**임상시험계획서**

**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**

|  |  |
| --- | --- |
| 임상시험계획서 번호 | DWP-DN11-P01R |
| 임상시험실시기관 | 가톨릭대학교 서울성모병원 |
| 시험책임자 | 부교수 한승훈 |
| 임상시험의뢰자 | 대우제약㈜ |
| 버전(작성일) | 2.1 (2022.xx.xx) |
| 임상시험단계 | 제 1상 임상시험 |

|  |
| --- |
| **CONFIDENTIAL** |
| 본 시험계획서에 포함되어 있는 모든 정보는 시험자 및 참여연구진, IRB, 보건당국을 위하여 제공된 것으로, 자원자에게 시험 참여에 대한 서면 동의를 받기 위한 경우를 제외하고 대우제약㈜의 사전 서면 동의 없이 제 3자에게 공개될 수 없습니다. |

▣ Protocol Agreement

**임상시험 제목:**

건강한 성인 남성을 대상으로 DWP-DN11을 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가하기 위한 임상시험

**영문명:**

A Clinical Trial to Evaluate the Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetic Characteristics of DWP-DN11 in Healthy Male Volunteers

**임상시험계획서 번호:** DWP-DN11-P01R / Version 2.1 (DATE: 2022.xx.xx)

아래에 서명함으로써, 시험책임자 및 시험의뢰자는 본 임상시험의 계획서에 명시된 사항을 충실히 따를 것이며, 본 임상시험이 International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines, Good Clinical Practice (GCP) standards, 헬싱키선언, 대한민국의 윤리적, 법적 규제에 따라 수행될 것을 서약합니다.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 시험책임자: |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| 소속 |  |  | 이름 |  | 서명 |  | 날짜(yyyy/mm/dd) |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 의뢰자: |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| 소속 |  |  | 이름 |  | 서명 |  | 날짜(yyyy/mm/dd) |

▣ 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 |
| *AUC* | Area Under the Plasma Concentration-Time curve, 혈중농도- 시간 곡선하 면적 |
| *AUCinf* | 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중 농도-시간 곡선하 면적 |
| *AUClast* | 투여 시간부터 마지막으로 농도 측정이 가능한 시간까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적 |
| *AUC*tau | Area under the plasma drug concentration-time curve within a dosing interval(t), 투약 간격시간의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 |
| BP | Blood Pressure, 혈압 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen, 혈중요소질소 |
| Cl | Chloride, 염소 |
| CL/F | Apparent Clearance, 겉보기(경구) 청소율 |
| *Cmax* | 투여 후 최고 혈중 농도 |
| CRF | Case Report Form, 증례기록서 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CV | Coefficient of Variation, 변이계수 |
| 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 |
| HR | Heart Rate, 심박수 |
| ICH | International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 국제의약품규제조화위원회 |
| 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 |
| MCH | Mean Cell Hemoglobin, 평균적혈구혈색소량 |
| MCHC | Mean Cell Hemoglobin Concentration, 평균적혈구혈색소농도 |
| MCV | Mean Cell Volume, 평균적혈구용적 |
| Na | Sodium, 나트륨 |
| PR | Pulse Rate, 맥박수 |
| 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 |
| Vd/F | Volume of distribution, 분포용적 |
| WBC | White Blood Cell, 백혈구 |

