1. **표지**

**Clinical Study Report**

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

|  |  |
| --- | --- |
| Protocol No.: | DWP-DN11-P01R |
| Clinical Phase: | 제 1 상 |
| Study Drug: | DWP-DN11-1 |
| Finalized date of clinical study report | 2022.xx.xx |
| Date first subject was enrolled: | 2022.xx.xx |
| Date last subject completed the study: | 2022.xx.xx |
| Principal Investigator: | 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 /  가톨릭대학교 서울성모병원 임상약리과  부교수 한승훈 |
| Sponsor: | 대우제약㈜ |
|  | |
| **This study was conducted in accordance with GCP,  Seoul St. Mary’s hospital SOPs and Daewoo Pharmaceutical SOP  (or delegated) for clinical investigation and documentation** | |
| The information in this document is the property of Daewoo Pharmaceutical and is confidential.  Neither the document nor information contained therein may be passed on, reproduced or disclosed outside Daewoo Pharmaceutical without the written consent of the company. | |

**APPROVAL/SIGNATURE PAGE:   
Signature of Principal Investigator**

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

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** | DWP-DN11-P01R |
| **시험의뢰자** | 대우제약㈜ |
| **시험책임자/ 시험실시기관** | 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 / 서울성모병원 임상약리과 부교수 한승훈 |
| **분석 기관** | ㈜디티앤씨알오 |
| **임상시험 제목** | 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 |
| **임상시험 목적** | 건강한 남성 자원자를 대상으로 Rebamipide 점안제를 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가한다. |
| **시험기간 (년)** | |  |  | | --- | --- | | 첫 번째 대상자 스크리닝일: | 2022년 00월 00일 | | 첫 입원일: | 2022년 00월 00일 | | 마지막 대상자 마지막 방문일: | 2022년 00월 00일 | |
| **시험디자인** | 1. **시험 디자인**   등록된 대상자 6 명에게 DWP-DN11-1 (1.5% Rebamipide)를 단회 및 반복 투여 후 혈중 Rebamipide의 농도를 확인한다.   1. **시험 방법**  * [-1d] 입원 * [1-4d] 8, 12, 16, 20 시 경 투여 (1일 4회 4시간 간격, 1회 1적, 양안) * [1d] 첫 투여 직전, 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4 h 약동학 채혈을 진행한다. 단, 투여 후 4 h 채혈은 두번째 투여 전 진행한다. * [5d] 8, 12, 16 시 경 투여 (1일 3회 4시간 간격, 1회 1적, 양안) * [5d] 첫 투여 직전, 마지막 투여 직전, 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 h 약동학 채혈을 진행한다. * [5d] 마지막 투여 후 6h 실험실적 검사, 12-lead 심전도검사를 진행한다. * [5d] 마지막 투여 후 4h 안과 검사(시력검사, 안압검사, 세극등 검사)를 진행한다.  1. **대상자 수: 시험군 6 명**   본 임상시험은 연구의 성격이 통계적 가설의 검증이 아닌 탐색적, 기술적인 성격을 띄고 있다. Rebamipide 점안제의 약동학적 특성을 확인하는 연구목적을 충족시키는 한도 내에서 경험적으로 요구되는 최소한의 대상자 수인 6 명으로 진행한다.   1. **채혈 시간 및 채혈량**   Rebamipide 100 mg을 건강한 성인에게 경구 투여 시 *T*max 와 *t*1/2β 는 각각 2.10±0.76 h와 1.93±0.49 h 이었다(Cho et al., Clinical Therapeutics. 2009. 31(11): 2712-2721). 본 점안제 임상시험에서는 경구투여 *T*max 예상 시점인 2 h 이전에 2 회 이상 채혈을 시행하고, 소실 상수를 확인하기 위하여 반감기의 약 3 배인 6 h까지 채혈하는 것으로 설정하였다.   * 채혈 포인트: * [0d] 첫 투여 직전(0h), 첫 투여 직후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4h * [5d] 첫 투여 직전(0h), 마지막 투여 직전(0h), 마지막 투여 직후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6h * 총 채혈 횟수: 18 회 ([1d] 8 회, [5d] 10 회) * 총 채혈량: 18 회 x 6 mL = 108 mL  1. **투여 용량 근거**   기 수행되었던 1.0% 및 1.5% Rebamipide 점안제 제1상 임상시험 결과에서 각 용량 별 안전성이 확인되었으므로, 본 시험에서는 높은 농도인 1.5% Rebamipide를 투여하여 약동학적 특성을 확인한다. |
| **임상시험용 의약품** | 시험약: DWP-DN11-1 (1.5% Rebamipide) |
| **대상자 수** | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Number of Subjects Planned | Number of Subjects Screened | Number of Subjects Enrolled | Number of Subjects Completed | | 6 | 0 | 0 | 0 | |
| **선정기준** | 1. 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상 45세 이하인 건강한 성인 남성 2. 체중이 50kg 이상이면서, 이상체중(ideal body weight)의 ±20% 이내의 체중을 지닌 자 \* 이상체중(ideal body weight) = (신장cm - 100) x 0.9 3. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 4. 서면 동의 이후부터 및 마지막 임상시험용의약품 투여 후 4 주 후까지 본 시험에서 허용되는 피임법\*을 사용하고, 정자를 기증하지 않기로 반드시 동의한 자  \*피임법: 자궁 내 장치(예: 루프, 미레나), 화학적 차단법(살정제), 또는 피하 이식체 피임기구(예: 임플라논) 와 함께 사용하는 물리적 차단법(예: 남성형 콘돔, 여성형 콘돔), 난관수술 또는 복강경피임(난관결찰술의 일종) |
| 제외기준 | 1. 스크리닝 당시 급성 질환이 의심되는 증상을 보이는 자 2. 임상적으로 유의하고, 활동성인 심혈관계, 호흡기계, 신장, 내분비계, 혈액학적, 소화기계, 중추신경계, 정신질환, 혹은 악성종양 등을 가진 자 3. 스크리닝 시 수행하는 건강검진(질병 기왕력, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 부적합하다고 판단된 자 4. 안과적 수술(임상시험용의약품 첫 투여 전 1년 이내 시력교정 수술을 한 경우 포함), 외상 및 만성질환의 병력으로 인해 시험자가 시험 참여가 부적절하다고 판단하는 자 5. 스크리닝 시 수행하는 안과검진(시력 검사, 안압 검사, 세극등 검사, 눈물막파괴시간 검사, Schirmer’s test)을 통하여 아래에 해당하는 수치를 보여 대상자로 부적합하다고 판단된 자  * 양안의 교정시력 < 0.6 * 양안의 IOP > 21 mmHg * 양안의 IOP 차이 > 4 mmHg * 세극등 검사에서 oxford scale grade II 이상인 자 * 눈물막 파괴 시간이 10 초 미만인 자 * 쉬르머 검사(Schirmer’s test) 결과가 5mm 미만인 자  1. 스크리닝 당시 국소 점안액의 사용이 필요한 급성 또는 만성 안구 질환이 있는 자 2. 임상시험 기간 동안 콘택트 렌즈 착용이 필요한 자 3. 임상적으로 유의한 알러지성 질환 (의약품 투여를 필요로 하지 않는 경미한 알러지성 비염 제외)을 가진 자 4. 의약품남용의 과거력이 있는 자 5. 임상시험용의약품 또는 같은 계열의 의약품에 대한 알러지 또는 과민반응의 병력이 있는 자 6. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 180 일 이내에 타 임상시험용 의약품을 투여 받은 자 7. 시험개시 (임상시험용의약품 투여) 전 1 개월 이내 바르비탈류 의약품 등의 의약품대사효소 유도 및 억제 의약품을 복용한 자 8. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 60 일 이내에 전혈을 공여한 자 또는 시험개시 (임상시험용의약품 투여) 전 20 일 이내에 성분헌혈을 공여한 자 9. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 14 일 이내에 전문의약품이나 한약제를 복용하였거나, 7일 이내에 일반의약품 또는 비타민 제제를 복용한 자 10. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 14 일 이내에 백신을 투여받았거나 시험 기간 중 투여가 예상되는 자 11. 지속적으로 카페인(커피나 녹차 등>5 컵/일)을 섭취하거나 입원 24시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 카페인함유 음식물의 섭취를 금할 수 없는 자 12. 지속적으로 음주(알코올>210 g/주)를 하거나 입원 24 시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 금주할 수 없는 자 13. 과도하게 흡연(담배>10 개피/일)하거나 입원 24시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 금연할 수 없는 자 14. 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자 |
| 중지 및 탈락 기준 | 1. 대상자가 임상시험용의약품의 안전성, 내약성, 약동학적 특성을 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상되는 의약품을 투여한 경우 2. 대상자가 임상시험 중 임상시험용의약품의 투여 중단을 요구하거나, 시험 참여 동의를 철회하는 경우 3. 중대한 이상반응/약물이상반응이 발생하여 시험자가 시험을 계속할 수 없다고 판단한 경우 4. 임상시험 중 선정/제외 기준 등 중대한 계획서 위반 사항이 새롭게 발견되는 경우 5. 기타 시험책임자/담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우 |
| 평가방법 | 1. **약동학 평가변수**  * Rebamipide의 농도 (시간대 별 농도의 중앙값, 최솟값, 최댓값, 평균, 표준편차) 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*  1. **안전성 평가변수**  * 활력징후, 신체검사, 12-lead 심전도검사, 실험실적 검사, 안과검사 등의 항목별 결과 * 이상반응 건수 및 평가 항목별 결과 |
| 통계분석 | 1. **인구학적 정보**  * 대상자 번호를 부여받은 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: 산출 가능한 약동학 평가 변수에 대해 기술통계량(중앙값, 최솟값, 최댓값, 평균, 표준편차)을 제시하였다.  1. **안전성 평가**  * 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자에 대해 안전성 평가 분석을 시행하였다. * 이상반응은 MedDRA(최신 버전) 용어로 기술하며, 이상반응을 경험한 대상자 수 및 백분율을 SOC와 PT 별로 기술하고, 이상반응의 중증도, 중대성, 임상시험용의약품과의 인과관계에 대해서 기술하였다. * 실험실적 검사, 안과검사 등의 안전성 평가 변수에 대한 기술통계량을 제시하고, 임상적으로 유의미한 변동이 관찰된 대상자에 대해 기술하였다. |
| 결과 요약 | 1. **대상자 참여 상태 및 인구학적 특성**    1. **대상자 참여 상태**   추후 최종 취합하여 작성 필요   * 1. **대상자의 인구학적 특성**   추후 최종 취합하여 작성 필요   1. **약동학적 특성 평가**   추후 최종 취합하여 작성 필요   1. **안전성 평가**   추후 최종 취합하여 작성 필요 |
| 결론 | 추후 최종 취합하여 작성 필요 |
| **Date of the report** | 2022년 00월 00일 |

