#### Statistical Analysis Plan

|  |  |
| --- | --- |
| **Protocol Number** | **DWP-DN11-P01R (Version 2.0/ 2021.12.21)** |
| Study Title | 건강한 성인 남성을 대상으로 DWP-DN11을 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가하기 위한 임상시험  A Clinical Trial to Evaluate the Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetic Characteristics of DWP-DN11 in Healthy Male Volunteers |
| Investigational Product | 시험약: DWP-DN11-1 (1.5% Rebamipide) |
| Study Objective | 건강한 남성 자원자를 대상으로 Rebamipide 점안제를 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가한다. |
| Sponsor | 대우제약㈜ |
| Institution | 가톨릭대학교 서울성모병원 |
| Principal Investigator | 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실/서울성모병원 임상약리과 부교수 한승훈 |
| Scope of SAP | 대우제약㈜의 DWP-DN11-P01R 임상시험에서 수집한 인구학적 정보 및 관련 자료, 약동학 자료, 안전성 자료의 통계학적 분석에 적용한다. |
| Statistical Analysis Summary | 1. 인구학적 정보  * 대상자 번호를 부여 받은 모든 대상자에 대해 분석한다. * 기술통계학적 분석: 주요한 인구학적 변수 (연령, 체중, 신장 등)에 대해 기술통계량을 제시한다.  1. 약동학 평가  * 약동학적 채혈을 임상시험계획서에 의거하여 실시하고, 시험을 종료한 후 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자에 대해 분석한다. * 기술통계학적 분석: 산출 가능한 약동학 평가 변수에 대해 기술통계량(중앙값, 최솟값, 최댓값, 평균, 표준편차)을 제시한다.  1. 안전성 평가  * 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자에 대해 안전성 평가 분석을 시행한다. * 이상반응은 MedDRA(최신 버전) 용어로 기술하며, 이상반응을 경험한 대상자 수 및 백분율을 SOC와 PT 별로 기술하고, 이상반응의 중증도, 중대성, 임상시험용의약품과의 인과관계에 대해서 기술한다. * 실험실적 검사, 안과검사 등의 안전성 평가 변수에 대한 기술통계량을 제시하고, 임상적으로 유의미한 변동이 관찰된 대상자에 대해 기술한다. |
| Version | 1.0 |
| Date | 2022.08.16 |

CONFIDENTIAL

# ***Signature Page***

**Prepared by:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 박마리아 |  |  |  |  |
| *Sub-Investigator,*  서울성모병원 |  | *Date (yyyy-mm-dd)* |  | *Signature* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 한성필 |  |  |  |  |
| *Sub-Investigator,*  서울성모병원 |  | *Date (yyyy-mm-dd)* |  | *Signature* |

**Reviewed by:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 현다영 |  |  |  |  |
| *Project Manager,*  대우제약㈜ |  | *Date (yyyy-mm-dd)* |  | *Signature* |

**Approved by:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 한승훈 |  |  |  |  |
| *Principal Investigator,* 서울성모병원 |  | *Date (yyyy-mm-dd)* |  | *Signature* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 이옥순 |  |  |  |  |
| *Clinical Research Manager*  대우제약㈜ |  | *Date (yyyy-mm-dd)* |  | *Signature* |

Table of Contents

[*Signature Page* 2](#_Toc111562566)

[▣ 약어 및 용어의 정의 4](#_Toc111562567)

[1. REVISION HISTORY 5](#_Toc111562568)

[2. PROJECT OVERVIEW 5](#_Toc111562569)

[3. INTRODUCTION 5](#_Toc111562570)

[**3.1.** **Objective** 5](#_Toc111562571)

[**3.2.** **Scope** 5](#_Toc111562572)

[4. STATISTICAL METHODS 6](#_Toc111562573)

[**4.1.** **Datasets** 6](#_Toc111562574)

[**4.2.** **General Considerations** 6](#_Toc111562575)

[**4.3.** **Subject Disposition and Demographic Information** 6](#_Toc111562576)

[4.3.1. Subject disposition 6](#_Toc111562577)

[4.3.2. Demographic information with baseline characteristics 6](#_Toc111562578)

[**4.4.** **Pharmacokinetics** 7](#_Toc111562579)

[4.4.1. 약동학 평가 변수 7](#_Toc111562580)

[4.4.2. Principles for PK parameter determination 7](#_Toc111562581)

[4.4.3. Basic PK evaluation 7](#_Toc111562582)

[**4.5.** **Safety** 7](#_Toc111562583)