▣ 임상시험 계획서 요약

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |
| **목적** | 건강한 남성 자원자를 대상으로 Rebamipide 점안제를 단회 및 반복 점안 후 약동학적 특성을 평가한다. |
| **임상시험**  **책임자** | 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 / 서울성모병원 임상약리과 부교수 한승훈 |
| **시험의뢰자** | 대우제약㈜ |
| **시험기관** | 가톨릭대학교 서울성모병원 |
| **분석기관** | ㈜디티앤씨알오 |
| **임상시험용 의약품** | 시험약: DWP-DN11-1 (1.5% Rebamipide) |
| **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: * [1d] 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. |
| **임상시험**  **대상자** | 1. **선정기준 (Inclusion Criteria)** 2. 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상 45세 이하인 건강한 성인 남성 3. 체중이 50kg 이상이면서, 이상체중(ideal body weight)의 ±20% 이내의 체중을 지닌 자 \* 이상체중(ideal body weight) = (신장cm - 100) x 0.9 4. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 5. 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) 6. **제외기준 (Exclusion Criteria)** 7. 스크리닝 당시 급성 질환이 의심되는 증상을 보이는 자 8. 임상적으로 유의하고, 활동성인 심혈관계, 호흡기계, 신장, 내분비계, 혈액학적, 소화기계, 중추신경계, 정신질환, 혹은 악성종양 등을 가진 자 9. 스크리닝 시 수행하는 건강검진(질병 기왕력, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 부적합하다고 판단된 자 10. 안과적 수술(임상시험용의약품 첫 투여 전 1년 이내 시력교정 수술을 한 경우 포함), 외상 및 만성질환의 병력으로 인해 시험자가 시험 참여가 부적절하다고 판단하는 자 11. 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 15. **중지 및 탈락 기준** 16. 대상자가 임상시험용의약품의 안전성, 내약성, 약동학적 특성을 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상되는 의약품을 투여한 경우 17. 대상자가 임상시험 중 임상시험용의약품의 투여 중단을 요구하거나, 시험 참여 동의를 철회하는 경우 18. 중대한 이상반응/약물이상반응이 발생하여 시험자가 시험을 계속할 수 없다고 판단한 경우 19. 임상시험 중 선정/제외 기준 등 중대한 계획서 위반 사항이 새롭게 발견되는 경우 20. 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 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. |

▣ 임상시험 진행 일정표

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 제공함
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 부여함
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 가능함.)
2. 안과 검사

* 눈물막파괴시간 검사, Schirmer’s test : 스크리닝에 시행(당일 검사 불가할 경우 추가 방문 하여 시행)
* 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 확인한다.

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 있음. 증상이나 징후에 따라 검사가 필요하다고 시험자가 판단한 경우, 필요한 검사를 시행함

▣ 목 차

[▣ Protocol Agreement 2](#_Toc90998681)

[▣ 용어 및 약어의 정의 3](#_Toc90998682)

[▣ 임상시험 계획서 요약 5](#_Toc90998683)

[▣ 임상시험 진행 일정표 11](#_Toc90998684)

[1. 임상시험의 명칭 17](#_Toc90998685)

[2. 임상시험실시기관명 및 주소 17](#_Toc90998686)

[3. 시험책임자의 성명 및 직명 17](#_Toc90998687)

[4. 시험의뢰자명 및 주소 17](#_Toc90998688)

[5. 분석기관 17](#_Toc90998689)

[6. 임상시험의 목적 및 배경 17](#_Toc90998690)

[6.1. 임상시험의 목적 17](#_Toc90998691)

[6.2. 임상시험의 배경 및 개요 17](#_Toc90998692)

[6.3. 용량 설정 근거 19](#_Toc90998693)

[7. 임상시험용의약품 19](#_Toc90998694)

[7.1. 임상시험에 사용되는 의약품의 개요 19](#_Toc90998695)

[7.2. 예측 이상반응 19](#_Toc90998696)

[7.3. 임상시험용의약품의 관리 19](#_Toc90998697)

[8. 대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 대상자의 수 및 그 근거 21](#_Toc90998698)

[8.1. 선정기준 (Inclusion Criteria) 21](#_Toc90998699)

[8.2. 제외기준 (Exclusion Criteria) 21](#_Toc90998700)

[8.3. 대상자 수 및 설정근거 22](#_Toc90998701)

[8.3.1. 대상자 수 22](#_Toc90998702)

[8.3.2. 설정 근거 22](#_Toc90998703)

[9. 임상시험 기간 23](#_Toc90998704)

[10. 임상시험방법 23](#_Toc90998705)

[10.1. 스크리닝 및 대상자의 선정 23](#_Toc90998706)

[10.2. 대상자번호 부여 23](#_Toc90998707)

[10.3. 대상자 대체 23](#_Toc90998708)