1. **목차**

[1. 제목 3](#_Toc109651804)

[2. 시험 개요 4](#_Toc109651805)

[3. 목차 16](#_Toc109651806)

[4. 용어 및 약어의 정의 21](#_Toc109651807)

[5. 윤리적 고려에 대한 기술 23](#_Toc109651808)

[5.1 임상시험 심사위원회 23](#_Toc109651809)

[5.2 임상시험의 윤리적 수행 23](#_Toc109651810)

[5.3 시험대상자를 위한 설명 및 동의 23](#_Toc109651811)

[6. 시험자 및 시험지원 조직 24](#_Toc109651812)

[7. 서론 25](#_Toc109651813)

[8. 임상시험 목적 26](#_Toc109651814)

[9. 시험 방법 27](#_Toc109651815)

[9.1 시험디자인 및 시험방법의 개요 27](#_Toc109651816)

[9.2 대조군 선정을 비롯한 임상시험 설계 근거 28](#_Toc109651817)

[9.3 시험대상자 선정 28](#_Toc109651818)

[9.3.1 선정기준 28](#_Toc109651819)

[9.3.2 제외기준 28](#_Toc109651820)

[9.3.3 적용 또는 평가 제외 대상 30](#_Toc109651821)

[9.4 치료 30](#_Toc109651822)

[9.4.1 임상시험용의약품 30](#_Toc109651823)

[9.4.2 임상시험용의약품 정보 31](#_Toc109651824)

[9.4.3 시험대상군 배정 방법 31](#_Toc109651825)

[9.4.4 대상자의 수 및 용량 설정 근거 34](#_Toc109651826)

[9.4.5 임상시험용의약품의 투여 35](#_Toc109651827)

[9.4.6 눈가림 36](#_Toc109651828)

[9.4.7 과거력 및 병용치료 37](#_Toc109651829)

[9.4.8 순응도 확인 37](#_Toc109651830)

[9.5 약동학 및 안전성 평가변수 38](#_Toc109651831)

[9.5.1 약동학 평가변수 38](#_Toc109651832)

[9.5.2 안전성 평가 변수 40](#_Toc109651833)

[9.5.3 약물농도 분석 43](#_Toc109651834)

[9.6 자료의 품질 보증 43](#_Toc109651835)

[9.6.1 모니터링 44](#_Toc109651836)

[9.6.2 데이터 관리 44](#_Toc109651837)

[9.6.3 품질 관리 45](#_Toc109651838)

[9.7 통계분석방법 및 시험대상자 수 45](#_Toc109651839)

[9.7.1 통계 분석 계획 45](#_Toc109651840)

[9.7.2 시험대상자 수의 결정 47](#_Toc109651841)

[9.8 임상시험계획서 및 계획된 분석방법의 변경 48](#_Toc109651842)

[9.8.1 임상시험계획서 변경 48](#_Toc109651843)

[9.8.2 계획된 분석방법의 변경 48](#_Toc109651844)

[10. 시험대상자 49](#_Toc109651845)

[10.1 시험대상자 참여 현황 49](#_Toc109651846)

[10.2 임상시험계획서 위반사항 49](#_Toc109651847)

[11. 약동학 평가 52](#_Toc109651848)

[11.1 약동학 평가의 포함되는 데이터 52](#_Toc109651849)

[11.2 시험대상자의 인구학적 정보 및 특성 52](#_Toc109651850)

[11.2.1 인구학적 정보 52](#_Toc109651851)

[11.2.2 기타 기저 특성 55](#_Toc109651852)

[11.2.3 투여 순응도 평가 55](#_Toc109651853)

[11.3 약동학 평가 56](#_Toc109651854)

[11.3.1 분석된 데이터 56](#_Toc109651855)

[11.3.2 약동학 결과 및 시험대상자별 결과 자료 56](#_Toc109651856)

[11.3.3 약동학 분석 결론 58](#_Toc109651857)

[12. 안전성 평가 59](#_Toc109651858)

[12.1 분석된 데이터 59](#_Toc109651859)

[12.1.1 이상반응의 요약 59](#_Toc109651860)

[12.1.2 이상반응의 분석 59](#_Toc109651861)

[12.1.3 대상자별 이상반응 목록 62](#_Toc109651862)

[12.2 사망, 다른 중대한 이상반응, 다른 유사한 이상반응 62](#_Toc109651863)

[12.2.1 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 목록 62](#_Toc109651864)

[12.2.2 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 설명 62](#_Toc109651865)

[12.2.3 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 분석 및 고찰 62](#_Toc109651866)

[12.3 실험실적 검사 평가 62](#_Toc109651867)

[12.3.1 시험대상자별 실험실적 검사와 비정상 실험실적 수치 62](#_Toc109651868)

[12.3.2 각각의 실험실적 검사 평가 62](#_Toc109651869)

[12.4 활력징후, 신체검사, 다른 안전성 관련 관찰 결과 64](#_Toc109651870)

[12.4.1 활력징후 및 신체검사 64](#_Toc109651871)

[12.4.2 12-lead 심전도 검사 64](#_Toc109651872)

[12.4.3 안과검사 64](#_Toc109651873)

[12.5 안전성 결론 64](#_Toc109651874)

[13. 고찰 및 전반적 결론 66](#_Toc109651875)

[14. 인용되었지만 본문에는 포함되지 않은 표, 그림 및 그래프 67](#_Toc109651876)

[14.1 인구학적 자료 67](#_Toc109651877)

[14.2 유효성 자료 67](#_Toc109651878)

[14.3 안전성 자료 67](#_Toc109651879)

[14.3.1 이상반응 제시 67](#_Toc109651880)

[14.3.2 사망, 다른 중대한 이상반응 및 다른 유의한 이상반응 목록 67](#_Toc109651881)

[14.3.3 사망, 다른 중대한 이상반응 및 다른 유의한 이상반응에 대한 설명 67](#_Toc109651882)

[14.3.4 비정상 실험실적 수치 목록(시험대상자별) 67](#_Toc109651883)

[15. 참고문헌 68](#_Toc109651884)

[16. 부록 [APPENDIX] 69](#_Toc109651885)

[16.1 임상시험 정보 69](#_Toc109651886)

[16.1.1 임상시험 계획서와 변경계획서 69](#_Toc109651887)

[16.1.2 증례기록서 양식 69](#_Toc109651888)

[16.1.3 임상시험 심사위원회의 명단 및 심사기록, 서면동의서와 동의를 위한 설명서 양식 69](#_Toc109651889)

[16.1.4 시험책임자 및 담당자, 공동연구자의 명단 및 시험수행에 적합한 약력 69](#_Toc109651890)

[16.1.5 시험책임자 및 공동연구자 또는 시험 의뢰자의 서명 69](#_Toc109651891)

[16.1.6 2가지 이상의 batch에서 제조된 임상시험용의약품을 투여 받았을 경우 그 제조번호 목록 및 각 batch별 투여된 피험자의 명단 69](#_Toc109651892)

[16.1.7 무작위 배정 방법 및 배정표 69](#_Toc109651893)

[16.1.8 점검확인서 69](#_Toc109651894)

[16.1.9 통계학적 방법에 관한 문서 69](#_Toc109651895)

[16.1.10 각 실시기관의 실험실간 표준화 방법, 기타 자료의 질적 보증을 위해 사용한 방법 69](#_Toc109651896)

[16.1.11 임상시험결과를 출판하였을 경우 출판물 69](#_Toc109651897)

[16.1.12 임상시험결과의 평가에 절대적 영향을 미친 참고문헌 69](#_Toc109651898)

[16.2 시험대상자 자료 목록 69](#_Toc109651899)

[16.2.1 중도탈락자 69](#_Toc109651900)

[16.2.2 시험계획서 이탈 69](#_Toc109651901)

[16.2.3 약동학 평가에서 제외된 시험대상자 69](#_Toc109651902)

[16.2.4 시험대상자 특성표 69](#_Toc109651903)

[16.2.5 순응도 및 혈중농도 자료 69](#_Toc109651904)

[16.2.6 시험대상자별 약동학 69](#_Toc109651905)

[16.2.7 시험대상자별 이상반응 목록 70](#_Toc109651906)

[16.3 증례기록서 70](#_Toc109651907)

[16.3.1 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 증례기록서 70](#_Toc109651908)

[16.3.2 이외의 증례기록서 70](#_Toc109651909)

[16.4 시험대상자별 자료 목록 70](#_Toc109651910)

[16.4.1 병행 약물 70](#_Toc109651911)

[16.4.2 실험실적 검사 70](#_Toc109651912)

[16.4.3 병력 70](#_Toc109651913)

[16.4.4 시험대상자의 선정 70](#_Toc109651914)

[16.4.5 신체검사 70](#_Toc109651915)

[16.4.6 활력징후 70](#_Toc109651916)

[16.4.7 12-lead 심전도 70](#_Toc109651917)