[4.5.1. Adverse events (AEs) 7](#_Toc111562584)

[4.5.2. Outcomes from vital signs, physical examinations, laboratory tests and ECGs 8](#_Toc111562585)

[4.5.3. Concomitant medication 8](#_Toc111562586)

[5. LIST OF TABLES AND FIGURES 9](#_Toc111562587)

**▣ 약어 및 용어의 정의**

|  |  |
| --- | --- |
| ADR | Adverse drug reaction, 약물이상반응 |
| AE | Adverse event, 이상반응 |
| *max* | Maximum value, 최댓값 |
| *median* | 중앙값 |
| *min* | Minimum value, 최솟값 |
| *mean* | 평균값 |
| *SD* | Standard deviation, 표준편차 |
| CV | Coefficient of variation, 변동계수 |
| ECG | Electrocardiogram, 심전도 |
| LLOQ | Lower limit of quantification, 최저정량한계 |
| PK | Pharmacokinetics, 약동학 |

# **REVISION HISTORY**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Edition No. | Release Date | Description of Changes |
| 1.0 | 2022.08.16 | NA (First version) |

# **PROJECT OVERVIEW**

|  |  |
| --- | --- |
| Sponsor | 대우제약㈜ |
| Protocol No. | DWP-DN11-P01R (Version 2.0 / 2021.12.21) |
| Study title | 건강한 성인 남성을 대상으로 DWP-DN11을 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가하기 위한 임상시험  A Clinical Trial to Evaluate the Single- and Multiple Dose Pharmacokinetic Characteristics of DWP-DN11 in Healthy Male Volunteers |
| Institution | 가톨릭대학교 서울성모병원 |
| Number of subjects | 총 6명 |

# **INTRODUCTION**

## **Objective**

본 Statistical Analysis Plan (이하 SAP)은 대우제약㈜의 DWP-DN11-P01R 임상시험으로부터 획득된 각종 자료에 대해, 임상시험계획서를 준수함과 동시에, 임상시험계획서에 명시되지 않은 통계분석 상의 구체적인 절차와 방법 등을 보완 기술하여, 과학적으로 타당하고 신뢰성이 확보된 통계 분석을 실시하기 위한 목적으로 작성되었다. 건강한 남성 자원자를 대상으로 Rebamipide 점안제를 단회 및 반복 점안 후 안전성 및 약동학적 특성을 평가한다.

## **Scope**

본 SAP는 대우제약㈜의 DWP-DN11-P01R 임상시험에서 수집한 다음 자료의 통계학적 분석에 적용한다.

• 인구학적 정보 및 관련 자료

• 안전성 자료

• 약동학 자료

# **STATISTICAL METHODS**

## **Datasets**

* Demographics set (DS)
* 대상자 번호를 부여 받은 모든 대상자의 자료를 포함함  
  (배정된 대상자는 계획된 연구 절차에 대한 순응도 및 중도 탈락 여부와 관련 없이 포함함)
* Safety set (SS)
* 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자의 자료를 포함함
* PK set (PS)
* 계획된 약동학 채혈을 모두 마치고, 정량 가능한 약물의 농도를 가진 대상자의 자료를 포함함
* 다음의 경우에 해당하는 임상시험 대상자의 자료는 제외함
* 모든 sample에서 측정한 농도가 최저정량한계 농도 (LLOQ) 미만임
* 1회라도 검체가 누락됨 (missing sample)
* 선정/제외 기준과 관련된 계획서 위반이 발생함
* 병용금지 약물을 복용함
* 취급 이상(보관 온도 미준수 등)이 발생된 임상시험용의약품의 투약이 확인됨

## **General Considerations**

* 연속형 자료는 각 항목 별로 적절한 기술통계량을 사용하여 제시한다. 모든 변수에 대해 측정되는 값의 소수점 둘째 자리까지 표기함을 원칙으로 하나, 적절히 변경할 수 있다.
* 범주형 자료는 빈도표 (빈도, 백분율(%))를 사용하여 제시한다. 백분율은 소수 첫째 자리까지 반올림 하여 기술한다.
* 모든 통계분석 시, 결측치에 대한 대체(imputation) 없이 실제 측정된 데이터만을 이용하여 분석한다.
* 통계적 검정을 실시하는 경우, 자료의 특성에 따라 모수적 또는 비모수적 방법을 적절히 선택하고, 별도의 기술이 없는 이상 유의수준 0.05, 양측 검정을 기준으로 한다.
* 약동학 자료에 대한 통계 분석 및 그 외 통계분석에 R (Version 4.2.1)을 이용한다.