[10.4. 임상시험용의약품의 투여 및 시험대상자 준수사항 24](#_Toc90998709)

[10.5. 약동학 채혈 24](#_Toc90998710)

[10.6. 약동학 채혈 시각 및 설정 근거 25](#_Toc90998711)

[10.7. 안과 검사 25](#_Toc90998712)

[10.8. 병용의약품 및 주의사항 26](#_Toc90998713)

[11. 관찰 및 검사 항목 28](#_Toc90998714)

[11.1. Screening Visit (-21d ~ -1d) 28](#_Toc90998715)

[11.2. 입원 (-1d ~ 5d) 29](#_Toc90998716)

[11.3. Unscheduled Visit(예정되지 않은 방문) 31](#_Toc90998717)

[12. 약동학 검체 처리, 보관 및 약물농도 분석방법 31](#_Toc90998718)

[13. 중지 및 탈락 기준 32](#_Toc90998719)

[14. 임상시험 조기 중단 기준 32](#_Toc90998720)

[15. 임상시험 종료 후 대상자의 진료 및 치료기준 32](#_Toc90998721)

[16. 약동학 평가 및 안전성 평가 33](#_Toc90998722)

[17. 통계분석 34](#_Toc90998723)

[18. 이상반응의 기록, 보고 및 관리 35](#_Toc90998724)

[18.1. 정의 35](#_Toc90998725)

[18.2. 이상반응의 기록 및 수집 35](#_Toc90998726)

[18.3. 이상반응의 중증도(severity) 평가 36](#_Toc90998727)

[18.4. 임상시험용의약품과의 인과관계(causality) 37](#_Toc90998728)

[18.5. 임상시험용의약품에 대한 조치(action taken related to the IP administration) 37](#_Toc90998729)

[18.6. 이상반응에 대한 처치(action taken for the treatment of AE) 38](#_Toc90998730)

[18.7. 이상반응의 결과(outcome) 38](#_Toc90998731)

[18.8. 중대한 이상반응의 보고 39](#_Toc90998732)

[18.9. 이상반응의 추적관찰 40](#_Toc90998733)

[19. 임상시험 자료 관리 41](#_Toc90998734)

[19.1. 증례기록 및 근거문서 확인 (Source Document Verification) 41](#_Toc90998735)

[19.2. 증례기록서의 작성 41](#_Toc90998736)

[19.3. 자료의 보관 등 41](#_Toc90998737)

[20. 대상자 동의서 양식 41](#_Toc90998738)

[21. 피해자 보상에 대한 규약 41](#_Toc90998739)

[22. 대상자의 안전 보호에 관한 대책 42](#_Toc90998740)

[23. 기타 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항 42](#_Toc90998741)

[23.1. 임상시험관리기준 (KGCP) 42](#_Toc90998742)

[23.2. 대상자 동의 42](#_Toc90998743)

[23.3. 비밀보장 42](#_Toc90998744)

[23.4. 임상시험 모니터링 42](#_Toc90998745)

[23.5. 보고서 제출 및 출판에 관한 방침 43](#_Toc90998746)

[24. 참고문헌 45](#_Toc90998747)

**별첨목록**

별첨 1. 시험대상자 모집공고

별첨 2. 시험대상자를 위한 설명문 및 동의서

별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약

# 임상시험의 명칭

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

# 임상시험실시기관명 및 주소

가톨릭대학교 서울성모병원 (서울특별시 서초구 반포대로 222)

임상시험병동: 가톨릭대학교 서울성모병원 임상시험센터 연구병실 (서울성모병원 별관 10층)

# 시험책임자의 성명 및 직명

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 / 서울성모병원 임상약리과 부교수 한 승 훈

안과 공동 시험자 : 가톨릭대학교 서울성모병원 안과 정 경 인

# 시험의뢰자명 및 주소

대우제약㈜ 부산광역시 사하구 다대로 153 (신평동)

대표이사 지 용 훈

# 분석기관

㈜디티앤씨알오

# 임상시험의 목적 및 배경

* 1. 임상시험의 목적

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

* 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 한다.