[16.4.8 안과 검사 70](#_Toc109651918)

**▶ LIST OF IN-TEXT TABLES**

[Table 1. Subject disposition 50](#_Toc109651961)

[Table 2. Subject demographics & baseline characteristics summary (at screening, continuous variables) (18명) 53](#_Toc109651962)

[Table 3. Subject demographics & baseline characteristics summary (at screening, discrete variables) 54](#_Toc109651963)

[Table 4. Rebamipide concentration (pg/mL) in administration of DWP-DN11-0 (1.0% Rebamipide, N = 6) 57](#_Toc109651964)

[Table 5. Rebamipide concentration (pg/mL) in administration of DWP-DN11-1 (1.5% Rebamipide, N =6) 57](#_Toc109651965)

[Table 6. Summary of adverse events 61](#_Toc109651966)

[Table 7. Adverse event and adverse drug reaction by severity 61](#_Toc109651967)

[Table 8. Adverse event and adverse drug reaction by system organ class (SOC) and lowest level term(LLT) 61](#_Toc109651968)

▶ LIST OF IN-TEXT FIGURES

[Figure 1. Subject dispositions (flowchart) 51](file:///C:\Users\cmc\Desktop\대우CSR\DWP-DN11-P01_CSR_draft-20210713_cmc_확인요청.docx#_Toc109651927)

[Figure 2. Mean Concentration-Time Curves 57](#_Toc109651928)

1. 용어 및 약어의 정의

|  |  |
| --- | --- |
| ADR | Adverse Drug Reaction, 약물이상반응 |
| AE | Adverse Event, 이상반응 |
| ALT | Alanine Transaminase, 알라닌 전이효소 |
| Anti-HCV Ab | anti-Hepatitis C Virus Antibody, C형 간염 바이러스 항체 |
| AST | Aspartate Transaminase, 아스파르트산염 전이효소 |
| ECG | Electronic Cardiogram, 심전도 |
| SBP | Systolic blood pressure, 수축기혈압 |
| DBP | Diastolic blood pressure, 확장기혈압 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen, 혈중요소질소 |
| Cl | Chloride, 염소 |
| Cmax | 투여 후 최고 혈중 농도 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DSMB | Data safety monitoring board, 데이터안전성 모니터링 위원회 |
| GCP | Good Clinical Practice, 임상시험관리기준 |
| γ-GT | gamma-Glutamyl Transpeptidase, 감마 글루타밀 전이효소 |
| HBsAg | Hepatitis B Virus surface Antigen, B형 간염 바이러스 표면항원 |
| HIV Ag/Ab | Human Immunodeficiency Virus Antigen/Antibody, 인체면역결핍바이러스 항원/항체 |
| ICH | International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 국제의약품규제조화위원회 |
| IOP | Intraoccular Pressure, 안압 |
| IP | Investigational Product, 임상시험용의약품 |
| IRB | Institutional Review Board, 임상시험심사위원회 |
| K | Potassium, 칼륨 |
| KGCP | Korea Good Clinical Practice, 국내 의약품임상시험관리기준 |
| LDH | Lactate Dehydrogenase, 젖산 탈수소효소 |
| LLOQ | Lower Limit of Quantification, 최소정량한계 |
| OP | Oculus sinister, 좌안 |
| OS | Oculus dextrus, 우안 |
| PT(INR) | prothrombin time International Normalized Ratio, 프로트롬빈시간 국제표준비율 |
| MCH | Mean Cell Hemoglobin, 평균적혈구혈색소량 |
| MCHC | Mean Cell Hemoglobin Concentration, 평균적혈구혈색소농도 |
| MCV | Mean Cell Volume, 평균적혈구용적 |
| Na | Sodium, 나트륨 |
| QT | 12-lead 심전도상 depolarization 시작부터 repolarization 종료되는 시간 |
| QTc | QT를 RR에 보정한 값. QT/RR1/2 (Bazett’s correction), 단위 msec |
| RBC | Red Blood Cell, 적혈구 |
| SOP | Standard Operating Procedure, 표준작업지침서 |
| Tmax | 투여 후 최고 혈중 농도 도달시간 |
| t1/2 | 최종 소실 반감기 |
| WBC | White Blood Cell, 백혈구 |

1. 윤리적 고려에 대한 기술

## 임상시험 심사위원회

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

## 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.

## 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 서명을 받고 자필로 날짜를 기재하였다. 시험자 역시 해당 동의서에 서명하고 날짜를 기재하였다. 이후 대상자에게 설명서 및 동의서 사본 1 부를 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 시험지원 조직**

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

1. **임상시험 실시기관 및 시험책임자**

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 / 서울성모병원 임상약리과 부교수 한 승 훈

안과 공동시험자: 가톨릭대학교 서울성모병원 안과 정 경 인

1. **연구진**

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

1. **임상시험의뢰자: 대우제약㈜**

대표이사: 지용훈  
주소: 부산광역시 사하구 다대로 153 (신평동)

1. **임상시험수탁기관(DM포함): ㈜디티앤씨알오**

대표이사: 박 채 규  
주소: 서울시 강남구 논현로75길 10, 영창빌딩 5층

1. **임상시험 검체분석기관: ㈜디티앤씨알오**

대표이사: 박 채 규  
주소: 경기도 용인시 처인구 백령로 20번길 28

1. **임상시험의 배경 및 개요**

안구건조 증후군(Dry Eye Syndrome, 이하 안구건조증)은 다양한 요인에 의해 눈물 생성이 저하되거나 눈물막이 불안정해지는 질환으로, 각막 및 결막 상피 장애와 기타 자각 증상을 동반한다. 안구건조증이 있는 경우 건조함, 눈의 통증, 이물감 등 지각에 관한 증상, 시야 흐림 등 시각 기능에 관한 자각 증상이 발생하며 이로 인해 일상 생활에 지장이 생기는 경우가 많다.

현재 안구건조증 치료에는 수분 유지 작용을 하는 약물이나 일시적인 보습 작용을 하는 인공 눈물 등이 사용되고 있다. 인공 눈물 등의 점안은 수분과 전해질을 보충한다는 의미에서는 유효하나 지속시간이 짧고 효과가 작아 치료 효과가 충분하다고는 말할 수 없다. 이에 대우제약㈜에서는 치료 효과를 개선한 새로운 안구건조증 치료제, 즉 레바미피드(Rebamipide) 점안제를 개발하고자 하였다.

레바미피드는 1981년 일본 오츠카 제약에서 합성한 퀴놀리논(Quinolinone) 유도체로, 경구 투여 시 위점막이나 결막, 입안, 장점막 등 점막에서 분비되는 뮤신의 분비를 증가시키는 작용을 하여, 위궤양 또는 위염 치료제로 사용되고 있다. 이러한 뮤신 증가 작용에 착안하여, 안구에의 적용에 대해 연구한 결과, 동물 모델에서 각막 및 결막 뮤신을 크게 증가시키고 상피 장애가 개선되는 등 치료 효과가 있는 것을 확인하였다. 이에 일본에서는 2012년 점안제로 개발되어 안구건조증에 대한 효과적인 치료제로 사용되고 있으나 아직 국내에는 동일 성분의 의약품이 판매되고 있지 않다.

DWP-DN11에 대해 2016년, 2017년 2차례 부산 백병원 안과질환 T2B 센터에서 안구건조증 모델을 사용하여 효력시험을 진행하였다. 2016년 0.5%, 1%, 1.5% 농도별 효력시험을 진행하여 1일 4회 10일 투여 시 1.5%에서 음성 대조군 수준으로 회복되는 것이 관찰되었다. 2017년 진행된 효력시험에서는 시판되는 안구건조증 약들과의 비교와 1.5% 1일 4회, 1% 1일 6회로 횟수 변경비교 실험을 실시하였다. 결과는 1.5% 농도(1일 4회) 와 1% 농도(1일 6회)에서 가장 좋은 결과를 얻었다. 이를 바탕으로 대우제약㈜에서는 코드명을 1%를 DWP-DN11-0으로 1.5%를 DWP-DN11-1로 부여하였다. 특허의 경우 2017년도에 일회용 제형(10-1840256-0000 KR), 2018년도에 다회용 제형(10-1923519-0000 KR)을 출원하여 등록되었다. 또한 대우제약㈜에서는 DWP-DN11을 점안제로 개발하기 위하여 안전성 평가를 수행하였다.

독성시험으로 GLP 기관인 ㈜켐온에서 토끼를 이용한 안점막 자극시험과 2 주 DRF를 실시하였으며, GLP 기관인 ㈜바이오톡스텍에서 토끼를 이용한 4 주 반복 점안투여 독성시험과 13주 반복 점안투여 독성시험 및 4주 회복시험을 완료하였다.

가톨릭대학교 서울성모병원에서 사람을 대상으로 한 제1상 임상시험을 수행하였다.

현재까지의 개발 경과를 검토해 볼 때, DWP-DN11은 수용액으로써 일본 시판제품보다 함량은 낮으나 최소 동등 이상, 우수한 안구건조증 치료 효과를 나타내며 비임상 독성시험에서 높은 안전성을 나타내었고, 건강한 성인 남성을 대상으로 한 제 1상 임상시험에서 안전성과 내약성이 양호한 것으로 판단되었다. 따라서 대우제약㈜에서는 적극적인 의지를 가지고 DWP-DN11을 안구건조증 치료제로서 개발하고자 하였다.

1. **임상시험 목적**

건강한 남성 자원자를 대상으로 Rebamipide 점안제를 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가하고자 하였다.

1. **시험 방법**

모든 임상시험은 계획된 임상시험 진행 일정표를 따라 진행하였다.