## **Subject Disposition and Demographic Information**

### 4.3.1. Subject disposition

* 스크리닝 대상자 수, 스크리닝 탈락 대상자 수, 등록 대상자 수, 중도 탈락 수, 완료 대상자 수 등을 스크리닝 탈락 혹은 중도탈락 사유와 함께 표와 flowchart로서 요약 제시한다.

### 4.3.2. Demographic information with baseline characteristics

* 대상자 선정/제외 기준 평가에 활용된 연령, 체중, 신장, 활력징후 (수축기혈압 / 이완기혈압 / 맥박 / 체온), 주요 심전도 결과 (Ventricular rate, PR Interval, QRSD, QT, QTc) 값 등에 대해 기술통계량(평균, 표준편차, 최솟값, 최댓값 등)을 제시한다.
* 과거력, 신체 검사 결과, 생활 습관 등에 대해 빈도 분석을 시행한다. 과거력을 가진 대상자의 수를 제시한 후, 과거력을 기관계(SOC) 별로 분류하여, 각 기관계에 해당하는 대상자 수를 제시한다. 신체 검사 결과 역시 기관계 별로 분류하여, 각 기관계에 해당하는 대상자 수를 제시한다. 생활습관은 흡연, 음주, 카페인 섭취가 있었던 대상자 수를 제시한다.

## **Pharmacokinetics**

### 약동학 평가 변수

* Rebamipide의 농도 및 단회 투여 후 *Cmax, AUClast, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/*F, 반복투여 후 *AUCtau, Cmax,ss, AUClast, AUCinf, Tmax,ss, t1/2, CL/F, Vd/F*

### Principles for PK parameter determination

* 약동학적 평가변수 산출 시, 채혈 시각은 각 대상자의 실제 채혈 시각을 사용한다.
* 측정한 농도가 최저정량한계(LLOQ) 미만인 경우, “ND” (Not Detected) 또는 “BQL” (Below Quantitation Limit) 로 표기한다. *T*max 이전의 ND 또는 BQL은 “0(zero)” 로 처리하며, *T*max 이후의 BQL은 공백(missing)으로 처리한다.
* 약동학적 평가변수는 비구획분석(noncompartmental analysis)로 산출한다. 혈중농도-시간 곡선하 면적 산출 시에는 혈장 농도 상승 및 감소구간 모두에 linear trapezoidal rule을 적용한다.

### Basic PK evaluation

* 분석데이터셋: PS
* 혈중 농도-시간 양상은 각 대상자에서 linear 또는 log/linear 형태의 그래프로 나타내고, 평균 혈중 농도-시간 곡선도 같은 방법으로 나타낸다.
* 기술통계학적 분석 - 산출 가능한 약동학 평가 변수를 기술통계량 (중앙값, 최솟값, 최댓값, 평균, 표준편차)으로 제시한다.

## **Safety**

### Adverse events (AEs)

* 분석데이터셋: SS
* 한번 이상의 이상반응(약물이상반응, 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응을 포함)을 경험한 대상자 수 및 백분율을 기술하고 표로서 제시한다.
* 이상반응 및 약물이상반응(의약품과의 인과관계가 not related가 아닌 모든 이상반응)의 중증도는 해당 사건이 발생한 대상자 수와 발생 건수를 수준에 따라 요약하여 표로 제시한다. (동일 대상자 내 동일한 SOC/PT에서 중증도가 여러 건인 경우, 최대 중증도를 기준으로 제시한다.)
* 이상반응 및 약물이상반응, 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응을 해당 사건이 발생한 대상자 수와 발생 건수를 MedDRA 최신 버전 기준(Ver.25.0 or later) SOC 및 하위 PT에 따라 정리하여 표로 제시한다.

### Outcomes from vital signs, physical examinations, laboratory tests and ECGs

* 총괄적으로 검토하여 연구자에 의해 필요하다고 판단된 검사 항목에 대하여 기술통계량을 제시한다. 기술통계 분석 등을 통해 투약 변화 전후에 임상적으로 유의미한 차이가 있을 것으로 판단되는 항목에 대해서는 적절한 방법을 이용하여 통계학적 검정을 실시할 수 있다. 항목 별 기술통계 방법은 4.3.2.에 준하여 선택한다. 시험 대상자 별 요약표와 리스트는 별첨한다.

