈성 뇌졸중	0	2 (0.5%)
HLGT: 신경학적 장애 NEC	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLT: 신경학적 징후 및 증상 NEC	1 (0.2%)	0
뇌척수액 누출	1 (0.2%)	0
HLT: 감각 이상 NEC	0	1 (0.2%)
감각저하	0	1 (0.2%)
심장성 장애	6 (1.5%)	1 (0.2%)
HLGT: 심부정맥	0	1 (0.2%)
HLT: 속도 및 리듬 장애 NEC	0	1 (0.2%)
결절 리듬	0	1 (0.2%)
HLGT: 심장성 장애 징후 및 증상	2 (0.5%)	0
HLT: 심장성 장애 NEC	2 (0.5%)	0
심장성 장애	1 (0.2%)	0
심혈관 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 관상 동맥 장애	2 (0.5%)	0
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애	2 (0.5%)	0
급성 심근경색	1 (0.2%)	0
심근경색	1 (0.2%)	0
HLGT: 심부전	2 (0.5%)	0
HLT: 심부전 NEC	2 (0.5%)	0
심부전	1 (0.2%)	0
울혈성 심부전	1 (0.2%)	0
맥관 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 감소된 불특정 혈압 장애 및 쇼크	0	1 (0.2%)
HLT: 맥관성 저혈압 장애	0	1 (0.2%)
저혈압	0	1 (0.2%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 기관지 장애 (신생물 제외)	1 (0.2%)	0
HLT: 기관지 경련 및 폐색	1 (0.2%)	0
천식	1 (0.2%)	0
위장관 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 위장관 출혈 NEC	1 (0.2%)	0
HLT: 비-부위 특이적 위장관 출혈	1 (0.2%)	0
하부 위장관 출혈	1 (0.2%)	0
피부 및 피하 조직 장애	1 (0.2%)	1 (0.2%)
HLGT: 혈관부종 및 담마진	1 (0.2%)	0
HLT: 담마진	1 (0.2%)	0
담마진	1 (0.2%)	0
HLGT: 피부 및 피하 조직 장애 NEC	0	1 (0.2%)
HLT: 피부 및 피하 조직 궤양	0	1 (0.2%)
피부 궤양	0	1 (0.2%)
근골격 및 결합 조직 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 관절 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 골관절증	0	1 (0.2%)
골관절염	0	1 (0.2%)
신장 및 비뇨기 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 요로결석증	0	1 (0.2%)
HLT: 요로 결석(신장 제외)	0	1 (0.2%)

요로 결석	0	1 (0.2%)
전신적 장애 및 투여 부위 병태		
HLGT: 치명적 경과	1 (0.2%)	0
HLT: 사망 및 급사	1 (0.2%)	0
갑작스러운 심장성 사망	1 (0.2%)	0
상해, 중독 및 시술후 합병증		
HLGT: 상해 NEC	1 (0.2%)	0
HLT: 피부 상해 NEC	1 (0.2%)	0
좌상	1 (0.2%)	0
SAE: 중증의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term) MedDRA 16.0 n(%) = 적어도 1 회의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자의 수 및 백분율 주: 표는 SOC 국제적으로 동의된 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		

[0505]

2.3.5 취소에 이르는 부정적 사건

표 39

[0506]

주 6-개월 치료-중 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 영구적 치료 중단을 유도하는 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term)		
HLT: 고수준 용어(High Level Term)		
우선 용어(Preferred Term) n(%)		
입의 분류	6 (1.5%)	4 (1.0%)
감염 및 체내 침입		
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	0	1 (0.2%)
HLT: 요로 감염	0	1 (0.2%)
만성 신우신염	0	1 (0.2%)
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)		
HLGT: 백혈병	1 (0.2%)	0
HLT: 골수이형성 증후군	1 (0.2%)	0
골수이형성 증후군	1 (0.2%)	0
혈액 및 림프계 장애		
HLGT: 백혈구 장애	1 (0.2%)	0
HLT: 호중구감소증	1 (0.2%)	0
호중구감소증	1 (0.2%)	0
대사 및 영양 장애		
HLGT: 포도당 대사 장애(당뇨병 포함)	0	1 (0.2%)
HLT: 저혈당 병태 NEC	0	1 (0.2%)
저혈당증	0	1 (0.2%)
정신 질환		
HLGT: 조증 및 양극성 기분 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 양극성 장애	0	1 (0.2%)
양극성 장애	0	1 (0.2%)
HLGT: 수면 장애	0	1 (0.2%)
HLT: 수면 개시 및 유지 장애	0	1 (0.2%)
불면증	0	1 (0.2%)
신경계 장애		
	1 (0.2%)	0



HLGT: 뇌신경 장애(신생물 제외)	1 (0.2%)	0
HLT: 안구 운동 장애	1 (0.2%)	0
3차 신경 마비	1 (0.2%)	0
심장성 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 관상 동맥 장애	1 (0.2%)	0
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애	1 (0.2%)	0
심근 경색	1 (0.2%)	0
신장 및 비뇨기 장애	1 (0.2%)	0
HLGT: 신증	1 (0.2%)	0
HLT: 신증 및 관형 장애 NEC	1 (0.2%)	0
당뇨병성 신증	1 (0.2%)	0
전신적 장애 및 투여 부위 병태	1 (0.2%)	0
HLGT: 치명적 경과	1 (0.2%)	0
HLT: 사망 및 급사	1 (0.2%)	0
갑작스러운 심장성 사망	1 (0.2%)	0
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term) MedDRA 16.0 n(%) = 영구적 치료 중단을 유도하는 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율 주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		

[0507]

2.3.6 다른 유의성 있는 부정적 사건

[0508]

2.3.6.1 과민성 반응

표 40

[0509]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 Preferred Term에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 과민성 반응 - 안전성 집단		
우선 용어(Preferred Term)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
임의의 과민성 반응	13 (3.2%)	16 (3.9%)
천식	2 (0.5%)	3 (0.7%)
알러지성 기침	1 (0.2%)	0
화학약품에 대한 알러지	1 (0.2%)	0
기관지 과반응성	1 (0.2%)	0
감염성 피부염	1 (0.2%)	0
약물 과민증	1 (0.2%)	1 (0.2%)
습진	1 (0.2%)	0
발진	1 (0.2%)	3 (0.7%)
알러지성 비염	1 (0.2%)	2 (0.5%)
계절성 비염	1 (0.2%)	1 (0.2%)
재채기	1 (0.2%)	0
담마진	1 (0.2%)	0
천식 위기	0	1 (0.2%)
수포	0	1 (0.2%)
홍반	0	3 (0.7%)
신경피부염	0	1 (0.2%)
MedDRA 16.0 TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건 n(%) = 적어도 1 회의 과민성 반응 사건이 있는 환자의 수 및 백분율		

[0510]

2.3.6.2. 주사 부위 반응

표 41

[0511]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 Preferred Term에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 주사 부위 반응 - 안전성 집단

우선 용어(Preferred Term)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
입의의 주사 부위 반응	4 (1.0%)	12 (3.0%)
주사 부위 출혈	2 (0.5%)	5 (1.2%)
주사 부위 염증	1 (0.2%)	0
주사 부위 통증	1 (0.2%)	4 (1.0%)
주사 부위 반응	1 (0.2%)	1 (0.2%)
주사 부위 위축	0	1 (0.2%)
주사 부위 멍	0	2 (0.5%)
주사 부위 홍반	0	2 (0.5%)
주사 부위 경결	0	3 (0.7%)
주사 부위 자극	0	1 (0.2%)
주사 부위 부기	0	1 (0.2%)

MedDRA 16.0  
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건  
n(%) = 적어도 1 회의 주사 부위 국소적 용인성 사건이 있는 환자의 수 및 백분율

[0512]

2.3.7 체중

표 42

[0513]

생명 징후 - 서술적 통계학 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 LOCF 방법을 사용한 기초선부터 6 개월 종점까지 체중(kg)의 평균 변화 - 안전성 집단

체중 (kg)	HOE901-U300 (N=403)	란투스 (N=406)
기초선		
환자수	400	403
평균 (SD)	98.78 (22.37)	98.17 (20.73)
중앙값	94.50	95.10
최소값 : 최대값	48.0 : 208.6	55.0 : 187.7
6 개월 종점 (LOCF)		
환자수	400	403
평균 (SD)	98.86 (22.09)	98.84 (20.63)
중앙값	94.70	96.00
최소값 : 최대값	46.5 : 213.2	57.9 : 189.1
기초선부터 6 개월 종점까지 변화(LOCF)		
환자수	400	403
평균 (SD)	0.08 (3.44)	0.66 (3.01)
중앙값	0.00	0.64
최소값 : 최대값	-22.1 : 12.4	-23.3 : 9.9

LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법

[0514]

실시예 3: 2형 당뇨병 환자에서 6-개월 안전성 확장 기간으로 둘 다 식후 인슐린을 추가하여 신규 제형의 인슐린 글라argin 및 Lantus®의 효능 및 안전성을 비교하는 6-개월, 다중심, 무작위, 오픈-라벨, 병용-군 연구 - 조정 가능한 투여 간격과 고정된 투여 간격을 비교하는 투여 서브-연구

[0515]

1. 개요

[0516]

전개 단계: 3

- [0517] **목적:**
- [0518] 1차 목적: 2형 당뇨병 환자에서 주 연구 6 개월(=서브-연구의 기초선)부터 주 연구 9 개월(=서브-연구의 종점)까지 HbA1c 변화의 측면에서 1 일 1 회 24 시간 마다 주사한 HOE901-U300과 1 일 1 회 24±3 시간 간격으로 주사한 HOE901-U300의 효능을 비교하기 위함.
- [0519] 주 2차 목적: 저혈당증의 발생 측면에서 HOE901-U300의 두 가지 주사 요법의 안전성을 비교하기 위함.
- [0520] **방법론:** HOE901-U300로 무작위화되고 6-개월 주 연구 기간에 HOE901-U300을 받은 환자는 HOE901-U300을 1 일 1 회 24 시간마다(고정된 투여 간격) 또는 24±3 시간마다 투여하도록 1:1 무작위화된다.
- [0521] 6 개월 주 연구 기간(실시예1 참조)을 완료하고 서브-연구의 적격 기준에 부합하는 HOE901-U300의 환자는 서브-연구에 적격이었다. 기술적인 1차 분석을 위한 특정 샘플 크기는 요구되지 않았다.
- [0522] **환자의 수:** 계획: 300까지(150 전-처리 부문)
- [0523] 무작위화: 110
- [0524] 처리: 110
- [0525] 평가: 효능: 109 안전성: 110
- [0526] **진단 및 포함 기준:** 포함 기준: 실시예 1에서 기술된 주 연구에서 6-개월 연구 기간의 완료(방문 10), 6-개월 치료 기간(기초선 - 6 개월) 동안 무작위화 및 HOE901-U300로 치료, 서브-연구에 대한 고지에 입각한 서면 동의서에 서명.
- [0527] 핵심 제외 기준: 주 당 적어도 2 일 24±3 시간의 조정 가능한 주사 간격을 기꺼이 사용하지 않을 환자; 검사자의 의견에서, 조정 가능한 투여 계획을 준수할 수 없는 환자; 연구에서 환자의 추가 참여를 불가능하게 하는 건강 상태.
- [0528] **연구 치료**
- [0529] **시험용 의약 제품:** 시험 약물: HOE901-U300
- [0530] 제형: HOE901-U300(인슐린 글라르긴 300 U/mL 용액)은 펜-주사기(미리 충전된, 1회용 펜)에 조립된 유리 카트리지 내의 멸균, 비-발열물질성, 투명, 무색 용액이다.
- [0531] 투여 경로: 피하 주사
- [0532] **시험 요법:**
- [0533] 조정 가능한 투여 간격: HOE901-U300은 1 일 1 회 24±3 시간마다 투여되었다.
- [0534] 주사 시간은 개인의 필요에 따라 주 연구 시작시 고정된 저녁의 매일 주사 시간보다 3 시간까지 이르거나 늦게 조정될 수 있다. 최대 간격, 즉 고정된 매일 주사 시간보다 3 시간 이르거나 3 시간 늦추는 것은 환자의 선택으로 주일의 적어도 2 일에 사용되었다. 주 연구의 시작에서 고정된 주사 시간은 변화에 대한 비교로서 유지되었다.
- [0535] **대조 요법:**
- [0536] 고정된 투여 간격: HOE901-U300, 1 일 1 회 24 시간마다 주사.
- [0537] 환자는 주 연구의 시작에서 고정된 주사 시간에 HOE901-U300을 1 일 1 회 24 시간마다 주사하는 것을 유지하였다.
- [0538] **용량:**
- [0539] HOE901-U300의 용량은 저혈당증 없이 공복시 혈장 포도당을 표적 범위인 80 내지 100 mg/dL(4.4 mmol/L 내지 5.6 mmol/L)로 유지 또는 달성하도록 필요에 따라 적정되었다. 인슐린 용량의 변화는 공복시 자가-모니터링된 모세혈관 혈장 포도당(SMPG) 측정에 기초하였다.
- [0540] **비시험용 의약 제품:**
- [0541] 두 치료 군에서 환자들은 서브-연구 동안 자신의 식후 인슐린 유사체를 지속하였다.

- [0542] 메트포르민 치료를 수반하는 환자는, 안전성 우려로 메트포르민의 중단 또는 용량 감소가 필요하지 않다면, 서브-연구 동안 안정된 용량을 지속하였다.
- [0543] **치료 기간:** 서브-연구는 6-개월 주 연구 기간의 완료시 개시되고 주 연구의 9 개월 완료시 종결되는 3 개월 비교 효능 및 안전성 치료 기간으로 구성되었다.
- [0544] 완료 후, 조정 가능 투여 부분의 환자들은 이 요법을 주 연구의 종결(12 개월)까지 지속할 수 있다. HOE901-U300을 24 시간마다 주사한 환자들은 연구의 종결까지 자신의 치료 요법을 지속하였다.
- [0545] **관찰 기간:** 효능 및 안전성을 위한 분석 기간은 주 연구의 6 개월에 시작되고 주 연구의 9 개월에 종결되는 3-개월 연구 기간이다. 본 KRM에 제시된 결과는 이 기간을 말한다.
- [0546] **평가 기준:**
- [0547] **효능:**
- [0548] 1차 효능 종점: 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화.
- [0549] 2차 종점: 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 FPG(중양 연구소) 변화, 기저 인슐린 및 식후 인슐린의 1 일 용량.
- [0550] **안전성:** 저혈당증, 부정적인 사건 특히 치료후 응급의 부정적 사건(TEAEs) 및 중증의 부정적 사건(SAEs)의 발생, 주사 부위 반응 및 과민성 반응. 다음 정보는 이 KRM에 제시되지 않음: 생명 징후 및 과다 복용을 포함하는 다른 안전성 정보.
- [0551] **통계적 방법:**
- [0552] 이 3-개월 서브-연구 동안, 기초선은 주 연구 기간의 6 개월로서; 종점은 주 연구의 9 개월로서 정의된다.
- [0553] 1차 효능 종점(기초선[6 개월]부터 종점[9 개월]까지 HbA<sub>1c</sub> 변화)은 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로 하여 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여, 그리고 HbA<sub>1c</sub> 기초선 값을 공변량으로서 사용하여 분석하였다. HOE901-U300 조정 가능한 투여 요법과 HOE901-U300 고정된 투여 요법 사이의 차이 및 2-측 95% 신뢰 구간은 ANCOVA의 관점 내에서 추정하였다.
- [0554] 모든 연속적 2차 효능 변수(주사-전 SMPG의 변동성에서의 변화를 제외)는 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로 하여 ANCOVA 모델을 사용하여, 그리고 상응하는 기초선 값을 공변량으로 사용하여 분석하였다.
- [0555] 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 주사-전 SMPG의 변동성에서의 변화는 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로 하여 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 분석하였다.
- [0556] 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하여 서술적이었다.
- [0557] **요약:**
- [0558] **집단 특성화:**
- [0559] 2형 당뇨병을 갖는 총 110 인의 환자를 서브-연구에서 무작위화하였다: HOE901-U300 조정 가능 투여 간격 요법에 대하여 56 인의 환자와 HOE901-U300 고정된 투여 간격 요법에 대하여 54 인의 환자; 110 인의 환자를 IMP에 노출시켰다(안전성 집단). mITT 서브-연구 집단(효능 집단)은 109 인의 환자를 포함하였다.
- [0560] HOE901-U300 조정 가능 투여 간격으로 무작위화한 1 인의 환자(1/56, 1.8%)가 조기에 서브-연구를 중단하였고, 또한 주 연구의 확장 기간을 중단하였다 (HOE901-U300 고정된 투여 간격: 0/54, 0%).
- [0561] 기초선(6 개월)에서 인구학적 및 환자 특성화는 두 요법 군 사이에 균형 잡힌 것이었다. 서브-연구 집단의 평균 연령은 60 세였고; 110 인 중 35 인(31.8%)의 환자가 ≥65 세였다.
- [0562] 서브-연구 동안, 고정된 투여 간격 군 환자에서 주사 중 3.9%에 대하여, 조정 가능 투여 간격 군에서는 환자의 주사 중 평균 23.0%가 이전 주사로부터 <21.5 시간 또는 >26.5 시간의 극단적인 간격으로 투여되었다. 고정된 투여 간격 군 환자에서 주사 중 8.2%에 대하여, 조정 가능 투여 간격 군에서는 환자의 주사 중 평균 13.5%가 중간 간격(이전 주사 후 21.5-23 시간 사이 또는 25-26.5 시간 사이)에 투여되었다. 고정된 투여 간격 군(88.0%)과 비교하여, 조정 가능 투여 간격 군 (63.4%)에서 더 적은 환자의 주사가 이전 주사 후 23-25 시간 이내에 투

여되었다.