## 시험디자인 및 시험방법의 개요

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **시험** **일정** | **Screening** | **Treatment** | | | | | | **UV** 15) |
| **시험 일자** | **-21d~ 1d** | **-1d** | **1d** | **2d** | **3d** | **4d** | **5d** | **(필요시)** |
| 자원자 모집공고, 선정 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 동의서 취득1) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 인구학적 정보 수집/신체계측 | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 병력 및 수술력 확인2) | ■ | ■ | ■ |  |  |  |  |  |
| 대상자번호부여3) |  | ■ |  |  |  |  |  |  |
| 임상시험용의약품투여4) |  |  | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |  |
| 약동학 채혈5) |  |  | ■ |  |  |  | ■ |  |
| 활력징후 및 신체검사6) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | □(필요시) |
| 실험실적 검사7) | ■ |  |  |  |  |  | ■ | □(필요시) |
| 12-lead 심전도8) | ■ |  |  |  |  |  | ■ | □(필요시) |
| 시력검사9) | ■ |  |  |  |  |  | ■ | □(필요시) |
| 안압 검사9) | ■ |  |  |  |  |  | ■ | □(필요시) |
| 세극등 검사 9) | ■ |  |  |  |  |  | ■ | □(필요시) |
| 눈물막파괴시간 검사 9) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| Schirmer’s test 9) | ■ |  |  |  |  |  |  |  |
| 생활습관 확인10) | ■ | ■ |  |  |  |  |  |  |
| 병용약물 확인11) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | □(필요시) |
| 이상반응 확인12) |  |  | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | □(필요시) |
| 입원13) |  | ■ |  |  |  |  |  |  |
| 퇴원14) |  |  |  |  |  |  | ■ |  |
| 외래 방문 | ■ |  |  |  |  |  |  | □(필요시) |

1. 모든 임상시험 관련 행위에 앞서 이뤄져야 하며, 시험대상자에게 대상자 설명문 및 동의서 사본 1부를 제공하였다.
2. 병력 및 수술력 확인: 스크리닝, [-1d] 입원시, [1d] 첫 투여전(0h)
3. 첫 입원 예정 시점으로부터 24시간 이내에 스크리닝을 통과한 순서에 따라 ‘대상자번호’를 부여하였다.
4. 임상시험용의약품 투여

* [1d~4d] 오전 8시경부터 1일 4회 투여(4시간 간격), 1회 1적 양안 투여
* [5d] 오전 8시경부터 3회 투여 (4 시간 간격), 1회 1적 양안 투여

1. 약동학 채혈

* [1d] 첫 투여 직전(0h), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4h
* [5d] 첫 투여 직전(0h), 마지막 투여 직전(0h), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2 , 3, 4, 6h

1. 활력징후 및 신체검사: 스크리닝, [-1d] 입원시, [1-5d] 첫 투여 전(0h), [1-5d] 첫 투여 후 4, 10h
2. 실험실적 검사

* 스크리닝: 혈액학, 혈액화학, 뇨, 혈액응고, 혈청 검사
* [5d] 마지막 투여 후 6h: 혈액학, 혈액화학, 뇨검사

1. 12-lead 심전도: 스크리닝, [5d] 마지막 투여 후 6h (단, 시험자 판단 하에 추가 시행 가능하였다.)
2. 안과 검사

* 눈물막파괴시간 검사, Schirmer’s test: 스크리닝에 시행(당일 검사 불가할 경우 추가 방문 하여 시행하였다.)
* 시력검사, 안압검사, 세극등 검사: 스크리닝, [5d] 마지막 투여 후 4h

1. 생활습관확인

* 스크리닝, [-1d] 입원 시
* [-1d] 입원시 생활습관 확인 시에는 흡연 및 알코올, 카페인 섭취의 변화 여부에 대해 확인하였다.

1. 병용약물 확인: 대상자의 자발적인 보고 이외에 스크리닝 시, [-1d] 입원시, [1-5d] 첫 투여 전(0h), [5d] 퇴원 전
2. 이상반응 확인: 대상자의 자발적인 보고 이외에 [2-5d] 첫 투여 전(0h), [1d-5d] 매 투여 직후
3. 입원: [-1d] 오후 7시 경
4. 퇴원: [5d] 오후 10시 30분 경
5. UV(Unscheduled Visit, 예정되지 않은 방문): 시험자의 판단 하에 필요시 예정되지 않은 방문을 진행할 수 있었다. 증상이나 징후에 따라 검사가 필요하다고 시험자가 판단한 경우, 필요한 검사를 시행하였다.

## 시험대상자 선정 근거

### 시험대상자 수

1. 대상자 수: 6명
2. 대상자 수 설정 근거:

본 임상시험은 연구의 성격이 통계적 가설의 검증이 아닌 탐색적, 기술적인 성격을 띄고 있다. Rebamipide 점안제의 약동학적 특성을 확인하는 연구목적을 충족시키는 한도 내에서 경험적으로 요구되는 최소한의 대상자 수인 6 명으로 진행하였다.

### 약동학적 채혈 시각 및 설정 근거

1. 채혈 시각

* [1d] 첫 투여 직전(0h), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4h (8회)
* [5d] 첫 투여 직전(0h), 마지막 투여 직전(0h), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6h (10회)

1. 채혈 시각 허용 편차

* 투여 직전(0h): -5min
* 투여 후 0.33, 0.67, 1h: ±2 min
* 투여 후 1.5 ~ 6h: ±5 min

1. 약동학 채혈 시간 설정 근거:  
   Rebamipide 100 mg을 건강한 성인에게 경구 투여 시 *T*max 와 *t*1/2β 는 각각 2.10 ± 0.76 h와 1.93 ± 0.49 h 이었다(Cho et al., Clinical Therapeutics. 2009. 31(11): 2712-2721). 본 점안제 임상시험에서는 경구투여 Tmax 예상 시점인 2 h 이전에 2 회 이상 채혈을 시행하고, 소실 상수를 확인하기 위하여 반감기의 약 3 배인 6 h까지 채혈하는 것으로 설정하였다.
2. 총 채혈량: 약 108 mL (18회 x 6 mL)

## 시험대상자의 선정

### 선정기준

1. 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상 45세 이하인 건강한 성인 남성
2. 체중이 50kg 이상이면서, 이상체중(ideal body weight)의 ±20% 이내의 체중을 지닌 자  
   \* 이상체중(ideal body weight) = (신장cm - 100) × 0.9
3. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후, 자의로 참여를 결정 하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
4. 서면 동의 이후부터 및 마지막 임상시험용의약품 투여 후 4 주 후까지 본 시험에서 허용되는 피임법\*을 사용하고, 정자를 기증하지 않기로 반드시 동의한 자   
   \*피임법: 자궁 내 장치(예: 루프, 미레나), 화학적 차단법(살정제), 또는 피하 이식체 피임기구(예: 임플라논) 와 함께 사용하는 물리적 차단법(예: 남성형 콘돔, 여성형 콘돔), 난관수술 또는 복강경피임(난관결찰술의 일종)

### 제외기준

1. 스크리닝 당시 급성 질환이 의심되는 증상을 보이는 자
2. 임상적으로 유의하고, 활동성인 심혈관계, 호흡기계, 신장, 내분비계, 혈액학적, 소화기계, 중추신경계, 정신질환, 혹은 악성종양 등을 가진 자
3. 스크리닝 시 수행하는 건강검진(질병 기왕력, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 부적합하다고 판단된 자
4. 안과적 수술(임상시험용의약품 첫 투여 전 1년 이내 시력교정 수술을 한 경우 포함), 외상 및 만성질환의 병력으로 인해 시험자가 시험 참여가 부적절하다고 판단하는 자
5. 스크리닝 시 수행하는 안과검진(시력 검사, 안압 검사, 세극등 검사, 눈물막파괴시간 검사, Schirmer’s test)을 통하여 아래에 해당하는 수치를 보여 대상자로 부적합하다고 판단된 자

* 양안의 교정시력 < 0.6
* 양안의 IOP > 21 mmHg
* 양안의 IOP 차이 > 4 mmHg
* 세극등 검사에서 oxford scale grade II 이상인 자
* 눈물막 파괴 시간이 10 초 미만인 자
* 쉬르머 검사(Schirmer’s test) 결과가 5mm 미만인 자

1. 스크리닝 당시 국소 점안액의 사용이 필요한 급성 또는 만성 안구 질환이 있는 자
2. 임상시험 기간 동안 콘택트 렌즈 착용이 필요한 자
3. 임상적으로 유의한 알러지성 질환 (의약품 투여를 필요로 하지 않는 경미한 알러지성 비염 제외)을 가진 자
4. 의약품남용의 과거력이 있는 자
5. 임상시험용의약품 또는 같은 계열의 의약품에 대한 알러지 또는 과민반응의 병력이 있는 자
6. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 180 일 이내에 타 임상시험용 의약품을 투여 받은 자
7. 시험개시 (임상시험용의약품 투여) 전 1 개월 이내 바르비탈류 의약품 등의 의약품대사효소 유도 및 억제 의약품을 복용한 자
8. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 60 일 이내에 전혈을 공여한 자 또는 시험개시 (임상시험용의약품 투여) 전 20 일 이내에 성분헌혈을 공여한 자
9. 시험개시(임상시험용의약품 투여) 전 14 일 이내에 전문의약품이나 한약제를 복용하였거나, 7일 이내에 일반의약품 또는 비타민 제제를 복용한 자
10. 임상시험용의약품 투여 전 14 일 이내에 백신을 투여받았거나 시험 기간 중 투여가 예상되는 자
11. 지속적으로 카페인(커피나 녹차 등>5 컵/일)을 섭취하거나 입원 24시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 카페인함유 음식물의 섭취를 금할 수 없는 자
12. 지속적으로 음주(알코올>210 g/주)를 하거나 입원 24 시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 금주할 수 없는 자
13. 과도하게 흡연(담배>10 개피/일)하거나 입원 24시간 전부터 퇴원까지의 기간 중 금연할 수 없는 자
14. 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