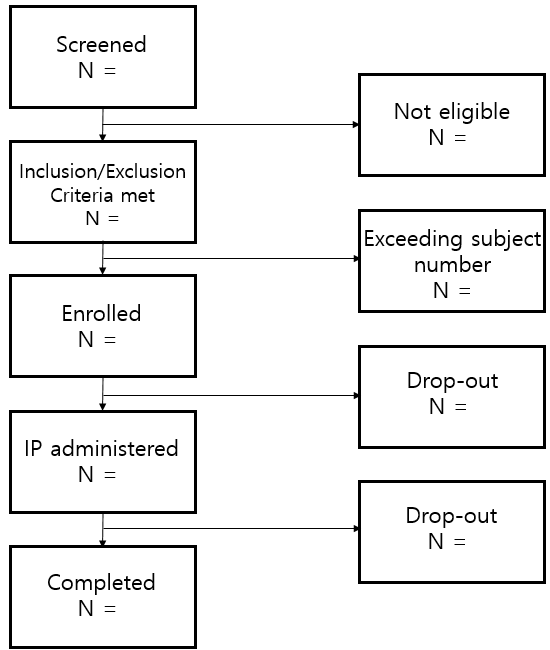
### Concomitant medication

* 병용약물이 있는 경우, 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 코딩하여 각 범주 별 대상자 수 및 건수를 기술한다. 이를 시험 대상자 별로 요약표와 리스트로 별첨한다.

# **LIST OF TABLES AND FIGURES**

Table과 Figure는 다음과 같은 형태로 제시한다. (임상시험보고서 목차 순)

**Figure #. Subject dispositions (flowchart)**

****

**Table #. Subject disposition**

|  |  |
| --- | --- |
| **Descriptions** | **Total (N=#)** |
| **Screening summary** |  |
| Number of subjects screened | ## |
| Number of subject enrolled | ## |
| Number of subjects NOT enrolled | ## |
| **Reason for screening failure** |  |
| Eligibility criteria | ## |
| Consent withdrawal | ## |
| Others | ## |
| **Subject allocation** |  |
| Enrolled | ## |
| Treated | ## |
| Non-treated | ## |
| Completed | ## |
| Drop-out | ## |
| **Reason for drop-out** |  |
| Concurrent medication | ## |
| Consent withdrawal | ## |
| Investigators’ decision related to Serious AE | ## |
| Serious protocol violation (Inclusion/Exclusion criteria) | ## |
| Investigators’ decision (Others) | ## |

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

| **Variables** | **Unit** | **Total**  **N = ##** |
| --- | --- | --- |
| **Demographics** |  |  |
| Age | years | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Height | cm | ###.## ± ##.## (###.## - ###.##) |
| Weight | kg | ##.## ± ##.## (##.## - ##.##) |
| **Vital sign** |  |  |
| Systolic blood pressure | mmHg | ###.## ± ###.## (### - ###) |
| Diastolic blood pressure | mmHg | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Pulse rate | bpm | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Body temperature | ˚C | ##.## ± ##.## (##.## - ##.##) |
| **ECG** |  |  |
| Ventricular rate | bpm | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| PR interval | msec | ##.## ± ##.## (##.## - ##.##) |
| QRSD | msec | ##.## ± ##.## (##.## - ##.##) |
| QT | msec | ##.## ± ##.## (##.## - ##.##) |
| QTc | msec | ##.## ± ##.## (##.## - ##.##) |
| **Ophthalmologic test** |  |  |
| Eye sight OD (decimal) |  | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Eye sight OS (decimal) |  | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| IOP OD | mmHg | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| IOP OS | mmHg | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Tear break-up time test OD | s | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Tear break-up time test OS | s | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Schirmer’s test OD | mm | ##.## ± ##.## (## - ##) |
| Schirmer’s test OS | mm | ##.## ± ##.## (## - ##) |

