1. TITLE PAGE [표지]

**Clinical Study Report**

**건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 C54R1, A51R1, A51R3을 병용하여 경구 단회 투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여, 단일순서·교차 임상시험**

**An open-label, randomized, single-dose, one-way crossover study to compare the pharmacokinetic characteristics and safety among   
C54R1, A51R1, and A51R3 in healthy male subjects**

|  |  |
| --- | --- |
| Protocol No.: | 21HD10503 |
| Clinical Phase: | 제 1 상 |
| Study Drug: | C54R1, A51R1, A51R3 |
| Finalized date of clinical study report | 2022.00.00 |
| Date of first screening | 2022.00.00 |
| Date last subject completed the study: | 2022.00.00 |
| Principal Investigator: | 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 /  가톨릭대학교 서울성모병원 임상약리과  부교수 한승훈 |
| Sponsor: | 아주약품㈜ |
|  | |
| **This study was conducted in accordance with GCP,  Seoul St.Mary’s hospital SOPs and Aju Pharm. SOPs (or delegated)  for clinical investigation and documentation** | |
| The information in this document is the property of Aju Pharm. and is confidential.  Neither the document nor information contained therein may be passed on, reproduced, or disclosed outside Aju Pharm without the written consent of the company. | |

**APPROVAL/SIGNATURE PAGE**

건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 C54R1, A51R1, A51R3을 병용하여 경구 단회 투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여, 단일순서·교차 임상시험

An open-label, randomized, single-dose, one-way crossover study to compare the pharmacokinetic characteristics and safety among C54R1, A51R1, and A51R3 in healthy male subjects

본 결과보고서는 임상시험의 진행과정과 결과를 정확히 기술하였음을 확인합니다.

I have read this report and confirm that to the best of my knowledge, it accurately describes the conduct and result of the study.

Principal Investigator:

Name, Title Date Signature

Affiliation

Sponsor:

Name, Title Date Signature

Affiliation

1. 시험 개요

|  |  |
| --- | --- |
| **계획서 번호** | 21HD10503 |
| **시험의뢰자** | 아주약품㈜ |
| **시험책임자/ 시험실시기관** | 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 / 서울성모병원 임상약리과 부교수 한승훈 |
| **시료 분석 기관** | ㈜디티앤씨알오 |
| **임상시험 제목** | 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 C54R1, A51R1, A51R3을 병용하여 경구 단회 투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여, 단일순서·교차 임상시험  An open-label, randomized, single-dose, one-way crossover study to compare the pharmacokinetic characteristics and safety among C54R1, A51R1, and A51R3 in healthy male subjects |
| **임상시험 목적** | 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 valsartan, dapagliflozin, metformin 간에 나타날 수 있는 약동학적 상호작용을 평가한다. |
| **시험기간 (년)** | |  |  | | --- | --- | | 첫 번째 대상자 스크리닝일: | 2022년 00월 00일 | | 첫 입원일: | 2022년 00월 00일 | | 마지막 대상자 마지막 방문일: | 2022년 00월 00일 | |
| **임상시험용 의약품** | 1. 시험약 1: C54R1  * 한국노바티스㈜ 디오반필름코팅정 160밀리그램(발사르탄)(발사르탄 160mg)  1. 시험약 2: A51R1  * 한국아스트라제네카㈜ 포시가정 10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물) (다파글리플로진프로판디올수화물 12.3mg(다파글리플로진으로서 10mg))  1. 시험약 3: A51R3  * 머크㈜ 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(메트포르민염산염)(메트포르민염산염 1000mg) |
| **대상자 수** | 스크리닝: 99명, 등록: 64명 (Arm A: 00명, Arm B: 00명, Arm C: 00명),  완료: 56명 (Arm A: 00명, Arm B: 00명, Arm C: 00명) |
| **선정기준** | 1. 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상, 50세 이하인 건강한 남성 2. 스크리닝 당시 체중이 50 kg 이상이면서 이상체중 (ideal body weight)의 ±20% 이내의 체중을 지닌 자   \* 이상체중 (ideal body weight) = (신장cm - 100) x 0.9   1. 선천성 또는 최근 5 년 이내 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 자 2. 스크리닝 시 수행하는 건강검진 (질병 기왕력, 신체검사, 활력징후, 12-lead 심전도, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 적합하다고 판단된 자 3. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 |
| 제외기준 | 1. 임상적으로 유의한 심혈관계, 호흡기계, 신장, 내분비계, 혈액계, 소화기계, 중추신경계, 비뇨기계, 근골격계, 정신과계 질환 혹은 악성종양 등의 과거력이 있거나 현재 활동성의 질환을 가진 자 (단, 완치된 과거 병력 및 현재의 건강 상태에 영향을 미치지 않는 경우 등록 가능함)  * 불응성 저칼륨혈증 * 치료되지 않는 애디슨증후군 * 원발고알도스테론증 * 증상이 있는 고요산혈증 (통풍 병력 또는 요산결석증) * 현재 투석중인 환자  1. 임상시험용 의약품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계질환 (크론병, 궤양, 급성 또는 만성 췌장염 등)이나 위장관계수술 (단, 단순 맹장수술이나 탈장수술을 제외)의 과거력이 있는 자 2. 임상시험용 의약품이나 기타 다른 약물 (디히드로피리딘계, sulphonamide, 티아지드계) 또는 첨가제 등에 과민반응 또는 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 자 3. 스크리닝 시 수행하는 건강검진 (질병 기왕력, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 부적합하다고 판단된 자 4. 실험실적 검사 결과 중 아래에 해당하는 수치를 보이는 자  * 혈중 Na < 135 mEq/L * 혈중 K < 3.4 mEq/L * 혈중 Ca > 10.5 mg/dL * 혈중 AST 또는 ALT > 정상 상한치의 1.25배 * 혈중 Total bilirubin > 정상 상한치의 1.5배 * Total cholesterol > 정상 상한치의 1.5배 * MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 공식을 이용한 eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) < 60 mL/min/1.73 m2인 경우 * 혈청검사 (HBsAg, HCV Ab, HIV Ag/Ab, Syphilis reagin test) 결과 양성  1. 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 자 2. 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II수용체 길항체 치료시 혈관부종의 병력이 있는 자 3. 리튬요법을 받고 있는 자 4. 스크리닝 시점에 5분 이상 휴식 후, 좌위에서 측정한 혈압에서 수축기 혈압 ≥150 mmHg 또는 <100 mmHg, 확장기 혈압 ≥95 mmHg 또는 <65 mmHg 에 해당하는 수치를 보인 자 5. 약물 남용의 과거력이 있는 자 6. 과다한 카페인 및 알코올 섭취, 흡연자 (카페인: >5컵/일, 알코올: >210 g/주, 담배: >10개피/일) 7. 임상시험용 의약품 투여 전 180일 이내에 타 임상시험 또는 생물학적 동등성시험에 참여하여 투약 받은 경험이 있는 자 8. 임상시험용 의약품 투여 전 30일 이내 바르비탈류 의약품 등의 의약품 대사효소 유도 및 억제 의약품을 복용한 자 9. 임상시험용 의약품 투여 전 60일 이내에 전혈을 공여한 자 또는 임상시험용 의약품 투여 전 30일 이내에 성분혈을 공여한 자 10. 임상시험용 의약품 투여 전 7일 이내에 자몽 함유 음식물을 섭취한 자 11. 임상시험용 의약품 투여 전 14일 이내에 전문의약품이나 한약제를 복용한 자 또는 임상시험용 의약품 투여 전 7일 이내에 일반의약품 또는 비타민 제제를 복용한 자 12. 입원 24시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 카페인 함유 음식물 (커피, 차 (홍차, 녹차 등), 카페인이 함유된 탄산음료, 커피우유, 자양강장제 드링크 등)을 섭취하거나 음주 또는 흡연을 금할 수 없는 자 13. 서면 동의 이후부터 마지막 임상시험용 의약품 투여일 기준 2주 후까지 본 시험에서 허용되는 피임법\*을 사용하고 정자를 기증하지 않는 것에 동의 하지 않는 자   \*피임법: 자궁 내 장치 (예: 루프, 미레나), 화학적 차단법 (살정제), 또는 피하 이식체 피임기구 (예: 임플라논)와 함께 사용하는 물리적 차단법 (남성 또는 여성), 난관수술 또는 복강경피임 (난관결찰술의 일종)   1. 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자 |
| 시험 디자인 | 1. **시험 디자인**   공개, 무작위배정, 단회 경구 투여, 단일순서·교차 임상시험   1. **대상자 수: 총 64명**   **[시험기 별 투여 일정]**   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Arm** | **Period 1** | **Washout** | **Period 2** | | **A**  **(N=24)** | Valsartan 160mg 단회투여 | 7일 | Valsartan 160mg +  Dapagliflozin 10mg 단회투여 | | **B**  **(N=16)** | Dapagliflozin 10mg +  Metformin 1000mg  단회투여 | 7일 | Valsartan 160mg +  Dapagliflozin 10mg +  Metformin 1000mg 단회투여 | | **C**  **(N=24)** | Valsartan 160mg + Metformin 1000mg  단회투여 | 7일 | Valsartan 160mg +  Dapagliflozin 10mg +  Metformin 1000mg 단회투여 |  1. **투여 방법 및 투여 용량, 투여 기간** 2. **투여 방법**   대상자는 공복 상태로 오전 9시경에 임상시험용 의약품을 실온 상태의 물 150 mL와 함께 경구 투여하였다. 시험대상자는 임상시험용 의약품을 씹거나 부수지 않고 통째로 물과 함께 삼켰으며 투여 후 임상시험용 의약품이 삼켜졌는지 확인하기 위해 각 시험대상자의 구강을 검사하였다.   1. **투여 용량 및 기간**  |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Period** | **Arm** | **임상시험용 의약품 투여** | | **1** | A | Valsartan 정제를 1정, 1일 1회 단회투여 | | B | Dapagliflozin, Metformin 정제를 각 1정씩, 1일 1회 단회투여 | | C | Valsartan, Metformin 정제를 각 1정씩, 1일 1회 단회투여 | | **2** | A | Valsartan, Dapagliflozin 정제를 각 1정씩, 1일 1회 단회투여 | | B | Valsartan, Dapagliflozin, Metformin 정제를 각 1정씩, 1일 1회 단회투여 | | C | Valsartan, Dapagliflozin, Metformin 정제를 각 1정씩, 1일 1회 단회투여 |  1. **약동학 채혈시간 및 설정근거** 2. **약동학 채혈시간**   Arm A, B, C: [0d, 7d] 투약 전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, [1d, 8d] 24, 36h (채혈 횟수: 17회씩)   1. **설정근거**   참고문헌1)에 따르면, Valsartan의 *T*max는 약 3시간, 반감기는 약 6시간으로 보고되어 있으며, 참고문헌2)에 따르면, Dapagliflozin 10mg 공복 투여 시 *T*max는 약 1시간, 반감기는 약 12.9시간으로 보고되어 있다. 참고문헌3)에 따르면, Metformin의 공복 투여 시의 *T*max는 약 4.3시간, 반감기는 약 3.8시간으로 보고되어 있다.  이를 종합적으로 고려하여, *T*max 도달 전에 두 시점 이상 및 약 3반감기 까지의 농도 데이터를 확보하는 것을 고려하여 채혈 시각을 설정하였다. |
| **대상자 수 산출근거** | 1. **총 대상자 수: 64명** 2. **설정 근거**   본 임상시험의 목적이 탐색적 성격임을 감안할 때, 가설 검정을 위한 대상자 수 산출 공식을 그대로 적용할 필요 없이, 설정한 대상자 수로 확인할 수 있는 차이에 대한 통계적인 검정력을 기술하는 정도면 충분하다. 그러나, 알려진 과학적 근거 등을 토대로 가능한 최대의 검정력 (80%)을 확보하고자 한다.  Metformin과 Valsartan 및 Dapagliflozin에 대한 참고한 기존의 임상시험 자료를 근거로 할 때 주요 평가 변수인 *AUC*와 *C*max의 개체 내 변이계수가 비교적 큰 약물은 Valsartan 임을 확인하였으며 (Dapagliflozin: 25%), 참고자료에 따르면 Valsartan의 개체 내 변이 계수는 23~47% 로 매우 다른 값을 가지므로, 한가지 값으로 확정하기에는 어려움이 있다. 따라서 본 시험에서는 시험 진행의 효율성 등을 고려하여 그 평균 정도의 수치인 30~35% 정도로 가정하였으며, 이 경우 일반적 의약품동등성 평가 기준 (시험기 별 점 추정치 차이 0%, 유의수준 (α) 0.05, 검정력 (1-β) 80%) 하에서 Valsartan이 포함된 Arm A, Arm C에서 각 19명의 대상자가 필요할 것으로 판단되었다. 이 값에 탈락율 20%을 고려하여 각 24명, 총 48명을 목표 대상자 수로 설정하였다. Dapagliflozin이 포함된 군의 최소 12명의 대상자가 필요할 것으로 판단되었으며 (시험기 별 점 추정치 차이 0%, 유의수준 (α) 0.05, 검정력 (1-β) 80%), 탈락율 20% 고려하여 Arm B에서 16명을 목표 대상자 수로 설정하였다. |
| **평가 변수** | 1. **약동학 평가**  * 1차 변수: Valsartan, Dapagliflozin, Metformin의 *AUC*last 및 *C*max * 2차 변수: Valsartan, Dapagliflozin, Metformin의 *AUC*inf, *T*max*, t*1/2, *CL/F, Vd/F*  1. **안전성 평가**  * 활력징후, 신체검사, 12-lead 심전도검사, 실험실적 검사, 혈당검사 (BST) 등의 항목 별 결과 * 이상반응 건수 및 평가 항목 별 결과 |
| 통계분석 | 1. **인구학적 정보**  * 무작위배정 번호를 부여한 모든 대상자에 대해 분석하였다. * 기술통계학적 분석: 주요한 인구학적 변수 (연령, 체중, 신장 등)에 대해 기술통계량을 제시하였다.  1. **약동학 평가**  * 약동학적 채혈을 임상시험계획서에 의거하여 실시하고, 시험을 종료한 후 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자에 대해 분석하였다. * 기술통계학적 분석: 모든 약동학 평가 변수에 대해 임상시험용 의약품의 종류 별로 기술통계량을 제시하였다. * 비교 약동학 평가 * 1차 약동학 평가변수 중 Valsartan의 로그 변환한 *AUC*last, *C*max 에 대해서 Valsartan 단독 투여 시에 대한 Dapagliflozin과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였다. * 1차 약동학 평가 변수 중 Dapagliflozin 및 Metformin의 로그 변환한 *AUC*last, *C*max 에 대해서 Dapagliflozin 및 Metformin 투여 시에 대한 Valsartan과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였다. * 1차 약동학 평가 변수 중 Valsartan 및 Metformin의 로그 변환한 *AUC*last, *C*max 에 대해서 Valsartan 및 Metformin 투여 시에 대한 Dapagliflozin 과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였다.  1. **안전성 평가**  * 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자에 대해 안전성 평가 분석을 시행하였다. * 1회 이상의 이상반응을 경험한 대상자 수 및 백분율을 중재 별로 나누어 기술하고 chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 중재 별 차이를 검정하였다. 또한, 이상반응의 중증도, 중대성, 임상시험용 의약품과의 인과관계에 대해서 투여된 의약품의 종류별로 정리하였다. |
| **결과 요약** | 1. **대상자 참여 상태 및 인구학적 특성**    1. **대상자 참여 상태**   작성 예정   * 1. **대상자의 인구학적 특성**   작성 예정   1. **약동학적 특성 평가**   작성 예정   1. **안전성 평가**   작성 예정 |
| **결론** | 작성 예정 |
| **Date of the report** | 2022년 00월 00일 |