### 중지 및 탈락 기준

1. 대상자가 임상시험용의약품의 안전성이나 약동학적 특성을 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상되는 의약품을 투여한 경우
2. 대상자가 임상시험용의약품의 투여 중단을 요구하거나, 시험참여 동의를 철회하는 경우
3. 중대한 이상반응/약물이상반응이 발생하여 시험자가 시험을 계속할 수 없다고 판단하는 경우
4. 임상시험 중 선정/제외 기준 등 중대한 계획서 위반 사항이 새롭게 발견되는 경우
5. 시험자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우

### 임상시험 조기 중단 기준

1. 임상시험 진행 중 대상자의 안전과 임상시험의 진행에 심각한 영향을 줄 수 있는 중대한 이상반응 (SAE)이 발생할 경우, 시험자의 판단에 따라 그 시점에서 진행중인 대상자의 임상시험 참여를 종료하고, 해당 이상반응이 임상시험용의약품의 약리 작용과 관련이 있다고 생각되는 경우, 모든 대상자의 임상시험 절차의 진행을 중단한다.
2. 중대한 이상반응 (SAE) 이외의 이상 반응이라 할 지라도, 부작용의 빈도나 양상 등에 있어서 더 이상 임상시험을 진행하는 것에 대한 윤리적 타당성이 의심되는 경우 시험자간의 논의를 거쳐 임상시험을 중단한다. 이상 반응이 발생한 해당 대상자의 임상시험 지속 참여 여부는 대상자 자신과 시험자가 논의하여 결정하며, 연구진이 의학적으로 해당 대상자가 더 이상 임상시험의 참여를 지속할 수 없다고 판단하는 경우에는 강제적으로 참여를 종료시킬 수 있다.

## 치료

### 임상시험용의약품

1. 임상시험용의약품:

|  |  |
| --- | --- |
| 제조사 | 대우제약㈜ |
| 제형 및 성상 | 무색 또는 미황색의 투명한 액이 무색투명한 플라스틱 용기에 든 점안제 |
| 저장방법 | 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 |
| 사용기한 (재검사일자) | 제조일로부터 24개월 |
| 주성분 | DWP-DN11-1: 1.5% Rebamipide (이 약 1mL 중 Rebamipide 15mg) |

1. 예측 이상반응:

DWP-DN11 점안액의 독성 및 약리 등의 비임상시험에서 일관된 발생 양상을 보인 이상반응은 발견되지 않았으며, 국내 임상 1상에서 단회 및 반복 투여 시에도 약물과 관련성이 있는 이상반응은 발견되지 않았다. 단, 일본에서의 임상 연구결과(참고문헌9)에 따르면 아래와 같은 이상반응이 확인되었다.

\* 보고된 이상반응: 미각장애(쓴 맛), 안검 소양감(눈꺼풀 가려움), 눈 자극감

1. 용량 설정 근거

기 수행되었던 1.0% 및 1.5% Rebamipide 점안제 제1상 임상시험 결과에서 각 용량 별 안전성이 확인되었다. 따라서 본 임상시험에서는 높은 농도인 1.5% Rebamipide를 투여하여 약동학적 특성을 확인하고자 하였다.

### 스크리닝 및 대상자의 선정

임상시험 참여를 서면으로 동의한 자원자에 한하여 첫 투여일 이전 21일 이내에 스크리닝을 시행하여 본 임상시험에 적합한 대상자를 선정하였다. 스크리닝 시에는 임상시험 참여에 대한 자원자의 서면 동의 순으로 SXX (예, S01, S02, S03 등의 순서) 형식의 고유한 ‘스크리닝 번호’를 부여하였다. 한 명의 대상자에게 두 개 이상의 스크리닝 번호를 부여할 수 없었으며, 두 명 이상의 대상자에게 같은 스크리닝 번호를 부여할 수 없었다. 각 대상자에게 부여된 이니셜 및 스크리닝 번호는 대상자식별코드 (subject identification code)로 사용되었다. 임상시험계획서 및 연구자의 판단 등에 의거하여 스크리닝 결과를 판정하였고, 재검을 1회에 한하여 실시할 수 있었다. 이 결과 선정기준을 만족하고 제외기준에 해당하지 않는 자원자를 최종 대상자로서 선정하였다. 대상자 동의 철회 등을 고려하여 임상시험용의약품 첫 투약 전까지 적절한 수의 예비 대상자를 둘 수 있었다.

### 대상자 번호 부여

입원예정자에 한하여 첫 입원 예정시점으로부터 24시간 이내에 스크리닝을 통과한 순서에 따라 ‘대상자번호’를 부여하였다 (이 시점으로부터 대상자 별 첫 투여 이전 시점까지는 대상자 대체가 가능하였다. ‘10.3. 대상자 대체’ 참조).

대상자 번호는 R + 대상자 번호 (01에서 06까지 두 자리) + 대체대상자 여부 (초기대상자인 경우 0, 대체대상자인 경우 ‘10.3. 대상자 대체’ 참조)로 구성되어 전체적으로 RXXX의 형식을 가졌다.

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

### 대상자 대체

1. 임상시험용의약품을 투여 받지 않은 대상자는 대체할 수 있었다. 선별검사를 통과한 순서에 따라 대기대상자를 선정하였으며, 대상자 대체가 이루어지는 경우, 대체대상자의 대상자번호는 대체의 원인이 된 탈락대상자의 번호의 뒤에 숫자를 붙여 표기하였다. (예: R010번 대상자 탈락 시, 대체대상자의 번호는 R011이며, 이 대상자가 다시 대체되는 경우, 새로운 대상자에게는 R012를 부여함)
2. 임상시험용의약품 투여 개시 후의 대상자 대체는 불가하지만, 시험대상자의 중도탈락 등의 사유로 안전성, 내약성 및 약동학적 평가가 불가능한 경우, 연구자 판단에 따라 대체 대상자를 추가로 등재할 수 있었다.

### 임상시험용의약품의 투여 및 시험대상자 준수사항

임상시험용의약품을 투여할 때 주의할 사항은 다음과 같았다.

1. 임상시험용의약품은 시험책임자 또는 공동연구자가 직접 투여하였다.
2. 투여시각: 공통된 투여 시각을 설정하여 대상자 번호 순서에 따라 투여하였다. 시험 전 기간에 걸쳐 해당 시각을 기준으로 하여 허용된 편차 범위(±5분) 내에서 투여하였다.
3. 투여 방법

* [1d-4d]: 임상시험용의약품을 오전 8시경부터 4시간 간격으로 1일 4회 투여하며, 투여 시 오른쪽 안구부터 양안에 1방울씩 점안하였다.
* [5d]: 임상시험용의약품을 오전 8시부터 4시간 간격으로 1일 3회 투여하며, 투여 시 오른쪽 안구부터 양안에 1방울씩 점안하였다.
* 임상시험용의약품을 점안할 때는 머리를 뒤로 젖힌 후 눈동자는 위를 향하고, 손가락으로 하안검을 아래로 당겨 결막낭에 임상시험용의약품을 점안하였다. 점안한 약물이 흐르지 않도록 눈을 감은 자세를 30초간 유지한다. 이때 눈을 문지르거나 깜빡이지 않도록 하였다.

### 눈가림

본 임상시험은 공개 시험이었다.

### 병력 및 병용약물

임상시험 기간 중에는 임상시험용의약품을 제외하고, 일체의 의약품을 투여하지 않는 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 있었다고 예상되는 경우, 해당대상자는 탈락하게 되었다. 투여된 모든 의약품과 투여사유는 반드시 근거문서와 증례기록서에 기재하고 시험책임자 또는 공동시험자가 서명하였다. 이외의 의약품 투여는 대상자가 반드시 시험자와 상의하여 결정할 수 있도록 하였다.

### 순응도 확인

임상시험에 참여한 모든 대상자(중도탈락 제외)는 계획서에 정해진 바에 따라 투여를 완료하였다. 순응도 평가를 위해 임상시험책임자 또는 공동시험자가 직접 임상시험의약품을 투여하였다.

## 약동학 및 안전성 평가변수

### 평가 방법의 적절성

본 임상시험의 약동학 평가 및 안전성 평가는 시험계획서에 따라 평가하였다.

### 약물 농도 측정

* + - 1. 약동학 평가를 위한 검체 수집

[1d] 첫 투여 직전(0h), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4h, [5d] 첫 투여 직전(0h), 마지막 투여 직전(0h), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6h 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. 검체 분석 방법

시험대상자로부터 채취된 혈장 시료에서 Rebamipide 의 농도는 ㈜디티앤씨알오에서 LC-MS/MS 를 이용하여 측정하였다. 선택성, 정확성, 정밀성 등에 대한 분석법 검증을 완료한 후 검체분석을 수행하였다.

* + - 1. 약동학 평가

1. 혈중 농도 분석:

각 대상자로부터 채취된 혈장 시료에서 Rebamipide의 농도를 측정하였다. 검체 처리와 분석은 검증된 분석법에 따라 실시하였다.

1. 약동학적 분석:

약동학적 특성 분석 시 채혈 시각은 각 대상자에 따라 실제 채혈 시각을 적용하여 분석하였다. 모든 Sample에서 측정한 농도가 최소 정량한계 농도 (LLOQ) 미만인 대상자이거나 실제 채혈을 시행하지 않았거나 (not applicable) 또는 검체가 누락된 경우 (missing sample)에는 의약품 농도값을 분석에서 제외하였다.

혈중 농도-시간 양상은 각 대상자에서 linear 또는 log/linear 형태의 그래프로 나타내고, 평균 혈중 농도-시간 곡선도 같은 방법으로 나타내었다.

계획된 약동학 채혈을 모두 마치고, 정량 가능한 약물 농도를 가지고 있는 대상자만 약동학적 평가에 포함시켰으며, 약동학 채혈이 종료되지 않은 상태에서 중도 탈락한 대상자는 약동학적 평가에서 제외하였다.