[0563] 조정 가능 투여 군에서 총 34.5%의 환자가 20% 미만의 주사를 이전 주사 후 23-25 시간 간격 밖에서 투여하였고, 따라서 대략 65%의 환자가 조정 가능 투여 간격 요법을 준수한 것으로 고려되었다. 고정된 투여 간격 군에서는 78.8%의 환자가 80% 보다 많은 주사를 이전 주사로부터 23-25 시간 내에 투여하였고, 따라서 고정된 투여 간격 요법을 준수한 것으로 고려되었다.

[0564] 어느 한 요법의 준수성은 간격이 주 연구 기초선에서 계획된 비교 주사 시간으로부터 계산될 때 유사하였다.

[0565] **효능 결과:**

[0566] 1차 종점: 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 HbA1c에서 LS 평균 변화는 조정 가능 투여 간격(0.22% [95% CI: -0.006 내지 0.436])과 고정된 투여 간격(0.14% [95% CI: -0.099 내지 0.380])의 군에서 LS 평균 차이 0.07%[95% CI: -0.169 내지 0.318]로 유사하였다.

[0567] 2차 효능 종점(9개월):

[0568] ● FPG(조정 가능 투여 간격 1.40 mmol/L [95% CI: 0.624 내지 2.177]; 고정된 투여 간격 (1.18 mmol/L [95% CI: 0.350 내지 2.015]; LS 평균 차이 0.22 mmol/L [95% CI:-0.634 내지 1.070]).

[0569] ● 주사-전 SMPG, 주사-전 SMPG의 변동성:

[0570] 규칙적인 24-시간 간격보다 더 짧고 더 긴 간격을 야기하는 HOE901-U300의 주사 간격 조정은 2차 효능 종점 주사-전 SMPG 및 주사-전 SMPG의 변동성에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 방문 전 7일까지에 걸쳐 환자에 의한 평균의 중도를 보이는 투여 간격 요법 당 전체 분석에 추가하여, 주사 간격에 의한 SMPG 데이터의 명세가 CSR에 제시될 것이다.

[0571] 투여 간격 요법 군 둘 다에서, 평균 기저 및 식후 인슐린 1 일 용량은 3-개월 비교 요법 기간 동안 안정적으로 유지되었다.

[0572] **안전성:**

[0573] 3-개월 비교 요법 기간 동안, 저혈당 사건은 전체 및 각 카테고리의 저혈당증 둘 다 HOE901-U300 조정 가능 투여 간격 및 HOE901-U300 고정된 투여 간격 요법에서 유사한 환자 백분율로 보고되었다.

[0574] 임의의 TEAE가 있는 환자의 백분율(조정 가능 투여 간격 15/56 [26.8%]; 고정된 투여 간격 15/54 [27.8%]) 또는 중증의 TEAE가 있는 환자의 백분율(조정 가능 투여 간격 4/56 [7.1%]; 고정된 투여 간격 5/56 [9.3%])은 요법 사이에 유사하였다.

[0575] 치료 중단을 유도하거나, 사망을 유도하거나, 또는 주사 부위 반응과 관련된 TEAE는 3-개월 서브-연구 기간 동안 어느 투여 간격 요법에서도 관찰되지 않았다. 고정된 투여 간격 요법에서 1 인의 환자 [1.9%]는 과민성 반응과 관련된 TEAE가 있었다.

[0576] **결론:**

[0577] 투여 간격 요법 군 둘 다에서 대부분의 환자들이 무작위화된 주사 계획을 따르고 조정 가능 투여 간격(HOE901-U300 1 주일에 적어도 2 일에 1 일 1 회 24 시간±3 시간마다) 또는 고정된 투여 간격(HOE901-U300 1 일 1 회 24 시간마다) 중 하나를 사용하였다. 이는 효능 및 안전성 분석에서 두 투여 간격 요법의 비교를 허용한다.

[0578] HbA1c 및 FPG 측면에서 효능 분석은 두 투여 간격 요법에서 유사한 결과를 보였다.

[0579] 3-개월 서브 연구 기간 동안 저혈당증의 전체 발생 정도(적어도 하나의 사건을 갖는 환자의 %)는 저혈당증의 카테고리과 무관하게 두 요법에서 유사하였다.

[0580] HOE901-U300 조정 가능 투여 간격 및 HOE901-U300 고정된 투여 간격은 3-개월 비교 서브 연구 기간 동안 잘 용인되었으며; 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다.

[0581] 종합하여, 이 서브 연구 결과에 따르면, 주사 간격의 간헐적 조정으로 주 효능 및 안전성 종점에서 어떠한 부정적인 효과도 보이지 않았다.

[0582] **2. 결과**

[0583] **2.1 연구 환자**

[0584] 2.1.1 연구 배치

표 43

[0585]

환자 배치 - 무작위화된 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
무작위화 및 처리	56 (100%)	54 (100%)
3-개월 비교 요법 기간 완료	55 (98.2%)	54 (100%)
3-개월 비교 요법 기간 동안 IMP 영구적 중단	1 (1.8%)	0
대상의 치료 중단 요구	1 (1.8%)	0
3-개월 비교 요법 기간 동안 치료 중단 이유		
부정적 사건	0	0
효능 부족	0	0
프로토콜에 대한 준수 불량	0	0
기타 이유	1 (1.8%)	0
3-개월 비교 요법 기간 동안 영구적 치료 중단한 환자의 최종 접촉 상태		
생존	1 (1.8%)	0
사망	0	0
주: 백분율은 무작위화된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산됨		

표 44

[0586]

서브-연구 분석 집단			
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격	HOE901-U300 고정된 투여 간격	전체
무작위화된 서브-연구 집단	56 (100%)	54 (100%)	110 (100%)
효능 서브-연구 집단			
변형된 치료 의도(Intent-to-Treat, mITT)	55 (98.2%)	54 (100%)	109 (99.1%)
서브-연구 완료자	55 (98.2%)	54 (100%)	109 (99.1%)
안전성 서브-연구 집단	56	54	110
주: 환자는 무작위화된 치료에 따라 도표화하였다.			

[0587] 2.1.2 인구학적 및 기초선 특성화

표 45

[0588]

기초선에서 인구학적 및 환자 특성화 - 무작위화된 서브-연구 집단			
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)	전체 (N=110)
연령 (세)			
환자수	56	54	110
평균 (SD)	61.0 (7.4)	58.9 (9.6)	60.0 (8.6)
중앙값	61.0	61.0	61.0
최소값 : 최대값	40 : 77	28 : 74	28 : 77
연령 군(세) [n(%)]			
환자수	56	54	110

<65	36 (64.3%)	39 (72.2%)	75 (68.2%)
[65-75[	18 (32.1%)	15 (27.8%)	33 (30.0%)
≥ 75	2 (3.6%)	0	2 (1.8%)
<b>성별 [n (%)]</b>			
환자수	56	54	110
남성	24 (42.9%)	25 (46.3%)	49 (44.5%)
여성	32 (57.1%)	29 (53.7%)	61 (55.5%)
<b>인종 [n (%)]</b>			
환자수	56	54	110
코카시안/백인	51 (91.1%)	52 (96.3%)	103 (93.6%)
흑인	5 (8.9%)	1 (1.9%)	6 (5.5%)
아시아/동양인	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)
기타	0	0	0
<b>종족 [n (%)]</b>			
환자수	56	54	110
히스패닉	4 (7.1%)	4 (7.4%)	8 (7.3%)
비 히스패닉	52 (92.9%)	50 (92.6%)	102 (92.7%)
<b>지역 [n (%)]</b>			
환자수	56	54	110
북아메리카	20 (35.7%)	15 (27.8%)	35 (31.8%)
서유럽	3 (5.4%)	3 (5.6%)	6 (5.5%)
동유럽	29 (51.8%)	30 (55.6%)	59 (53.6%)
기타	4 (7.1%)	6 (11.1%)	10 (9.1%)
연령은 주 연구 기초선에서 평가된다.			

표 46

[0589]

주사 시간과 관련된 기초선(6 개월) 효능 데이터 -무작위화된 서브-연구 집단			
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)	전체 (N=110)
이전 주사로부터의 평균 주사 시간 (시간)			
환자수	56	53	109
평균 (SD)	24.05 (0.49)	24.00 (0.10)	24.02 (0.35)
중앙값	24.00	24.00	24.00
Q1 : Q3	24.00 : 24.01	24.00 : 24.02	24.00 : 24.01
최소값 : 최대값	23.7 : 27.6	23.7 : 24.2	23.7 : 27.6
비교 주사로부터의 평균 주사 시간 (시간)			
환자수	56	53	109
평균 (SD)	24.03 (0.60)	24.20 (0.63)	24.11 (0.62)
중앙값	24.00	24.00	24.00
Q1 : Q3	23.93 : 24.25	23.95 : 24.68	23.94 : 24.44
최소값 : 최대값	21.5 : 26.3	22.2 : 25.6	21.5 : 26.3
평균: 6 개월 이전 최종 7 일 동안 적어도 3 회 간격의 평균 간격 값			

[0590]

2.1.3 치료 준수성의 측정

표 47

[0591]

준수성 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 투여 요법 준수성 - 투여 간격 카테고리의 주사(이전 주사로부터의 시간) 백분율 - 안전성 서브-연구 집단		
환자의 주사 %	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
<21.5 시간 또는 >26.5 시간		
환자수	55	52
평균 (SD)	23.02 (26.62)	3.85 (10.97)
중앙값	16.67	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 36.36	0.00 : 0.00
최소값 : 최대값	0.0 : 100.0	0.0 : 46.2
[23 - 25] 시간		
환자수	55	52
평균 (SD)	63.44 (26.60)	87.96 (22.01)
중앙값	66.67	100.00
Q1 : Q3	41.67 : 83.33	83.33 : 100.00
최소값 : 최대값	0.0 : 100.0	16.7 : 100.0
[21.5 - 23[ 시간 또는 ]25 - 26.5] 시간		
환자수	55	52
평균 (SD)	13.54 (15.23)	8.19 (16.11)
중앙값	8.33	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 25.00	0.00 : 8.71
최소값 : 최대값	0.0 : 58.3	0.0 : 66.7
주: 각각의 투여 간격 카테고리에서 주사(이전 주사로부터의 시간) 백분율은 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 얻어진 모든 간격을 사용하여 각각의 환자에서 계산된다.		
주: 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 적어도 3 시간 간격을 갖는 환자만이 이 표에서 고려된다.		

표 48

[0592]

준수성 - 주사의 20% 미만이 이전 주사 시간으로부터의 23 내지 25-시간의 시간대 밖인 환자의 수 - 안전성 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
주사의 20% 미만이 이전 주사 시간으로부터의 23 내지 25-시간의 시간대 밖인 환자	19/55 (34.5%)	41/52 (78.8%)
주: 주사(이전 주사로부터의 시간) 백분율은 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 얻어진 모든 간격을 사용하여 계산된다.		
주: 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 적어도 3 시간 간격을 갖는 환자만이 이 표에서 고려된다.		

표 49

[0593]

준수성 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 투여 요법 준수성 - 투여 간격 카테고리의 주사(비교 주사로부터의 시간) 백분율 - 안전성 서브-연구 집단		
환자의 주사 %	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
<21.5 시간 또는 >26.5 시간		
환자수	55	52
평균 (SD)	17.27 (19.25)	0.82 (3.05)
중앙값	14.29	0.00



Q1 : Q3	0.00 : 28.57	0.00 : 0.00
최소값 : 최대값	0.0 : 64.3	0.0 : 14.3
[23 - 25] 시간		
환자수	55	52
평균 (SD)	64.96 (25.45)	83.52 (25.22)
중앙값	71.43	100.00
Q1 : Q3	50.00 : 85.71	75.65 : 100.00
최소값 : 최대값	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
[21.5 - 23[ 시간 또는 ]25 - 26.5] 시간		
환자수	55	52
평균 (SD)	17.77 (19.40)	15.65 (24.67)
중앙값	14.29	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 28.57	0.00 : 21.43
최소값 : 최대값	0.0 : 78.6	0.0 : 100.0
주: 각각의 투여 간격 카테고리에서 주사(주 연구의 시작시 선택된 비교 주사로부터의 시간) 백분율은 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 얻어진 모든 간격을 사용하여 각각의 환자에서 계산된다.		
주: 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 적어도 3 시간 간격을 갖는 환자만이 이 표에서 고려된다.		

[0594]

2.2 효능 평가

[0595]

2.2.1 1차 효능 종점

표 50

[0596]

주 효능 분석 - LOCF 방법을 사용한 기초선(6 개월)부터 9 개월 종점까지 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 서브-연구 집단		
HbA1c (%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=55)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
기초선 (6 개월)		
환자수	55	52
평균 (SD)	7.21 (0.91)	7.17 (0.88)
중앙값	7.10	7.00
최소값 : 최대값	5.7 : 10.6	5.7 : 9.4
9 개월 종점 (LOCF)		
환자수	55	52
평균 (SD)	7.25 (0.96)	7.12 (0.96)
중앙값	7.10	6.80
최소값 : 최대값	5.5 : 9.9	5.8 : 10.7
기초선부터 9 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	55	52
평균 (SD)	0.03 (0.56)	-0.05 (0.72)
중앙값	0.00	0.00
최소값 : 최대값	-1.4 : 1.4	-2.8 : 1.8
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	0.22 (0.111)	0.14 (0.121)
95% CI	(-0.006 내지 0.436)	(-0.099 내지 0.380)
HOE901-U300 고정된 투여 간격에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>		
95% CI	(-0.169 내지 0.318)	
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward)		
<sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 HbA1c 값을 공변량으로 함		

[0597] 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c(%) - mITT 서브-연구 집단은 도 9에 기술된다.

[0598] 2.2.2 2차 종점

[0599] 2.2.2.1 공복시 혈장 포도당

표 51

[0600]

LOCF 방법을 사용한 기초선(6 개월)부터 9 개월 종점까지 FPG(mmol/L)에서의 평균 변화 - mITT 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=55)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
FPG (mmol/L)		
기초선 (6 개월)		
환자수	54	51
평균 (SD)	7.33 (2.09)	6.78 (2.58)
중앙값	7.20	6.50
최소값 : 최대값	2.4 : 11.4	2.5 : 15.3
9 개월 종점(LOCF)		
환자수	54	51
평균 (SD)	7.61 (2.38)	7.07 (3.06)
중앙값	7.25	6.60
최소값 : 최대값	3.7 : 14.0	3.0 : 20.6
기초선부터 9 개월 종점까지 변화(LOCF)		
환자수	54	51
평균 (SD)	0.28 (2.46)	0.29 (2.31)
중앙값	0.45	0.20
최소값 : 최대값	-5.0 : 7.7	-5.8 : 9.1
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	1.40 (0.391)	1.18 (0.419)
95% CI	(0.624 내지 2.177)	(0.350 내지 2.015)
HOE901-U300 고정된 투여 간격에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>		
95% CI	(-0.634 내지 1.070)	
FPG = 공복시 혈장 포도당 LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 <sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 FPG 값을 공변량으로 함		

[0601] 2.2.2.2 기저 및 식후 인슐린 용량

[0602] 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 1 일 기저(글라르진) 및 식후 인슐린 용량(U) - mITT 서브-연구 집단은 도 10에 기술된다.

[0603] 2.3 안전성 평가

[0604] 2.3.1 노출 정도

표 52

[0605]

3-개월 비교 요법 기간 동안 검사 제품에 대한 노출 - 안전성 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
서브-연구 3-개월 치료에 대한 누적 노출 (환자 년)	13.82	13.38

서브-연구 3-개월 치료 기간 (일)		
환자수	55	53
평균 (SD)	91.8 (4.9)	92.2 (6.2)
중앙값	92.0	92.0
최소값 : 최대값	77 : 112	83 : 126
카테고리에 의한 서브-연구 3-개월 치료 기간 [n(%)]		
누락 기간	1 (1.8%)	1 (1.9%)
6 주까지	0	0
>6 내지 12 주	2 (3.6%)	3 (5.6%)
>12 주	53 (94.6%)	50 (92.6%)
카테고리에 의한 서브-연구 3-개월 치료의 누적 기간 [n(%)]		
누락 기간	1 (1.8%)	1 (1.9%)
≥1 일	55 (98.2%)	53 (98.1%)
>6 주	55 (98.2%)	53 (98.1%)
>12 주	53 (94.6%)	50 (92.6%)

[0606] 2.3.2 저혈당증

표 53

3-개월 비교 요법 기간 동안 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수(%) -안정성 서브-연구 집단				
저혈당 사건의 유형 n(%)	모든 저혈당증		야간 저혈당증 (00:00-05:59)	
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
입의의 저혈당 사건	32 (57.1%)	36 (66.7%)	15 (26.8%)	13 (24.1%)
중증의 저혈당증	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)
기록된 증후성 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	18 (32.1%)	23 (42.6%)	11 (19.6%)	9 (16.7%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	11 (19.6%)	12 (22.2%)	3 (5.4%)	6 (11.1%)
무증상 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	22 (39.3%)	24 (44.4%)	3 (5.4%)	6 (11.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2 (3.6%)	6 (11.1%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)
가능성 있는 증후성 저혈당증	1 (1.8%)	0	0	0
상대적 저혈당증				
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	3 (5.4%)	0	1 (1.8%)	0
중증 및/또는 확인된 저혈당증 <sup>a</sup>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	31 (55.4%)	36 (66.7%)	14 (25.0%)	13 (24.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	13 (23.2%)	16 (29.6%)	4 (7.1%)	8 (14.8%)
n(%) = 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율				
<sup>a</sup> 중증 및/또는 확인된 저혈당증 = 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)(resp. ≤ 3.0 mmol/L (54 mg/dL))에 의해 확인되고/되거나 중증인				
주: 누락 시간이 있는 모든 저혈당 사건은 "전체 저혈당증" 컬럼에 계수되지만, "야간" 또는 "주간"으로 분류되지 않는다.				