1. 목차

[1. TITLE PAGE [표지] 1](#_Toc118105069)

[2. 시험 개요 3](#_Toc118105070)

[3. 목차 12](#_Toc118105071)

[4. 약어 및 용어의 정의 16](#_Toc118105072)

[5. 윤리적 고려에 대한 기술 18](#_Toc118105073)

[5.1. 임상시험 심사위원회 18](#_Toc118105074)

[5.2. 임상시험의 윤리적 수행 18](#_Toc118105075)

[5.3. 시험대상자를 위한 설명 및 동의 18](#_Toc118105076)

[6. 시험자 및 시험지원조직 19](#_Toc118105077)

[7. 서론 20](#_Toc118105078)

[8. 시험 목적 21](#_Toc118105079)

[9. 시험 방법 22](#_Toc118105080)

[9.1. 시험디자인 및 시험방법의 개요 22](#_Toc118105081)

[9.2. 시험디자인 선정 근거 25](#_Toc118105082)

[9.2.1. 시험대상자 수 25](#_Toc118105083)

[9.2.2. 약동학적 채혈시간 및 설정 근거 25](#_Toc118105084)

[9.2.3. 휴약기 및 설정 근거 26](#_Toc118105085)

[9.3. 시험 대상자의 선정 28](#_Toc118105086)

[9.3.1. 선정 기준 28](#_Toc118105087)

[9.3.2. 제외 기준 28](#_Toc118105088)

[9.3.3. 투여 및 평가 제외 대상 30](#_Toc118105089)

[9.4. 투여방법 및 시험대상자 관리 31](#_Toc118105090)

[9.4.1. 투여방법 및 주의사항 31](#_Toc118105091)

[9.4.2. 식사 및 식음의 관리 31](#_Toc118105092)

[9.4.3. 시험대상자 준수사항 31](#_Toc118105093)

[9.4.4. 시험용의약품정보 32](#_Toc118105094)

[9.4.5. 스크리닝 번호 부여 및 시험대상자 번호 부여 방법 33](#_Toc118105095)

[9.4.6. 용량 설정 근거 34](#_Toc118105096)

[9.4.7. 각 시험 대상자별 투여 용량 및 용법 결정 34](#_Toc118105097)

[9.4.8. 눈가림 34](#_Toc118105098)

[9.4.9. 병력 및 선행/ 병용 약물 34](#_Toc118105099)

[9.4.10. 순응도 확인 34](#_Toc118105100)

[9.5. 약동학 및 안전성 평가변수 35](#_Toc118105101)

[9.5.1. 평가 방법의 적절성 35](#_Toc118105102)

[9.5.2. 약물 농도 측정 35](#_Toc118105103)

[9.5.3. 안전성 평가변수 36](#_Toc118105104)

[9.6. 자료의 품질 보증 36](#_Toc118105105)

[9.6.1. 모니터링 36](#_Toc118105106)

[9.6.2. 데이터 관리 37](#_Toc118105107)

[9.7. 통계방법 및 시험대상자 수 37](#_Toc118105108)

[9.7.1. 통계분석계획 37](#_Toc118105109)

[9.7.2. 시험대상자수 산정 40](#_Toc118105110)

[9.8. 임상시험계획서 및 계획된 분석방법의 변경 41](#_Toc118105111)

[9.8.1. 임상시험계획서 변경 41](#_Toc118105112)

[9.8.2. 계획된 분석방법의 변경 41](#_Toc118105113)

[10. 시험대상자 42](#_Toc118105114)

[10.1. 시험대상자의 시험 참여 현황 42](#_Toc118105115)

[10.2. 임상시험 계획서 위반사항 45](#_Toc118105116)

[11. 약동학 평가 46](#_Toc118105117)

[11.1. 약동학 분석에 포함된 대상자군 선정 46](#_Toc118105118)

[11.2. 시험대상자의 인구학적 정보 및 특성 46](#_Toc118105119)

[11.2.1. 병력 49](#_Toc118105120)

[11.2.2. 선행/병용약물 49](#_Toc118105121)

[11.3. 투여 순응도 평가 49](#_Toc118105122)

[11.4. 약동학 결과 및 개별 시험 대상자의 자료 50](#_Toc118105123)

[11.4.1. 약동학 결과분석 50](#_Toc118105124)

[11.4.2. 약동학 파라미터 결과 50](#_Toc118105125)

[11.4.3. 비교 약동학 결과 53](#_Toc118105126)

[11.4.4. 통계학적 문제 54](#_Toc118105127)

[11.4.5. 피험자별 결과 자료의 제시 55](#_Toc118105128)

[11.4.6. 투여 용량, 약물 농도 및 반응과의 관계 55](#_Toc118105129)

[11.4.7. 약물-약물 및 약물-질병 간의 상호작용 55](#_Toc118105130)

[11.4.8. 약동학 평가 결론 55](#_Toc118105131)

[12. 안전성 평가 56](#_Toc118105132)

[12.1. 노출정도 56](#_Toc118105133)

[12.2. 이상반응 56](#_Toc118105134)

[12.2.1. 이상반응의 요약 56](#_Toc118105135)

[12.2.2. 이상반응 제시 56](#_Toc118105136)

[12.2.3. 이상반응 분석 57](#_Toc118105137)

[12.2.4. 시험대상자별 이상반응 목록 65](#_Toc118105138)

[12.3. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응 65](#_Toc118105139)

[12.3.1. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 목록 65](#_Toc118105140)

[12.3.2. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 설명 65](#_Toc118105141)

[12.3.3. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 분석 및 고찰 65](#_Toc118105142)

[12.4. 실험실적 검사의 평가 65](#_Toc118105143)

[12.4.1. 시험대상자별 실험실적 검사와 비정상 실험실적 수치 65](#_Toc118105144)

[12.4.2. 각각의 실험실적 검사 평가 65](#_Toc118105145)

[12.5. 활력징후, 신체검사 및 다른 안전성 관련 관찰 결과 67](#_Toc118105146)

[12.6. 안전성 평가 결론 68](#_Toc118105147)

[13. 고찰 및 결론 69](#_Toc118105148)

[14. 본문에 언급되지 않은 표, 그림 및 그래프 70](#_Toc118105149)

[14.1. 인구학적 자료 70](#_Toc118105150)

[14.2. 약동학 자료 70](#_Toc118105151)

[14.3. 안전성 자료 70](#_Toc118105152)

[14.3.1. 이상반응 제시 70](#_Toc118105153)

[14.3.2. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 목록 70](#_Toc118105154)

[14.3.3. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 설명 70](#_Toc118105155)

[14.3.4. 기준을 벗어난 실험실적 검사 목록 (시험대상자별) 70](#_Toc118105156)

[15. 참고문헌 71](#_Toc118105157)

[16. 부록[APPENDIX] 72](#_Toc118105158)

▶ LIST OF IN-TEXT TABLES

[Table 1. Subject disposition 43](#_Toc118105159)

[Table 2. Subject demographics & baseline characteristics summary (at screening, continuous variables) 46](#_Toc118105160)

[Table 3. Subject demographics & baseline characteristics summary (at screening, discrete variables) 47](#_Toc118105161)

[Table 4. PK parameters of Arm A(N = ##)) 50](#_Toc118105162)

[Table 5. PK parameters of Arm B(N = ##)) 51](#_Toc118105163)

[Table 6. PK parameters of Arm C(N = ##)) 52](#_Toc118105164)

[Table 7. Point estimate and 90% confidence interval of geometric mean ratio of primary pharmacokinetic parameters (N = 00) 53](#_Toc118105165)

[- 약물이상반응(ADR)의 발생률은 Period간 차이가 없었다. (Fisher’s exact test: p=>0.0000)Table 8. Summary of adverse events after treatment (Arm A) 59](#_Toc118105166)

[Table 9. Adverse event and adverse drug reaction by severity (Arm A) 60](#_Toc118105167)

[Table 10. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Arm A) 60](#_Toc118105168)

[Table 11. Summary of adverse events after treatment (Arm B) 62](#_Toc118105169)

[Table 12. Adverse event and adverse drug reaction by severity (Arm B) 62](#_Toc118105170)

[Table 13. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Arm B) 62](#_Toc118105171)

[Table 14. Summary of adverse events after treatment (Arm C) 64](#_Toc118105172)

[Table 15. Adverse event and adverse drug reaction by severity (Arm C) 64](#_Toc118105173)

[Table 16. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Arm C) 64](#_Toc118105174)

▶ LIST OF IN-TEXT FIGURES

[Figure 1. Subject dispositions (flowchart) 44](file:///C:\Users\cmc\Downloads\%5b21HD10503%5d%5d%20Clinical%20Study%20Report_draft_inae_2022.10.29.docx#_Toc118105175)

[Figure 2. Mean plasma concentration of Arm A 50](#_Toc118105176)

[Figure 3. Mean plasma concentration of Arm B 51](#_Toc118105177)

[Figure 4. Mean plasma concentration of Arm C 52](#_Toc118105178)

1. 약어 및 용어의 정의

|  |  |
| --- | --- |
| ADR | Adverse Drug Reaction, 약물이상반응 |
| AE | Adverse Event, 이상반응 |
| ALT | Alanine Transaminase(Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase), 알라닌 아미노전달효소 |
| AST | Aspartate Transaminase(Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase), 아스파르테이트 아미노전달효소 |
| ATC | Anatomical Therapeutic Chemical, 의약품 분류체계 |
| *AUClast* | Area under the plasma drug concentration-time curve over the time interval from 0 to the last quantifiable plasma concentration, 측정이 가능한 마지막 채혈시점까지 trapezoidal 방법으로 계산한 혈중 농도-시간 곡선하 면적 |
| *AUC*inf | Area under the plasma drug concentration-time curve over the time interval from 0 extrapolated to infinity, 단회 투여 후 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중 농도-시간 곡선하 면적 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen, 혈액요소질소 |
| CLcr | Clearance creatinine, 크레아티닌 청소율 |
| *Cmax* | Maximum Concentration of Drug in Plasma, 최고혈장농도 |
| *CL/F* | Apparent Clearance, 겉보기 청소율 |
| CPK | Creatine Phospokinase, 크레아틴 인산분해효소 |
| CRF | Case Report Form, 증례기록서 |
| CV | Coefficient of Variation, 변동계수 |
| EDTA | Ethylene Diamine Tetraacetic Acid |
| eGFR | Estimated Glomerular Filtration Rate, 사구체여과율 |
| FDA | Food and Drug Administration, 미국 식품의약품안전국 |
| γ-GT | gamma-Glutamyl Transpeptidase, 감마 글루타밀 전이효소 |
| Hb | Hemoglobin, 혈색소 |
| hCG | Human chorionic gonadotropin, 사람융모성 성선자극호르몬 |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus, 사람면역결핍바이러스 |
| ICH-GCP | International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice |
| IRB | Institutional Review Board, 임상시험심사위원회 |
| KGCP | Korea Good Clinical Practice, 의약품 임상시험 관리기준 |
| LDL | Low-density Lipoprotein, 저밀도지단백질 |
| LDH | Lactate Dehydrogenase, 젖산 탈수소효소 |
| LLOQ | Lower Limit of Quantification, 최소정량한계 |
| MCH | Mean Cell Hemoglobin, 평균적혈구혈색소량 |
| MCHC | Mean Cell Hemoglobin Concentration, 평균적혈구혈색소농도 |
| MCV | Mean Cell Volume, 평균적혈구용적 |
| MFDS | Ministry of Food and Drug Safety, 식품의약품안전처 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| NA | Not Applicable, 해당없음 |
| PEAE | Pre-existing Adverse Event, 투여 전 이상반응 |
| pH | potential of Hydrogen, 수소이온농도 |
| PR | Pulse Rate, 맥박수 |
| PT | Preferred Term, 대표 용어 |
| PT(INR) | Prothrombin Time (International Normalized Ratio), 프로트롬빈시간 (국제표준화비율) |
| PTT | Partial Thromboplastin Time, 부분트롬보플라스틴시간 |
| QTc | Corrected QT, 교정 QT |
| RBC | Red Blood Cell, 적혈구 |
| SAE | Serious Adverse Event, 중대한 이상반응 |
| SOC | System Organ Class, 기관계 대분류 |
| SOP | Standard Operating Procedure, 표준작업지침서 |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 |
| *t*1/2β | Terminal half-life, 말단 소실 반감기 |
| *tmax* | Time of peak concentration, 약물 투여 후 최고혈장농도 도달시각 |
| TEAE | Treatment-Emergent Adverse Event, 투여 후 이상반응 |
| *Vz/F* | Volume of distribution, 분포용적 |
| WBC | White Blood Cell, 백혈구 |

1. 윤리적 고려에 대한 기술
   1. 임상시험 심사위원회

본 임상시험 실시 전, 임상시험계획서, 시험대상자 설명서 및 참여동의서에 대해 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회(IRB)의 검토와 승인을 받은 후 임상시험을 진행하였으며, 임상시험 실시 중에 발생하는 모든 임상시험계획서, 시험대상자 설명서 및 참여동의서의 변경 또한 임상연구심사위원회(IRB)의 검토와 승인 후에 적용되었다. 본 임상시험의 검토에 참여한 위원은 Appendix 16.1.3에 제시하였다.

* 1. 임상시험의 윤리적 수행

본 시험은 헬싱키 선언 (2013년 10월 브라질 포르탈레자에서 열린 제 64차 회의)을 준수하였다. 또한 본 시험은 의약품 임상시험 관리기준 (의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 4) 및 ICH 가이드라인에서 정한 의약품 임상시험관리기준(GCP)과 기타 관련 규정을 준수하였다.

* 1. 시험대상자를 위한 설명 및 동의

대상자 모집에 사용된 공고문, 설명문 및 동의서는 대상자 모집 개시 전 IRB의 승인을 받았다.