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

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

| **Variables** | **Total**  **N = ##** |
| --- | --- |
| **Medical history** |  |
| Number of subjects no medical history | #(##.#) |
| Number of subjects having clinically NOT significant medical history | #(##.#) |
| **Affected organ systems in subjects having medical history** |  |
| Blood and lymphatic system disorders | #(##.#) |
| Cardiac disorders | #(##.#) |
| Congenital, familial and genetic disorders | #(##.#) |
| Ear and labyrinth disorders | #(##.#) |
| Endocrine disorders | #(##.#) |
| Eye disorders | #(##.#) |
| Gastrointestinal disorders | #(##.#) |
| General disorders and administration site conditions | #(##.#) |
| Hepatobiliary disorders | #(##.#) |
| Immune system disorders | #(##.#) |
| Injury, poisoning and procedural complications | #(##.#) |
| Investigations | #(##.#) |
| Metabolism and nutrition disorders | #(##.#) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | #(##.#) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | #(##.#) |
| Nervous system disorders | #(##.#) |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions | #(##.#) |
| Product issues | #(##.#) |
| Psychiatric disorders | #(##.#) |
| Renal and urinary disorders | #(##.#) |
| Reproductive system and breast disorders | #(##.#) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | #(##.#) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | #(##.#) |
| Social circumstances | #(##.#) |
| Surgical and medical procedures | #(##.#) |
| Vascular disorders | #(##.#) |
| **Affected organ systems in subjects having abnormality(ies) in physical examination** |  |
| General | #(##.#) |
| Nutrition | #(##.#) |
| Integumentary system (skin/mucosa) | #(##.#) |
| Ophthalmologic system (eye, excluding decrease visual acuity) | #(##.#) |
| Ear, nose, & throat | #(##.#) |
| Thyroid | #(##.#) |
| Respiratory system | #(##.#) |
| Cardiovascular system | #(##.#) |
| Abdomen | #(##.#) |
| Kidney / Genitourinary system | #(##.#) |
| Neuropsychiatry | #(##.#) |
| Vertebra / Limb / Any malignancies | #(##.#) |
| Peripheral blood supply | #(##.#) |
| Lymphatics | #(##.#) |
| Others | #(##.#) |
| **Lifestyle – Smoking** |  |
| Number of smokers (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | #(##.#) |
| Number of non-smokers | #(##.#) |
| **Lifestyle - Alcohol consumption** |  |
| Number of subjects consuming alcohol (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | #(##.#) |
| Number of subjects NOT consuming alcohol | #(##.#) |
| **Lifestyle - Caffeine consumption** |  |
| Number of subjects consuming caffeine (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | #(##.#) |
| Number of subjects NOT consuming caffeine | #(##.#) |

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

**Table #. Plasma concentration of Rebamipide (pg/mL)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Day** | **Time** | **N** | **Mean ± SD** | **CV(%)** | **Median** | **Min** | **Max** |
| 1 | 0h (pre-dose) | 6 | 0.00 ± 0.00 | NA | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 0.33h | 6 | 955.43 ± 924.32 | 96.74 | 688.85 | 303.74 | 2793.56 |
| 1 | 0.67h | 6 | 899.72 ± 863.01 | 95.92 | 524.51 | 207.2 | 2473.6 |
| 1 | 1h | 6 | 1057.72 ± 984.20 | 93.05 | 581.27 | 290.92 | 2628.91 |
| 1 | 1.5h | 6 | 1168.66 ± 843.62 | 72.19 | 1034.72 | 247.85 | 2730.27 |
| 1 | 2h | 6 | 1243.97 ± 1075.80 | 86.48 | 835.18 | 190.29 | 2972.96 |
| 1 | 3h | 6 | 746.77 ± 548.16 | 73.4 | 584.58 | 131 | 1560.35 |
| 1 | 4h | 6 | 576.42 ± 412.41 | 71.55 | 512.77 | 88.88 | 1270.27 |
| 5 | -8h(pre-dose) | 6 | 357.54 ± 206.32 | 57.71 | 313.3 | 146.34 | 716.92 |
| 5 | 0h(pre-dose) | 6 | 544.71 ± 397.53 | 72.98 | 455.48 | 84.82 | 1261.16 |
| 5 | 0.33h | 6 | 1213.65 ± 721.72 | 59.47 | 1225.32 | 199.03 | 2334.28 |
| 5 | 0.67h | 6 | 1044.79 ± 594.62 | 56.91 | 1052.41 | 152.64 | 1949.06 |
| 5 | 1h | 6 | 914.20 ± 521.74 | 57.07 | 878.23 | 196.73 | 1779.44 |
| 5 | 1.5h | 6 | 889.08 ± 501.90 | 56.45 | 759.22 | 249.76 | 1513.3 |
| 5 | 2h | 6 | 1029.20 ± 780.92 | 75.88 | 780.92 | 242.96 | 2409.63 |
| 5 | 3h | 6 | 708.77 ± 441.44 | 62.28 | 616.38 | 186.9 | 1328.13 |
| 5 | 4h | 6 | 453.40 ± 231.24 | 51 | 413.39 | 157.27 | 760.83 |
| 5 | 6h | 6 | 458.52 ± 260.00 | 56.7 | 399.8 | 170.4 | 900.81 |