1. 약동학 평가 변수: Rebamipide의 농도 및 단회 투여 후 *C*max, *AUC*last, *T*max, *t*1/2, *CL/*F, *Vd/*F, 반복투여 후 *AUC*tau, *C*max,ss, *AUC*last, *AUC*inf, *T*max,ss, *t*1/2, *CL/*F, *Vd/*F

### 안전성 평가

임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자에 대해 안전성 평가 분석을 시행하였다. 이상반응은 MedDRA(최신 버전) 용어로 기술하였으며, 이상반응을 경험한 대상자 수 및 백분율을 SOC와 PT 별로 기술하였고, 이상반응의 중증도, 중대성, 임상시험용의약품과의 인과관계에 대해서 기술하였다. 실험실적 검사, 안과검사 등의 안전성 평가 변수에 대한 기술통계량을 제시하였고, 임상적으로 유의미한 변동이 관찰된 대상자에 대해 기술하였다.

## 자료의 품질 보증

### 모니터링

임상시험기간 동안 임상시험 질 보증을 위하여 일반적인 모니터링을 실시하였고, 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.

### 데이터 관리

본 임상시험은 대우제약㈜이 위임한 ㈜디티앤씨알오 의 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, 이상반응 및 병용약물은 MedDRA Ver. 25.0, 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.

## 통계분석방법 및 시험대상자 수

### 통계 분석 계획

인구통계학적 정보는 임상시험에 참여하여 대상자번호를 부여받은 모든 자를 대상으로 하였으며, 안전성 평가는 임상시험용의약품을 한번이라도 투여한 대상자를 대상으로 하였고, 약동학적 평가는 약동학 채혈을 모두 마치고 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자를 대상으로 하였으며, 아래와 같이 수행하였다. 본 시험의 경우, 약동학적 결과 및 안전성 결과에 대해 시험의 성격상 반드시 통계적 가설을 검정하여야 하는 것은 아니나, 검정이 필요한 경우 그 유의수준은 0.05로 하였다.

1. 인구학적 정보
   * + - 분석데이터셋: Demographics set (DS)
       - 분석방법: 임상시험에 참여한 대상자의 연령, 신장, 체중을 비롯하여, 음주와 흡연 여부 등 인구학적 정보에 대해서 기술통계학적 분석을 시행하였다.
2. 약동학 평가
   * + - 분석데이터셋: PK set(PS)
       - 혈중 농도-시간 양상은 각 대상자에서 linear 또는 log/linear 형태의 그래프로 나타냈고, 평균 혈중 농도-시간 곡선도 같은 방법으로 나타냈다.
       - 기술통계학적 분석: 산출 가능한 약동학 평가 변수를 기술통계량 (중앙값, 최솟값, 최댓값, 평균, 표준편차)으로 제시하였다.
3. 안전성 평가
   * + - 분석데이터셋: Safety set(SS)
       - 한번 이상의 이상반응(약물이상반응, 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응을 포함)을 경험한 대상자 수 및 백분율을 기술하였고 표로서 제시하였다.
       - 이상반응 및 약물이상반응(의약품과의 인과관계가 not related가 아닌 모든 이상반응)의 중증도는 해당 사건이 발생한 대상자 수와 발생 건수를 수준에 따라 요약하여 표로 제시하였다.(동일 대상자 내 동일한 SOC/PT에서 중증도가 여러 건인 경우, 최대 중증도를 기준으로 제시하였다.)
       - 이상반응 및 약물이상반응, 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응을 해당 사건이 발생한 대상자 수와 발생 건수를 MedDRA 최신 버전 기준 SOC 및 하위 PT 에 따라 정리하여 표로 제시하였다.

### 시험대상자 수 산정

시험대상자 수 산정 근거는 9.2.1 항과 같다.

## 임상시험계획서 및 계획된 분석방법의 변경

### 임상시험계획서 변경

본 임상시험의 시험계획서(Version 2.0)에 대한 IRB의 초기 승인 이후(2022.04.28) 임상시험계획서의 변경은 없었다. 자세한 내용은 Appendix 16.1.1에 제시하였다.

### 계획된 분석방법의 변경

본 임상시험에서 계획된 분석방법으로부터의 변경은 없었다.

1. 시험대상자

## 시험대상자 참여 현황

총 18명의 대상자가 스크리닝에 참여하였다. 그 중 임상시험을 수행하기에 부적합하다고 판단된 대상자 10명과 동의철회 한 0명을 제외한 총 8명에게 대상자번호가 부여되었다. 대상자번호가 부여된 8명이 투여를 완료하였고, 투여 후 안전성 및 국소 내약성을 확인한 후 총 6명이 임상시험을 완료하였다.

상기 모든 사항은 Table 1과 Figure 1에 제시하였다.

Table 1. Subject disposition

|  |  |
| --- | --- |
| **Descriptions** | **Total (N=18)** |
| **Screening summary** |  |
| Number of subjects screened | 18 |
| Number of subject enrolled | 8 |
| Number of subjects NOT enrolled | 10 |
| **Reason for screening failure** |  |
| Eligibility criteria | 10 |
| Consent withdrawal | 0 |
| Others | 0 |
| **Subject allocation** |  |
| Enrolled | 8 |
| Treated | 8 |
| Non-treated | 0 |
| Completed | 6 |
| Drop-out | 2 |
| **Reason for drop-out** |  |
| Concurrent medication | 0 |
| Consent withdrawal | 2 |
| Investigators’ decision related to Serious AE | 0 |
| Serious protocol violation (Inclusion/Exclusion criteria) | 0 |
| Investigators’ decision (Others) | 0 |

IP administration

N= 8

Not eligible

N=10

Drop-out

N= 0

Drop-out

N= 2

Inclusion/Exclusion Criteria met

N=8

Exceeding subject  
number

N= 0

Enrolled

N= 8

Completed

N= 6

Screened

N= 18

Figure 1. Subject dispositions (flowchart)

Consent withdrawal

N=0

Drop-out d/t

Investigator’s decision

N=0

IP administration

Period 2, N=8

## 임상시험계획서 위반사항

본 임상시험의 수행 과정에서 임상시험 계획서 위반사항은 없었다.

1. **약동학 평가**

## 약동학 평가의 포함되는 데이터

약동학적 평가는 약동학 채혈을 모두 마치고 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자로부터 획득된 자료를 이용하여 분석하였다.

## 시험대상자의 인구학적 정보 및 특성

인구통계학적 정보는 임상시험에 참여하여 대상자번호를 부여 받은 모든 자를 대상으로 하였다. 대상자는 모두 남성이었으며, 연령 27.38 ± 6.41, 신장 172.86 ± 6.16 cm, 체중 72.96 ± 9.37 kg 이었다.

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

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

| **Variables** | **Unit** | **Total**  **N = 8** |
| --- | --- | --- |
| **Demographics** |  |  |
| Age | years | 27.38 ± 6.41 (20 - 40) |
| Height | cm | 172.86 ± 6.16 (161.1 – 181.6) |
| Weight | kg | 72.26 ± 9.37 (62.4 - 88) |
| **Vital sign** |  |  |
| Systolic blood pressure | mmHg | 126.38 ± 5.07 (119 - 133) |
| Diastolic blood pressure | mmHg | 79.62 ± 4.87 (71- 84) |
| Pulse rate | bpm | 82.12 ± 13.99 (64 - 98) |
| Body temperature | ˚C | 36.49 ± 0.36 (36.1 – 37.1) |
| **ECG** |  |  |
| Ventricular rate | bpm | 64.5 ± 7.86 ( 56 - 77 ) |
| PR interval | msec | 157.5 ± 17.1 ( 128 - 180 ) |
| QRSD | msec | 92 ± 7.93 ( 82 - 102 ) |
| QT | msec | 393.5 ± 19.24 (368 - 416) |
| QTc | msec | 406.62 ± 18.55 (373 - 432) |
| **Ophthalmologic test** |  |  |
| Eye sight OD (decimal) |  | 1.27 ± 0.38 ( 0.67 - 1.54 ) |
| Eye sight OS (decimal) |  | 1.39 ± 0.41 ( 0.8 - 2 ) |
| IOP OD | mmHg | 15.38 ± 2.34 ( 11.5 - 18 ) |
| IOP OS | mmHg | 15.56 ± 2.83 ( 11 - 19 ) |
| Tear break-up time test OD | s | 12.25 ± 1.58 ( 11 - 15 ) |
| Tear break-up time test OS | s | 13 ± 1.77 ( 11 - 16 ) |
| Schirmer’s test OD | mm | 19.88 ± 9.55 ( 6 - 30 ) |
| Schirmer’s test OS | mm | 18.88 ± 7.49 ( 9 - 30 ) |