공고문을 통하여 모집한 자원자를 대상으로, 시험자는 대상자 설명문을 이용해 시험의 목적, 임상시험용의약품의 특성, 시험의 성격, 범위, 예상되는 위험 및 이익, 예상되는 결과 등에 대하여 이해하기 쉽도록 설명하고, 자원자로부터의 다양한 질문에 성실히 답변하였다. 자원자가 임상시험 참여를 자발적으로 결정할 수 있도록 충분한 시간을 주었으며, 이후 준비된 동의서 양식에 대상자의 자발적 자필 서명을 받고 날짜를 기재하였다. 시험자 역시 해당 동의서에 서명하고 날짜를 기재하였다. 이후 대상자에게 설명서 및 동의서 사본 1부를 제공하였고, 동의서 원본은 시험책임자가 문서로 보관하였다. 시험자는 대상자들로부터 동의를 얻을 때까지 임상시험만을 목적으로 하는 검사를 실시하지 않았다.

자원자는 시험 중 언제라도 자유의사에 의해 시험을 그만둘 수 있었으며 또한 이에 대해 지속적으로 인지할 수 있도록 교육하였다.

1. 시험자 및 시험지원조직

본 임상시험은 2022년 00월 00일 첫 번째 대상자 스크리닝 이후 2022년 00월 00일 까지 단일기관에서 실시되었다.

* **임상시험 실시기관 및 시험책임자**

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 / 서울성모병원 임상약리과 부교수 한 승 훈

* **연구진**

본 임상시험에 참여한 시험담당자, CRC, 관리약사 등 연구진의 명단을 Appendix 16.1.4에 첨부하였다.

* **임상시험의뢰자: 아주약품㈜**

대표이사: 김태훈  
주소: 서울특별시 구로구 경인로 600

* **임상시험 검체분석기관: ㈜디티앤씨알오**

대표이사: 박 채 규

주소: 경기도 용인시 처인구 백령로 20번길 28, 2~4층

1. 서론

고혈압은 혈압이 여러 원인으로 인해 높아진 상태를 의미하며, 혈압은 동맥혈관 벽에 대항한 혈액의 압력을 말한다. 우리나라의 경우, 이러한 고혈압의 유병률이 성인 인구의 약 30%정도에서 나타난다. 이러한 고혈압은 교감 신경에 의한 신경성 요인 및 레닌-안지오텐신 기전에 의한 체액성 요인에 의해 발생되며, 유전, 흡연, 남성, 고령화는 고혈압의 유발을 촉진하는 요인으로 작용한다. 아울러, 고혈압의 90% 이상은 본태성으로 원인을 알 수 없는 경우가 대부분이며, 5 ~ 10%는 원인이 명확한 이차성 고혈압에 해당한다. 고혈압의 대부분을 차지하는 본태성 고혈압은 한 가지 원인에 의해 유발되지 않으며 여러 가지 요인이 모여서 고혈압을 일으키는데, 이 중에는 유전적인 요인(가족력)이 가장 흔하며, 그 외에 노화, 비만, 짜게 먹는 습관, 운동 부족, 스트레스 등이 있다.

당뇨병은 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않는 등의 대사질환의 일종으로, 경구용 혈당 강하제와 같이 인슐린 분비 결함과 인슐린 저항성을 개선하는 다양한 약물들이 단독 또는 병용요법으로 사용되고 있다.

고혈압은 당뇨병과 함께 망막이나 신장병변과 같은 미세혈관 합병증 뿐만 아니라 심근경색이나 뇌졸중 등 심혈관질환과 같은 대혈관합병증의 주요 위험인자이다. 특히 당뇨병을 동반한 고혈압환자에서 심혈관 합병증은 말기신부전과 함께 가장 심각한 합병증이며 각 질환을 단독으로 가진 경우보다 2.5배 이상 발생 위험이 높다. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자는 정상 혈압 유지를 위해 적극적으로 생활습관을 관리할 뿐만 아니라 혈압을 낮추는 치료를 병행하는 것이 중요하다.

Valsartan은 고혈압과 심부전 치료에 사용되는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB) 계열 약물로서, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하여 안지오텐신 II가 수용체에 결합하는 것을 막아 혈압을 낮춘다. 안지오텐신 II는 혈관을 수축시키고 알도스테론의 분비를 자극하여 신장에서 나트륨과 수분을 재흡수시키며, 혈중의 나트륨 및 수분 증가는 혈압 상승문제를 야기한다. Valsartan은 혈압을 낮출 뿐만 아니라 심장의 부담을 감소시켜 심부전 증상을 개선시키고, 당뇨병을 가진 고혈압 환자에서 단백뇨를 감소시키므로써 신장 보호 작용이 있다는 연구결과도 발표되었다. 또한 valsartan은 이전에 개발된 안지오텐신 전환효소(Angiotensin converting enzyme, ACE) 억제제와 효능은 유사하나 마른기침 같은 부작용을 유발하지 않는다는 장점이 있다.

SGLT-2 저해제는 당뇨병 치료약 중 하나로, 이 계열의 약물은 소변으로 포도당 배출을 증가시키는, 인슐린과 관련이 없는 고유한 기전을 가지고 있으므로 저혈당 및 체중 증가 등의 부작용이 적다. Dapagliflozin이 SGLT-2의 대표적 성분 중 하나이며, 위장관에서 많이 발현되는 SGLT-1 수송체와는 달리 신장에서 많이 발현되기 때문에 설사 및 탈수 등의 위장 관련 부작용 발생률이 현저히 더 낮다는 중요한 장점이 있다.

최근 약물의 장기투여로 인한 부작용이나 합병증의 가능성도 있기 때문에 서로 다른 기전을 가진 약물의 병용투여가 선호되고 있는 추세이며, 이는 약물효과를 더 극대화할 뿐만 아니라 환자의 약품 복용 수를 줄여 환자들의 복약 순응도를 향상시키는 점도 대표적인 이유로 꼽을 수 있다.

아주약품㈜에서는 복약편의성 및 치료 순응도를 향상시킨 제제 개발을 목표로 Valsartan과 Dapagliflozin의 병용투여로 본태성 고혈압 및 제2형 당뇨병을 동반한 환자를 위한 복합제를 개발하고자 하였다.

1. 시험 목적

건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 Valsartan, Dapagliflozin, Metformin 간에 나타날 수 있는 약동학적 상호작용을 평가하였다.

1. 시험 방법
   1. 시험디자인 및 시험방법의 개요

* 임상시험 진행 일정표 (Arm A)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **시험 일정** | **Screening**  **Visit** | **Period I** | | | **휴약기**  **(7d)** | **Period II** | | | **PSV**14) |
| **시험 일자** | **-28d ~ -1d** | **-1d** | **0d** | **1d** | **6d** | **7d** | **8d** | **16±1d** |
| 자원자 모집공고 및 선정 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 동의서 취득1) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 인구학적 정보 수집  /신체계측 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 병력 및 수술력 확인2) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 대상자번호부여3) |  | ■ |  |  |  |  |  |  |
| 임상시험용 의약품 투여4) |  |  | ■ |  |  | **■** |  |  |
| 약동학 채혈5) |  |  | ■ | ■ |  | **■** | ■ |  |
| 활력징후 및 신체검사6) | ■ | ■ | ■ | ■ | **■** | **■** | **■** | ■ |
| 실험실적 검사7) | ■ |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 12-lead 심전도8) | ■ |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 생활습관 확인9) | ■ | ■ |  |  | ■ |  |  |  |
| 선행/병용약물 확인10) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 이상반응 확인10) | ■ | ■ | ■ | ■ | **■** | **■** | ■ | ■ |
| 혈당검사(BST)11) |  |  |  |  |  | **■** |  |  |
| 입원12) |  | ■ |  |  | **■** |  |  |  |
| 퇴원13) |  |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 외래 방문 | ■ |  |  |  |  |  |  | ■ |

1. 모든 임상시험 관련 행위에 앞서 이뤄졌으며, 시험대상자에게 대상자 설명문 및 동의서 사본 1부를 제공함
2. 병력 및 수술력 확인: 스크리닝
3. 대상자번호부여는 [-1d] 입원 24시간 이내에 무작위 배정을 통하여 시행함
4. 임상시험용 의약품 투여

* 1기: [0d]에 Valsartan 160mg 1정 투여
* 2기: [7d]에 Valsartan 160mg, Dapagliflozin 10mg 각 1정 투여
* [0d], [7d]의 오전 9시경 경구 투약, 투여시간을 [0h] (기준시간)로 설정함

1. 약동학 채혈: [0d, 7d] 투약 전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12h, [1d, 8d] 24, 36h에 시행
2. 활력징후 및 신체검사: 스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전, [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시에 시행함
3. 실험실적 검사

* 스크리닝 시: 혈액학, 혈액화학, 뇨, 혈액응고, 혈청 검사
* [1d, 8d] Day 별 1회 실시: 혈액학, 혈액화학, 뇨검사

1. 12-lead 심전도: 스크리닝 시, [1d, 8d] Day 별 1회 실시함 (단, 시험자 판단 하에 추가 시행 가능하였다.)
2. 생활습관 확인

* 스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시
* [-1d, 6d]의 경우, 생활습관 확인 시에는 흡연 및 알코올, 카페인 섭취 변화 여부에 대해 확인하였다.

1. 선행/병용약물, 이상반응 확인

* 대상자의 자발적인 보고 이외에 시험담당자 등의 문진 등
* 스크리닝 시, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전 및 [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시 (단, 스크리닝, -1d, 0d 투약 전에는 선행약물로 수집하였으며, 0d 투약 이후에는 병용약물로 수집하였다.)

1. 혈당검사(BST, Blood Sugar Test): [7d] 투약 전 및 투약 후 2, 4h에 혈당검사 시행함
2. 입원: [-1d, 6d] 오후 7시 경
3. 퇴원: [1d, 8d] 계획된 검사를 마친 후 퇴원
4. PSV: [16±1d] Post-study visit을 위하여 방문

* 임상시험 진행 일정표 (Arm B)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **시험 일정** | **Screening**  **Visit** | **Period I** | | | **휴약기**  **(7d)** | **Period II** | | | **PSV**14) |
| **시험 일자** | **-28d ~ -1d** | **-1d** | **0d** | **1d** | **6d** | **7d** | **8d** | **16±1d** |
| 자원자 모집공고 및 선정 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 동의서 취득1) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 인구학적 정보 수집  /신체계측 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 병력 및 수술력 확인2) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 대상자번호부여3) |  | ■ |  |  |  |  |  |  |
| 임상시험용 의약품 투여4) |  |  | ■ |  |  | **■** |  |  |
| 약동학 채혈5) |  |  | ■ | ■ |  | **■** | ■ |  |
| 활력징후 및 신체검사6) | ■ | ■ | ■ | ■ | **■** | **■** | **■** | ■ |
| 실험실적 검사7) | ■ |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 12-lead 심전도8) | ■ |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 생활습관 확인9) | ■ | ■ |  |  | ■ |  |  |  |
| 선행/병용약물 확인10) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 이상반응 확인10) | ■ | ■ | ■ | ■ | **■** | **■** | ■ | ■ |
| 혈당검사(BST)11) |  |  | ■ |  |  | ■ |  |  |
| 입원12) |  | ■ |  |  | **■** |  |  |  |
| 퇴원13) |  |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 외래 방문 | ■ |  |  |  |  |  |  | ■ |

1. 모든 임상시험 관련 행위에 앞서 이뤄졌으며, 시험대상자에게 대상자 설명문 및 동의서 사본 1부를 제공함
2. 병력 및 수술력 확인: 스크리닝
3. 대상자번호부여는 [-1d] 입원 24시간 이내에 무작위 배정을 통하여 시행함
4. 임상시험용 의약품 투여

* 1기: [0d]에 Dapagliflozin 10mg, Metformin 1000mg 각 1정 투여
* 2기: [0d]에 Valsartan 160mg, Dapagliflozin 10mg, Metformin 1000mg 각 1정 투여
* [0d], [7d]의 오전 9시경 경구 투약, 투여시간을 [0h] (기준시간)로 설정함

1. 약동학 채혈: [0d, 7d] 투약 전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12h, [1d, 8d] 24, 36h에 시행함
2. 활력징후 및 신체검사: 스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전, [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시에 시행함
3. 실험실적 검사

* 스크리닝 시: 혈액학, 혈액화학, 뇨, 혈액응고, 혈청 검사
* [1d, 8d] Day 별 1회 실시: 혈액학, 혈액화학, 뇨검사

1. 12-lead 심전도: 스크리닝 시, [1d, 8d] Day 별 1회 실시 (단, 시험자 판단 하에 추가 시행 가능함.)
2. 생활습관 확인

* 스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시
* [-1d, 6d]의 경우, 생활습관 확인 시에는 흡연 및 알코올, 카페인 섭취 변화 여부에 대해 확인하였다.

1. 선행/병용약물, 이상반응 확인

* 대상자의 자발적인 보고 이외에 시험담당자 등의 문진 등
* 스크리닝 시, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전 및 [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시 (단, 스크리닝, -1d, 0d 투약 전에는 선행약물로 수집하였으며, 0d 투약 이후에는 병용약물로 수집하였다.)

1. 혈당검사(BST, Blood Sugar Test): [0d, 7d] 투약 전 및 투약 후 2, 4h에 혈당검사 시행함
2. 입원: [-1d, 6d] 오후 7시 경
3. 퇴원: [1d, 8d] 계획된 검사를 마친 후 퇴원
4. PSV: [16±1d] Post-study visit을 위하여 방문

* 임상시험 진행 일정표 (Arm C)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **시험 일정** | **Screening**  **Visit** | **Period I** | | | **휴약기**  **(7d)** | **Period II** | | | **PSV**14) |
| **시험 일자** | **-28d ~ -1d** | **-1d** | **0d** | **1d** | **6d** | **7d** | **8d** | **16±1d** |
| 자원자 모집공고 및 선정 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 동의서 취득1) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 인구학적 정보 수집  /신체계측 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 병력 및 수술력 확인2) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 대상자번호부여3) |  | ■ |  |  |  |  |  |  |
| 임상시험용 의약품 투여4) |  |  | ■ |  |  | **■** |  |  |
| 약동학 채혈5) |  |  | ■ | ■ |  | **■** | ■ |  |
| 활력징후 및 신체검사6) | ■ | ■ | ■ | ■ | **■** | **■** | **■** | ■ |
| 실험실적 검사7) | ■ |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 12-lead 심전도8) | ■ |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 생활습관 확인9) | ■ | ■ |  |  | ■ |  |  |  |
| 선행/병용약물 확인10) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 이상반응 확인10) | ■ | ■ | ■ | ■ | **■** | **■** | ■ | ■ |
| 혈당검사(BST)11) |  |  | ■ |  |  | ■ |  |  |
| 입원12) |  | ■ |  |  | **■** |  |  |  |
| 퇴원13) |  |  |  | ■ |  |  | ■ |  |
| 외래 방문 | ■ |  |  |  |  |  |  | ■ |

1. 모든 임상시험 관련 행위에 앞서 이뤄졌으며, 시험대상자에게 대상자 설명문 및 동의서 사본 1부를 제공함
2. 병력 및 수술력 확인: 스크리닝
3. 대상자번호부여는 [-1d] 입원 24시간 이내에 무작위 배정을 통하여 시행함
4. 임상시험용 의약품 투여

* 1기: [0d]에 Valsartan 160mg, Metformin 1000mg 각 1정 투여
* 2기: [0d]에 Valsartan 160mg, Dapagliflozin 10mg, Metformin 1000mg 각 1정 투여
* [0d], [7d]의 오전 9시경 경구 투약, 투여시간을 [0h] (기준시간)로 설정함

1. 약동학 채혈: [0d, 7d] 투약 전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12h, [1d, 8d] 24, 36h에 시행
2. 활력징후 및 신체검사: 스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전, [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시에 시행함
3. 실험실적 검사

* 스크리닝 시: 혈액학, 혈액화학, 뇨, 혈액응고, 혈청 검사
* [1d, 8d] Day 별 1회 실시: 혈액학, 혈액화학, 뇨검사

1. 12-lead 심전도: 스크리닝 시, [1d, 8d] Day 별 1회 실시 (단, 시험자 판단 하에 추가 시행 가능함.)
2. 생활습관 확인

* 스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시
* [-1d, 6d]의 경우, 생활습관 확인 시에는 흡연 및 알코올, 카페인 섭취 변화 여부에 대해 확인하였다.