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 한다.

* 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 한다.

# 임상시험용의약품

* 1. 임상시험에 사용되는 의약품의 개요

|  |  |
| --- | --- |
| 제조사 | 대우제약㈜ |
| 제형 및 성상 | 무색 또는 미황색의 투명한 액이 무색투명한 플라스틱 용기에 든 점안제 |
| 저장방법 | 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 |
| 사용기한 (재검사일자) | 제조일로부터 최대 36개월 |
| 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 등

* 1. 임상시험용의약품의 관리

1. 임상시험용의약품은 임상시험의뢰자(이하‘의뢰자’)가 제조 후, 포장하여 임상시험기관의 관리약사에게 공급한다. 의뢰자는 의약품 등의 안전에 관한 규칙의 별표4 의약품 임상시험 관리기준의 규정을 준수하고, 자사기준 및 시험방법에 따라 적합하게 품질을 관리하여야 한다.
2. 임상시험용의약품 라벨의 기재는 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 제정고시의 별표 11의 7.7 표시기재에 준하여 아래와 같이 기입한다. 단, 면적이 좁은 1차 포장에는 관련 규정에 따라 다음 중 일부만 기재할 수 있다.

|  |
| --- |
| 1. 임상시험 목적으로만 사용 가능하다는 문구 (예. “임상시험용”)  2. 임상시험용의약품 명칭 또는 식별표시  3. 배치번호 또는 코드번호  4. 시험의뢰자 명칭, 주소 및 전화번호  5. 사용(유효)기한  6. 보관 조건  7. 임상시험을 식별할 수 있는 참조코드  8. 대상자 식별번호, 방문번호 |

1. 임상시험용의약품 관리약사 (이하 '관리약사')는 임상시험용의약품의 인수, 보관, 조제, 관리 및 반납에 대한 책임을 갖는다. 의약품 등의 안전에 관한 규칙 (총리령 제 1455호, 2018.04.25)의 별표 4의 제 7호 ‘바’목의 규정에 따라 관리약사는 임상시험용의약품의 수령사실 및 수량을 확인하고, 서명하며 적절히 관리한다. 임상시험용의약품이 임상시험계획서에 따라 대상자에게 투여되도록 하고, 각 대상자에게 지급된 모든 임상시험용의약품의 관리에 대한 기록을 정확히 한다. 미사용된 임상시험용의약품은 파기 또는 회수에 관해 시험의뢰자가 결정할 때까지 보관하며, 투여하고 남은 임상시험용의약품의 잔량을 약국 내규에 따라 처리한다. 시험종료 시 모든 미사용 임상시험용의약품, 라벨 및 의약품 관리기록의 복사본 등은 시험의뢰자에게 반납 및 제출하고, 시험의뢰자 및 시험기관은 관련 법규 및 규정에 의거하여 의약품 관리 기록을 일정기간 보관한다.
2. 임상약국의 업무 시간 등으로 인해 대상자에 대한 임상시험용의약품 투여에 어려움이 발생할 것으로 예상되는 경우에는 사전 합의 하에 시험책임자 또는 공동연구자에게 일시적으로 해당 임상시험용의약품의 관리를 위임할 수 있다.

# 대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 대상자의 수 및 그 근거

* 1. 선정기준 (Inclusion Criteria)

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

1. 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 들은 후, 자의로 참여를 결정 하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
2. 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)
   1. 제외기준 (Exclusion Criteria)
3. 스크리닝 당시 급성 질환이 의심되는 증상을 보이는 자
4. 임상적으로 유의하고, 활동성인 심혈관계, 호흡기계, 신장, 내분비계, 혈액학적, 소화기계, 중추신경계, 정신질환, 혹은 악성종양 등을 가진 자
5. 스크리닝 시 수행하는 건강검진(질병 기왕력, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 실험실적 검사 등)을 통하여 대상자로 부적합하다고 판단된 자
6. 안과적 수술(임상시험용의약품 첫 투여 전 1년 이내 시력교정 수술을 한 경우 포함**)**, 외상 및 만성질환의 병력으로 인해 시험자가 시험 참여가 부적절하다고 판단하는 자
7. 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
    1. 대상자 수 및 설정근거
       1. 대상자 수

총 6명

* + 1. 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 진행한다.