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

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

| **Variables** | **Total**  **N = 8** |
| --- | --- |
| **Medical history** |  |
| Number of subjects no medical history | 3(37.50%) |
| Number of subjects having clinically NOT significant medical history | 5(62.50%) |
| **Affected organ systems in subjects having medical history** |  |
| Blood and lymphatic system disorders | 0(00.0%) |
| Cardiac disorders | 0(00.0%) |
| Congenital, familial and genetic disorders | 0(00.0%) |
| Ear and labyrinth disorders | 0(00.0%) |
| Endocrine disorders | 0(00.0%) |
| Eye disorders | 0(00.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 0(00.0%) |
| General disorders and administration site conditions | 0(00.0%) |
| Hepatobiliary disorders | 0(00.0%) |
| Immune system disorders | 0(00.0%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 0(00.0%) |
| Investigations | 0(00.0%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0(00.0%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 0(00.0%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 0(00.0%) |
| Nervous system disorders | 0(00.0%) |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions | 0(00.0%) |
| Product issues | 0(00.0%) |
| Psychiatric disorders | 0(00.0%) |
| Renal and urinary disorders | 0(00.0%) |
| Reproductive system and breast disorders | 0(00.0%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0(00.0%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0(00.0%) |
| Social circumstances | 0(00.0%) |
| Surgical and medical procedures | 0(00.0%) |
| Vascular disorders | 0(00.0%) |
| **Affected organ systems in subjects having abnormality(ies) in physical examination** |  |
| General | 0(00.0%) |
| Nutrition | 0(00.0%) |
| Integumentary system (skin/mucosa) | 0(00.0%) |
| Ophthalmologic system (eye, excluding decrease visual acuity) | 0(00.0%) |
| Ear, nose, & throat | 0(00.0%) |
| Thyroid | 0(00.0%) |
| Respiratory system | 0(00.0%) |
| Cardiovascular system | 0(00.0%) |
| Abdomen | 0(00.0%) |
| Kidney / Genitourinary system | 0(00.0%) |
| Neuropsychiatry | 0(00.0%) |
| Vertebra / Limb / Any malignancies | 0(00.0%) |
| Peripheral blood supply | 0(00.0%) |
| Lymphatics | 0(00.0%) |
| Others | 0(00.0%) |
| **Lifestyle – Smoking** |  |
| Number of smokers (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | 5(62.50%) |
| Number of non-smokers | 3(37.50%) |
| **Lifestyle - Alcohol consumption** |  |
| Number of subjects consuming alcohol (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | 4(50.00%) |
| Number of subjects NOT consuming alcohol | 4(50.00%) |
| **Lifestyle - Caffeine consumption** |  |
| Number of subjects consuming caffeine (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria) | 2(25.00%) |
| Number of subjects NOT consuming caffeine | 6(75.00%) |

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

### 병력

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

### 병용약물

대상자가 복용한 모든 병용약물은 Appendix 16.4.1 에 요약하여 제시하였다.

### 투여 순응도 평가

본 임상시험을 완료한 대상자에서 약물 투여에 대한 순응도는 0명(00.0%)으로 나타났다. 대상자별 개별 투여 시간은 Appendix 16.2.5.1에 제시하였다.

## 약동학 평가

### 분석된 데이터

약동학적 평가는 채혈을 모두 마치고 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자로부터 획득된 자료를 이용하여 분석하였다. 1회 이상의 투약이 이루어진 8명의 대상자 중 약동학적 채혈을 완료한 2명을 대상으로 약동학적 분석을 수행하였다.

### 약동학 결과 및 시험대상자별 결과 자료

실제 관측된 투여 후 시간대 별 농도의 평균값은 Figure 2에, 평가변수의 기술통계량은 Table 4 ~ 5에 제시하였다. 개별 대상자의 시간대별 혈장 농도 결과는 Appendix 16.2.5.2~16.2.5.3에 제시하였으며, 이를 시간-약물농도 곡선으로서 Appendix 16.2.6.1에 제시하였다.

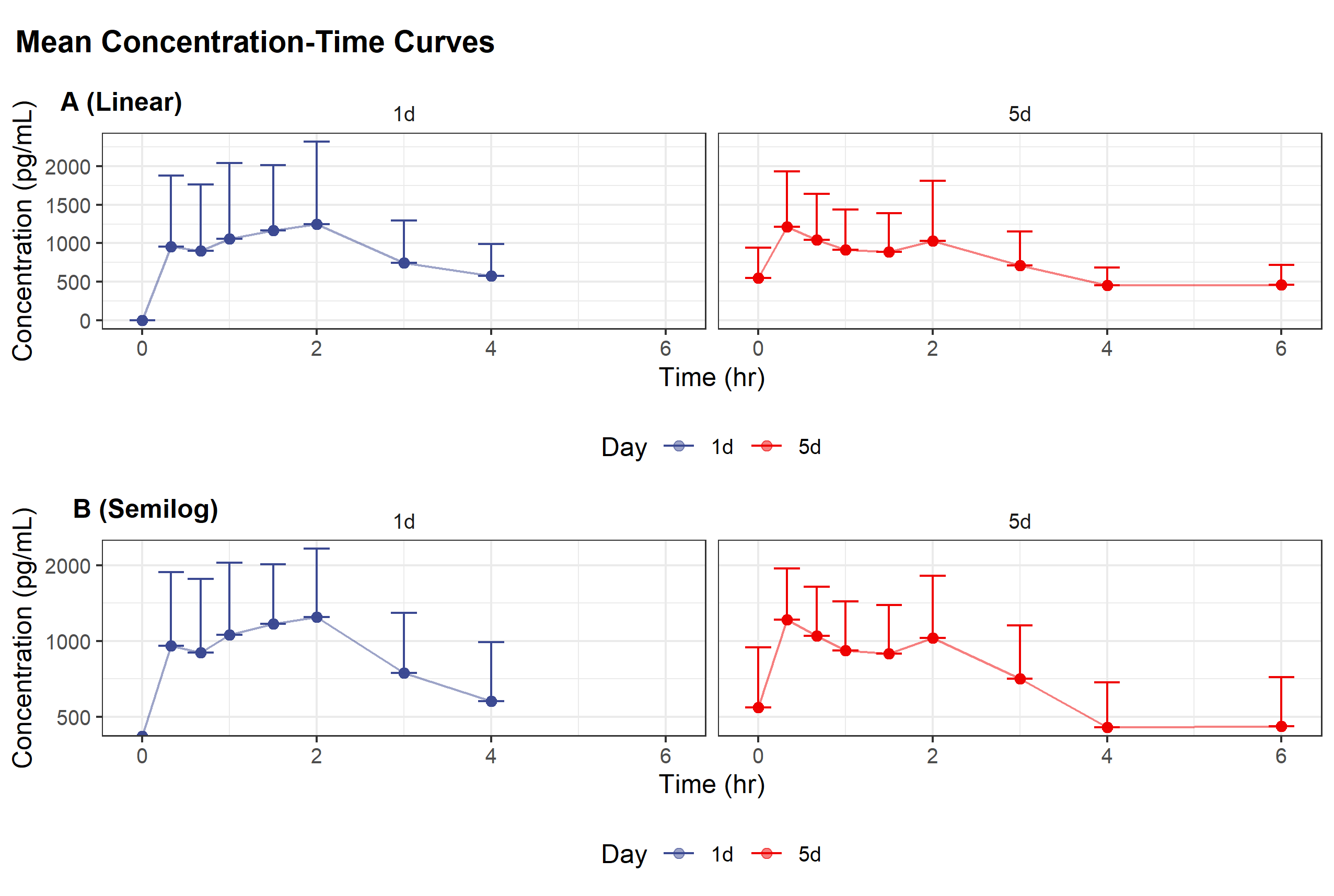


Figure 2. Mean Concentration-Time Curves

Table 4. 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 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 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 | 207.20 | 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 | 73.40 | 584.58 | 131.00 | 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 | 313.30 | 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 | 1513.30 |
| 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 | 186.90 | 1328.13 |
| 5 | 4h | 6 | 453.40 ± 231.24 | 51.00 | 413.39 | 157.27 | 760.83 |
| 5 | 6h | 6 | 458.52 ± 260.00 | 56.70 | 399.80 | 170.40 | 900.81 |

Note: ND, BLQ는 0으로 처리함

Table 5. PK parameters for Rebamipide

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Day** | **PK parameters** | **N** | **Mean ± SD** | **CV(%)** | **Median** | **Min** | **Max** |
| 1 | *AUClast* (h\*pg/mL) | 6 | 3557.58 ± 2411.13 | 67.77 | 3194.61 | 811.29 | 7486.01 |
| 1 | *Cmax* (pg/mL) | 6 | 1680.16 ± 1097.72 | 65.33 | 1578.63 | 400.94 | 2972.96 |
| 1 | *CL/F* (L/h) | 4 | 611.86 ± 587.89 | 96.08 | 417.06 | 164.44 | 1448.89 |
| 1 | *Tmax*(h) | 6 | 1.08 ± 0.84 | 77.97 | 0.92 | 0.33 | 2.00 |
| 1 | *t1/2* (h) | 4 | 3.52 ± 3.58 | 101.53 | 1.89 | 1.44 | 8.88 |
| 1 | *Vd/F* (L) | 4 | 1924.52 ± 1286.93 | 66.87 | 1667.17 | 712.36 | 3651.36 |
| 5 | *AUCtau* (h\*pg/mL) | 6 | 3382.07 ± 1893.33 | 55.98 | 3193.6 | 786.09 | 5586.70 |
| 5 | *AUClast* (h\*pg/mL) | 6 | 4293.99 ± 2344.59 | 54.60 | 3937.65 | 1113.76 | 7121.12 |
| 5 | *AUCinf* (h\*pg/mL) | 6 | 7597.22 ± 4680.12 | 61.60 | 5722.40 | 3212.94 | 16233.03 |
| 5 | *Cmax,ss* (pg/mL) | 6 | 1411.92 ± 859.68 | 60.89 | 1360.15 | 249.76 | 2409.63 |
| 5 | *CL/F* (L/h) | 6 | 254.52 ± 127.64 | 50.15 | 262.19 | 92.40 | 466.86 |
| 5 | *Tmax,ss*(h) | 6 | 0.80 ± 0.75 | 93.38 | 0.33 | 0.33 | 2.00 |
| 5 | *t1/2* (h) | 6 | 4.95 ± 2.39 | 48.30 | 4.33 | 2.57 | 8.54 |
| 5 | *Vd/F* (L) | 6 | 1946.49 ± 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)

### 약동학 분석 결론

DWP-DN11-1 (1.5% Rebamipide)의 단회 및 반복 투여 시 혈중 농도 중앙값은 각각 1.5h에 1034.72 pg/mL, 0.33h에 1225.32 pg/mL로 가장 높게 나타났다. *T*max는 단회 및 반복 투여에서 모두 0.33h에서 2h사이에 있었고, *C*max의 평균값은 각각 1680.16 pg/mL, 1411.92 pg/mL으로 큰 차이를 보이지 않았으며 *AUC*last와 *AUC*tau의 평균값도 각각 3557.58 pg/mL, 3382.07 pg/mL으로 비슷한 값을 보였다.