1. 선행/병용약물, 이상반응 확인

* 대상자의 자발적인 보고 이외에 시험담당자 등의 문진 등
* 스크리닝 시, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전 및 [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시 (단, 스크리닝, -1d, 0d 투약 전에는 선행약물로 수집하였으며, 0d 투약 이후에는 병용약물로 수집하였다.)

1. 혈당검사(BST, Blood Sugar Test): [0d, 7d] 투약 전 및 투약 후 2, 4h에 혈당검사 시행함
2. 입원: [-1d, 6d] 오후 7시 경
3. 퇴원: [1d, 8d] 계획된 검사를 마친 후 퇴원
4. PSV: [16±1d] Post-study visit을 위하여 방문
   1. 시험디자인 선정 근거
      1. 시험대상자 수
         1. 총 대상자 수: 64명
         2. 설정 근거:

본 임상시험의 목적이 탐색적 성격임을 감안할 때, 가설 검정을 위한 대상자 수 산출 공식을 그대로 적용할 필요 없이, 설정한 대상자 수로 확인할 수 있는 차이에 대한 통계적인 검정력을 기술하는 정도면 충분하였으나, 알려진 과학적 근거 등을 토대로 가능한 최대의 검정력 (80%)을 확보하고자 하였다.

Metformin과 Valsartan 및 Dapagliflozin에 대한 참고한 기존의 임상시험 자료를 근거로 할 때 주요 평가 변수인 *AUC*와 *C*max의 개체 내 변이계수가 비교적 큰 약물은 Valsartan 임을 확인하였으며 (Dapagliflozin: 25%), 참고자료에 따르면 Valsartan의 개체 내 변이 계수는 23~47% 로 매우 다른 값을 가지므로, 한가지 값으로 확정하기에는 어려움이 있다. 따라서 본 시험에서는 시험 진행의 효율성 등을 고려하여 그 평균 정도의 수치인 30~35% 정도로 가정하였으며, 이 경우 일반적 의약품동등성 평가 기준 (시험기 별 점 추정치 차이 0%, 유의수준 (α) 0.05, 검정력 (1-β) 80%) 하에서 Valsartan이 포함된 Arm A, Arm C에서 각 19명의 대상자가 필요할 것으로 판단되었다. 이 값에 탈락율 20%을 고려하여 각 24명, 총 48명을 목표 대상자 수로 설정하였다. Dapagliflozin이 포함된 군의 최소 12명의 대상자가 필요할 것으로 판단되었으며 (시험기 별 점 추정치 차이 0%, 유의수준 (α) 0.05, 검정력 (1-β) 80%), 탈락율 20% 고려하여 Arm B에서 16명을 목표 대상자 수로 설정하였다.

* + 1. 약동학적 채혈시간 및 설정 근거
       1. 약동학적 채혈 시간

Arm A, B, C: [0d, 7d] 투약 전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, [1d, 8d] 24, 36h (채혈 횟수: 17회씩)

* + - 1. 총 채혈 횟수: 각 채혈 시 분석 대상 화학종의 농도를 측정하는 데에 필요한 최소의 혈장 부피를 고려하여 약 5 ~ 7 mL을 채혈하였다. 이 기준에 따라 예측되는 총 채혈량은 아래와 같다.
* Arm A: 약 170 mL (Period 1: 17회 X 5 mL, Period 2: 17회 X 5 mL)
* Arm B: 약 238 mL (Period 1: 17회 X 7 mL, Period 2: 17회 X 7 mL)
* Arm C: 약 238 mL (Period 1: 17회 X 7 mL, Period 2: 17회 X 7 mL)
  + - 1. 채혈 시각 허용 편차: 예정된 시각으로부터 허용 편차 안에서 수행한 채혈은 예정된 시각에 수행한 것으로 간주하였다.
* 투약 전(0h): -1hr
* 투약 종료 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8h: ± 5min
* 투약 종료 후 10, 12h: ± 10min
* 투약 종료 후 24h: ± 15min
* 투약 종료 후 36h: ± 30min
  + - 1. 채혈 시간 설정 근거

참고문헌1)에 따르면, Valsartan의 *T*max는 약 3시간, 반감기는 약 6시간으로 보고되어 있으며, 참고문헌2)에 따르면 Dapagliflozin 10mg 공복 투여 시 *T*max는 약 1시간, 반감기는 약 12.9시간으로 보고되어 있다. 참고문헌3)에 따르면, Metformin의 공복 투여 시의 *T*max는 약 4.3시간, 반감기는 약 3.8시간으로 보고되어 있다.

이를 종합적으로 고려하여, *T*max 도달 전에 두 시점 이상 및 약 3반감기 까지의 농도 데이터를 확보하는 것을 고려하여 채혈 시각을 설정하였다.

* + 1. 휴약기 및 설정 근거
       1. 휴약기

7일

* + - 1. 휴약기 설정근거

참고문헌1)에 따르면, Valsartan의 *T*max는 약 3시간, 반감기는 약 6시간으로 보고되어 있고, 참고문헌2)에 따르면, Dapagliflozin 10mg 공복 투여 시 *T*max는 약 1시간, 반감기는 약 12.9시간으로 보고되어 있다. 참고문헌3)에 따르면, Metformin 1000mg 공복 투여 시의 *T*max는 약 4.3시간, 반감기는 약 3.8시간으로 보고되어 있다.

약물이 체외로 완전히 배설되는 충분한 기간 (혈중 소실반감기 5배 이상)으로 휴약기간을 설정하였으며, 입원 스케줄을 고려하여 7일로 설정하였다.

* 1. 시험 대상자의 선정
     1. 선정 기준

1. 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상, 50세 이하인 건강한 남성
2. 스크리닝 당시 체중이 50 kg 이상이면서 이상체중 (ideal body weight)의 ±20% 이내의 체중을 지닌 자

\* 이상체중 (ideal body weight) = (신장cm - 100) x 0.9

1. 선천성 또는 최근 5 년 이내 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 자
2. 스크리닝 시 수행하는 건강검진 (질병 기왕력, 신체검사, 활력징후, 12-lead 심전도, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 적합하다고 판단된 자
3. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
   * 1. 제외 기준
4. 임상적으로 유의한 심혈관계, 호흡기계, 신장, 내분비계, 혈액계, 소화기계, 중추신경계, 비뇨기계, 근골격계, 정신과계 질환 혹은 악성종양 등의 과거력이 있거나 현재 활동성의 질환을 가진 자 (단, 완치된 과거 병력 및 현재의 건강 상태에 영향을 미치지 않는 경우 등록 가능함)

* 불응성 저칼륨혈증
* 치료되지 않는 애디슨증후군
* 원발고알도스테론증
* 증상이 있는 고요산혈증 (통풍 병력 또는 요산결석증)
* 현재 투석중인 환자

1. 임상시험용 의약품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계질환 (크론병, 궤양, 급성 또는 만성 췌장염 등)이나 위장관계수술 (단, 단순 맹장수술이나 탈장수술을 제외)의 과거력이 있는 자
2. 임상시험용 의약품이나 기타 다른 약물 (디히드로피리딘계, sulphonamide, 티아지드계) 또는 첨가제 등에 과민반응 또는 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 자
3. 스크리닝 시 수행하는 건강검진 (질병 기왕력, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 부적합하다고 판단된 자
4. 실험실적 검사 결과 중 아래에 해당하는 수치를 보이는 자

* 혈중 Na < 135 mEq/L
* 혈중 K < 3.4 mEq/L
* 혈중 Ca > 10.5 mg/dL
* 혈중 AST 또는 ALT > 정상 상한치의 1.25배
* 혈중 Total bilirubin > 정상 상한치의 1.5배
* Total cholesterol > 정상 상한치의 1.5배
* MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 공식을 이용한 eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) < 60 mL/min/1.73 m2인 경우
* 혈청검사 (HBsAg, HCV Ab, HIV Ag/Ab, Syphilis reagin test) 결과 양성

1. 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 자
2. 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II수용체 길항체 치료시 혈관부종의 병력이 있는 자
3. 리튬요법을 받고 있는 자
4. 스크리닝 시점에 5분 이상 휴식 후, 좌위에서 측정한 혈압에서 수축기 혈압 ≥150 mmHg 또는 <100 mmHg, 확장기 혈압 ≥95 mmHg 또는 <65 mmHg 에 해당하는 수치를 보인 자
5. 약물 남용의 과거력이 있는 자
6. 과다한 카페인 및 알코올 섭취, 흡연자 (카페인: >5컵/일, 알코올: >210 g/주, 담배: >10개피/일)
7. 임상시험용 의약품 투여 전 180일 이내에 타 임상시험 또는 생물학적동등성시험에 참여하여 투약 받은 경험이 있는 자
8. 임상시험용 의약품 투여 전 30일 이내 바르비탈류 의약품 등의 의약품 대사효소 유도 및 억제 의약품을 복용한 자
9. 임상시험용 의약품 투여 전 60일 이내에 전혈을 공여한 자 또는 임상시험용 의약품 투여 전 30일 이내에 성분혈을 공여한 자
10. 임상시험용 의약품 투여 전 7일 이내에 자몽 함유 음식물을 섭취한 자
11. 임상시험용 의약품 투여 전 14일 이내에 전문의약품이나 한약제를 복용한 자 또는 임상시험용 의약품 투여 전 7일 이내에 일반의약품 또는 비타민 제제를 복용한 자
12. 입원 24시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 카페인 함유 음식물 (커피, 차 (홍차, 녹차 등), 카페인이 함유된 탄산음료, 커피우유, 자양강장제 드링크 등)을 섭취하거나 음주 또는 흡연을 금할 수 없는 자
13. 서면 동의 이후부터 마지막 임상시험용 의약품 투여일 기준 2주 후까지 본 시험에서 허용되는 피임법\*을 사용하고 정자를 기증하지 않는 것에 동의하지 않는 자

\*피임법: 자궁 내 장치 (예: 루프, 미레나), 화학적 차단법 (살정제), 또는 피하 이식체 피임기구 (예: 임플라논)와 함께 사용하는 물리적 차단법 (남성 또는 여성), 난관수술 또는 복강경피임 (난관결찰술의 일종)

1. 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자
   * 1. 투여 및 평가 제외 대상
2. 대상자가 임상시험용의약품의 안전성이나 약동학적 특성을 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상되는 의약품을 투약한 경우
3. 대상자가 임상시험용의약품의 투약 중단을 요구하거나, 시험참여 동의를 철회하는 경우
4. 중대한 이상반응/약물이상반응이 발생하여 시험자가 시험을 계속할 수 없다고 판단하는 경우
5. 임상시험 중 선정/제외 기준 등 중대한 계획서 위반 사항이 새롭게 발견되는 경우
6. 임상시험책임자 또는 시험담당자가 시험대상자 준수사항 미준수 등으로 시험 참여를 중지하여야 한다고 판단한 경우
   1. 투여방법 및 시험대상자 관리
      1. 투여방법 및 주의사항
7. 임상시험용 의약품은 시험책임자 또는 공동연구자가 직접 경구 투약하였으며, 구강 검사로서 투약 완료 여부를 확인하였다.
8. 임상시험용 의약품 투약은 임상시험기간 동안 대상자 별로 정해진 동일한 투약 시간 (오전 9시경)에 무작위 배정된 순서군에 따라 진행되었으며, 시험대상자 간 적절한 간격을 두고 투여하였다.
9. 대상자는 임상시험용 의약품은 실온 상태의 물 150 mL와 함께 통째로 삼켰으며, 삼키기 전에 약물을 부수거나 자르거나 또는 씹지 않았다.
   * 1. 식사 및 식음의 관리
10. 입원 기간에는 실시기관에서 제공하는 식사 이외의 음식물 섭취는 제한하였다.
11. 시험대상자는 임상시험용 의약품 투여 전 최소 10시간 이상 금식을 유지하였다.
12. 임상시험용 의약품 투여 전후 1시간 동안은 물섭취를 제한하였으며, 투여 후 4시간까지는 금식을 유지하였다.
13. 입원 전 48시간부터 각 시기별 최종 약동학 혈액 검체 채취시까지 Xanthine 함유 음료 (커피, 녹차, 콜라 등) 및 자몽쥬스, 알코올 섭취는 제한하였다.
    * 1. 시험대상자 준수사항
14. 대상자는 임상시험용 의약품 투여 후 최소 2시간까지는 누워있어서는 안되었으며 위장관계, 혈류, 운동성에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 자세와 행동을 유사하게 유지하였다.
15. 본 시험 기간 중 과도한 운동 (30분 이상 지속적인 전신동작이 포함된 운동) 및 흡연은 제한하였다.
16. 임상시험용의약품 중 시험약 3(A51R3) 정보에 따르면 투여 후 매우 드물지만 심각한 이상반응인 유산산증이 발생할 수 있고, 따라서 유산산증의 증상인 권태, 무력증, 근육통, 호흡곤란, 복부통증 등이 나타날 경우 즉시 시험 담당자에게 알려 적절한 의학적 조치가 취해질 수 있도록 하였다.
    * 1. 시험용의약품정보
         1. 시험약 1

|  |  |
| --- | --- |
| 코드명 | C54R1 |
| 제조사 | 한국노바티스㈜ |
| 제품명 | 디오반필름코팅정 160밀리그램(발사르탄) |
| 성분 및 함량명 | 발사르탄 160mg |
| 성상 및 제형 | 회색빛을 띠는 오렌지색의 타원형 필름코팅정 |
| 저장방법 | 기밀용기, 열과 습기를 피해 30℃이하에서 저장 |

* + - 1. 시험약 2

|  |  |
| --- | --- |
| 코드명 | A51R1 |
| 제조사 | 한국아스트라제네카㈜ |
| 제품명 | 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물) |
| 성분 및 함량명 | 다파글리플로진프로판디올수화물 12.3mg(다파글리플로진으로서 10mg) |
| 성상 및 제형 | 노란색의 양면이 볼록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제 |
| 저장방법 | 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 |

* + - 1. 시험약 3

|  |  |
| --- | --- |
| 코드명 | A51R3 |
| 제조사 | 머크㈜ |
| 제품명 | 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(메트포르민염산염) |
| 성분 및 함량명 | 메트포르민염산염 1000mg |
| 성상 및 제형 | 흰색 내지 미색의 양면이 볼록한 타원형의 서방정 |
| 저장방법 | 기밀용기, 실온보관(1~30℃) |

* + 1. 스크리닝 번호 부여 및 시험대상자 번호 부여 방법
       1. 스크리닝 번호 부여

임상시험 참여를 서면으로 동의한 자원자에 한하여 첫 투여일 이전 28일 이내에 스크리닝을 시행하여 본 임상시험에 적합한 시험대상자를 선정하였다. 스크리닝 시에는 임상시험 참여에 대한 자원자의 서면 동의 순으로 SXXX (예: S001, S002, S003 등의 순서) 형식의 고유한 ‘스크리닝 번호’를 부여하였다.