[0608] 2.3.3 치료후-응급의 부정적 사건

표 54

[0609]

3-개월 비교 요법 기간 동안 치료후 응급의 부정적 사건 - 안전성 서브-연구 집단		
n (%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
임의의 TEAE가 있는 환자	15 (26.8%)	15 (27.8%)
임의의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자	4 (7.1%)	5 (9.3%)
사망에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	0	0
영구적 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	0	0
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SAE: 중증의 부정적 사건 n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율		

표 55

[0610]

3-개월 비교 요법 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT 사건에 의한 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 서브-연구 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
임의 분류	15 (26.8%)	15 (27.8%)
감염 및 체내 침입	7 (12.5%)	4 (7.4%)
HLGT: 세균 감염성 장애	2 (3.6%)	0
HLT: 세균 감염성 NEC	1 (1.8%)	0
세균성 결막염	1 (1.8%)	0
HLT: 포도상구균 감염	1 (1.8%)	0
포도상구균 감염	1 (1.8%)	0
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	6 (10.7%)	3 (5.6%)
HLT: 복부 및 위장관 감염	0	1 (1.9%)
위장염	0	1 (1.9%)
HLT: 뼈 및 관절 감염	1 (1.8%)	0
골수염	1 (1.8%)	0
HLT: 감염 NEC	2 (3.6%)	0
국소적 감염	1 (1.8%)	0
수술후 상처 감염	1 (1.8%)	0
HLT: 하기도 및 폐 감염	1 (1.8%)	0
기관지염	1 (1.8%)	0
HLT: 상기도 감염	2 (3.6%)	2 (3.7%)
비인두염	2 (3.6%)	1 (1.9%)
상기도 감염	0	1 (1.9%)
HLGT: 바이러스 감염성 장애	1 (1.8%)	1 (1.9%)
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	1 (1.8%)	0
인플루엔자	1 (1.8%)	0
HLT: 바이러스 감염 NEC	0	1 (1.9%)
바이러스성 위장염	0	1 (1.9%)
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)	0	1 (1.9%)
HLGT: 양성의 여성 생식기 신생물	0	1 (1.9%)
HLT: 양성의 자궁 신생물	0	1 (1.9%)
자궁 평활근종	0	1 (1.9%)
HLGT: 악성 및 불특정 여성 생식기 신생물	0	1 (1.9%)

HLT: 악성 자궁내막 신생물	0	1 (1.9%)
자궁내막암	0	1 (1.9%)
대사 및 영양 장애	1 (1.8%)	0
HLGT: 포도당 대사 장애(당뇨병 포함)	1 (1.8%)	0
HLT: 고혈당 병태 NEC	1 (1.8%)	0
고혈당증	1 (1.8%)	0
신경계 장애	1 (1.8%)	1 (1.9%)
HLGT: 두통	1 (1.8%)	0
HLT: 두통 NEC	1 (1.8%)	0
두통	1 (1.8%)	0
HLGT: 신경학적 장애 NEC	1 (1.8%)	1 (1.9%)
HLT: 신경계 장애 NEC	1 (1.8%)	0
신경계 장애	1 (1.8%)	0
HLT: 신경학적 징후 및 증상 NEC	1 (1.8%)	1 (1.9%)
현기증	1 (1.8%)	1 (1.9%)
눈의 장애	0	1 (1.9%)
HLGT: 눈의 감염, 자극 및 염증	0	1 (1.9%)
HLT: 눈꺼풀, 속눈썹 및 누선 감염, 자극 및 염증	0	1 (1.9%)
눈꺼풀 낭종	0	1 (1.9%)
심장성 장애	2 (3.6%)	0
HLGT: 심장성 장애 징후 및 증상	1 (1.8%)	0
HLT: 심장성 장애 및 증상 NEC	1 (1.8%)	0
빈맥	1 (1.8%)	0
HLGT: 관상 동맥 장애	2 (3.6%)	0
HLT: 관상 동맥 장애 NEC	1 (1.8%)	0
관상 동맥 질환	1 (1.8%)	0
HLT: 허혈성 관상 동맥 장애	1 (1.8%)	0
협심증	1 (1.8%)	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애	3 (5.4%)	2 (3.7%)
HLGT: 기관지 장애 (신생물 제외)	0	1 (1.9%)
HLT: 기관지 경련 및 폐색	0	1 (1.9%)
천식	0	1 (1.9%)
HLGT: 호흡기 장애 NEC	3 (5.4%)	0
HLT: 호흡 비정상	1 (1.8%)	0
수면 무호흡 증후군	1 (1.8%)	0
HLT: 재채기 및 관련 증상	2 (3.6%)	0
기침	2 (3.6%)	0
HLT: 상기도 징후 및 증상	1 (1.8%)	0
구강인두 통증	1 (1.8%)	0
HLGT: 상기도 장애 (감염 제외)	0	1 (1.9%)
HLT: 비충혈 및 염증	0	1 (1.9%)
비충혈	0	1 (1.9%)
위장관 장애	3 (5.4%)	3 (5.6%)
HLGT: 양성 위장관 신생물	1 (1.8%)	0
HLT: 양성 위장관 신생물 (구강 제외)	1 (1.8%)	0
대장 용종	1 (1.8%)	0
HLGT: 위장관 운동성 및 배변 병태	0	3 (5.6%)
HLT: 설사 (감염성 제외)	0	3 (5.6%)
설사	0	3 (5.6%)
HLGT: 위장관 징후 및 증상	2 (3.6%)	0
HLT: 오심 및 구토 증상	2 (3.6%)	0
오심	1 (1.8%)	0

구토	1 (1.8%)	0
간담즙성 장애	0	1 (1.9%)
HLGT: 담도 장애	0	1 (1.9%)
HLT: 폐색성 담도 장애 (신생물 제외)	0	1 (1.9%)
담석	0	1 (1.9%)
근골격 및 결합 조직 장애	4 (7.1%)	3 (5.6%)
HLGT: 관절 장애	2 (3.6%)	1 (1.9%)
HLT: 골관절증	2 (3.6%)	0
골관절염	1 (1.8%)	0
척추 골관절염	1 (1.8%)	0
HLT: 척추관절증	0	1 (1.9%)
척추염	0	1 (1.9%)
HLGT: 근골격 및 결합 조직 변형 (추간관 장애 포함)	0	1 (1.9%)
HLT: 추간관 장애 NEC	0	1 (1.9%)
추간관 돌출	0	1 (1.9%)
HLGT: 근골격 및 결합 조직 장애 NEC	2 (3.6%)	0
HLT: 근골격 및 결합 조직 통증 및 불쾌감	2 (3.6%)	0
근골격 통증	1 (1.8%)	0
사지 통증	1 (1.8%)	0
HLGT: 활액 및 낭 장애	0	1 (1.9%)
HLT: 활액 장애	0	1 (1.9%)
활액막 낭포	0	1 (1.9%)
생식계 및 유방 장애	0	1 (1.9%)
HLGT: 폐경 및 관련 병태	0	1 (1.9%)
HLT: 비노생식기관에 대한 폐경의 영향	0	1 (1.9%)
폐경후 출혈	0	1 (1.9%)
전신적 장애 및 투여 부위 병태	1 (1.8%)	0
HLGT: 전신 시스템 장애 NEC	1 (1.8%)	0
HLT: 부종 NEC	1 (1.8%)	0
말초 부종	1 (1.8%)	0
검사	0	1 (1.9%)
HLGT: 신장 및 요로 검사 및 소변검사	0	1 (1.9%)
HLT: 신장 기능 분석	0	1 (1.9%)
혈액 크레아티닌 증가	0	1 (1.9%)
상해, 중독 및 시술후 합병증	3 (5.4%)	3 (5.6%)
HLGT: 뼈 및 관절 상해	0	1 (1.9%)
HLT: 상지 골절 및 탈구	0	1 (1.9%)
상완골 골절	0	1 (1.9%)
HLGT: 노출, 화학적 상해 및 중독	0	1 (1.9%)
HLT: 중독 및 독성	0	1 (1.9%)
다양한 물질에 대한 독성	0	1 (1.9%)
HLGT: 상해 NEC	1 (1.8%)	0
HLT: 근육, 건 및 인대 상해	1 (1.8%)	0
인대 파열	1 (1.8%)	0
HLGT: 시술 관련 상해 및 합병증 NEC	2 (3.6%)	1 (1.9%)
HLT: 위장관 및 간담즙성 시술후 합병증	0	1 (1.9%)
복부 상처 열개	0	1 (1.9%)
HLT: 비-부위 특이적 시술후 합병증	2 (3.6%)	0
시술후 통증	2 (3.6%)	0

TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류

[0611]

2.3.4 중증의 치료후-응급의 부정적 사건

표 56

[0612]

3-개월 비교 요법 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 치료후 응급의 SAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안 전성 서브-연구 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=54)
임의 분류	4 (7.1%)	5 (9.3%)
감염 및 체내 침입	2 (3.6%)	0
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	2 (3.6%)	0
HLT: 뼈 및 관절 감염	1 (1.8%)	0
골수염	1 (1.8%)	0
HLT: 감염 NEC	1 (1.8%)	0
수술후 상처 감염	1 (1.8%)	0
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)	0	1 (1.9%)
HLGT: 양성의 여성 생식기 신생물	0	1 (1.9%)
HLT: 양성의 자궁 신생물	0	1 (1.9%)
자궁 평활근종	0	1 (1.9%)
HLGT: 악성 및 불특정 여성 생식기 신생물	0	1 (1.9%)
HLT: 악성 자궁내막 신생물	0	1 (1.9%)
자궁내막암	0	1 (1.9%)
심장성 장애	1 (1.8%)	0
HLGT: 관상 동맥 장애	1 (1.8%)	0
HLT: 관상 동맥 장애 NEC	1 (1.8%)	0
관상 동맥 질환	1 (1.8%)	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애	0	1 (1.9%)
HLGT: 기관지 장애 (신생물 제외)	0	1 (1.9%)
HLT: 기관지 경련 및 폐색	0	1 (1.9%)
천식	0	1 (1.9%)
간담즙성 장애	0	1 (1.9%)
HLGT: 담도 장애	0	1 (1.9%)
HLT: 폐색성 담도 장애 (신생물 제외)	0	1 (1.9%)
담석	0	1 (1.9%)
근골격 및 결합 조직 장애	0	2 (3.7%)
HLGT: 관절 장애	0	1 (1.9%)
HLT: 척추관절증	0	1 (1.9%)
척추염	0	1 (1.9%)
HLGT: 활액 및 낭 장애	0	1 (1.9%)
HLT: 활액 장애	0	1 (1.9%)
활액막 낭포	0	1 (1.9%)
생식계 및 유방 장애	0	1 (1.9%)
HLGT: 폐경 및 관련 병태	0	1 (1.9%)

HLT: 비노생식기관에 대한 폐경의 영향	0	1 (1.9%)
폐경후 출혈	0	1 (1.9%)
상해, 중독 및 시술후 합병증	1 (1.8%)	2 (3.7%)
HLGT: 뼈 및 관절 상해	0	1 (1.9%)
HLT: 상지 골절 및 탈구	0	1 (1.9%)
상완골 골절	0	1 (1.9%)
HLGT: 시술 관련 상해 및 합병증 NEC	1 (1.8%)	1 (1.9%)
HLT: 위장관 및 간담즙성 시술후 합병증	0	1 (1.9%)
복부 상처 열개	0	1 (1.9%)
HLT: 비-부위 특이적 시술후 합병증	1 (1.8%)	0
시술후 통증	1 (1.8%)	0
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)		
MedDRA 16.0		
n(%) = 적어도 1 회의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자의 수 및 백분율		
주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류		

[0613]

2.3.5 취소에 이르는 치료후 응급의 부정적 사건

표 57

[0614]

3-개월 비교 요법 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의해 영구적 치료 중단을 유도하는 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 서브-연구 집단
데이터 없음
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HLGT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)
MedDRA 16.0
n(%) = 적어도 1 회의 영구적 치료 중단에 이르는 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율
주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류

[0615]

2.3.6 다른 유의성 있는 치료후 응급의 부정적 사건

[0616]

2.3.6.1 주사 부위 반응

표 58

[0617]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 우선 용어(Preferred Term)에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 3-개월 비교 요법 기간 동안 주사 부위 반응 - 안전성 서브-연구 집단
데이터 없음
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, PT: 우선 용어(Preferred term)
MedDRA 16.0
n(%) = 적어도 1 회의 주사 부위 반응 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율
주: 표는 HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 요법에서 PT의 감소하는 빈도로 분류.

[0618]

2.3.6.2. 과민성 반응

표 59

[0619]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 우선 용어(Preferred Term)에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 3-개월 비교 요법 기간 동안 과민성 반응 - 안전성 서브-연구 집단		
우선 용어(Preferred Term)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=56)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=56)
입의의 과민성 반응	0	1 (1.9%)
천식	0	1 (1.9%)



TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 과민성 반응 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 요법에서 PT의 감소하는 빈도로 분류.

- [0620] 실시예 4: 1형 당뇨병 환자에서 신규 제형의 인슐린 글라르긴 대 란투스의 효능 및 안전성을 비교하는 16-주, 무작위, 오픈-라벨, 제어된 연구
- [0621] 전개 단계: 2
- [0622] 목적:
- [0623] 1차 목적: 성인 1형 당뇨병 환자에서 신규 제형의 인슐린 글라르긴(HOE901-U300) 및 란투스로 치료 중 당 제어를 비교하기 위함.
- [0624] 2차 목적:
- [0625] ● 연속적 당 모니터링(CGM) 데이터와 관련하여 아침 또는 저녁에 주어지는 HOE901-U300 및 란투스의 비교: 하루 동안의 당 노출; 중앙값 곡선에서 변화의 비율로 측정된 하루 동안의 당 안정성; 사분위수 범위(IQR, interquartile range)로 측정된 하루 동안의 당 변동성; 당 프로파일의 평균 및 변동
- [0626] ● 당화 헤모글로빈 A1c(HbA1c), 자가-측정된 혈장 포도당(공복시 혈장 포도당, 연구 약물의 주사 전, 7-점 프로파일)과 관련하여 HOE901-U300 및 란투스의 비교
- [0627] ● ADA 기준으로 정의되고, 둘 다 증후성이고, 혈장 포도당  $\geq 70$  mg/dL에 의해 확인되고 CGM-검출되는 저혈당 에피소드의 빈도 및 발생 정도의 비교
- [0628] ● HOE901-U300의 안전성 및 용인성의 평가
- [0629] **방법론:** 1형 당뇨병 환자에서 HOE901-U300과 란투스를 비교하는 다중심, 오픈-라벨, 무작위화, 4-부분 병용-군, 비교 2상 연구. 환자들은 1 일 1 회 기저 인슐린(HOE901-U300 또는 란투스)을 받는 것으로, 그리고 연구 기간 A 및 연구 기간 B(아침 후 저녁 또는 저녁 후 아침) 동안 주사 시간의 순서에 따라 1:1:1:1 비율로 무작위화하였다. 공식적인 샘플 크기 평가는 이 탐색 연구에서 수행되지 않았다.
- [0630] **환자의 수:** 계획 56, 무작위화 59, 처리 59, 평가: 효능 59, 안전성 59
- [0631] **진단 및 포함 기준:** 포함 기준: 1형 당뇨병 환자; 고지에 입각한 서면 동의서에 서명. 핵심 제외 기준: 연령 <18 세 및 >70 세; 검사에서 HbA1c >9%; 기저 플러스 식후 인슐린 1 년 미만; 검사 방문 전 최종 30 일에 >0.5 U/kg 체중의 기저 인슐린을 받는 환자 및 안정적 인슐린 용량( $\pm 20\%$  총 기저 인슐린 용량)이 아닌 환자; 무작위화 전 최종 6 개월에 당뇨병성 케토산증으로 입원 또는 중증의 저혈당증(제3자 보조를 요하는)의 전력.
- [0632] 연구 치료
- [0633] **시험용 의약 제품:** 시험 약물: HOE901-U300; 대조 약물: 란투스
- [0634] 제형: HOE901-U300은 3 mL 카트리지에 피하(SC) 주사용 300 U/mL 인슐린 글라르긴 용액으로 제공되었다. 란투스는 10 mL 바이알에 SC 주사 100 U/mL용 인슐린 글라르긴 용액으로 제공되었다.
- [0635] 투여 경로: SC 주사
- [0636] HOE901-U300의 주사는 상업적으로 입수 가능한 BD Ultra-Fine™ 하프-유닛-스케일의 짧은 바늘 인슐린 시린지를 통하였다. 란투스의 주사는 상업적으로 입수 가능한 BD 인슐린 시린지를 사용하여 시행되었다:
- [0637] ● 1-30 U 인슐린 글라르긴 용량: BD Ultra-Fine™ 하프-유닛-스케일의 짧은 바늘 인슐린 시린지 [8 mm (5/16") x 31 G];
- [0638] ● >30 U 인슐린 글라르긴 용량: BD Ultra-Fine™ 전 단위 스케일의 짧은 바늘 인슐린 시린지 [8 mm (5/16") x 31 G]
- [0639] 투여 계획: 무작위화에 따라, 기간 A 동안 8 주 간 아침 또는 저녁에, 다음에 기간 B 동안 8 주 간 각각 저녁 또는 아침에 1 일 1 회 주사.