Note: ND, BLQ는 0으로 처리함

**Table #. PK parameters for Rebamipide**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Day** | **PK parameters** | **N** | **Mean ± SD** | **CV(%)** | **Median** | **Min** | **Max** |
| 1 | *AUClast* (h\*pg/mL) | 6 | 3557.58 짹 2411.13 | 67.77 | 3194.61 | 811.29 | 7486.01 |
| 1 | *Cmax* (pg/mL) | 6 | 1680.16 짹 1097.72 | 65.33 | 1578.63 | 400.94 | 2972.96 |
| 1 | *CL/F* (L/h) | 4 | 611.86 짹 587.89 | 96.08 | 417.06 | 164.44 | 1448.89 |
| 1 | *Tmax*(h) | 6 | 1.08 짹 0.84 | 77.97 | 0.92 | 0.33 | 2 |
| 1 | *t1/2* (h) | 4 | 3.52 짹 3.58 | 101.53 | 1.89 | 1.44 | 8.88 |
| 1 | *Vd/F* (L) | 4 | 1924.52 짹 1286.93 | 66.87 | 1667.17 | 712.36 | 3651.36 |
| 5 | *AUCtau* (h\*pg/mL) | 6 | 3382.07 짹 1893.33 | 55.98 | 3193.6 | 786.09 | 5586.7 |
| 5 | *AUClast* (h\*pg/mL) | 6 | 4293.99 짹 2344.59 | 54.6 | 3937.65 | 1113.76 | 7121.12 |
| 5 | *AUCinf* (h\*pg/mL) | 6 | 7597.22 짹 4680.12 | 61.6 | 5722.4 | 3212.94 | 16233.03 |
| 5 | *Cmax,ss* (pg/mL) | 6 | 1411.92 짹 859.68 | 60.89 | 1360.15 | 249.76 | 2409.63 |
| 5 | *CL/F* (L/h) | 6 | 254.52 짹 127.64 | 50.15 | 262.19 | 92.4 | 466.86 |
| 5 | *Tmax,ss*(h) | 6 | 0.80 짹 0.75 | 93.38 | 0.33 | 0.33 | 2 |
| 5 | *t1/2* (h) | 6 | 4.95 짹 2.39 | 48.3 | 4.33 | 2.57 | 8.54 |
| 5 | *Vd/F* (L) | 6 | 1946.49 짹 1909.28 | 98.09 | 1224.87 | 674.78 | 5751.52 |

Note: *Tmax*이전 ND, BLQ는 0으로 처리하고 *Tmax*이후 ND, BLQ는 제외하여 PK parameters를 산출함;

Dose는 두방울(0.1mL) 안에 들어있는 rebamipide의 양 1.5mg으로 계산하여 *CL/F*, *V/F* 산출함;

Day 1에서 fractional elimination rate(lambda\_z)가 구해지지 않은 대상자 2명 제외(R060, R080)

**Table #. Summary of adverse events**

|  | **Total**  **N = #** |
| --- | --- |
| Number of adverse event | #(##.#),[#] |
| Number of adverse drug reaction | #(##.#),[#] |
| Number of serious adverse event | #(##.#),[#] |
| Number of serious adverse drug reaction | #(##.#),[#] |

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

**Table #. Adverse event(AE) and adverse drug reaction(ADR) by severity**

| **Severity** | **Total**  **N = #** | |
| --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs** |
| Mild | #(#)[#] | #(#)[#] |
| Moderate | #(#)[#] | #(#)[#] |
| Severe | #(#)[#] | #(#)[#] |
| **Total** | **#(#)[#]** | **#(#)[#]** |

*All data presented as ‘Number of subject [Number of events]’*

**Table #. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and Preferred Term (PT)**

| **Severity** | **Total**  **N = #** | |
| --- | --- | --- |
| **AEs** | **ADRs** |
| **SOC #1** | #(#)[#] | #(#)[#] |
| PT #1 | #(#)[#] | #(#)[#] |
| PT #2 | #(#)[#] | #(#)[#] |
| **SOC #2** | #(#)[#] | #(#)[#] |
| PT #1 | #(#)[#] | #(#)[#] |
| PT #2 | #(#)[#] | #(#)[#] |
| **Total** | **#(#)[#]** | **#(#)[#]** |

*All data presented as ‘Number of subject [Number of events]’*