한 명의 시험대상자에게 두 개 이상의 스크리닝 번호를 부여할 수 없었으며, 두 명 이상의 시험대상자에게 같은 스크리닝 번호를 부여할 수 없었다. 각 시험대상자에게 부여된 이니셜 및 스크리닝 번호는 대상자식별코드 (subject identification code)로 사용되었다. 임상시험계획서 및 시험자의 판단 등에 의거하여 스크리닝 결과를 판정하였다.

* + - 1. 시험대상자 번호 부여

입원 예정자에 한하여 제 1 기 입원 전 24 시간 이내에 스크리닝을 통과한 순서에 따라 대상자 명단을 확정하였고, 입원 전 24 시간 이내에 무작위배정을 시행하여 ‘시험대상자 번호’를 부여하였다. 무작위배정은 컴퓨터 통계프로그램 (R for Windows 3.5.0 이상)을 이용하였다. 단, 2개 이상의 Arm이 같은 시기에 투약이 진행될 경우 모집된 모든 인원으로 각 Arm에 무작위 배정 하였다.

시험대상자 번호는 A (또는 B, C) + 대상자 번호 (Arm A, C: 01 에서 24 까지 두 자리, Arm B: 01 에서 16 까지 두 자리) + 대체 대상자 여부 (초기 대상자의 경우 0 이며, 대체되는 경우 1, 2, 3 등 숫자를 순차적으로 붙여 표기)로 구성되었으며, AXXX (예: A010, A020, A030, …, A240) 와 BXXX (예: B010, B020, B030, …, B160), CXXX (예: C010, C020, C030, …, C240) 의 형식을 가졌다.

한 명의 대상자에게 두 개 이상의 시험대상자 번호를 부여할 수 없었으며, 두 명 이상의 대상자에게 같은 시험대상자 번호를 부여할 수 없었다. 각 대상자에게 부여된 시험대상자 번호는 대상자식별코드 (subject identification code)로 사용되었다.

* + 1. 용량 설정 근거

본 임상시험은 다파글리플로진, 발사르탄 및 메트포르민의 약동학적 상호작용을 평가하는 임상시험으로, 각 의약품의 기 허가된 최대용량을 고려하여 다파글리플로진 10mg, 발사르탄 160mg으로 투여 용량을 설정하였다. 메트포르민의 경우 당뇨병을 동반한 환자에서 1차 치료제인 메트포르민 병용 처방을 고려하여 메트포르민 1000mg 으로 투여 용량을 설정하였다.

* + 1. 각 시험 대상자별 투여 용량 및 용법 결정

모든 대상자는 계획된 일정에 따라 계획된 용량을 동일한 방법으로 복용하였다.

* + 1. 눈가림

본 임상시험은 공개시험이었다.

* + 1. 병력 및 선행/ 병용 약물

임상시험 기간 중에는 임상시험용의약품을 제외하고, 일체의 의약품을 투여하지않는 것을 원칙으로 하였다. 단, 이상반응의 처치 등 필요한 경우에는 시험책임자 또는 공동시험자의 판단에 따라 투여할 수 있도록 하였다. 투여된 의약품이 본 임상시험의 약동학적 평가 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 경우, 해당 대상자는 탈락하게 되었다. 투여된 모든 의약품과 투여 사유는 반드시 근거문서와 증례기록서에 기재하고 시험책임자 또는 공동시험자가 서명하도록 하였다. 이외의 의약품 투여는 대상자가 반드시 시험자와 상의하여 결정할 수 있도록 하였다. 스크리닝 시 및 임상시험기간 동안에 수집된 모든 대상자의 병력과 병용 약물은 Table 3 및 Appendix 16.4.1 에 제시하였다.

* + 1. 순응도 확인

임상시험에 참여한 모든 대상자(중도탈락 제외)는 계획서에 정해진 바에 따라 투약을 완료하였다. 순응도 평가를 위해 시험 책임자 또는 시험자가 직접 임상시험의약품 투약을 확인하였으며 복용 확인을 위하여 구강검사를 시행하였다.

* 1. 약동학 및 안전성 평가변수
     1. 평가 방법의 적절성

본 임상시험의 약동학 평가 및 안전성 평가는 시험계획서에 따라 평가하였다.

* + 1. 약물 농도 측정
       1. 약동학 평가를 위한 검체 수집

Arm A, B, C: [0d, 7d] 투약 전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, [1d, 8d] 24, 36h 시점에 약동학 채혈을 하였다.

약동학 채혈 전 시험대상자의 팔 또는 손등 등의 신체에 카테터를 유치하고 채혈용 cap을 연결한 후, 이를 통해 반복적으로 채혈하였다. 매회 채혈 시 EDTA-K2 Tube를 사용하였으며, 카테터에 연결된 cap 안에 남아있는 약 1.5mL의 혈액 및 생리식염수 혼합액을 제거한 후 약동학적 채혈을 수행하였다. 약동학 채혈 후 약 1 mL의 생리식염수를 카테터에 연결된 cap에 다시 주입하여 혈액 응고를 방지하였다.

* + - 1. 검체분석 방법

채취한 검체는 채취한 후 1시간 이내에 4℃에서 10분 동안 3000rpm으로 원심분리하였다. 분리된 혈장은 분석을 위하여 polypropylene tube 2~3개(1성분 분석일 경우 2분주/2성분 분석일 경우 3분주(보관용 1개 포함))에 각각 약 1.0 mL씩 분주한 후 검체분석기관으로 인계 전까지 -80 ± 20℃의 냉동고에서 보관하였다 마지막 약동학 채혈이 완료된 이후 실시기관에서 보관한 약동학 검체는 모두 검체분석기관으로 운송하였다. 검체분석기관은 Valsartan, Dapagliflozin, Metformin의 혈장 농도를 검정된 LC-MS/MS법으로 분석하였다. 약물농도 분석이 완료된 후 남은 샘플을 분석기관의 SOP에 따라 폐기하였다.

* + - 1. 약동학 평가 변수

1. 1차 평가변수: Valsartan, Dapagliflozin, Metformin의 *AUC*last 및 *C*max
2. 2차 평가변수: Valsartan, Dapagliflozin, Metformin의 *AUC*inf, *T*max, *t*1/2, *CL/F*, *Vd/F*
3. 약동학적 분석:

* 평가변수 산출 시, 채혈 시각은 각 대상자의 실제 채혈 시각을 사용하였다.
* 혈중 농도가 최저정량한계 (LLOQ) 미만인 경우 “ND” (Not Detected) 또는 “BQL” (Below Quantitation Limit) 로 표기하였다. 혈중 농도가 최고혈장 농도도달시점 (*T*max) 이전에 최소정량한계 미만일 경우 0으로 간주하였고, *T*max 이후 최소정량한계 미만일 경우 분석 데이터셋에 포함하지 않았다.
* 혈중 농도-시간 양상은 각 시험대상자에서 linear 형태의 그래프로 나타냈고, 투여군에 따른 평균 혈중 농도-시간 곡선도 linear 및 log-linear 방법으로 나타냈다. 단, 계획된 약동학 채혈을 모두 마치고, 정량 가능한 약물 농도를 갖고 있는 대상자만 약동학적 평가에 포함시켰으며, 약동학 채혈이 종료되지 않은 상태에서 중도 탈락한 대상자는 약동학적 평가에서 제외하였다.
  + 1. 안전성 평가변수
* 이상반응: 시험담당자는 임상시험 중 발생한 모든 이상반응에 대하여 기록하였으며, 이상반응의 발생 건수, 발생 대상자 수, 중증도, 중대성, 시험약과의 인과관계에 대해 투약군 별로 정리하였다.
* 활력징후, 신체검사, 12-lead 심전도검사, 실험실적 검사, 혈당검사 (BST)의 결과를 근거문서와 증례기록서에 기록하고 이상여부를 판단하여 이의 임상적 의미를 평가하였다.
  1. 자료의 품질 보증
     1. 모니터링

임상시험기간 동안 임상시험 질 보증을 위하여 일반적인 모니터링을 실시하였으며, 모니터링 업무 위임을 받은 ㈜디티앤씨알오에서 모니터링을 진행하였다. 임상시험이 임상시험계획서와 KGCP에 따라 실시되도록 모니터링을 실시하였으며, 모니터 요원은 임상시험을 시작하기 전에 시험자에게 모니터링 계획에 대하여 설명하였고, 매 모니터링 방문 전에 연구진과 방문일정에 대하여 협의하였으며, 모니터링 방문 시에는 시험자가 임상시험 계획서와 관련 규정에 따라 임상시험을 수행하고 있는지 확인하였다. 매 모니터링 방문 시에는 증례 기록이 완전하고 명확한지 근거문서와의 대조 검토를 하였다. 모니터링 시 발견된 사항에 대하여 의뢰자 또는 시험자와 적절히 논의하여 해결하였다. 또한, 시험 담당자는 임상시험용의약품의 조제 및 보관장소, 시험에 관련된 서류에 대해 모니터 요원 또는 본 업무의 위임자가 접근할 수 있도록 동의하고 협조하였다. 모든 미사용 임상시험용의약품은 임상시험이 종료된 후 의뢰자가 회수하였으며, 모니터 요원은 회수 여부를 최종 확인하였다.

* + 1. 데이터 관리

Data management의 경우, 아주약품㈜이 위임한 ㈜디티앤씨알오의 SOP에 의해 Data management가 수행되었으며, 의뢰자는 Data management 전체 수행 과정을 감독하였다. 자료의 입력 및 검증의 방법과 그 절차에 관한 것은 DMP (Data Management Plan)에 따라 진행되었으며, 병력의 진단명, 이상반응은 MedDRA Ver.25.0, 선행/병용약물은 ATC/DDD Index 2022 Level 1(Anatomic Main Group), Level 2(Therapeutic Main Group), Level 3(Therapeutic Sub Group), Level 4(Chemical/Therapeutic Sub Group), 그리고 Level 5(Chemical Substance)의 5개의 그룹으로 분류하여 각 범주 별 대상자 수 및 건수를 기술하였다. 사전에 정의된 자료 검증 계획 (Data validation specification)에 의해 자료 검증(Data validation)을 수행하였고, 이때 발견된 오류 및 정정사항에 대해서는 전자증례기록서의 audit trail에 남도록 하였다.

* 1. 통계방법 및 시험대상자 수
     1. 통계분석계획

통계분석은 임상시험계획서 (Appendix 16.1.1) 및 통계적 방법과 관련된 문서 (Appendix 16.1.9)에 따라 시행되었다.

* + - 1. 인구학적 정보

1. 분석 데이터셋: Demographics set (DS)  
   임상시험에 참여하는 무작위배정 번호를 부여받는 모든 자를 포함하였다.
2. 기술통계학적 분석: 임상시험에 참여한 대상자의 연령, 체중, 신장 등에 대해 기술통계학적 분석을 시행하였다. 기술통계량은 Table 2~3에 제시하였다.
   * + 1. 약 동학 평가
3. 분석 데이터셋: Pharmacokinetics set (PS)

임상시험계획서에 의거하여 모든 약동학적 채혈을 마쳤고, 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있으며 그러한 농도 패턴이 통상적인 약동학 지식에 합당한 시험대상자를 포함하였다.

1. 기술통계학적 분석: 모든 약동학 평가변수에 대해 임상시험용 의약품의 종류별로 기술통계량을 제시하였다.
2. 비교 약동학 평가

* 1차 약동학 평가변수 중 Valsartan의 로그 변환한 *AUC*last, *C*max에 대해서 Valsartan 단독 투여 시에 대한 Dapagliflozin과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였다.
* 1차 약동학 평가 변수 중 Dapagliflozin 및 Metformin의 로그 변환한 *AUC*last, *C*max에 대해서 Dapagliflozin 및 Metformin 투여 시에 대한 Valsartan과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였다.
* 1차 약동학 평가 변수 중 Valsartan 및 Metformin의 로그 변환한 *AUC*last, *C*max에 대해서 Valsartan 및 Metformin 투여 시에 대한 Dapagliflozin 과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였다.
  + - 1. 안전성 평가

1. 분석 데이터셋: Safety set (SS)

임상시험용 의약품 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자의 자료를 포함하였다.

1. PEAE는 별도로 목록화 하였으며, TEAE는 Arm 및 Period에서 SOC 및 PT별로 시험대상자 수 및 비율을 제시하였고, chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 중재 별 차이를 검정하였다. 또한, 이상반응의 중증도, 중대성, 임상시험용 의약품과의 인과관계에 대해서 투여된 의약품의 종류별로 정리하였다.

* **실험실적 검사**

시험 대상자 별 결과값 리스트는 Appendix 16.4.2에 별첨하였다.

* **활력징후**

시험 대상자 별 결과값 리스트는 Appendix 16.4.6에 별첨하였다.

* **12-lead 심전도**

시험 대상자 별 결과값 리스트는 Appendix 16.4.7에 별첨하였다.

* **신체검사**

시험 대상자 별 결과값 리스트는 Appendix 16.4.5에 별첨하였다.

* **혈당검사(BST)**

시험 대상자 별 결과값 리스트는 Appendix 16.4.8에 별첨하였다.

* **병용약물**

시험 대상자 별 병용약물 리스트는 Appendix 16.4.1에 별첨하였다.