- [0640] 개시 용량: 기초선 방문 전 란투스 또는 1 일 1 회 NPH 또는 1 일 1 회 인슐린 디터머 환자: HOE901-U300 또는 란투스의 1 일 용량(U)은 기초선 방문 전 날의 1 일 기저 인슐린 용량과 동일하였다. 기초선 방문 전 1 일 1 회 보다 많은 NPH 또는 인슐린 디터머 환자: 기초선 방문 전 날의 총 1 일 NPH 또는 인슐린 디터머 용량의 80%(=20% 감소된 총 1 일 용량).
- [0641] 연구 동안의 용량: HOE901-U300 또는 란투스로서 주어지는 인슐린 글라르긴의 용량은 자가-측정된, 공복시, 아침식사 전 혈장 포도당 농도(표적 범위 80-130 mg/dL; 4.4-7.2 mmol/L)에 근거하였고, 또한 저혈당증의 존재를 고려하였다. 기저 인슐린의 최소 용량 증가는 1.5 U가 되도록 하였다.
- [0642] 배치 번호: HOE901-U300: C1011129; 란투스: 지역 약국에서 공급됨.
- [0643] **비-시험용 의약 제품:** 단시간-작용 식후(볼투스) 인슐린 유사체(글루리신, 아스파트 또는 리스프로)
- [0644] 두 치료 군에서 환자들은 연구 중에 자신의 식후 인슐린 유사체를 지속하였다.
- [0645] 식후 인슐린 용량은 당 제어를 최적화하기 위해 2-시간 식후 혈장 포도당 결과 및 식사의 탄수화물 함량을 포함하여 SMPG 데이터를 기준으로 하였다. 2-시간 식후 혈장 포도당의 표적 범위는 <160 mg/dL(8.3 mmol/L)였다. 볼투스 인슐린 용량은 기저 인슐린 용량이 증가하였으므로 감소될 수 있다.
- [0646] **치료 기간:** 16 주까지(기간 A 8 주 및 기간 B 8 주)
- [0647] **관찰 기간:**
- [0648] ● 4-주까지 검사(2-주 CGM 훈련 기간 포함);
- [0649] ● 2×8-주 비교 효능 및 안전성 치료 기간;
- [0650] ● 연구 완료 및 연구 치료의 영구적 중단 후 4 주 치료-후 안전성 후속 조치 기간.
- [0651] 통틀어 최대 연구 기간은 환자 당 24 주까지였다.
- [0652] 평가 기준:
- [0653] 효능
- [0654] 1차 효능 종점: CGM에 근거하여 치료 기간 A 내에서 7 및 8 주 동안 및 치료 기간 B에서 15 및 16 주 동안 혈당 범위 80-140 mg/dL(4.4-7.8 mmol/L)인 시간의 백분율(%).
- [0655] 2차 효능 종점: 혈당 범위 상한 초과/하한 미만인 시간 백분율(고혈당/저혈당인 시간%)
- [0656] 다음 2차 효능 종점은 이 KRM에 제시되지 않는다: 하루 동안의 당 노출; 하루 동안의 당 안정성; 하루 동안의 당 변동성; 당 프로파일의 평균 및 변동; 8 주 치료 기간의 최종 2 주에서 14 일의 CGM 사용 중 각각의 투여 간격의 최종 4 시간에 혈당 범위 내의 평균 시간; 고혈당 AUC(총 기간으로 나눈 혈당 범위의 상한 초과 및 CGM 프로파일 미만 면적); 및 저혈당 AUC(총 기간으로 나눈 혈당 범위의 하한 미만 및 CGM 프로파일 초과 면적).
- [0657] 추가 2차 효능 종점: 인슐린 용량; 이 KRM에 제시되지 않는 것: HbA<sub>1c</sub>, 공복시 혈장 포도당(FPG), 주사-전 SMPG, 7-점 SMPG.
- [0658] 안전성
- [0659] 저혈당증, 부정적인 사건 특히 치료후 응급의 부정적 사건(TEAEs) 및 중증의 부정적 사건(SAEs)의 발생, 주사 부위 반응 및 과민성 반응. 다음 정보는 이 KRM에 제시되지 않음: 물리적 검사, 임상 연구실 데이터, 생명 징후 및 12-유도 ECG를 포함하는 다른 안전성 정보.
- [0660] **통계적 방법:**
- [0661] 1차 종점은 치료(HOE901-U300 또는 란투스) 및 기간(치료 기간 A 또는 B)을 고정된 효과로 하여, 그리고 환자를 변량 효과로 하여 선형 혼합 모델을 사용하여 분석하였다. 표준 오차로 조정된 각 치료의 평균 추정, 표준 오차로 조정된 치료 평균 차이의 추정 및 치료 평균 차이에 대한 95% 신뢰 구간이 제공될 것이다. 통계적 시험은 명목상 5% 유의성 수준에서 2-측 시험이었다. 고혈당/저혈당, 하루 동안의 당 노출, 하루 동안의 당 안정성 및 하루 동안의 당 변동성에서 2차 효능 종점 %시간에 대해서는 동일 모델이 사용되었다. 다른 효능 종점은 서술적이었다. CGM 관련 변수는 CGM 집단에 근거하여 분석하였고, 비-CGM 변수는 mITT 집단에 근거하였다.

- [0662] 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하여 서술적이었다.
- [0663] **요약:**
- [0664] **집단 특성화:**
- [0665] 1형 당뇨병이 있는 총 59 인의 환자를 4 부문 중 1로 무작위화 하였다: HOE901-U300 기간 A에 아침 주사 다음 기간 B에 저녁 주사(n=15), HOE901-U300 저녁 다음 아침 주사(n=15), 란투스 아침 다음 저녁 주사(n=15), 또는 란투스 저녁 다음 아침 주사(n=14). 총 59 인의 환자를 IMP에 노출시키고(안전성 집단) mITT 및 CGM 집단(효능 집단)에 포함시켰다. HOE901-U300 군에서 1 인의 환자(3.3%) 및 란투스 군에서 3 인의 환자(10.3%)가 연구 치료를 조기에 중단하였다. 인구학적 및 기초선 특성화는 치료군 사이에 균형 잡힌 것이었다. 연구 집단의 평균 연령은 44.2 세였고, 2 인의 환자가 65 세 이상이었다. 모든 환자는 코카시안이었다. 기초선에서 평균 BMI는 27.3 kg/m<sup>2</sup>였다. 연구 개시 전 평균 당뇨병 기간은 22.1 년이었다. 전체 1일 인슐린의 중앙값 용량은 0.565 U/kg 체중이었다. 기초선에서 평균 HbA<sub>1c</sub>는 7.46%이었다.
- [0666] **효능 결과:**
- [0667] 1차 효능 종점: 각각의 8-주 치료 기간의 최종 2 주 동안, 기저 인슐린 용량이 가능한 안정적으로 유지될 때, CGM에 의해 측정된 혈장 포도당은 HOE901-U300 군에서 31.75%(LS 평균)의 시간 및 란투스 군에서 30.99%(LS 평균)의 시간이 혈당 범위 이내로 관찰되었다. LS 평균 차이는 0.75%였다[95% CI: -3.614 내지 5.124].
- [0668] 2차 효능 종점: 각각의 8-주 치료 기간의 최종 2 주 동안, 140 mg/dL(7.8 mmol/L)의 혈당 범위 상한 초과 시간 백분율은 치료군 사이에 비슷하였고(LS 평균으로 HOE901-U300 군에서 58.24% 및 란투스 군에서 57.38%), 80 mg/dL(4.4 mmol/L)의 하한 미만의 백분율도 LS 평균으로 HOE901-U300 군에서 10.01% 및 란투스 군에서 11.64%로 비슷하였다.
- [0669] 전체 치료 기간 동안 CGM에 근거한 평균 당의 하루의 시간에 따른 그래프 제시(도 11)는 란투스 군보다 HOE901-U300 군에서 더 작은 편위를 시사한다. 이 프로파일은 저녁 주사 기간 동안(도 13)보다 아침 주사 기간 동안(도 12)에 란투스 군보다 HOE901-U300 군에서 훨씬 더 평탄하게 나타난다.
- [0670] 전체적으로, HOE901-U300 및 란투스 치료 군에서 기저 인슐린은 연구의 첫 6 주에 대부분 유사하게 증가하였고 이후 비교적 안정적으로 유지되었다(기초선에서, 평균 1 일 기저 인슐린 용량은 두 치료군에서 유사하였다: HOE901-U300: 24.9 단위; 란투스: 25.0 단위; 16 주에, HOE901-U300: 30.11 단위; 란투스: 28.22 단위).
- [0671] 평균 식후 인슐린 1 일 용량은 기초선에서 HOE901-U300 군(29.92 단위)이 란투스 군(23.69 단위)보다 더 높았지만, 16 주에는 비슷하였다(HOE901-U300: 27.34 단위; 란투스: 26.31 단위).
- [0672] **안전성 결과:**
- [0673] 치료-중 기간 동안, 저혈당증을 경험한 환자의 백분율은 일반적으로 HOE901-U300 군 및 란투스 군에서 전체 및 각각의 카테고리의 저혈당 사건(모든 저혈당증)이 비슷하였다. 일관되게, 유사성은 다음 서브그룹 사이에서 보고된 저혈당증에서 관찰되었다:
- [0674] ● HOE901-U300 군 내에서 아침 및 저녁 주사 군;
  - [0675] ● 란투스 군 내에서 아침 및 저녁 주사 군;
  - [0676] ● HOE901-U300 아침 주사 군 및 란투스 아침 주사 군;
  - [0677] ● HOE901-U300 저녁 주사 군 및 란투스 저녁 주사 군;
- [0678] 야간 저혈당증을 경험한 환자의 백분율은 아침 또는 저녁 주사 시간과 무관하게 란투스 군보다 HOE901-U300 군에서 일관되게 더 낮았다. HOE901-U300 군에서의 유리한 수치적 경향은 적은 환자수 때문인 것으로 신중하게 해석되어야 한다.
- [0679] 임의의 TEAEs가 있는 환자의 백분율은 HOE901-U300 군(24/30 [80.0%])이 란투스 군(19/29 [65.5%])보다 더 높았다. HOE901-U300 군에서, 1 인의 환자가 중증의 장 폐색(IMP와 무관)을 경험하였고 다른 한 환자는 임신으로 치료를 중단하였다. 연구 동안 사망은 보고되지 않았다. 주사 부위 반응과 연계된 TEAE는 HOE901-U300 군의 2/30 [6.7%] 환자, 그리고 란투스 군의 1/29 [3.4%] 환자에서 관찰되었다. HOE901-U300 군의 4/40 환자 및 란투스 군의 1/30 환자에서 일어난 과민성 반응과 연계된 TEAE에 대한 우려는 없다.

- [0680] **결론:**
- [0681] CGM에 의해 측정된 혈장 포도당은 HOE901-U300 군 및 란투스 군에서 각각의 8-주 치료 기간의 최종 2 주 동안 유사한 시간 백분율로 혈당 표적 범위(80-140 mg/dL 또는 4.4-7.8 mmol/L) 내로 관찰되었다. 주목할 것은, 이 표적 범위는 ADA 권고의 70-180 mg/dL(3.9-10.0 mmol/L)와 비교하여 더 엄격한 것이었다.
- [0682] 두 치료군에서, 혈당 범위 상한을 초과하여 보낸 시간 백분율(57%-58%)이 표적 범위의 하한 미만에서 보낸 시간 백분율(10-11%)보다 더 높았다.
- [0683] 종합적으로, 저혈당증의 카테고리과 무관하게 적어도 1 회의 사건이 있는 환자의 백분율은, 연구 동안 두 치료군(HOE901-U300, 란투스) 및 두 주사 시간(아침 또는 저녁)에서 유사하였다. 야간 저혈당증에 대한 HOE901-U300 군에 유리한 수치적 경향은 적은 환자 수 때문인 것으로 신중하게 해석되어야 한다.
- [0684] HOE901-U300 및 란투스는 아침 또는 저녁에 투여시 연구 기간 동안 잘 용인되었으며 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다.
- [0685] **실시예 5: 시험용 신규 인슐린 U300: 2형 당뇨병에서 기저 인슐린으로 당 조절 및 저혈당증(EDITION II)**
- [0686] **목적:** 인슐린 글라르긴 100 U/mL(U100)보다 훨씬 더 평탄하고 지속적인 PK/PD 프로파일을 갖는 시험용 신규 인슐린 U300이 임상 단계에 있다. 3 단계 EDITION II 연구는 T2DM 환자에서 OAD와 조합된 기저-인슐린 요법을 사용하여, U100에 대한 U300의 효능 및 안전성을 비교하였다.
- [0687] **방법:** 이 다중심, 오픈-라벨의 6-개월 연구에서, 참가자들은 U300 또는 U100 1 일 1 회 저녁으로 무작위화되었다(1:1). 인슐린 용량은 표적 공복시 혈장 포도당(FPG) 80~100 mg/dL로 적정되었다. 1차 종점은 기초선부터 6 개월까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화였고, 계층에 따른 분석에서 첫 번째 주 2차 효능 종점은 9 주부터 6 개월까지  $\geq 1$  증증이거나 확인된( $\leq 70$  mg/dL) 야간(2400-0559 시) 저혈당 사건이 있는 참가자의 백분율이었다.
- [0688] **결과:** 811 인의 참가자가 무작위화되었다 [평균 연령 58.2 (SD 9.2)세, 당뇨병 기간 12.6 (7.0) 년, BMI 34.8 (6.4) kg/m<sup>2</sup>, 기저 인슐린 용량 0.67 (0.24) U/kg]. 기초선 HbA<sub>1c</sub>는 군 사이에 유사하였다; U300: 8.26 (0.86) % 대 U100: 8.22 (0.77) %. U300은 HbA<sub>1c</sub> 변화에서 U100에 대하여 비-열등성이었다[LS 평균 변화, 각각 6 개월에 -0.57 (SE: 0.09) % 및 -0.56 (SE: 0.09) %; 차이 -0.01 (95% CI: -0.14 내지 +0.12) %]. FPG, 8-점 자가-모니터링된 혈장 포도당 프로파일 및 주사-전 혈장 포도당에서는 관련된 차이가 보이지 않았다. 증증이거나 확인된 야간 저혈당증이 있는 참가자의 백분율은 9 주부터 6 개월까지 U300에서 U100에 대하여 유의성 있게 더 낮았다 [21.6% 대 27.9%; 비교 위험도(RR) 0.77 (95% CI: 0.61 내지 0.99); p=0.038]. 6-개월 치료 기간에 걸쳐, 임의의 야간 저혈당증의 발생 정도( $\geq 1$  사건이 있는 참가자의 %)는 U300에서 U100에 비해 더 낮았고 [30.5% 대 41.6%; RR 0.73 (95% CI: 0.60 내지 0.89)] 하루(24 시간) 중 임의의 시간에서의 임의의 저혈당 사건의 발생 정도도 그러하였다 [U300 71.5%; U100 79.3%; RR 0.90 (95% CI: 0.84 내지 0.97)]. 하루 중 임의의 시간에서의 증증 저혈당증은 U300 참가자의 1.0% 및 U100 참가자의 1.5%에서 보고되었다. 증증의 부정적 사건에서의 치료-간 차이는 보이지 않았다.
- [0689] **결론:** OAD로 기저-인슐린 요법을 사용한 T2DM 환자에서, U300은 잘 용인되었고 혈당 조절에서 U100만큼 효과적이었다. U300은 9 주부터 6 개월까지 증증이거나 확인된 야간 저혈당증에서 U100과 비교시 23% 감소, 그리고 전체 6-개월 연구 기간에 걸쳐 임의의 야간 저혈당 사건 및 하루(24 시간) 중 임의의 시간에서의 저혈당증의 더 낮은 발생 정도와 관련되었다.
- [0690] **실시예 6: 2형 당뇨병 환자에서 6-개월 안전성 확장 기간으로 둘 다 경구 항고혈당 약물(들)과 조합하여 신규 제형의 인슐린 글라르긴 및 란투스의 효능 및 안전성을 비교하는 6-개월, 다중심, 무작위, 오픈-라벨, 병용-군 연구 - 조정 가능한 투여 간격과 고정된 투여 간격을 비교하는 투여 서브-연구**
- [0691] **1. 개요**
- [0692] **전개 단계:** 단계 3 주 연구의 서브연구
- [0693] **목적:**
- [0694] **1차 목적:** 2형 당뇨병 환자에서 주 연구 6 개월(=서브-연구의 기초선)부터 주 연구 9 개월(=서브-연구의 종점)까지 HbA<sub>1c</sub> 변화의 측면에서 1 일 1 회 24 시간마다 주사한 HOE901-U300과 1일 1회 24±3 시간 간격으로 주사한 HOE901-U300의 효능을 비교하기 위함.