1. 안전성 평가

## 노출 정도

안전성 평가는 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 0명의 대상자를 대상으로 분석하였다.

## 이상반응

### 이상반응 요약

임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 0명의 대상자 중 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았다. 0명의 대상자 중 0명(0. 00%, 0/0명)의 대상자에서 0건의 이상반응(AE)이 발생하였다. 이 중, 기존의 허가 사항 등에서 알려져 있는 빈번한 이상반응 등을 근거로 하여 판단하였을 때, 임상시험용의약품과의 관련성이 있는 약물이상반응(ADR)은 없었고, 발생한 이상반응의 중증도는 0건 모두 경증이었다.

### 이상반응 제시

임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 0명의 대상자 중 0명(0.00%, 0/0명)의 대상자에서 0건의 이상반응(AE)이 발생하였다. 임상시험용의약품 투여 시에 의약품과 인과관계가 있었다고 판단된 이상반응은 없었고, 모두 관련성이 없음으로 판단되었다. 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았다. 이상반응 발생에 대한 분석 결과를 Table 6 ~ 8에 요약하였으며, 개별 대상자 별 이상반응 관련 정보는 Appendix 16.2.7에 제시하였다.

### 이상반응 분석

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

(1) 임상시험용 의약품과의 인과관계: 관련성이 있음, 관련성이 없음

(2) 이상반응의 중증도: 경증, 중등증, 중증

임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 0명의 시험대상자 중 0명(0.00%, 0/0명)의 시험대상자에서 총 0건(Headache 1건, Alanine aminotransferase increased 1건)의 이상반응이 보고되었다. 이상반응의 중증도는 모두 경증이었으며, 임상시험용의약품과의 인과관계는 0명(0건)은 관련성이 있음으로, 0명(0건)은 관련성이 없음으로 판단되었다.

* R010 대상자의 경우, D1 투약 당일 Headache (1건)가 경증으로 발생하였고 약물투여 후 10 분 뒤 증상이 소실되었다. 대상자 문진 시 평소 두통이 있는 편은 아니었으나, 투약과의 시간적 개연성이 있어 이상반응이 본 의약품과 관련성이 있다고 판단하였다.
* R010 대상자의 경우, Day 2(1기 퇴원 시) 실험실적 검사에서 CPK 수치가 358 U/L로 Blood creatine phosphokinase increased(1건)가 경증으로 발생하였다. 스크리닝 시점의 CPK 142 U/L 보다 높게 측정되어 대상자에게 유선상 문진 결과, 입원 전 평소보다 활동량이 많았음을 확인하였고, 이에 활동량 증가로 인한 CPK 상승으로 판단하여 이상반응이 본 의약품과 관련성이 없다고 판단하였다. Day 4(2기 입원 시)에 CPK 재검사 결과 172 U/L로 정상범위 내로 감소한 것을 확인하여 이상반응을 종료하였다.

Table 6. 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 7. Adverse event and adverse drug reaction by severity

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

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

Table 7. 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]’*

### 시험대상자별 이상반응 목록

본 임상시험에서 발생한 대상자 별 이상반응은 Appendix 16.2.7에 제시하였다.

## 사망, 다른 중대한 이상반응, 다른 유사한 이상반응

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

### 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 목록

해당사항 없음

### 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 설명

해당사항 없음

### 사망, 또는 다른 중대한 이상반응, 다른 유의성 있는 이상반응에 대한 분석 및 고찰

해당사항 없음

## 실험실적 검사 평가

### 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. 이러한 결과가 임상적으로 유의한 정도의 비정상 소견이었다 하더라도 관련된 임상 증상을 보인 경우는 없었다. 모든 대상자의 검사 결과는 Appendix 16.4.2에 제시하였다.

### 각각의 실험실적 검사 평가

* + - 1. 시간에 따른 실험실적 검사 수치
  + 혈액학 검사

혈액학 검사에서 WBC with differential count (Seg. neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil), WBC, 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, Na, K, Cl, Calcium, phosphorus, Total cholesterol, MDRD-eGFR의 변화를 관찰하였으며, 모든 대상자에 대한 관찰값은 Appendix 16.4.2.2에 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 16.4.2.3에 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 test를 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.

* + - R010 대상자의 경우 0d에 시행한 혈액화학 검사에서 Alanine aminotransferase increased 소견 관찰되었다. 5d에 퇴원 전 시행한 혈액화학 검사에서 정상 소견 보여 이상반응이 종료되었다.
    - R010 대상자의 경우 0d에 시행한 혈액화학 검사에서 Alanine aminotransferase increased 소견 관찰되었다. 14d PSV에서 재검 실시한 결과 정상 소견 보여 이상반응이 종료되었다.
    - R010 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.

## 활력징후, 신체검사, 다른 안전성 관련 관찰 결과

### 활력징후 및 신체검사

스크리닝, [-1d] 입원 시, [1-5d] 첫 투여 전(0h), [1-5d] 첫 투여 후 4, 10h에 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, [5d] 마지막 투여 후 6h에 12-lead 심전도 검사를 시행하였다. 대부분의 대상자는 임상시험 전 기간에 걸쳐 정상 소견을 보였다. 일부 대상자에서 정상 범위를 벗어나는 결과를 보이는 검사 항목이 있었으나 대부분 임상적으로 유의하지 않았다. 모든 대상자에서 투여 이후 검사 결과의 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰할 수 없었다. 각 대상자의 12-lead 심전도 결과를 Appendix 16.4.7에 제시하였다

### 안과검사

스크리닝, [5d] 마지막 투여 후 4h에 안과검사를 시행하였다. 대부분의 대상자는 임상시험 전 기간에 걸쳐 정상 소견을 보였다. 일부 대상자에서 정상 범위를 벗어나는 결과를 보이는 검사 항목이 있었으나 대부분 임상적으로 유의하지 않았다. 모든 대상자에서 투여 이후 검사 결과의 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰할 수 없었다. 각 대상자의 안과검사 결과를 Appendix 16.4.8에 제시하였다.

## 안전성 결론

중증의 이상반응 및 중대한 이상반응(SAE)등은 관찰되지 않았으며, 대부분의 실험실적 검사 결과 또한 임상적으로 유의한 변화를 보이지 않아, DWP-DN11은 인체에 투여하기에 안전하다고 판단하였다.

1. 고찰 및 결론

본 임상시험은 건강한 성인 남성을 대상으로 DWP-DN11을 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험이다.

약동학적 평가 결과, 단회 및 반복 점안 시 체내에서 가장 높게 측정된 농도가 시판되고 있는 경구 약물의 약 2%이었다.

안전성 평가 결과, 이상반응 및 약물이상반응의 발생 대상자 수와 건 수, 이상반응 중증도 및 유의성, 각종 검사 결과 등을 토대로 안전성과 내약성을 평가한 결과, 약물이상반응으로 판단한 이상반응이 없었던 점, 중증 이상반응 및 중대한 이상반응이 발생하지 않은 점, 투여 전후 각종 검사 결과의 유의한 변화가 발생하지 않은 점 등 DWP-DN11의 단회 및 반복 점안 투여의 안전성 및 내약성은 양호한 것으로 판단하였다.

위의 결과를 종합해 보았을 때, 본 임상시험의 결과, DWP-DN11을 1일 4회 반복 점안 투여 시 약물의 전신 노출은 거의 없으며, 안전성 및 내약성 측면에서 양호한 것으로 판단된다.

1. 인용되었지만 본문에는 포함되지 않은 표, 그림 및 그래프

## 인구학적 자료

해당사항 없음

## 유효성 자료

해당사항 없음

## 안전성 자료

해당사항 없음

### 이상반응 제시

Appendix 16.2.7 참고

### 사망, 다른 중대한 이상반응 및 다른 유의한 이상반응 목록

해당사항 없음

### 사망, 다른 중대한 이상반응 및 다른 유의한 이상반응에 대한 설명

해당사항 없음

### 비정상 실험실적 수치 목록(시험대상자별)

‘12.4.2.2 개별 임상적 유의한 비정상치’ 참고

1. 참고문헌
2. DWP-DN11 Investigator Brochure. 2019; version 1.0
3. Hiroki Urashima, et al. Rebamipide Increases the Amount of Mucin-like Substances on the Conjunctiva and Cornea in the N-Acetylcysteine-Treated In Vivo Model. Cornea. 2004. 23(6): 613-619
4. Kaori Ueda, et al. Effectiveness and relevant factors of 2 % rebamipide ophthalmic suspension treatment in dry eye. BMC Ophthalmology. 2015. 15:58
5. Jun Shimazaki, et al. A Prospective, Randomized Trial of Two Mucin Secretogogues for the Treatment of Dry Eye Syndrome in Office Workers. Scientific Reports. 2017. 7: 15210
6. Tsutomu Igarashi, et al. Improvements in Signs and Symptoms of Dry Eye after Instillation of 2% Rebamipide. J Nippon Med Sch. 2015. 82(5): 229-236
7. Hae-Young Cho, et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence · of Two Formulations of Rebamipide 100-mg Tablets: A Randomized, Single-Dose, Two-Period, Two-Sequence Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. Clinical Therapeutics. 2009. 31(11): 2712-2721
8. Shigeru Kinoshita, et al. Rebamipide (OPC-12759) in the Treatment of Dry Eye: A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Placebo-Controlled Phase II Study. American Academy of Ophthalmology. 2012. 119(12): 2471-2478
9. Shigeru Kinoshita, et al. A Randomized, Multicenter Phase 3 Study Comparing 2% Rebamipide (OPC-12759) with 0.1% Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye. American Academy of Ophthalmology. 2013. 120(6): 1158-1165
10. ムコスタ点眼液UD2%. 医薬品製造販売承認申請書添付資料 第 2 部(モジュール2)：CTD の概要(サマリー)
11. 부록 [APPENDIX]