* + - 1. 분산투여 효과 평가

동일한 날짜에 모든 시험대상자에게 첫 투약을 하지 못할 경우, 본 시험에서는 수행상의 질 보증과 편의를 위해 동시에 투약받는 인원을 분할하여 실시할 수 있었다. 분할된 대상자들은 본 시험계획서에 기술된 수행방법과 절차에 따라 동일하게 시험을 실시하였으며 투여가 6주 이내에 완료될 경우 분산투여에 의한 영향을 고려 하지 않았다. 단, 투여가 6주를 초과하는 경우는 아래와 같이 분산투여에 의한 교호작용을 확인하였다.

1. 분산투여 그룹 간의 동질성 여부를 확인하였다. 비교 평가항목으로 1회 투약 시 *AUC*last, *C*max를 사용하였으며, 각 그룹간의 일관성(Consistency)을 통계적으로 입증(유의수준 0.05 이하)하였다. 일관성(Consistency) 평가는 투여 순서(sequence), 투여 시기(period), 투여 제제(treatment), 분산투여(group or date) 및 분산투여와 제제의 교호(group\*treatment 또는 date\*treatment) 효과를 고정효과(fixed effect)로, 순서 내 개인간 차이(subject nested within sequence)를 랜덤효과(random effect)로 설정한 모형을 사용하였으며, 각 평가항목 별로 다음 아래의 모든 항목을 만족 하여야 하였다.
   * + - 1. 분산투여 첫 번째 그룹과 분산투여 두 번째 그룹의 잔차제곱평균의 비(두 개 중 작은 값을 분모로 취함)의 값이 대응되는 자유도를 갖는 F-분포의 상위 5% 값보다 작아야 한다.
         2. 분산투여 첫 번째 그룹과 분산투여 두 번째 그룹 간의 제제효과의 교호작용(Interaction)이 유의수준 0.05에서 존재하지 않아야 하였다.
2. 일관성 검정을 만족하는 경우(유의수준 5%를 벗어나는 경우), 분산투여 그룹을 동등하다고 보고 결과를 총괄하여 순서효과(sequence effect), 시기효과(period effect), 치료 효과(treatment effect)를 고정효과(fixed effect)로, 개인간의 차이(sequence nested subject)를 랜덤효과(random effect)로 설정하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 수행하여 평가하고 총괄한 결과의 대조약과 시험약의 비교평가항목인 *AUC*last와 *C*max값을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균값 차의 90% 신뢰구간(log 0.8에서 log 1.25 이내)을 확인하였다.
3. 일관성 검정을 만족하지 못하는 경우, 투여 순서(sequence), 투여 시기(period), 투여 제제(treatment), 분산투여(group or date) 및 분산투여와 제제의 교호(group\*treatment 또는 date\*treatment) 효과를 고정효과(fixed effect)로, 순서 내 개인간 차이(subject nested within sequence)를 랜덤효과(random effect)로 설정한 모형을 사용하여 분산분석을 수행하였고 대조약과 시험약의 비교평가항목인 *AUC*last와 *C*max값을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균값 차의 90% 신뢰구간을 확인하였다. 또한 교호작용의 발생원인 및 교호작용이 생물학적동등성 평가에 미친 영향을 추가로 고찰하였다.
   * 1. 시험대상자수 산정

시험대상자 수 산정 근거는 9.2.1 항과 같다.

* 1. 임상시험계획서 및 계획된 분석방법의 변경
     1. 임상시험계획서 변경

본 임상시험에서는 시험계획서Version 1.0에 대한 IRB의 초기 승인 이후(2022.03.04) 식약처 보완사항 반영을 위하여 1건의(Version 1.1(2022.04.19 승인)) 임상시험계획서 변경이 있었다. 자세한 내용은 Appendix 16.1.1에 제시하였다.

* + 1. 계획된 분석방법의 변경

본 임상시험에서 계획된 분석방법으로부터의 변경은 없었다.

1. 시험대상자
   1. 시험대상자의 시험 참여 현황

총 00명의 대상자가 스크리닝에 참여하였으며, 그 중 임상시험을 수행하기에 부적합하다고 판단된 대상자00명, 대상자 번호 부여 전 동의철회한 대상자 00명을 제외한 총 00명(Arm A 00명, Arm B 00명, Arm C: 00명)이 본 임상시험에 등록되어 무작위배정 번호가 부여되었다.

이 중 대상자 번호 부여 후 투여 전 동의 철회한 대상자 00명(Arm A 00명, Arm B 00명, Arm C: 00명)을 제외한 총 00명(Arm A 00명, Arm B 00명, Arm C: 00명)의 대상자가 1기 투여를 받았고, 1기 임상시험을 완료하였다.

총 00명(Arm A 00명, Arm B 00명, Arm C: 00명)의 대상자가 2기 투여를 받았고, 2기 임상시험을 완료하였다.

PSV 전 동의 철회한 00명(Arm A 00명, Arm B 00명, Arm C: 00명)을 제외한 00명(Arm A 00명, Arm B 00명, Arm C: 00명)이 모든 임상시험을 완료하였다.

상기 모든 사항은 Table 1과 Figure 1에 제시하였다.

Table 1. Subject disposition

| **Descriptions** | **Total (N)** |
| --- | --- |
| **Screening summary** |  |
| Number of subjects screened | 99 |
| Number of subject enrolled | 64 |
| Number of subjects NOT enrolled | 35 |
| **Reason for screening failure** |  |
| Eligibility criteria | 35 |
| Consent withdrawal | 0 |
| Others | 0 |
| **Subject allocation for Arm A** |  |
| Enrolled | 24 |
| Treated | 24 |
| Non-treated | 0 |
| Completed | 21 |
| Drop-out | 3 |
| **Subject allocation for Arm B** |  |
| Enrolled | 16 |
| Treated | 16 |
| Non-treated | 0 |
| Completed | 14 |
| Drop-out | 2 |
| **Subject allocation for Arm C** |  |
| Enrolled | 24 |
| Treated | 24 |
| Non-treated | 0 |
| Completed | 21 |
| Drop-out | 3 |
| **Reason for drop-out** |  |
| Concurrent medication | 4 |
| Consent withdrawal | 0 |
| Investigators’ decision related to Serious AE | 0 |
| Serious protocol violation (Inclusion/Exclusion criteria) | 0 |
| Investigators’ decision (Others) | 4 |

IP administration

N=

Not eligible

N=

Drop-out

N=

Drop-out

N=

Inclusion/Exclusion Criteria met

N=

Exceeding subject  
number

N=

Enrolled

N=

Completed

N=

Screened

N=

Figure 1. Subject dispositions (flowchart)

* 1. 임상시험 계획서 위반사항

본 임상시험의 수행 과정에서 임상시험 계획서의 위반사항으로 보고된 것은 다음과 같다.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **대상자** | **발생 일시** | **위반 내용** |
| A220 | 2022-08-03 | 2022-08-03 제2기 투약 후 7hr 약동학 채혈 예정 시간은 16:02이었으나, 정맥확보 곤란으로 채혈허용 오차범위(±5min)를 벗어난 시간인 16:11에 채혈을 시행하였다. |
| A230 | 2022-08-03 | 2022-08-03 제2기 투약 후 10hr 약동학 채혈 예정 시간은 19:04이었으나, 정맥확보 곤란으로 채혈허용 오차범위(±5min)를 벗어난 시간인 19:20에 채혈을 시행하였다. |
| A220 | 2022-08-03 | 약동학 채혈 시간 미준수 발생일이 2022년 08월 03일이었으나, 연구 진행에 많은 업무로 인해 미준수 보고 기한을 인지하지 못하여 보고 기한을 준수하지 못하였다. |
| A230 | 2022-08-03 | 약동학 채혈 시간 미준수 발생일이 2022년 08월 03일이었으나, 연구 진행에 많은 업무로 인해 미준수 보고 기한을 인지하지 못하여 보고 기한을 준수하지 못하였다. |
| C130 | 2022-08-16 | 2022-08-16 제1기 투약 후 6hr 약동학 채혈 예정 시간은 15:00이었으나, 정맥확보 곤란으로 채혈허용 오차범위(±5min)를 벗어난 시간인 15:12에 채혈을 시행하였다. |
| C010 | 2022-08-23 | 2022-08-23 제2기 투약 후 0.25hr 약동학 채혈 예정 시간은 09:15이었으나, 정맥확보 곤란으로 채혈허용 오차범위(±5min)를 벗어난 시간인 09:25에 채혈을 시행하였다. |

상기 임상시험 계획서의 위반사항들은 모두 IRB에 보고를 하였다.

1. 약동학 평가
   1. 약동학 분석에 포함된 대상자군 선정

약동학적 평가는 모든 약동학적 채혈을 마친 시험대상자로부터 획득된 자료를 이용하여 분석하였다. 1회 이상의 투약이 이루어진 00명의 대상자 중 약동학적 채혈을 완료한 00명을 대상으로 약동학적 분석을 수행하였다.

* 1. 시험대상자의 인구학적 정보 및 특성

인구통계학적 정보는 임상시험에 참여하여 무작위배정 번호를 부여 받은 모든 자를 대상으로 하였다. 대상자는 모두 남성이었으며, 연령 00.00 ± 0.00 세(Arm A: 00.00 ± 0.00 세, Arm B: 00.00 ± 0.00 세, Arm C: 00.00 ± 0.00 세), 신장 000.00 ± 0.00 cm (Arm A: 000.00 ± 0.00 cm, Arm B: 000.00 ± 0.00 cm, Arm C: 000.00 ± 0.00 cm), 체중 00.00 ± 0.00 kg (Arm A: 00.00 ± 0.00 kg, Arm B: 00.00 ± 0.00 kg, Arm C: 00.00 ± 0.00 kg)이었다.

임상시험에 참여한 대상자들의 인구학적 기본정보는 Table 2 ~ 3에 요약하였고, 모든 대상자의 관찰 값은 Appendix 16.2.4에 제시하였다.

Table 2. Subject demographics & baseline characteristics summary (at screening, continuous variables)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variables** | **Unit** | **Arm A N = 24** | **Arm B N = 16** | **Arm B N = 24** | **Total**  **N = 64** |
| **Demographics** |  |  |  |  |  |
| Age | years | 23.96 ± 2.88 (19-31 ) | 25.81 ± 4.07 ( 21 - 37 ) | 24.88 ± 4.54 ( 19 - 36 ) | 24.77 ± 3.88 ( 19 - 37 ) |
| Height | cm | 175.09 ± 5.21 (161.6-184.8) | 175.68 ± 5.87 ( 165.8 - 187.1 ) | 176.35 ± 4.83 ( 165.2 - 187.7 ) | 175.71 ± 5.19 ( 161.6 - 187.7 ) |
| Weight | kg | 70.25 ± 8.66 ( 54.7 - 88 ) | 72.86 ± 10.13 ( 53.9 - 86.7 ) | 73.47 ± 7.95 ( 60.4 - 88.3 ) | 72.11 ± 8.78 ( 53.9 - 88.3 ) |
| IBW | kg | 67.59 ± 4.69 ( 55.4 - 76.3 ) | 68.12 ± 5.3 ( 59.2 - 78.4 ) | 68.72 ± 4.34 ( 58.7 - 78.9 ) | 68.15 ± 4.67 ( 55.4 - 78.9 ) |
| **Vital sign** |  |  |  |  |  |
| Systolic blood pressure | mmHg | 123.29 ± 8.73 ( 106 - 139 ) | 122.88 ± 6.75 ( 111 - 135 ) | 124.75 ± 6.52 ( 112 - 135 ) | 123.73 ± 7.4 ( 106 - 139 ) |
| Diastolic blood pressure | mmHg | 75.79 ± 6.45 ( 66 - 88 ) | 78.31 ± 6.17 ( 67 - 88 ) | 79.38 ± 8.78 ( 66 - 94 ) | 77.77 ± 7.41 ( 66 - 94 ) |
| Pulse rate | bpm | 81.25 ± 10.07 ( 67 - 98 ) | 77.44 ± 9.46 ( 57 - 91 ) | 82.17 ± 10.55 ( 65 - 97 ) | 80.64 ± 10.13 ( 57 - 98 ) |
| Body temperature | ˚C | 36.73 ± 0.22 ( 36.2 - 37.2 ) | 36.52 ± 0.4 ( 36.1 - 37.1 ) | 36.75 ± 0.34 ( 36.2 - 37.3 ) | 36.68 ± 0.33 ( 36.1 - 37.3 ) |
| **ECG** |  |  |  |  |  |
| Ventricular rate | bpm | 65.12 ± 9.16 ( 48 - 89 ) | 62.38 ± 7.32 ( 53 - 73 ) | 70.62 ± 13.52 ( 50 - 105 ) | 66.5 ± 11.03 ( 48 - 105 ) |
| PR interval | msec | 157.29 ± 18.06 ( 135 - 196 ) | 154.56 ± 11.48 ( 124 - 172 ) | 159.08 ± 17.78 ( 121 - 200 ) | 157.28 ± 16.4 ( 121 - 200 ) |
| QRSD | msec | 95.29 ± 7.87 ( 84 - 114 ) | 96.44 ± 6.38 ( 86 - 108 ) | 92.54 ± 9.78 ( 78 - 112 ) | 94.55 ± 8.36 ( 78 - 114 ) |
| QT | msec | 384.54 ± 24.78 ( 338 - 448 ) | 395.5 ± 20.99 ( 360 - 443 ) | 375.58 ± 25.16 ( 324 - 424 ) | 383.92 ± 24.92 ( 324 - 448 ) |
| QTc | msec | 398.38 ± 16.48 ( 376 - 431 ) | 401.56 ± 16.34 ( 372 - 425 ) | 403.67 ± 19.82 ( 363 - 443 ) | 401.16 ± 17.65 ( 363 - 443 ) |

*All data are presented as mean ± standard deviation (range)*

Table 3. Subject demographics & baseline characteristics summary (at screening, discrete variables)

| **Variables** | **Arm A N = 24** | **Arm B N = 16** | **Arm C N = 24** | **Total**  **N = 64** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medical history** |  |  |  |  |
| Number of subjects no medical history | 12 (50.0%) | 8 (50.0%) | 13 (54.2%) | 33 (51.6%) |
| Number of subjects having clinically NOT significant medical history | 12 (50.0%) | 8 (50.0%) | 11 (45.8%) | 31 (48.4%) |
| **Affected organ systems in subjects having medical history** |  |  |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Cardiac disorders | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| Congenital, familial and genetic disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Ear and labyrinth disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Endocrine disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Eye disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| General disorders and administration site conditions | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Infections and infestation | 12 (50.0%) | 8 (50.0%) | 11 (45.8%) | 31 (48.4%) |
| Immune system disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Investigations | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Nervous system disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Product issues | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Psychiatric disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Reproductive system and breast disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Social circumstances | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Surgical and medical procedures | 1 (4.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (1.6%) |
| Vascular disorders | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| **Affected organ systems in subjects having abnormality(ies) in physical examination** |  |  |  |  |
| General | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Nutrition | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Integumentary system (skin/mucosa) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Ophthalmologic system (eye, excluding decrease visual acuity) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Ear, nose, & throat | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Thyroid | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Respiratory system | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Cardiovascular system | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Abdomen | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Kidney / Genitourinary system | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Neuropsychiatry | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Vertebra / Limb / Any malignancies | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Peripheral blood supply | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Lymphatics | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Others | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| **Lifestyle – Smoking** |  |  |  |  |
| Number of smokers (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | 11 (45.8%) | 10 (62.5%) | 8 (33.3%) | 29 (45.3%) |
| Number of non-smokers | 13 (54.2%) | 6 (37.5%) | 16 (66.7%) | 35 (54.7%) |
| **Lifestyle - Alcohol consumption** |  |  |  |  |
| Number of subjects consuming alcohol (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | 14 (58.3%) | 11 (68.8%) | 12 (50.0%) | 37 (57.8%) |
| Number of subjects NOT consuming alcohol | 10 (41.7%) | 5 (31.2%) | 12 (50.0%) | 27 (42.2%) |
| **Lifestyle - Caffeine consumption** |  |  |  |  |
| Number of subjects consuming caffeine (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | 13 (54.2%) | 13 (81.2%) | 15 (62.5%) | 41 (64.1%) |
| Number of subjects NOT consuming caffeine | 11 (45.8%) | 3 (18.8%) | 9 (37.5%) | 23 (35.9%) |

*All data are presented as number of subject (percent proportion)*

* + 1. 병력

스크리닝 검사를 받은 모든 대상자의 병력은 시험담당자가 문진 하였으며, 제외기준에 해당하지 않는 대상자를 임상시험에 등록하였다. 대상자의 병력은 MedDRA Ver. 25.0의 System Organ Class, PT를 기준으로 표준화 하여 Appendix 16.4.3에 제시하였다.