- [0695] 주 2차 목적: 저혈당증의 발생 측면에서 HOE901-U300의 두 가지 주사 요법의 안전성을 비교하기 위함.
- [0696] **방법론:**
- [0697] HOE901-U300로 무작위화되고 6-개월 주 연구 기간에 HOE901-U300을 받은 환자는 HOE901-U300을 1 일 1 회 24 시간마다(고정된 투여 간격) 또는 24±3 시간마다 투여하도록 1:1 무작위화된다.
- [0698] 6 개월 주 연구 기간을 완료하고 서브-연구의 적격 기준에 부합하는 HOE901-U300의 환자는 서브-연구에 적격이었다. 기술적인 1차 분석을 위한 특정 샘플 크기는 요구되지 않았다.
- [0699] **환자의 수:** 계획: 300까지(150 전 처리 부문)
- [0700] 무작위화: 89
- [0701] 처리: 87
- [0702] 평가: 효능: 86 안전성: 87
- [0703] **진단 및 포함 기준:**
- [0704] 포함 기준: 주 연구에서 6-개월 연구 기간의 완료(방문 10), 6-개월 치료 기간(기초선 - 6 개월) 동안 무작위화 및 HOE901-U300로 치료, 서브-연구에 대한 고지에 입각한 서면 동의서에 서명.
- [0705] 핵심 제외 기준: 주 당 적어도 2 일 24±3 시간의 조정 가능한 주사 간격을 기꺼이 사용하지 않을 환자; 검사자의 의견에서, 조정 가능한 투여 계획을 준수할 수 없는 환자; 연구에서 환자의 추가 참여를 불가능하게 하는 건강 상태.
- [0706] **연구 치료**
- [0707] **시험용 의약 제품:** 시험 약물: HOE901-U300
- [0708] 제형: HOE901-U300(인슐린 글라argin 300 U/mL 용액)은 펜-주사기(미리 충전된, 1회용 펜)에 조립된 유리 카트리 지 내의 멸균, 비-발열물질성, 투명, 무색 용액이다.
- [0709] 투여 경로: 피하 주사
- [0710] **시험 요법:**
- [0711] 조정 가능한 투여 간격: HOE901-U300은 1 일 1 회 24±3 시간마다 투여되었다.
- [0712] 주사 시간은 개인의 필요에 따라 주 연구 시작시 고정된 저녁의 매일 비교 주사 시간보다 3 시간까지 이르거나 늦게 조정될 수 있다. 최대 간격, 즉 고정된 매일 비교 주사 시간보다 3 시간 이르거나 3 시간 늦추는 것은 환자의 선택으로 주일의 적어도 2 일에 사용되었다. 주 연구의 시작에서 고정된 주사 시간은 변화에 대한 비교 시간으로서 유지되었다.
- [0713] **대조 요법:**
- [0714] 고정된 투여 간격: HOE901-U300, 1 일 1 회 24 시간마다 주사.
- [0715] 환자는 주 연구의 시작에서 고정된 주사 시간에 HOE901-U300을 1 일 1 회 24 시간마다 주사하는 것을 유지하였 다.
- [0716] **용량:**
- [0717] HOE901-U300의 용량은 저혈당증 없이 공복시 혈장 포도당을 표적 범위인 80 내지 100 mg/dL(4.4 mmol/L 내지 5.6 mmol/L)로 유지 또는 달성하도록 필요에 따라 조정되었다. 인슐린 용량의 변화는 공복시 자가-모니터링된 모세혈관 혈장 포도당(SMPG) 측정에 기초하였다.
- [0718] **비시험용 의약 제품:**
- [0719] 두 치료 군에서 환자들은 서브-연구에 참가하는 동안 자신의 경구 항당뇨병약 배경 치료를 지속하였다. 이들 치 료와 관련된 특정 안전성 우려가 없는 한, 용량은 이 연구 동안 안정적으로 유지되었다. 다른 부수적인 항-당뇨 치료는 이 연구에서 사용되지 않았다.
- [0720] 단시간-작용 인슐린 치료(예를 들어, 급성 질병 또는 수술로 인해)의 단기간 사용(즉, 최대 10일)은 구조 치료

로서 고려되지 않았다. 구조 약품은 비-시험용 의약 제품으로서 고려되었다.

[0721] **치료 기간:** 서브-연구는 6-개월 주 연구 기간의 완료시 개시되고 주 연구의 9 개월 완료시 종결되는 3 개월 비교 효능 및 안전성 치료 기간으로 구성되었다.

[0722] 완료 후, 조정 가능 투여 부분의 환자들은 이 요법을 주 연구의 종결(12 개월)까지 지속할 수 있다. HOE901-U300을 24 시간마다 주사한 환자들은 연구의 종결까지 자신의 치료 요법을 지속하였다.

[0723] **관찰 기간:** 효능 및 안전성을 위한 분석 기간은 주 연구의 6 개월에 시작되고 주 연구의 9 개월에 종결되는 3-개월 연구 기간이다. 본 KRM에 제시된 결과는 이 기간을 말한다.

[0724] **평가 기준:**

[0725] 1차 효능 종점: 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 HbA<sub>1c</sub>에서의 변화.

[0726] 2차 효능 종점: 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 FPG(중양 연구소) 변화 및 기저 인슐린의 1 일 용량의 변화.

[0727] **안전성:** 저혈당증(야간 포함), 부정적인 사건 특히 치료후 응급의 부정적 사건(TEAEs) 및 중증의 부정적 사건(SAEs)의 발생, 취소를 유도하는 TEAEs, 주사 부위 반응 및 과민성 반응. 다음 정보는 이 KRM에 제시되지 않음: 생명 징후 및 과다 복용을 포함하는 다른 안전성 정보.

[0728] **통계적 방법:**

[0729] 이 3-개월 서브-연구 동안, 기초선은 주 연구 기간의 6 개월로서; 종점은 이전 관찰치 적용 분석법(LOCF)을 사용한 주 연구의 9 개월로서 정의된다.

[0730] 1차 효능 종점(기초선[6 개월]부터 종점[9 개월]까지 HbA<sub>1c</sub> 변화)은 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로 하여 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여, 그리고 HbA<sub>1c</sub> 기초선 값을 공변량으로서 사용하여 분석하였다. HOE901-U300 조정 가능한 투여 요법과 HOE901-U300 고정된 투여 요법 사이의 차이 및 2-측 95% 신뢰 구간은 ANCOVA의 관점 내에서 추정하였다.

[0731] 모든 연속적 2차 효능 변수는 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로 하여 ANCOVA 모델을 사용하여, 그리고 상응하는 기초선 값을 공변량으로 사용하여 분석하였다.

[0732] 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하여 서술적이었다.

[0733] **요약**

[0734] **집단 특성화:**

[0735] 2형 당뇨병을 갖는 총 89 인의 환자를 서브-연구에서 무작위화하였다: HOE901-U300 조정 가능 투여 간격 요법에 대하여 45 인의 환자와 HOE901-U300 고정된 투여 간격 요법에 대하여 44 인의 환자; 87 인의 환자를 IMP에 노출시켰다(안전성 집단). mITT 서브-연구 집단(효능 집단)은 86 인의 환자를 포함하였다.

[0736] HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격으로 무작위화한 총 40 인(88.9%)의 환자 및 HOE901-U300 고정된 투여 간격으로 무작위화한 38 인(86.4%)이 3-개월 비교 요법 기간을 완료하였다. HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격으로 무작위화한 1 인의 환자(2.2%) 및 HOE901-U300 고정된 투여 간격으로 무작위화한 2 인의 환자(4.5%)가 조기에 서브-연구를 중단하였고, 또한 주 연구의 확장 기간을 중단하였다.

[0737] 기초선(6 개월)에서 인구학적 및 환자 특성화는 두 요법 군 사이에 균형 잡힌 것이었다. 서브-연구 집단의 평균 연령은 57.8 세였고; 89 환자 중 16 인(18.0%)이 ≥65 세였다. 조정 가능한 투여 간격 요법에서 3 인의 환자 및 고정된 투여 간격 요법에서 2 인의 환자가 주 연구 기간 동안 구조 치료로서 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제를 시작하였다. 어느 요법 군에서도 3-개월 비교 요법 기간 동안 구조 치료를 시작하지 않았다.

[0738] **투여 간격 요법에 대한 준수성**

[0739] 투여 간격 요법에 대한 준수성은 2 연속적 주사 사이의 시간 간격 및 주 연구 기초선에서 계획된 비교 주사 시간과 주사 사이의 시간 간격을 고려하여 평가되었다.

[0740] 서브-연구 동안, 고정된 투여 간격 군에서 환자의 주사 중 2.41%에 대하여 조정 가능 투여 간격 군에서는 환자의 주사 중 평균 28.04%가 2 연속적 주사 사이가 <21.5 시간 또는 >26.5 시간의 극단적인 간격으로 투여되었고,

한편 조정 가능 투여 간격 군에서 환자 당 주사의 53.09%에 비하여 고정된 투여 간격 군에서는 환자 당 주사의 88.77%가 2 연속적 주사 사이가 23-25 시간 간격 이내로 투여되었다.

[0741] 실제 주사와 비교 주사 시간 사이의 시간 간격의 평가는, 조정 가능 투여 간격 군(56.38%)과 비교하여 고정된 투여 간격 군(평균 65.07%)에서 23~25 시간 간격 이내의 환자 당 주사 백분율이 더 높은 것을 보여주었다. 조정 가능 투여 간격 군에서 환자 당 21.69% 주사가 21.5~23 시간의 간격 또는 25~26.5 시간의 간격에 투여되었다(고정된 투여 간격 군에서는 25.51%). 이들 데이터는 대부분의 주사가 프로토콜에 따라 저녁에 고정된 비교 주사 시간 전 또는 후 3 시간까지에 투여된 것을 시사한다.

[0742] 7.5 개월 및 9 개월에 방문 전 주 동안 기록된 주사 시간에 근거하면, 고정된 투여 간격 요법에서 환자의 2.6%에 대하여 조정 가능 투여 군에서는 총 47.5%의 환자가 4 이상의 주사 간격이 이전 주사 후 21.5~26.5 시간 간격 밖이었고 따라서 조정 가능 투여 간격 요법을 준수한 것으로 고려되었다. 고정된 투여 간격 군에서는, 61.5%의 환자에서 모든 연속적 주사 간격이 23~25 시간 이내였고 따라서 고정된 투여 간격 요법을 준수한 것으로 고려될 수 있다.

[0743] **효능:**

[0744] 1차 효능 종점(9 개월): 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 HbA1c에서 LS 평균 변화는 조정 가능 투여 간격(-0.12% [95% CI: -0.422 내지 0.183])과 고정된 투여 간격(-0.25% [95% CI: -0.574 내지 0.072])의 군에서 LS 평균 차이 0.13%[95% CI: -0.152 내지 0.415]로 유사하였다.

[0745] 2차 효능 종점(9개월): 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 FPG에서 LS 평균 변화는 조정 가능 투여 간격(-0.460 mmol/L [95% CI: -1.521 내지 0.609])과 고정된 투여 간격(-0.25 mmol/L [95% CI: -1.378 내지 0.881])의 군에서 LS 평균 차이 -0.21 [95% CI:-1.200 내지 0.784]로 유사하였다.

[0746] 투여 간격 요법 둘 다에서, 평균 기저 인슐린 1 일 용량은 3-개월 비교 요법 기간 동안 안정적으로 유지되었다.

[0747] **안전성:**

[0748] 3-개월 비교 요법 기간 동안, 저혈당 사건은 조정 가능한 투여 간격 요법에서 16/44 인(36.4%)의 환자 및 고정된 투여 간격 요법에서 18/43 인(41.9%)의 환자에서 보고되었다. 저혈당 사건의 각 카테고리는 두 요법에서 유사한 환자 백분율로 보고되었다. 중증의 저혈당증 또는 중증의 야간 저혈당증 사건은 어느 군에서도 일어나지 않았다.

[0749] 임의의 TEAE가 있는 환자의 백분율(조정 가능 투여 간격 9/44 [20.5%]; 고정된 투여 간격 11/43 [25.6%]) 또는 중증의 TEAE가 있는 환자의 백분율(조정 가능 투여 간격 2/44 [4.5%]; 고정된 투여 간격 0/43)은 요법 사이에 유사하였다.

[0750] 치료 중단 또는 사망을 유도하거나, 또는 주사 부위 반응 또는 과민성 반응과 관련된 TEAE는 3-개월 서브-연구 기간 동안 어느 투여 간격 요법에서도 관찰되지 않았다.

[0751] **결론:**

[0752] 규정의 24-시간 시기보다 더 짧거나 더 긴 주사 간격을 갖는 % 환자 및 주사 간격 기간의 평가는, 투여 간격 요법 군 둘 다에서 대부분의 환자들이 무작위화된 주사 계획을 따르고 조정 가능 투여 간격(HOE901-U300 1 주일에 적어도 2 일에 1회 24 시간±3 시간마다) 또는 고정된 투여 간격(HOE901-U300 1일 1회 24 시간마다) 중 하나를 사용한 것을 시사한다. 이는 효능 및 안전성 분석에서 두 투여 간격 요법의 비교를 허용한다.

[0753] 기초선(6 개월)부터 종점(9 개월)까지 HbA1c 및 FPG 변화 측면에서 효능 분석은 두 투여 간격 요법에서 유사한 결과를 보였다.

[0754] 3-개월 서브 연구 기간 동안 저혈당증의 전체 발생 정도(적어도 하나의 사건을 갖는 환자의 %)는 저혈당증의 카테고리화 무관하게 두 요법에서 유사하였다.

[0755] 조정 가능하거나 고정된 투여 간격으로 주어지는 HOE901-U300는 3-개월 비교 서브 연구 기간 동안 잘 용인되었으며; 어떠한 특이적인 안전성 우려도 관찰되지 않았다.

[0756] 종합하여, 이 서브 연구 결과는 HOE901-U300의 1 일 1 회 주사에 대한 비교 시간보다 3 시간까지 더 이르거나 더 늦은 주사 간격의 간헐적 조절은, 24-시간 간격의 1 일 1 회 주사와 비교하여 주 효능(HbA1c) 및 안전성 종점에서, 특히 저혈당 사건에 대하여 아무 영향도 미치지 않은 것을 시사한다.

- [0757] 2. 결과
- [0758] 2.1 연구 환자
- [0759] 2.1.1 연구 배치

표 60

[0760]

환자 배치 - 무작위화된 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=45)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=44)
무작위화 및 처리	44 (97.8%)	43 (97.7%)
3-개월 비교 요법 기간 완료	40 (88.9%)	38 (86.4%)
3-개월 비교 요법 기간 동안 구조 인원 <sup>a</sup>	3 (6.7%)	2 (4.5%)
3-개월 비교 요법 기간 동안 IMP 영구적 중단	1 (2.2%)	2 (4.5%)
대상의 치료 중단 요구	1 (2.2%)	1 (2.3%)
3-개월 비교 요법 기간 동안 치료 중단의 이유		
부정적 사건	0	0
효능 부족	0	0
프로토콜에 대한 준수 불량	0	1 (2.3%)
기타 이유	1 (2.2%)	1 (2.3%)
3-개월 비교 요법 기간 동안 영구적 치료 중단한 환자의 최종 접촉 상태		
생존	1 (2.2%)	2 (4.5%)
사망	0	0
주: 백분율은 무작위화된 환자의 수를 분모로 사용하여 계산됨.		
<sup>a</sup> 주 6-개월 기간 동안 구조 치료를 시작하고 3-개월 비교 요법 기간 동안 계속한 환자를 포함한다.		

표 61

[0761]

서브-연구 분석 집단			
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격	HOE901-U300 고정된 투여 간격	전체
무작위화된 서브-연구 집단	45 (100%)	44 (100%)	89 (100%)
효능 서브-연구 집단			
변형된 치료 의도(Intent-to-Treat, mITT)	44 (97.8%)	42 (95.5%)	86 (96.6%)
서브-연구 완료자	40 (88.9%)	38 (86.4%)	78 (87.6%)
안전성 서브-연구 집단			
	44	43	87
주: 환자는 무작위화된 치료에 따라 도표화하였다.			

- [0762] 2.1.2 인구학적 및 기초선 특성화

표 62

[0763]

기초선에서 인구학적 및 환자 특성화 - 무작위화된 서브-연구 집단			
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=45)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=44)	전체 (N=89)



연령 (세)			
환자수	45	44	89
평균 (SD)	58.4 (8.2)	57.2 (10.0)	57.8 (9.1)
중앙값	59.0	57.0	58.0
최소값 : 최대값	27 : 72	33 : 84	27 : 84
연령 군 (세) [n(%)]			
환자수	45	44	89
<65	36 (80.0%)	37 (84.1%)	73 (82.0%)
[65-75[	9 (20.0%)	6 (13.6%)	15 (16.9%)
≥75	0	1 (2.3%)	1 (1.1%)
성별 [n (%)			
환자수	45	44	89
남성	22 (48.9%)	22 (50.0%)	44 (49.4%)
여성	23 (51.1%)	22 (50.0%)	45 (50.6%)
인종 [n (%)			
환자수	45	44	89
코카시안/백인	42 (93.3%)	40 (90.9%)	82 (92.1%)
흑인	3 (6.7%)	3 (6.8%)	6 (6.7%)
아시아인/동양인	0	0	0
기타	0	1 (2.3%)	1 (1.1%)
종족 [n (%)			
환자수	45	44	89
히스패닉	5 (11.1%)	7 (15.9%)	12 (13.5%)
비 히스패닉	40 (88.9%)	37 (84.1%)	77 (86.5%)
지역 [n (%)			
환자수	45	44	89
북아메리카	22 (48.9%)	29 (65.9%)	51 (57.3%)
서유럽	3 (6.7%)	1 (2.3%)	4 (4.5%)
동유럽	20 (44.4%)	13 (29.5%)	33 (37.1%)
기타	0	1 (2.3%)	1 (1.1%)

연령은 주 연구 기초선에서 평가된다.