# 임상시험 기간

식약처 및 IRB 승인일로부터 12개월

# 임상시험방법

* 1. 스크리닝 및 대상자의 선정

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

* 1. 대상자번호 부여

입원예정자에 한하여 첫 입원 예정시점으로부터 24시간 이내에 스크리닝을 통과한 순서에 따라 ‘대상자번호’를 부여한다 (이 시점으로부터 대상자 별 첫 투여 이전 시점까지는 대상자 대체가 가능하다. ’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 가진다.

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

* 1. 대상자 대체

1. 임상시험용의약품을 투여 받지 않은 대상자는 대체할 수 있다. 선별검사를 통과한 순서에 따라 대기대상자를 선정하며, 대상자 대체가 이루어지는 경우, 대체대상자의 대상자번호는 대체의 원인이 된 탈락대상자의 번호의 뒤에 숫자를 붙여 표기한다. (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 있다.
   1. 임상시험용의약품의 투여 및 시험대상자 준수사항

임상시험용의약품을 투여할 때 주의할 사항은 다음과 같다.

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

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

1. 카테터의 유치: 약동학 채혈 당일 임상시험용의약품 투여 전 대상자의 팔 또는 손등에 카테터를 유치하고 채혈용 cap을 연결한다.
2. 채혈 방법
   * + 1. 매 회 채혈 시, 카테터에 연결된 cap 안에 남아 있는 약 1.5 mL의 혈액 및 생리식염수 혼합액을 제거하고, 약동학적 채혈을 수행한다. (채혈량: 약 6 mL/회)
       2. 약동학 채혈 후, 약 1 mL의 생리식염수를 카테터에 연결된 cap에 다시 주입하여 혈액 응고를 방지한다.
       3. 필요시, 카테터를 유치하지 않고 1회성 채혈을 수행할 수 있다.
3. 감염 예방: 매 회 채혈 시, 완전 멸균된 1회용 기구 및 수액 등을 사용하고, 카테터 유치 부위 및 cap등에 대한 주기적 소독을 실시한다.
   1. 약동학 채혈 시각 및 설정 근거
4. 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 *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.

1. 총 채혈량: 약 108 mL (18회 x 6 mL)
   1. 안과 검사
2. 시력검사

교정시력 평가는 스넬렌 시력표(Snellen chart)를 사용하여 평가한다.

1. 안압검사

비접촉식 안압계를 사용하여 안압을 측정한다. 동일한 눈에서 연속적으로 2회 반복 측정하며, 반복 측정된 안압의 차이가 2 mmHg 이하이면 2회 실시한 안압의 평균값을 이용하며, 2 mmHg 초과이면 1회 추가 측정을 실시한 후 3회 검사의 중앙값을 이용한다.

1. 눈물막 파괴 시간

눈물막 파괴 시간은 플루오레세인(fluorescein) 염색 후에 시험대상자가 눈을 자연스럽게 깜박이게 한 후, 마지막으로 깜박인 시점부터 눈물층에 검은 점, 줄의 형태 또는 결손이 관찰될 때까지의 시간으로 정의한다. 코발트 블루(cobalt blue) 광원의 세극등 조명하에서 측정한다.

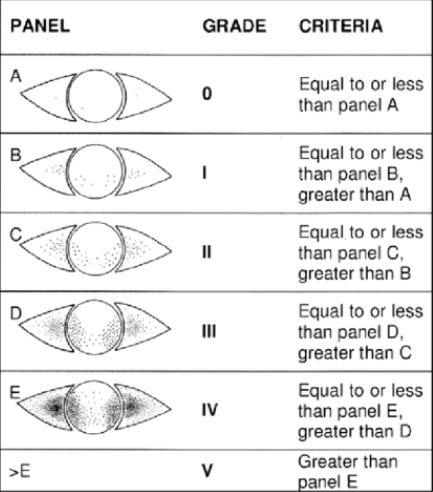
1. 쉬르머 검사(Schirmer’s test)