* + 1. 선행/병용약물

임상시험용 의약품 투여 전 선행약물을 복용한 대상자는 0명(0건)이 있었고, 임상시험용의약품 투여 후 병용약물을 투여한 대상자는 0명(0건)이 있었다. 임상시험의약품과 약동학적 상호작용이 없는 약물로 시험 진행 가능할 것으로 판단하여 임상시험 지속하였고, 개별 대상자의 선행/병용약물은 Appendix 16.4.1에 제시하였다.

* 1. 투여 순응도 평가

임상시험에 참여한 모든 대상자(중도탈락 제외)는 계획서에 정해진 바에 따라 투약을 완료하였다. 순응도 평가를 위해 시험책임자 또는 공동시험자가 직접 임상시험용의약품을 투약하였고, 복용 확인을 위하여 구강검사를 시행하였다. 대상자별 개별 투약시간은 Appendix 16.2.5.1에 제시하였다.

* 1. 약동학 결과 및 개별 시험 대상자의 자료
     1. 약동학 결과분석

실제 관측된 투여 후 시간대 별 농도의 평균값은 Figure 2 ~ 3에, 순서군별 약동학적 파라미터는 Table 4~ 6에 제시하였다. 개별 대상자의 시간대별 혈장 농도 결과는 Appendix 16.2.5.2 ~ 16.2.5.3에 제시하였으며, 약동학 파라미터는 Appendix 16.2.6.1에 제시하였다. 또한 개별 대상자의 시간-약물농도 곡선은 Appendix 16.2.6.2 ~ 16.2.6.3에 제시하였다.

* + 1. 약동학 파라미터 결과
       1. Arm A

Valsartan의 최고혈중농도(*C*max)는 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL 이었다. 혈장농도 시간곡선하 면적(*AUC*last)은 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL를 보였다.

Figure 2. Mean plasma concentration of Arm A

Table 4. PK parameters of Arm A(N = ##))

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Drug** | **PK Parameters** | **Period 1(N = ##)** | | | **Period 2(N = ##)** | | |
| **Mean ± SD** | **Geometric mean** | **CV (%)** | **Mean ± SD** | **Geometric mean** | **CV (%)** |
| Valsartan | *Cmax* (ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUClast* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUCinf* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Tmax*(hr)1) | ##.# (##.# - ##.#) | - | - | ##.# (##.# - ##.#) | - | - |
| *t1/2* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *CL/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Vd/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |

*1) median (range)*

* + - 1. Arm B

Dapagliflozin 의 최고혈중농도(*C*max)는 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL 이었다. 혈장농도 시간곡선하 면적(*AUC*last)은 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL를 보였다.

Metformin 의 최고혈중농도(*C*max)는 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL 이었다. 혈장농도 시간곡선하 면적(*AUC*last)은 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL를 보였다.

Figure 3. Mean plasma concentration of Arm B

Table 5. PK parameters of Arm B(N = ##))

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Drug** | **PK Parameters** | **Period 1(N = ##)** | | | **Period 2(N = ##)** | | |
| **Mean ± SD** | **Geometric mean** | **CV (%)** | **Mean ± SD** | **Geometric mean** | **CV (%)** |
| Dapagliflozin | *Cmax* (ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUClast* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUCinf* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Tmax*(hr)1) | ##.# (##.# - ##.#) | - | - | ##.# (##.# - ##.#) | - | - |
| *t1/2* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *CL/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Vd/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| Metformin | *Cmax* (ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUClast*(hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUCinf* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Tmax*(hr)1) | ##.# (##.# - ##.#) | - | - | ##.# (##.# - ##.#) | - | - |
| *t1/2* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *CL/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Vd/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |

*1) median (range)*

* + - 1. Arm C

Valsartan의 최고혈중농도(*C*max)는 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL 이었다. 혈장농도 시간곡선하 면적(*AUC*last)은 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL를 보였다.

Metformin 의 최고혈중농도(*C*max)는 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 ng/mL 이었다. 혈장농도 시간곡선하 면적(*AUC*last)은 Period I의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL, Period II의 경우 000.00 ± 00.00 hr\*ng/mL를 보였다.

Figure 4. Mean plasma concentration of Arm C

Table 6. PK parameters of Arm C(N = ##))

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Drug** | **PK Parameters** | **Period 1(N = ##)** | | | **Period 2(N = ##)** | | |
| **Mean ± SD** | **Geometric mean** | **CV (%)** | **Mean ± SD** | **Geometric mean** | **CV (%)** |
| Valsartan | *Cmax* (ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUClast* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUCinf* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Tmax*(hr)1) | ##.# (##.# - ##.#) | - | - | ##.# (##.# - ##.#) | - | - |
| *t1/2* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *CL/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Vd/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| Metformin | *Cmax* (ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUClast*(hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *AUCinf* (hr\*ng/mL) | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Tmax*(hr)1) | ##.# (##.# - ##.#) | - | - | ##.# (##.# - ##.#) | - | - |
| *t1/2* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *CL/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |
| *Vd/F* | #### ± ###.## | #### | ##.## | #### ± ###.## | #### | ##.## |

*1) median (range)*

* + 1. 비교 약동학 결과

Valsartan의 약동학적 평가 결과 *C*max는 단독 투여 시 대비 Dapagliflozin의 병용 투여 시의 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간이 0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였으며, *AUC*last에 대해0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였다.

Dapagliflozin의 약동학적 평가 결과 *C*max는 Dapagliflozin 및 Metformin 투여 시에 대한 Valsartan과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간이 0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였으며, *AUC*last에 대해0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였다.

Metformin의 약동학적 평가 결과 *C*max는 Dapagliflozin 및 Metformin 투여 시에 대한 Valsartan과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간이 0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였으며, *AUC*last에 대해0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였다.

Valsartan의 약동학적 평가 결과 *C*max는Valsartan 및 Metformin투여 시에 대한 Dapagliflozin 과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간이 0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였으며, *AUC*last에 대해0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였다.

Metformin의 약동학적 평가 결과 *C*max는Valsartan 및 Metformin투여 시에 대한 Dapagliflozin 과의 병용 투여 시 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간이 0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였으며, *AUC*last에 대해0.0000 (0.0000 – 0.0000)으로 동등성 범위(0.8 - 1.25)를 만족하였다. (Table 7).

Table 7. Point estimate and 90% confidence interval of geometric mean ratio of primary pharmacokinetic parameters (N = 00)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Arm** | **Drugs** | **Parameters** | **Point estimate** | **90% CI** |
| **A (N = ##)** | Valsartan | *AUClast* (hr\*ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| *C*max (ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| **B (N = ##)** | Dapagliflozin | *AUClast* (hr\*ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| *C*max (ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| Metformin | *AUClast* (hr\*ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| *C*max (ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| **C (N = ##)** | Valsartan | *AUClast* (hr\*ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| *C*max (ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| Metformin | *AUClast* (hr\*ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |
| *C*max (ng/mL) | #.#### | (#.#### - #.####) |

*Analysis set: PS*

* + 1. 통계학적 문제

본 시험의 통계 처리는 9.7 항 및 통계분석계획서에 따라 실시 하였다.

* + - 1. 공변량들(Covariates)에 대한 보정

해당 사항 없음

* + - 1. 중도탈락자(Dropouts) 또는 결측치(Missing Data)의 처리

본 임상시험에 참여한 00명의 대상자 중 임상시험용의약품을 투여받고 약동학적 채혈을 완료한 00명의 대상자에 대해서 분석을 진행하였으며 결측치는 제외하였다. 단, 측정한 농도가 최저 정량한계 농도 (LLOQ) 미만인 대상자이거나 실제 채혈을 시행하지 않았거나 (not applicable) 또는 검체가 누락된 경우 (missing sample)에는 분석에서 제외하였으며, 측정한 농도가 최저정량한계(LLOQ) 미만인 경우, “ND” (Not Detected) 또는 “BQL” (Below Quantitation Limit) 로 표기하였다. *T*max 이전의 ND 또는 BQL은 “0(zero)” 로 처리하였으며, *T*max 이후의 BQL은 공백(missing)으로 처리하였다.

* + - 1. 중간분석(Interim Analysis) 및 Data 모니터링

해당 사항 없음

* + - 1. 다기관 공동 임상시험(Multicenter Studies)

해당 사항 없음

* + - 1. 다중비교(Multiple Comparison) 또는 검정의 다중성 (Multiplicity)

해당 사항 없음

* + 1. 피험자별 결과 자료의 제시

개별 대상자의 시간대별 혈장 농도 결과는 Appendix 16.2.5.2 ~ 16.2.5.3 에 제시하였으며. 개별 대상자의 시간-약물농도 곡선은 Appendix 16.2.6.2 ~ 16.2.6.3에 제시하였다.

* + 1. 투여 용량, 약물 농도 및 반응과의 관계

해당사항 없음

* + 1. 약물-약물 및 약물-질병 간의 상호작용

해당 사항 없음

* + 1. 약동학 평가 결론

작성 필요

1. 안전성 평가
   1. 노출정도

안전성 평가는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여받은 00명의 시험 대상자를 대상으로 하였다.

* 1. 이상반응
     1. 이상반응의 요약

임상시험용 의약품을 1회 이상 투여 받은 00명의 대상자 중 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았다. 00명의 대상자 중 00명(00.0%)의 시험대상자에서 총 00건의 이상반응(AE)이 발생하였다. 이 중, 기존의 허가 사항 등에서 알려져 있는 빈번한 이상반응 등을 근거로 하여 판단하였을 때, 임상시험용 의약품과의 관련성이 있는 약물이상반응(ADR)은 00명(00.0%)에서 00건 발생하였다. 이상반응의 중증도는 모두 경증으로 분류되었으며 특별한 조치없이 임상시험을 지속하였고, 이 중 00건은 회복됨/해결됨을 확인하였고, 나머지 0건은 종료방문시까지 회복/해결되지 않아 대상자의 안전성을 위해 추적관찰을 권유하였으나, 대상자가 재방문 거부하여 경과 관찰 및 이후 검진 시 주의를 당부하고 종료하였다.

* + 1. 이상반응 제시
       1. 임상시험용의약품 투여 전 이상반응

임상시험용의약품 투여 전 이상반응은 없었다.

* + - 1. 임상시험용의약품 투여 후 이상반응

[Arm A]

임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 00명의 시험대상자 중 00명(00.0%)의 시험대상자에서 총 00건이 발생하였다. (Period I: 00명(00.0%), 00건, Period II: 00명(00.0%), 00건)

이 중, 기존의 허가 사항 등에서 알려져 있는 빈번한 이상반응 등을 근거로 하여 판단하였을 때, 임상시험용의약품과의 관련성이 있는 약물이상반응(ADR)은 Period I의 경우 00명(00.0%)에서 00건, Period II의 경우 00명(00.0%)에서 00건이 발생하였다. 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았다.

[Arm B]

임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 00명의 시험대상자 중 00명(00.0%)의 시험대상자에서 총 00건이 발생하였다. (Period I: 00명(00.0%), 00건, Period II: 00명(00.0%), 00건)

이 중, 기존의 허가 사항 등에서 알려져 있는 빈번한 이상반응 등을 근거로 하여 판단하였을 때, 임상시험용의약품과의 관련성이 있는 약물이상반응(ADR)은 Period I의 경우 00명(00.0%)에서 00건, Period II의 경우 00명(00.0%)에서 00건이 발생하였다. 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았다.

[Arm C]

임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 00명의 시험대상자 중 00명(00.0%)의 시험대상자에서 총 00건이 발생하였다. (Period I: 00명(00.0%), 00건, Period II: 00명(00.0%), 00건)

이 중, 기존의 허가 사항 등에서 알려져 있는 빈번한 이상반응 등을 근거로 하여 판단하였을 때, 임상시험용의약품과의 관련성이 있는 약물이상반응(ADR)은 Period I의 경우 00명(00.0%)에서 00건, Period II의 경우 00명(00.0%)에서 00건이 발생하였다. 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았다.

이상반응 발생 및 통계 분석 결과에 대하여 Table 8 ~ 16에 요약하였으며, 개별 대상자의 이상반응 관련 정보는 Appendix 16.2.7에 제시하였다.

* + 1. 이상반응 분석

본 임상시험의 시험책임자는 각 이상반응의 중증도 및 임상시험용의약품과의 인과관계를 다음과 같이 분류하였다.

(1) 임상시험용의약품과의 인과관계: 관련성이 있음, 관련성이 없음

(2) 이상반응의 중증도: 경증, 중등증, 중증

임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 00명의 시험대상자 중 00명(00.0%)의 시험대상자에서총 00건(Anaemia 0건)의 이상반응이 보고되었다. 이상반응의 중증도는 모두 경증이었으며, 임상시험용의약품과의 인과관계는 00명(00건)은 관련성이 있음으로, 0명(0건)은 관련성이 없음으로 판단되었다.