표 63

투여 간격과 관련된 기초선(6 개월) 효능 데이터 - 무작위화된 서브-연구 집단			
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=45)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=44)	전체 (N=89)
2 연속 주사 사이의 평균 주사 시간 (시간)			
환자수	41	40	81
평균 (SD)	23.98 (0.13)	23.99 (0.12)	23.99 (0.13)
중앙값	24.00	24.00	24.00
Q1 : Q3	24.00 : 24.00	24.00 : 24.02	24.00 : 24.01
최소값 : 최대값	23.2 : 24.1	23.3 : 24.2	23.2 : 24.2
비교 주사로부터의 평균 주사 시간 (시간)			
환자수	42	41	83
평균 (SD)	24.13 (0.58)	24.20 (1.32)	24.16 (1.01)
중앙값	24.00	24.00	24.00
Q1 : Q3	24.00 : 24.50	23.98 : 24.38	24.00 : 24.49
최소값 : 최대값	22.6 : 25.6	20.2 : 28.7	20.2 : 28.7

평균: 6 개월 이전 최종 7 일 동안 적어도 3 회 간격의 평균 간격 값.

[0764]

[0765]

2.1.3 투여 간격 요법에 대한 준수성

표 64

[0766]

준수성 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 투여 요법 준수성 - 투여 간격 카테고리의 환자 당 주사 백분율 (2 연속 주사 사이의 시간) - 안전성 서브-연구 집단

	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
환자의 주사 %		
<21.5 시간 또는 >26.5 시간		
환자수	40	38
평균 (SD)	28.04 (24.38)	2.41 (8.86)
중앙값	28.64	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 52.27	0.00 : 0.00
최소값 : 최대값	0.0 : 75.0	0.0 : 50.0
[23 - 25] 시간		
환자수	40	38
평균 (SD)	53.09 (27.19)	88.77 (20.54)
중앙값	47.73	100.00
Q1 : Q3	33.33 : 75.00	83.33 : 100.00
최소값 : 최대값	8.3 : 100.0	16.7 : 100.0
[21.5 - 23[ 시간 또는 ]25 - 26.5] 시간		
환자수	40	38
평균 (SD)	18.86 (20.88)	8.81 (17.13)
중앙값	9.09	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 33.33	0.00 : 8.33
최소값 : 최대값	0.0 : 66.7	0.0 : 80.0

주: 각각의 투여 간격 카테고리에서 주사(2 연속 주사 사이의 시간) 백분율은 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 얻어진 모든 주사 간격을 사용하여 각각의 환자에서 계산된다.

주: 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 적어도 3 시간 간격을 갖는 환자만이 이 표에서 고려된다.

표 65

[0767]

준수성 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 투여 요법 준수성 - 2 연속 주사 사이의 주사 간격에 대한 환자 수(%) - 안전성 서브-연구 집단

	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
환자의 수(%)		
[23-25] 시간의 범위에서 ≥ 12 주사 간격	4/40 (10.0%)	17/39 (43.6%)
[23-25] 시간의 범위에서 100%의 시간 간격	6/40 (15.0%)	24/39 (61.5%)
≥ 4 주사 간격 > 25 시간 또는 <23 시간		
	27/40 (67.5%)	5/39 (12.8%)
≥ 4 주사 간격 > 25 시간		
	18/40 (45.0%)	1/39 (2.6%)
≥ 4 주사 간격 <23 시간		
	13/40 (32.5%)	1/39 (2.6%)
≥ 4 주사 간격 > 26.5 시간 또는 <21.5 시간		
	19/40 (47.5%)	1/39 (2.6%)
≥ 4 주사 간격 >26.5 시간		
	7/40 (17.5%)	0/39
≥ 4 주사 간격 <21.5 시간		
	3/40 (7.5%)	1/39 (2.6%)

주: 주사(2 연속 주사 사이의 시간) 회수는 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 얻어진 모든 주사 간격(최대 12)을 사용하여 계산된다.

표 66

[0768]

준수성 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 투여 요법 준수성 - 투여 간격 카테고리에 대한 주사(비교 주사로부터의 시간) 백분율 - 안전성 서브-연구 집단

	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
환자의 주사 %		
<21.5 시간 또는 >26.5 시간		
환자수	40	39
평균 (SD)	21.93 (21.45)	9.42 (26.43)
중앙값	28.57	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 28.57	0.00 : 0.00
최소값 : 최대값	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
[23 - 25] 시간		
환자수	40	39
평균 (SD)	56.38 (28.41)	65.07 (39.62)
중앙값	64.29	85.71
Q1 : Q3	40.66 : 71.43	28.57 : 100.00
최소값 : 최대값	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
[21.5 - 23[ 시간 또는 ]25 - 26.5] 시간		
환자수	40	39
평균 (SD)	21.69 (23.29)	25.51 (34.30)
중앙값	14.84	7.14
Q1 : Q3	0.00 : 35.71	0.00 : 50.00
최소값 : 최대값	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0

주: 각각의 투여 간격 카테고리에서 주사(주 연구의 시작시 선택된 비교 주사로부터의 시간) 백분율은 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 얻어진 모든 간격을 사용하여 각각의 환자에서 계산된다.

주: 7.5 개월 및 9 개월 방문 전 최종 7 일 값 동안 적어도 3 시간 간격을 갖는 환자만이 이 표에서 고려된다.

[0769]

2.2 효능 평가

[0770]

2.2.1 1차 효능 종점

표 67

[0771]

주 효능 분석 - LOCF 방법을 사용한 기초선(6 개월)부터 9 개월 종점까지 HbA1c(%)의 평균 변화 - mITT 서브-연구 집단

	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=42)
HbA1c (%)		
기초선 (6 개월)		
환자수	40	37
평균 (SD)	7.41 (0.96)	7.47 (1.05)
중앙값	7.35	7.30
최소값 : 최대값	5.8 : 9.1	5.9 : 10.3
9 개월 종점 (LOCF)		
환자수	40	37
평균 (SD)	7.47 (0.87)	7.49 (1.11)
중앙값	7.35	7.30
최소값 : 최대값	6.0 : 9.1	5.8 : 10.0
기초선부터 9 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	40	37
평균 (SD)	0.06 (0.64)	0.02 (0.63)

중앙값	0.00	-0.10
최소값 : 최대값	-1.3 : 1.7	-1.3 : 1.5
LS 평균 (SE) <sup>a</sup>	-0.12 (0.151)	-0.25 (0.162)
95% CI	(-0.422 내지 0.183)	(-0.574 내지 0.072)
HOE901-U300 고정된 투여 간격에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>	0.13 (0.142)	
95% CI	(-0.152 내지 0.415)	
LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward)		
<sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료군 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 HbA1c 값을 공변량으로 함		
주: 3-개월 비교 요법 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 3-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 HbA1c 측정이 HbA1c 종점으로 사용될 것이다.		

[0772] 도 14는 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c(%) - mITT 서브-연구 집단을 기술한다.

[0773] **2.2.2 2차 종점**

[0774] **2.2.2.1 공복시 혈장 포도당**

**표 68**

[0775]

LOCF 방법을 사용한 기초선(6 개월)부터 9 개월 종점까지 FPG(mmol/L)에서의 평균 변화 - mITT 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=42)
FPG (mmol/L)		
기초선 (6 개월)		
환자수	39	38
평균 (SD)	7.08 (1.83)	7.13 (2.71)
중앙값	7.00	6.45
최소값 : 최대값	3.7 : 9.9	3.3 : 13.8
9 개월 종점 (LOCF)		
환자수	39	38
평균 (SD)	7.38 (2.30)	7.44 (2.16)
중앙값	7.10	7.25
최소값 : 최대값	3.3 : 11.7	4.1 : 12.5
기초선부터 9 개월 종점까지 변화 (LOCF)		
환자수	39	38
평균 (SD)	0.30 (2.44)	0.31 (2.62)
중앙값	0.10	0.30
최소값 : 최대값	-3.7 : 5.9	-6.7 : 5.5
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-0.46 (0.534)	-0.25 (0.566)
95% CI	(-1.521 내지 0.609)	(-1.378 내지 0.881)
HOE901-U300 고정된 투여 간격에 대한 LS 평균 차이 (SE) <sup>a</sup>	-0.21 (0.497)	
95% CI	(-1.200 내지 0.784)	
FPG = 공복시 혈장 포도당 LOCF = 이전 관찰치 적용 분석법 <sup>a</sup> 공분산 분석(ANCOVA) 모델은 치료 요법 및 지역을 고정된 효과로, 그리고 기초선 FPG 값을 공변량으로 함		
주: 3-개월 비교 요법 기간 동안 구조된 모든 환자에서, 구조 전 및 3-개월 치료-중 기간 동안 최종 기초선 이후 FPG 측정이 FPG 종점으로 사용될 것이다.		

[0776] 2.2.2.2 기저 인슐린 용량

[0777] 도 15는 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저(글라르긴) 인슐린 용량(U) - mITT 서브-연구 집단을 기술한다.

[0778] 2.3 안전성 평가

[0779] 2.3.1 노출 정도

표 69

[0780]

3-개월 비교 요법 기간 동안 검사 제품에 대한 노출 - 안전성 서브-연구 집단		
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
서브-연구 3-개월 치료에 대한 누적 노출 (환자 년)	10.98	10.40
서브-연구 3-개월 치료 기간 (일)		
환자수	44	42
평균 (SD)	91.2 (4.8)	90.4 (10.7)
중앙값	92.0	92.0
최소값 : 최대값	76 : 104	42 : 117
카테고리에 의한 서브-연구 3-개월 치료 기간 [n(%)]		
누락 기간	0	1 (2.3%)
6 주까지	0	1 (2.3%)
>6 내지 12 주	3 (6.8%)	3 (7.0%)
>12 주	41 (93.2%)	38 (88.4%)
카테고리에 의한 서브-연구 3-개월 치료의 누적 기간 [n(%)]		
누락 기간	0	1 (2.3%)
≥1 일	44 (100%)	42 (97.7%)
>6 주	44 (100%)	41 (95.3%)
>12 주	41 (93.2%)	38 (88.4%)

[0781] 2.3.2 저혈당증

표 70

[0782]

3-개월 비교 요법 기간 동안 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수(%) -안전성 서브-연구 집단				
저혈당 사건의 유형 n(%)	모든 저혈당증		야간 저혈당증(00:00-05:59)	
	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
임의의 저혈당 사건	16 (36.4%)	18 (41.9%)	7 (15.9%)	10 (23.3%)
중증의 저혈당증	0	0	0	0
기록된 증후성 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10 (22.7%)	14 (32.6%)	5 (11.4%)	7 (16.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	4 (9.1%)	5 (11.6%)	4 (9.1%)	2 (4.7%)
무증상 저혈당증				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	11 (25.0%)	9 (20.9%)	3 (6.8%)	4 (9.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1 (2.3%)	0	0	0

가능성 있는 증후성 저혈당증	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	0
상대적 저혈당증				
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0	2 (4.7%)	0	0
중증 및/또는 확인된 저혈당증 <sup>a</sup>				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	16 (36.4%)	18 (41.9%)	7 (15.9%)	10 (23.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	4 (9.1%)	5 (11.6%)	4 (9.1%)	2 (4.7%)
n(%) = 적어도 1 회의 저혈당 사건이 있는 환자의 수 및 백분율				
<sup>a</sup> 중증 및/또는 확인된 저혈당증 = 혈장 포도당 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)(resp. ≤ 3.0 mmol/L (54 mg/dL))에 의해 확인되고/되거나 중증인				
주: 누락 시간이 있는 모든 저혈당 사건은 "전체 저혈당증" 컬럼에 계수되지만, "야간" 또는 "주간"으로 분류되지 않는다.				

[0783]

2.3.3 치료후-응급의 부정적 사건

표 71

[0784]

3-개월 비교 요법 기간 동안 치료후 응급의 부정적 사건 - 안전성 서브-연구 집단		
n (%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
임의의 TEAE가 있는 환자	9 (20.5%)	11 (25.6%)
임의의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자	2 (4.5%)	0
사망에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	0	0
영구적 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE가 있는 환자	0	0
TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SAE: 중증의 부정적 사건		
n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율		

표 72

[0785]

3-개월 비교 요법 기간 동안 1차 SOC, HLGT, HLT 및 PT 사건에 의한 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 서브-연구 집단		
1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HLGT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
임의 분류	9 (20.5%)	11 (25.6%)
감염 및 체내 침입	3 (6.8%)	4 (9.3%)
HLGT: 감염 - 불특정 병원균	2 (4.5%)	4 (9.3%)
HLT: 여성 생식관 감염	0	1 (2.3%)
질 감염	0	1 (2.3%)
외음부질염	0	1 (2.3%)
HLT: 하기도및 폐 감염	0	2 (4.7%)
기관지염	0	2 (4.7%)
HLT: 상기도 감염	1 (2.3%)	1 (2.3%)
비인두염	1 (2.3%)	1 (2.3%)
HLT: 요로 감염	1 (2.3%)	0
요로 감염	1 (2.3%)	0
HLGT: 바이러스 감염성 장애	1 (2.3%)	0
HLT: 인플루엔자 바이러스 감염	1 (2.3%)	0
인플루엔자	1 (2.3%)	0

대사 및 영양 장애	0	1 (2.3%)
HLGT: 전해질 및 체액 균형 병태	0	1 (2.3%)
HLT: 전해 체액 용적 감소	0	1 (2.3%)
탈수	0	1 (2.3%)
신경계 장애	0	3 (7.0%)
HLGT: 두통	0	2 (4.7%)
HLT: 두통 NEC	0	2 (4.7%)
두통	0	2 (4.7%)
부비강 두통	0	1 (2.3%)
HLGT: 구조적 뇌 장애	0	1 (2.3%)
HLT: 구조적 뇌 장애 NEC	0	1 (2.3%)
뇌 위축	0	1 (2.3%)
귀 및 미로 장애	0	2 (4.7%)
HLGT: 내이 및 제8 뇌신경 장애	0	2 (4.7%)
HLT: 내이 징후 및 증상	0	2 (4.7%)
현기증	0	2 (4.7%)
심장성 장애	0	1 (2.3%)
HLGT: 심장성 신생물	0	1 (2.3%)
HLT: 심장성 신생물 NEC	0	1 (2.3%)
심막 낭포	0	1 (2.3%)
HLGT: 관상 동맥 장애	0	1 (2.3%)
HLT: 관상 동맥 장애 NEC	0	1 (2.3%)
관상 동맥 질환	0	1 (2.3%)
HLGT: 심부전	0	1 (2.3%)
HLT: 심부전 NEC	0	1 (2.3%)
울혈성 심부전	0	1 (2.3%)
HLGT: 심근 장애	0	1 (2.3%)
HLT: 심근증	0	1 (2.3%)
울혈성 심근증	0	1 (2.3%)
맥관성 장애	0	2 (4.7%)
HLGT: 동맥경화증, 협착, 혈관 부전 및 괴사	0	1 (2.3%)
HLT: 비-부위 특이적 괴사 및 혈관 부전 NEC	0	1 (2.3%)
정맥 협착	0	1 (2.3%)
HLGT: 혈관성 고혈압 장애	0	1 (2.3%)
HLT: 혈관성 고혈압 장애 NEC	0	1 (2.3%)
고혈압	0	1 (2.3%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	0	3 (7.0%)
HLGT: 호흡기 장애 NEC	0	1 (2.3%)
HLT: 호흡 비정상	0	1 (2.3%)
무호흡	0	1 (2.3%)
HLGT: 상기도 장애 (감염 제외)	0	2 (4.7%)
HLT: 비충혈 및 염증	0	1 (2.3%)
비충혈	0	1 (2.3%)
HLT: 부비강 장애 (감염 및 신생물 제외)	0	1 (2.3%)
부비강 충혈	0	1 (2.3%)
위장관 장애	0	1 (2.3%)
HLGT: 위장관 징후 및 증상	0	1 (2.3%)
HLT: 오심 및 구토 증상	0	1 (2.3%)
오심	0	1 (2.3%)
피부 및 피하조직 장애	1 (2.3%)	1 (2.3%)
HLGT: 표피 및 진피의 병태	0	1 (2.3%)

HLT: 구진낙설성 병태	0	1 (2.3%)
경화성 태선	0	1 (2.3%)
HLGT: 피부 및 피하조직 장애 NEC	1 (2.3%)	0
HLT: 피부 및 피하조직 궤양	1 (2.3%)	0
피부 궤양	1 (2.3%)	0
근골격 및 결합 조직 장애	3 (6.8%)	1 (2.3%)
HLGT: 관절 장애	1 (2.3%)	0
HLT: 골관절증	1 (2.3%)	0
척추 골관절염	1 (2.3%)	0
HLGT: 근골격 및 결합 조직 장애 NEC	1 (2.3%)	0
HLT: 근골격 및 결합 조직 통증 및 불쾌감	1 (2.3%)	0
사지 통증	1 (2.3%)	0
HLGT: 힘줄, 인대 및 연골 장애	1 (2.3%)	1 (2.3%)
HLT: 연골 장애	1 (2.3%)	1 (2.3%)
골연골증	1 (2.3%)	1 (2.3%)
신장 및 비뇨기 장애	1 (2.3%)	0
HLGT: 요로결석증	1 (2.3%)	0
HLT: 신장 결석증	1 (2.3%)	0
신결석증	1 (2.3%)	0
생식계 및 유방 장애	1 (2.3%)	0
HLGT: 외음부질환 장애 (감염 및 염증 제외)	1 (2.3%)	0
HLT: 외음부질환 장애 NEC	1 (2.3%)	0
질 출혈	1 (2.3%)	0
전신적 장애 및 투여 부위 병태	2 (4.5%)	1 (2.3%)
HLGT: 전신 시스템 장애 NEC	2 (4.5%)	1 (2.3%)
HLT: 무력 상태	0	1 (2.3%)
피로	0	1 (2.3%)
HLT: 부종 NEC	1 (2.3%)	0
말초 부종	1 (2.3%)	0
HLT: 통증 및 불쾌감 NEC	2 (4.5%)	0
흉통	1 (2.3%)	0
비-심장성 흉통	1 (2.3%)	0
검사	0	2 (4.7%)
HLGT: 심장 및 혈관 검사 (효소 검사 제외)	0	1 (2.3%)
HLT: 혈관 검사 NEC (혈압 포함)	0	1 (2.3%)
혈압 증가	0	1 (2.3%)
HLGT: 물리적 검사 및 기관계 상태 문제	0	1 (2.3%)
HLT: 물리적 검사 과정 및 기관계 상태	0	1 (2.3%)
체중 증가	0	1 (2.3%)
상해, 중독 및 시술후 합병증	1 (2.3%)	0
HLGT: 투약 오류	1 (2.3%)	0
HLT: 과다복용	1 (2.3%)	0
우발적 과다복용	1 (2.3%)	0
수술 및 의료 절차	0	1 (2.3%)
HLGT: 두부 및 목 치료 절차	0	1 (2.3%)
HLT: 부비강 치료 절차	0	1 (2.3%)
부비강 수술	0	1 (2.3%)



TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HGLT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류

[0786]

2.3.4 중증의 치료후-응급의 부정적 사건

표 73

[0787]

3-개월 비교 요법 기간 동안 1차 SOC, HGLT, HLT 및 PT에 의해 치료후 응급의 SAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 서브-연구 집단

1차 시스템 기관 분류(PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS) HGLT: 고수준 그룹 용어(High Level Group Term) HLT: 고수준 용어(High Level Term) 우선 용어(Preferred Term) n(%)	HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 (N=44)	HOE901-U300 고정된 투여 간격 (N=43)
입의 분류	2 (4.5%)	0
근골격 및 결합 조직 장애	1 (2.3%)	0
HGLT: 관절 장애	1 (2.3%)	0
HLT: 골관절증	1 (2.3%)	0
척추 골관절염	1 (2.3%)	0
전신적 장애 및 투여 부위 병태	1 (2.3%)	0
HGLT: 전신 시스템 장애 NEC	1 (2.3%)	0
HLT: 통증 및 불쾌감 NEC	1 (2.3%)	0
홍통	1 (2.3%)	0

TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HGLT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 치료후 응급의 SAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류.

[0788]

2.3.5 취소에 이르는 치료후 응급의 부정적 사건

표 74

[0789]

3-개월 비교 요법 기간 동안 1차 SOC, HGLT, HLT 및 PT에 의해 영구적 치료 중단을 유도하는 TEAE(s)가 있는 환자의 수(%) - 안전성 서브-연구 집단

데이터 없음
--------

TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, SOC: 시스템 기관 분류(System organ class), HGLT: 고수준 그룹 용어(High level group term), HLT: 고수준 용어(High level term), PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 영구적 치료 중단에 이르는 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 SOC 국제적으로 동의되는 순으로 HGLT, HLT, PT는 알파벳 순으로 분류

[0790]

2.3.6 다른 유의성 있는 치료후 응급의 부정적 사건

[0791]

2.3.6.1 주사 부위 반응

표 75

[0792]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 우선 용어(Preferred Term)에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 3-개월 비교 요법 기간 동안 주사 부위 반응 - 안전성 서브-연구 집단

데이터 없음
--------

TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 주사 부위 반응 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 요법에서 PT의 감소하는 빈도로 분류.

[0793]

2.3.6.2. 과민성 반응

표 76

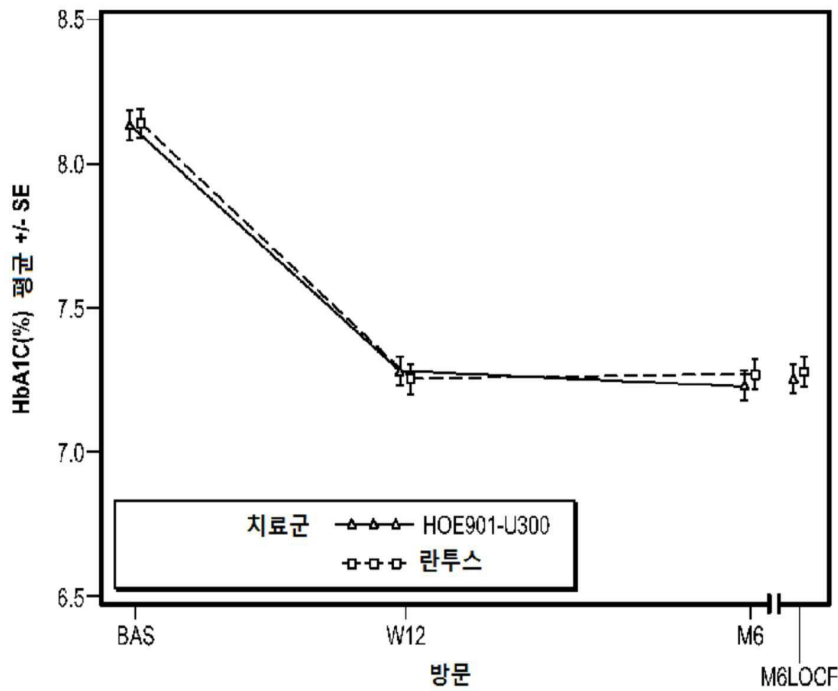
[0794]

관련 표준화된 MedDRA 질문 및 우선 용어(Preferred Term)에 의해 적어도 1 회의 TEAE를 경험한 환자의 수(%) - 3-개월 비교 요법 기간 동안 과민성 반응 - 안전성 서브-연구 집단  
 데이터 없음  
 TEAE: 치료후 응급의 부정적 사건, PT: 우선 용어(Preferred term)  
 MedDRA 16.0  
 n(%) = 적어도 1 회의 과민성 반응 TEAE가 있는 환자의 수 및 백분율  
 주: 표는 HOE901-U300 조정 가능한 투여 간격 요법에서 PT의 감소하는 빈도로 분류.

도면

도면1

도 1 - 주 효능 분석 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 집단

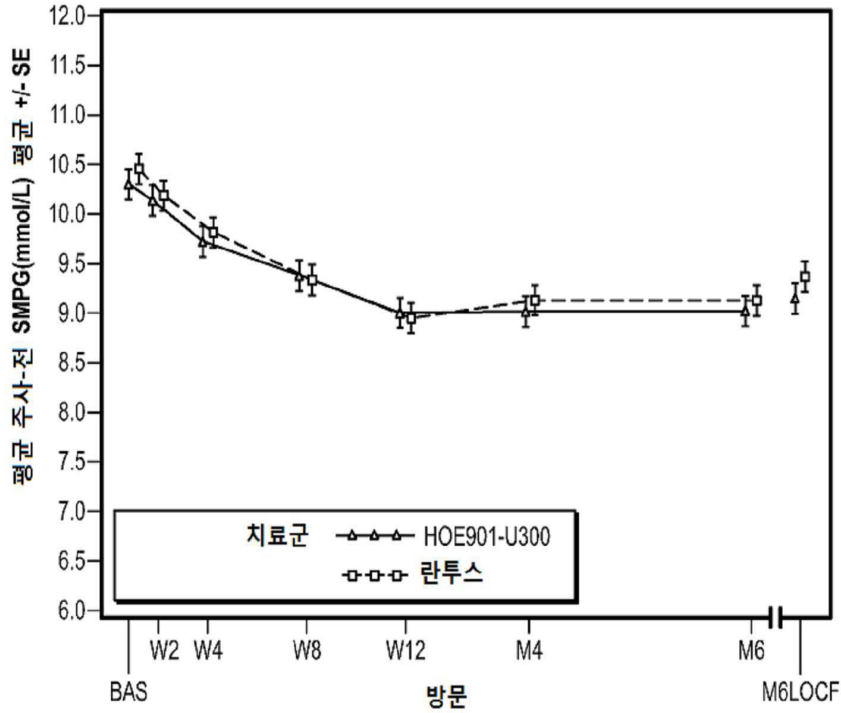


# 대상

HOE901-U300	391	382	362	391
란투스	394	382	364	394

도면2

도 2 - 다른 2차 효능 종점 - 주 6개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 주사-전 SMPG(mmol/L) - mITT 집단

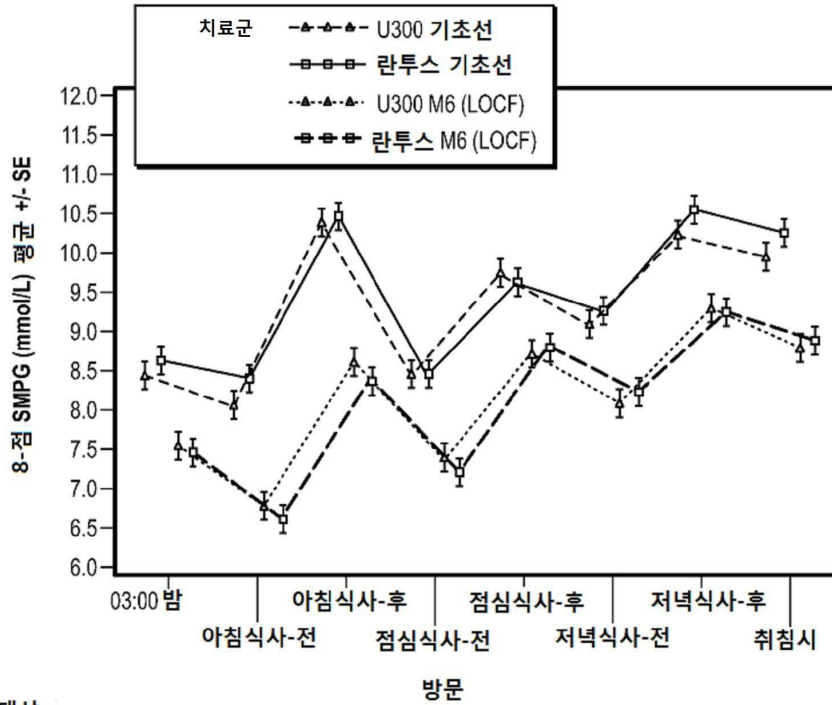


# 대상

HOE901-U300	366	381	379	374	370	359	349	401
란투스	361	366	370	366	357	337	336	398

도면3

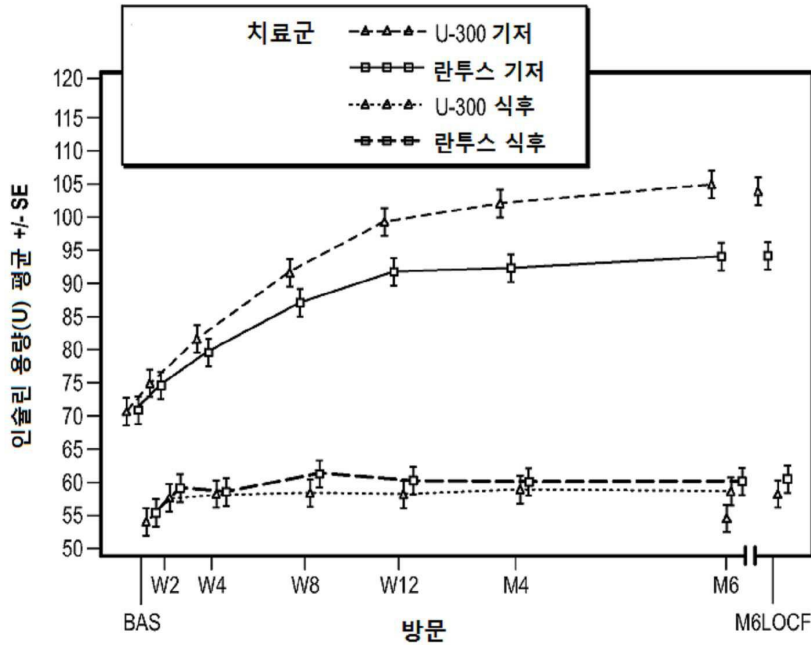
도 3 - 다른 2차 효능 증점 - 기초선 및 6 개월 증점에서 평균 8-점 SMPG 프로파일(mmol/L) - mITT 집단



# 대상	방문							
	1	2	3	4	5	6	7	8
U300 기초선	333	343	335	337	336	338	331	324
란투스 기초선	323	333	326	331	325	333	327	325
U300 M6(LOCF)	333	343	335	337	336	338	331	324
란투스 M6(LOCF)	323	333	326	331	325	333	327	325

도면4

도 4 - 다른 2차 효능 증점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저 인슐린 및 식후 인슐린 용량(U) - mITT 집단

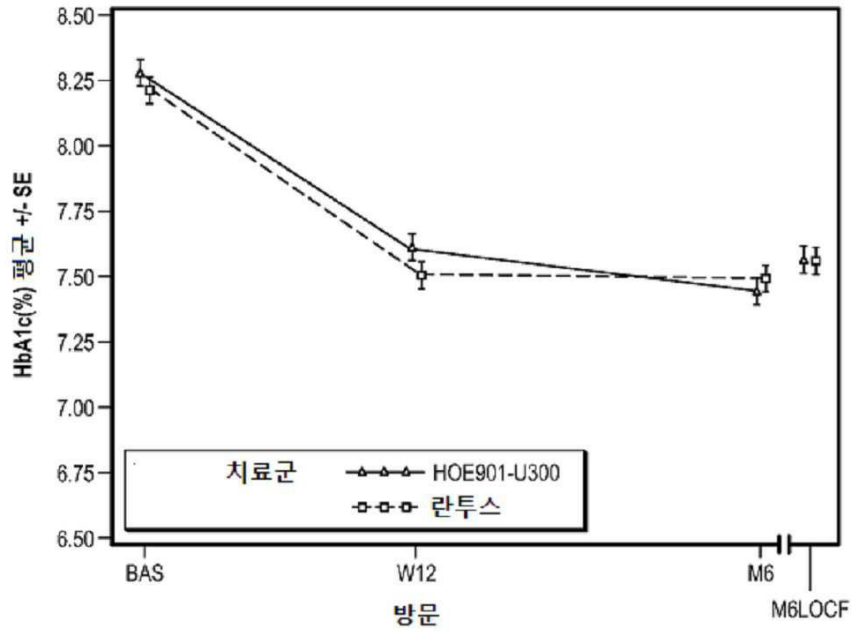


# 대상

U-300기저	404	400	396	392	382	378	371	404
란투스 기저	400	392	390	386	381	374	366	400
U-300 식후	384	400	396	389	380	371	365	404
란투스 식후	381	389	389	381	378	366	362	400

도면5

도 5 - 주 효능 분석 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 집단

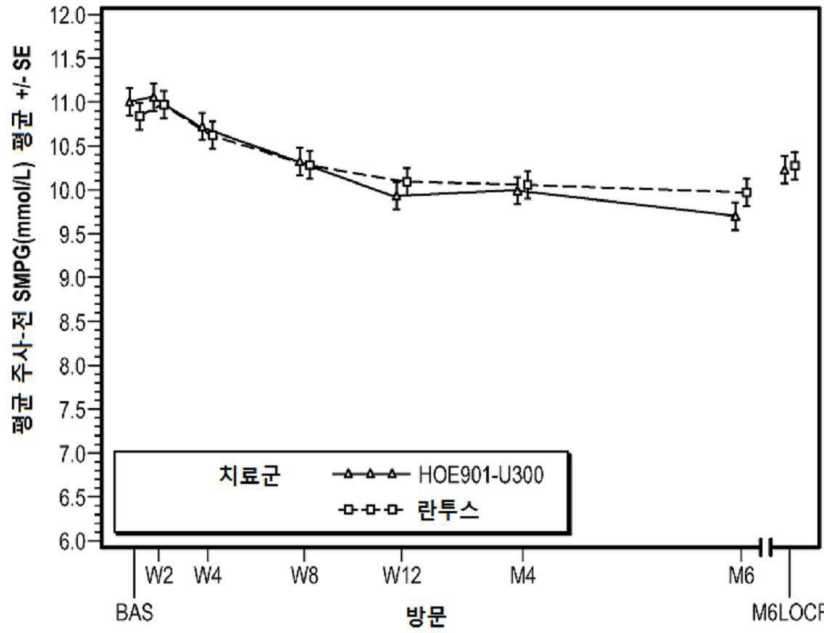


# 대상

HOE901-U300	386	361	333	386
란투스	392	373	341	392

도면6

도 6 - 다른 2차 효능 종점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 주사-전 SMPG(mmol/L) - mITT 집단