**[Valsartan 단독 투여]**

**[Valsartan, Dapagliflozin 병용 투여]**

**[Dapagliflozin, Metformin 병용 투여]**

**[Valsartan, Metformin 병용 투여]**

**[Valsartan, Dapagliflozin, Metformin 병용 투여]**

[Arm A]

* 이상반응(AE)의 발생률은 Period간 차이가 없었다 (Fisher’s exact test: p=0.0000).
* 약물이상반응(ADR)의 발생률은 Period간 차이가 없었다. (Fisher’s exact test: p=>0.0000)

[Arm B]

* 이상반응(AE)의 발생률은 Period간 차이가 없었다 (Fisher’s exact test: p=0.0000).
* 약물이상반응(ADR)의 발생률은 Period간 차이가 없었다. (Fisher’s exact test: p=>0.0000)

[Arm C]

* 이상반응(AE)의 발생률은 Period간 차이가 없었다 (Fisher’s exact test: p=0.0000).
* 약물이상반응(ADR)의 발생률은 Period간 차이가 없었다. (Fisher’s exact test: p=>0.0000)**Table 8. Summary of adverse events after treatment (Arm A)**

|  | **Period 1** | **Period 2** | **Total** | **p-value** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N = 24** | **N = 24** | **N = 24** |
| Number of adverse event | 4(16.7),[5] | 4(16.7),[5] | 6(25.0),[10] | 1 |
| Number of adverse drug reaction | 1(4.2),[2] | 4(16.7),[4] | 4(16.7),[6] | 0.1563 |
| Number of serious adverse event | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | - |
| Number of serious adverse drug reaction | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | - |

*All data presented as ‘Number of subject (percent proportion), [Number of events]’*

**Table 9. Adverse event and adverse drug reaction by severity (Arm A)**

| **Severity** | **Period 1**  **N = 24** | | **Period 2**  **N = 24** | | **Total**  **N = 24** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs** | **AEs** | **ADRs** | **AEs** | **ADRs†** |
| Mild | 4(16.7)[5] | 1(4.2)[2] | 4(16.7)[5] | 4(16.7)[4] | 6(25.0)[10] | 4(16.7)[6] |
| Moderate | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] |
| Severe | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] |
| **Total** | **4(16.7)[5]** | **1(4.2)[2]** | **4(16.7)[5]** | **4(16.7)[4]** | **6(25.0)[10]** | **4(16.7)[6]** |

*All data presented as ‘Number of subject, (percent proportion), [Number of events]’*

**Table 10. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Arm A)**

|  | **Period 1**  **N = 24** | | **Period 2**  **N = 24** | | **Total**  **N = 24** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs†** | **AEs** | **ADRs†** | **AEs** | **ADRs†** |
| **Investigations** | 3(12.5)[3] | 1(4.2)[1] | 2(8.3)[2] | 2(8.3)[2] | 5(20.8)[5] | 3(12.5)[3] |
| Blood creatine phosphokinase increased | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| Glucose urine | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| Platelet count decreased | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] |
| Blood bilirubin increased | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] |
| Blood phosphorus increased | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] |
| **Infections and infestations** | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| COVID-19 | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| Hypoglycaemia | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Nervous system disorders** | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 2(8.3)[2] | 2(8.3)[2] | 3(12.5)[3] | 3(12.5)[3] |
| Dizziness | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] |
| Presyncope | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 2(8.3)[2] | 2(8.3)[2] |
| **Total** | **4(16.7)[5]** | **1(4.2)[2]** | **4(16.7)[5]** | **4(16.7)[4]** | **6(25.0)[10]** | **4(16.7)[6]** |

*All data presented as ‘Number of subject,(percent proportion), [Number of events]’*

**Table 11. Summary of adverse events after treatment (Arm B)**

|  | **Period 1** | **Period 2** | **Total** | **p-value** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N = 16** | **N = 16** | **N = 16** |
| Number of adverse event | 1(6.3),[1] | 3(18.8),[5] | 4(25.0),[6] | 0.285 |
| Number of adverse drug reaction | 1(6.3),[1] | 1(6.3),[2] | 2(12.5),[3] | 1 |
| Number of serious adverse event | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | - |
| Number of serious adverse drug reaction | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | - |

*All data presented as ‘Number of subject (percent proportion), [Number of events]’*

**Table 12. Adverse event and adverse drug reaction by severity (Arm B)**

| **Severity** | **Period 1**  **N = 16** | | **Period 2**  **N = 16** | | **Total**  **N = 16** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs** | **AEs** | **ADRs** | **AEs** | **ADRs†** |
| Mild | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 3(18.8)[5] | 1(6.3)[2] | 4(25.0)[6] | 2(12.5)[3] |
| Moderate | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] |
| Severe | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] |
| **Total** | **1(6.3)[1]** | **1(6.3)[1]** | **3(18.8)[5]** | **1(6.3)[2]** | **4(25.0)[6]** | **2(12.5)[3]** |

*All data presented as ‘Number of subject, (percent proportion), [Number of events]’*

**Table 13. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Arm B)**

|  | **Period 1**  **N = 16** | | **Period 2**  **N = 16** | | **Total**  **N = 16** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs†** | **AEs** | **ADRs†** | **AEs** | **ADRs†** |
| **Gastrointestinal disorders** | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] |
| Diarrhoea | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] |
| **Infections and infestations** | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] |
| Upper respiratory tract infection | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Investigations** | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 2(12.5)[2] | 1(6.3)[1] |
| Urinary occult blood positive | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] |
| Blood creatine phosphokinase increased | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Nervous system disorders** | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] |
| Headache | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] | 1(6.3)[1] |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] |
| Cough | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] | 1(6.3)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Total** | **1(6.3)[1]** | **1(6.3)[1]** | **3(18.8)[5]** | **1(6.3)[2]** | **4(25.0)[6]** | **2(12.5)[3]** |

*All data presented as ‘Number of subject,(percent proportion), [Number of events]’*

**Table 14. Summary of adverse events after treatment (Arm C)**

|  | **Period 1** | **Period 2** | **Total** | **p-value** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N = 24** | **N = 24** | **N = 24** |
| Number of adverse event | 2(8.3),[2] | 1(4.2),[2] | 3(12.5),[4] | 0.551 |
| Number of adverse drug reaction | 1(4.2),[1] | 0(00.0),[0] | 1(4.2),[1] | 0.3122 |
| Number of serious adverse event | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | - |
| Number of serious adverse drug reaction | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | 0(00.0),[0] | - |

*All data presented as ‘Number of subject (percent proportion), [Number of events]’*

**Table 15. Adverse event and adverse drug reaction by severity (Arm C)**

| **Severity** | **Period 1**  **N = 24** | | **Period 2**  **N = 24** | | **Total**  **N = 24** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs** | **AEs** | **ADRs** | **AEs** | **ADRs†** |
| Mild | 2(4.2)[2] | 1(4.2)[1] | 1(00.0)[2] | 0(00.0)[0] | 3(12.5)[4] | 1(4.2)[1] |
| Moderate | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] |
| Severe | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] |
| **Total** | **2(8.3)[2]** | **1(4.2)[1]** | **1(4.2)[2]** | **0(00.0)[0]** | **3(12.5)[4]** | **1(4.2)[1]** |

*All data presented as ‘Number of subject, (percent proportion), [Number of events]’*

**Table 16. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Arm C)**

|  | **Period 1**  **N = 24** | | **Period 2**  **N = 24** | | **Total**  **N = 24** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs†** | **AEs** | **ADRs†** | **AEs** | **ADRs†** |
| **Infections and infestations** | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| COVID-19 | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Nervous system disorders** | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] |
| Presyncope | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 1(4.2)[1] |
| **Investigations** | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 2(8.3)[2] | 0(00.0)[0] | 2(8.3)[2] | 0(00.0)[0] |
| Blood creatine phosphokinase increased | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| Aspartate aminotransferase increased | 0(00.0)[0] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] | 1(4.2)[1] | 0(00.0)[0] |
| **Total** | **2(8.3)[2]** | **1(4.2)[1]** | **1(4.2)[2]** | **0(00.0)[0]** | **3(12.5)[4]** | **1(4.2)[1]** |

*All data presented as ‘Number of subject,(percent proportion), [Number of events]’*

* + 1. 시험대상자별 이상반응 목록

본 임상시험에서 발생한 대상자 별 이상반응은 Appendix 16.2.7에 제시하였다.

* 1. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응

전 임상시험 기간을 걸쳐 사망 및 중대한 이상반응/약물이상반응 (serious AE/ADR)은 발생하지 않았다.

* + 1. **사망, 또**는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 목록

해당사항 없음

* + 1. **사망,** 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 설명

해당사항 없음

* + 1. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 분석 및 고찰

해당사항 없음

* 1. 실험실적 검사의 평가
     1. 시험대상자별 실험실적 검사와 비정상 실험실적 수치

실험실적 검사치에 대하여 임상시험용의약품을 투여 받은 대상자는 임상시험 전 기간에 걸쳐 정상 소견을 보였으나, 일부 대상자에서 정상 범위를 벗어나는 결과를 보이는 검사 항목이 있었다. 실험실적 결과에서 임상시험용의약품 투여 후 의미 있는 소견은 ‘12.2.3. 이상반응 분석’에 제시하였고, 모든 대상자의 검사 결과는 Appendix 16.4.2에 제시하였다.

* + 1. 각각의 실험실적 검사 평가
       1. 시간에 따른 실험실적 검사 수치
* 혈액학 검사

혈액학 검사에서 WBC with differential count (Seg. neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil), RBC, hemoglobin, hematocrit, platelets, MCV, MCH, MCHC 의 변화를 관찰하였으며 모든 대상자에 대한 관찰값은 Appendix 16.4.2.1에 제시하였다.

* 혈액화학 검사

혈액화학 검사에서 Glucose, BUN, uric acid, total protein, albumin, total bilirubin, alkaline phosphatase, AST, ALT, γ-GT, LDH, creatinine, CPK, Na, K, Cl, Calcium, phosphorus, Total cholesterol, MDRD-eGFR 의 변화를 관찰하였으며, 모든 대상자에 대한 관찰값은 Appendix 16.4.2.2 에 제시하였다.

* 뇨 검사

뇨 검사에서는 Specific gravity, pH, protein, glucose, ketone, color, leukocyte, bilirubin, occult blood, urobilinogen, nitrite, microscopy 변화를 관찰하였으며 개별 대상자의 관찰값은 Appendix 16.4.2.3 에 제시하였다.

* 혈액 응고 검사

혈액 응고 검사에서는 PT(INR), aPTT를 관찰하였으며 개별 대상자의 관찰값은 Appendix 16.4.2.4에 제시하였다.

* 혈청 검사

혈청 검사에서는 HBsAg, anti-HCV Ab, HIV Ag/Ab, Syphilis reagin test 를 관찰하였으며, 개별 대상자의 관찰값은 Appendix 16.4.2.5에 제시하였다.

* + - 1. 개별 임상적 유의한 비정상치

실험실적 검사 결과에서 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 소견은 다음과 같았다. (예시)

* A010 대상자의 경우, Day 7에 Blood creatine phosphokinase increased (1건)가 경증으로 발생하여추적 검사하여 PSV에 소실됨을 확인하였다.
* B110 대상자의 경우, Day 7에 Anaemia(1건)가 경증으로 발생하였고 추적 검사에서 Hemoglobin이 상승하는 경향을 확인하였다. 대상자가 호소하는 불편이 없고 임상적으로 의미가 없는 것으로 판단하여 이상반응을 종료하였다.
* B180 대상자의 경우, Day 2에 Blood bilirubin increased(1건)가 경증으로 발생하였고, PSV에 재검사를 진행하였으나 이상반응이 지속되었다. 본 의약품과의 인과관계는 없었으나 대상자의 안전성을 위하여 추적관찰을 권유하였고, 대상자가 재방문을 거부하여 이상반응은 회복되지 않음/ 해결되지 않은 상태로 종료되었다.
  1. 활력징후, 신체검사 및 다른 안전성 관련 관찰 결과
* 활력징후 및 신체검사

스크리닝, [-1d, 6d] 입원 시, [0d, 7d] 투약 전, [0d, 7d] 투약 후 4, 8, 12h, [1d, 8d] 24, 36h 및 post-study visit 시에 활력징후(혈압, 맥박수, 체온)를 측정하고, 신체검사를 실시하였다.

모든 대상자에서 임상시험의 전 기간에 걸쳐 투여 전후를 비교할 때 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다. 모든 활력징후 및 신체검사 결과는 Appendix 16.4.5 ~ 16.4.6 에 제시하였다.

* 12-lead 심전도 검사

스크리닝 시, [1d, 8d] Day 별 1회에 12-lead 심전도 검사를 시행하였다. 대부분의 대상자는 임상시험 전 기간에 걸쳐 정상 소견을 보였다. 일부 대상자에서 정상 범위를 벗어나는 결과를 보이는 검사 항목이 있었으나 모두 임상적으로 유의하지 않았다. 모든 대상자에서 투약 이후 검사 결과의 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰할 수 없었다. 각 대상자의 12-lead 심전도 결과를 Appendix 16.4.7에 제시하였다.

* 혈당 검사(BST)

Arm A의 경우 [0d] 투약 전 및 투약 후 2, 4h에 혈당검사(BST)를 시행하였고, Arm B, C의 경우 [0d, 7d] 투약 전 및 투약 후 2, 4h에 혈당검사(BST)를 시행하였다. 정상 범위를 벗어나는 결과는 ‘12.2.3. 이상반응 분석’에 제시하였고, 각 대상자의 혈당검사(BST) 결과를 Appendix 16.4.8에 제시하였다.

* 1. 안전성 평가 결론

작성 필요

1. 고찰 및 결론

작성 필요

1. 본문에 언급되지 않은 표, 그림 및 그래프
   1. 인구학적 자료

해당사항 없음

* 1. 약동학 자료

해당사항 없음

* 1. 안전성 자료
     1. 이상반응 제시

Appendix 16.2.7 참고

* + 1. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 목록

해당사항 없음

* + 1. 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 설명

해당사항 없음

* + 1. 기준을 벗어난 실험실적 검사 목록 (시험대상자별)

Appendix 16.4.2 참고

1. 참고문헌
   * + 1. Pharmacokinetic Comparison of 2 Fixed-Dose Combination Tablets of Amlodipine and Valsartan in Healthy Male Korean Volunteers: A Randomized, Open-Label, 2-Period, Single-Dose, Crossover Study, Clinical Therapeutics (2013).
       2. Boulton, David W., et al. "Fed and Fasted Single-dose Assessment of Bioequivalence of Dapagliflozin and Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Subjects." Clinical therapeutics 38.1 (2016): 99-109.
       3. Idkaidek et al., Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans, J Bioequiv Availab 2011, 3:10.
2. 부록[APPENDIX]