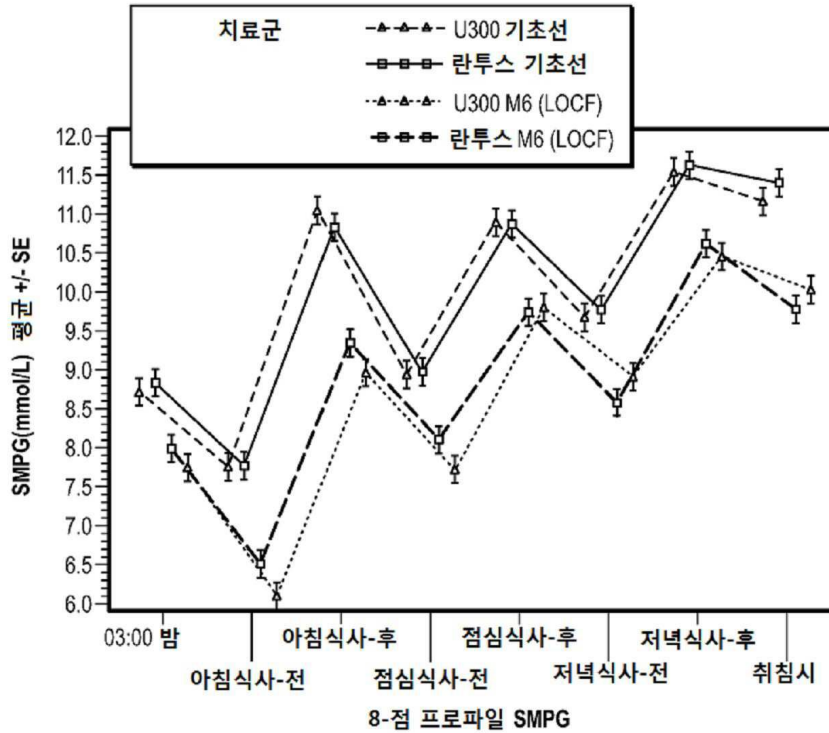


# 대상

HOE901-U300	353	343	338	319	310	301	280	353
란투스	350	340	340	327	321	292	285	350

도면7

도 7 - 다른 2차 효능 증점 - 기초선 및 6 개월 증점에서 평균 8-점 SMPG 프로파일(mmol/L) - mITT 집단

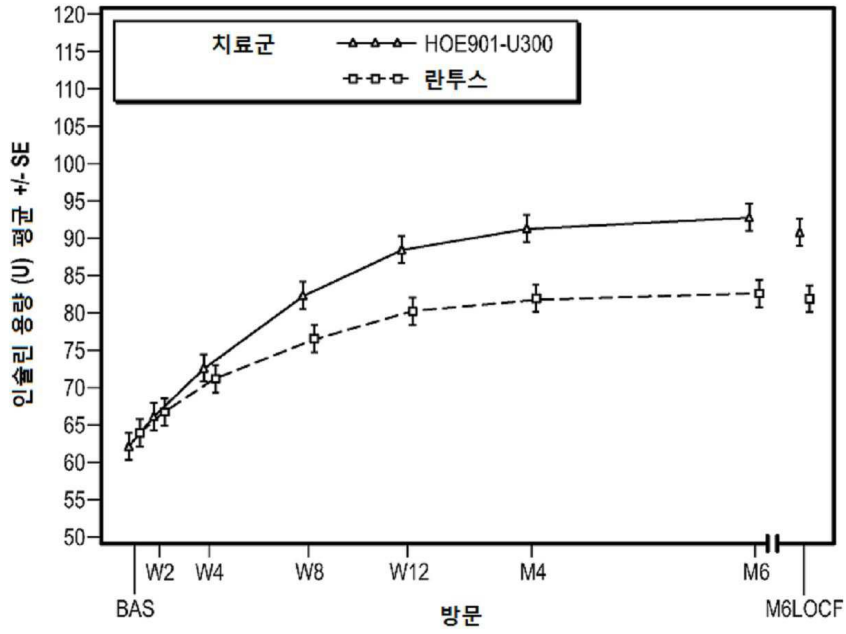


# 대상								
U300 기초선	338	347	341	344	339	347	338	325
란투스 기초선	328	338	328	332	328	336	327	303
U300M6(LOCF)	338	347	341	344	339	347	338	325
란투스 M6(LOCF)	328	338	328	332	328	336	327	303



도면8

도 8 - 다른 2차 효능 중점 - 주 6-개월 치료-중 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저 인슐린 용량(U) - mITT 집단

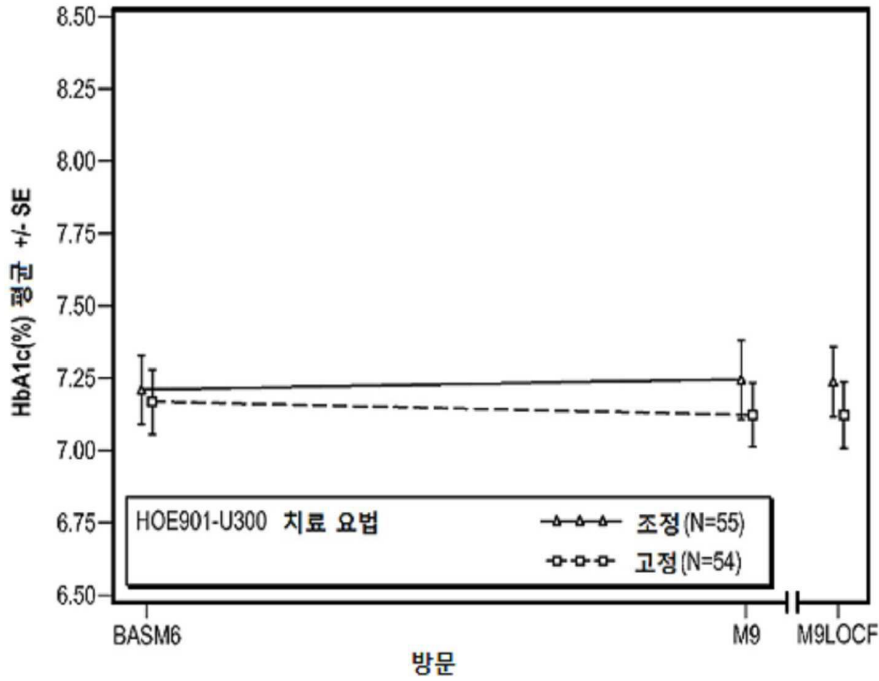


# 대상

HOE901-U300	402	396	387	374	363	353	339	402
란투스	403	399	392	382	375	355	349	403

도면9

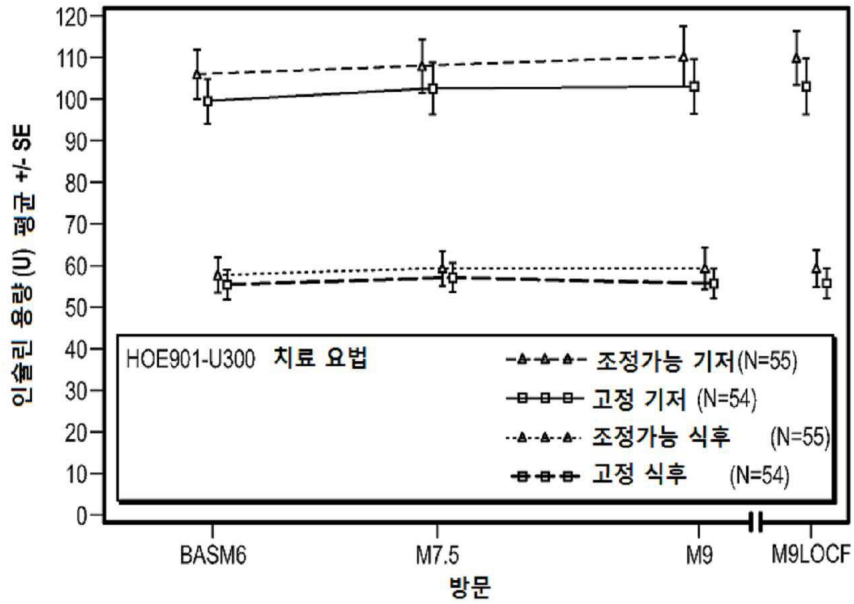
도 9 - 주 효능 분석 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%)  
- mITT 서브-연구 집단



# 대상	BASM6	M9	M9LOCF
조정 (N=55)	55	55	55
고정 (N=54)	52	52	52

도면10

도 10 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저(글라르긴) 및 식후 인슐린 용량(U) - mITT 서브-연구 집단

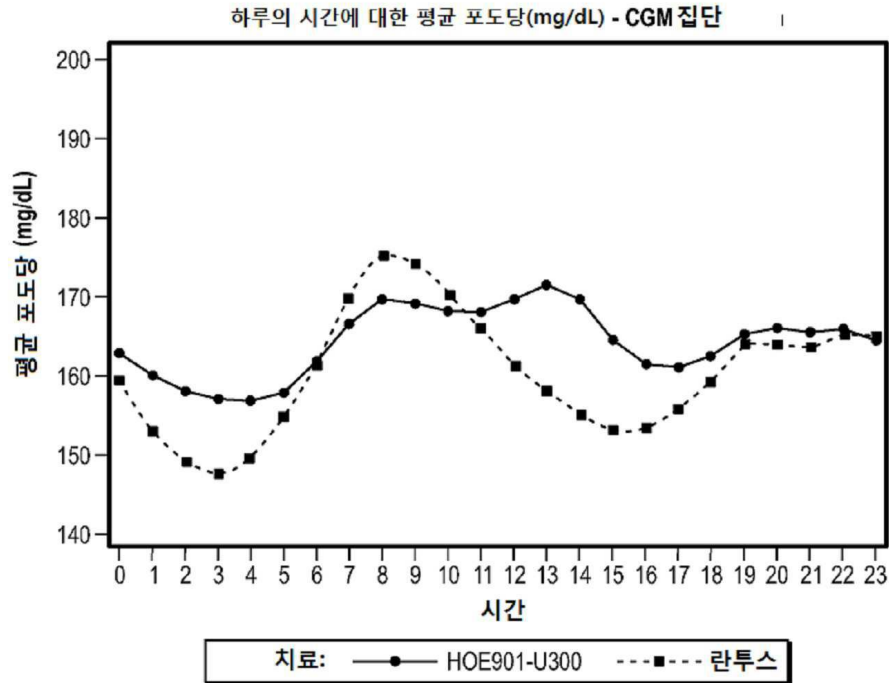


# 대상

조정가능 기저 (N=55)	55	54	55	55
고정 기저 (N=54)	53	52	53	53
조정가능 식후 (N=55)	54	52	54	54
고정 식후 (N=54)	52	48	52	52

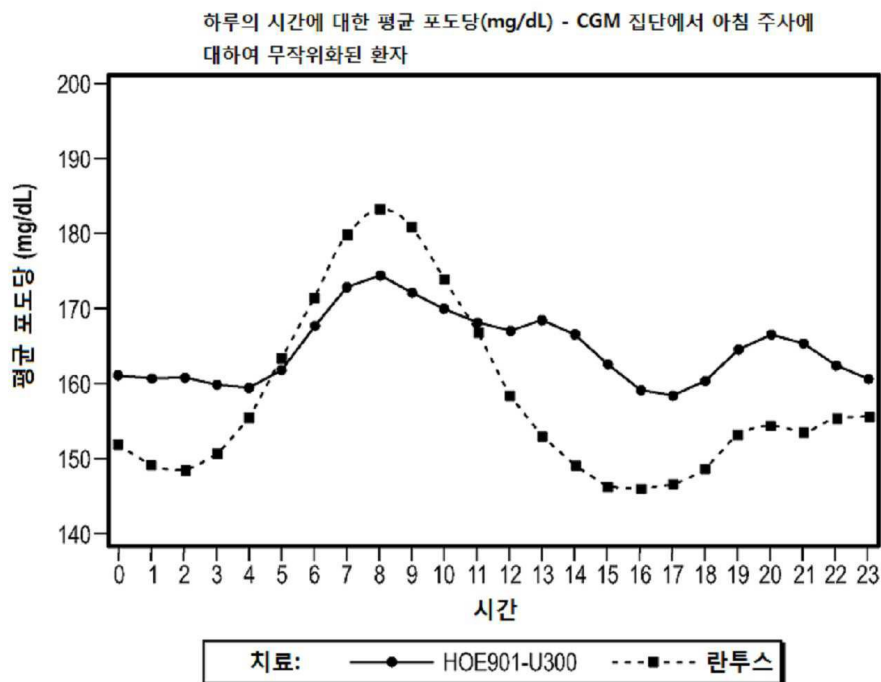
도면11

전체 치료 기간 동안 하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL) 표시점  
- CGM 집단



도면12

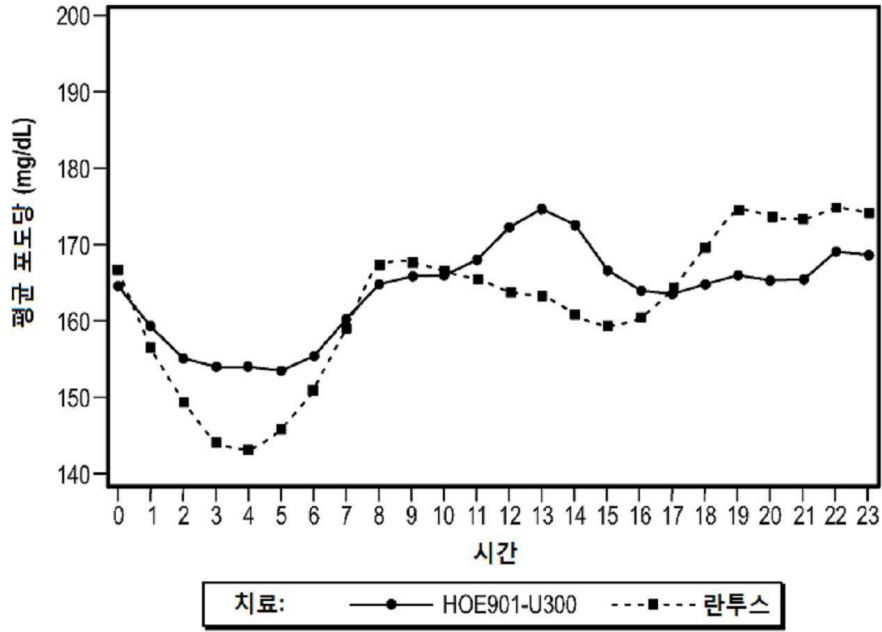
도 12 - 전체 아침 주사 기간 동안 하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL)  
표시점 - CGM 집단



도면13

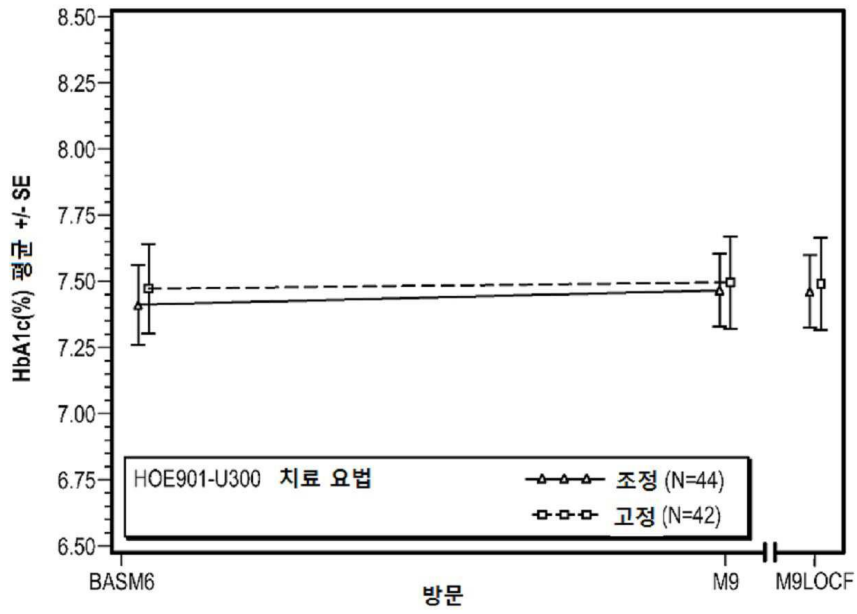
도 13 - 전체 저녁 주사 기간 동안 하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL)  
표시점 - CGM 집단

하루의 시간에 대한 평균 포도당(mg/dL) - CGM 집단에서 저녁 주사에  
대하여 무작위화된 환자



도면14

도 14 - 주 효능 분석 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 HbA1c (%) - mITT 서브-연구 집단

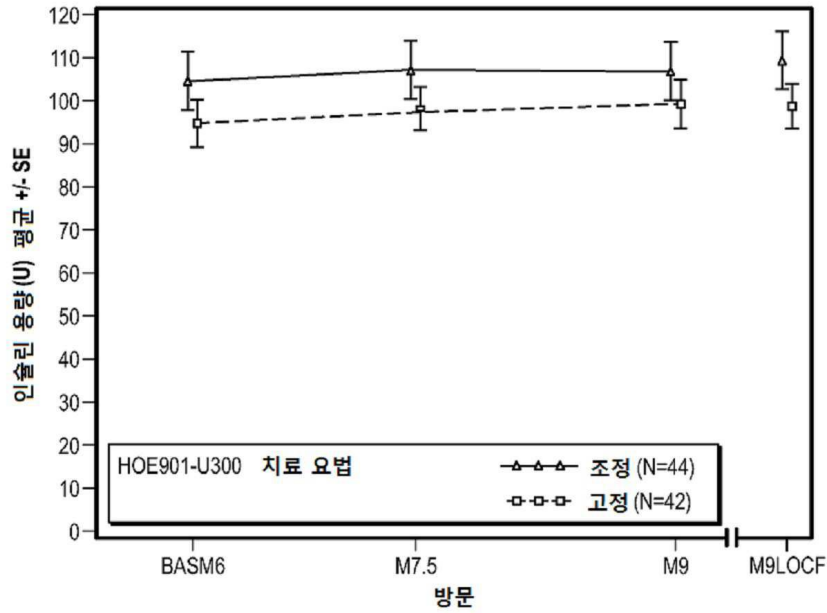


# 대상

조정 (N=44)	40	40	40
고정 (N=42)	37	37	37

도면15

도 15 - 3-개월 비교 요법 기간 동안 방문에 의한 평균 1일 기저(글라르긴) 인슐린(U) - mITT 서브-연구 집단



# 대상	BASM6	M7.5	M9	M9LOCF
조정가능 (N=44)	39	39	37	39
고정 (N=42)	40	35	38	40