쉬르머 검사(Schirmer’s test)는 점안 마취 없이 쉬르머(Schirmer) 검사 용지를 아래 눈꺼풀의 중앙과 바깥쪽으로부터 1/3지점 사이에 삽입한다. 오른쪽 눈부터 삽입 후 왼쪽 눈에 삽입하며, 눈을 감은 상태에서 5분 후 오른쪽 눈부터 용지를 제거하여 용지의 젖은 길이를 측정한다. 젖은 길이를 밀리미터(mm) 단위로 측정하며, 젖은 경계선이 사선일 경우에는 중간 지점의 길이를 측정한다.

1. 세극등 검사

플루오레세인(fluorescein) 염색 후에 세극등 검사(slit lamp examination)를 통해 눈꺼풀, 각막, 공막, 결막, 수정체, 홍채 등의 안구 전안부(anterior segment)를 전반적으로 평가한다. 검사 결과는 Oxford grading system에 따라 6 단계로 평가한다.

\* Oxford grading system



* 1. 병용의약품 및 주의사항

1. 임상시험 기간 중에는 임상시험용의약품을 제외하고, 일체의 의약품을 투여하지 않는 것을 원칙으로 한다. 단, 이상반응의 처치 등 필요한 경우에는 시험책임자 또는 공동연구자의 판단에 따라 투여할 수 있다. 투여된 의약품이 본 임상시험의 약동학적 평가 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 경우, 해당대상자는 탈락하게 된다 (13. 중지 및 탈락 기준 참조). 투여된 모든 의약품과 투여사유는 반드시 근거문서와 증례기록서에 기재하고 시험책임자 또는 공동연구자가 서명한다. 이외의 의약품 투여는 대상자가 반드시 시험자와 상의하여 결정할 수 있도록 한다.
2. 생활 습관 중 스크리닝 이후부터 임상시험이 끝나는 기간 동안 결과에 영향을 미칠 수 있는 외인적 요인(음주, 흡연, 심한 운동 등)이 과도하지 않도록 제한하며 입원 24시간 전부터 퇴원 시까지 금하도록 한다. 단, 각 대상자가 시험 기간 동안 해당 습관의 큰 변화가 없도록 교육한다.

# 관찰 및 검사 항목

* 1. Screening Visit (-21d ~ -1d)

1. 인구학적 정보 및 문진

대상자의 이니셜, 성별, 연령등과 같은 인구학적 정보를 비롯하여 신장 (cm, 소수점 한자리로 기록), 체중 (kg, 소수점 한자리로 기록)을 측정하는 신체계측, 그리고 과거 병력, 수술력, 헌혈력, 임상시험 참여 경험, 의약품 복용력, 생활습관 등을 문진한다. 병력 및 수술력은 스크리닝 방문일로부터 5년 이내의 내용만 수집하며 다음과 같은 category로 나누어 수집한다.

심혈관계, 말초혈관계, 피부/점막, 눈, 이비인후계, 호흡기계, 근육골격계, 감염질환, 위장, 간, 담도계, 내분비계, 신장/비뇨생식계, 신경/정신계, 종양, 골절, 수술력, 기타(알러지, 약물과민반응 포함)

1. 신체검사

일반상태, 영양상태, 피부/점막, 눈, 이비인후계, 갑상선, 폐, 심장/순환계, 복부, 신장/비뇨생식계, 신경/정신계, 척추/사지/종양, 말초순환, 림프계, 기타 등에 대한 신체검사를 시행한다.

1. 활력징후

혈압 (좌위), 맥박수, 체온을 측정한다 (반드시 급격한 체위 변동 없이 5분 이상 좌위를 유지한 상태에서 혈압과 맥박수를 측정한다.).

1. 12-lead 심전도

기본적인 항목 이외에 automatic analysis & recording에 의하여 별도로 ventricular rate(bpm), PR interval (msec), QRSD (msec), QT/QTc (msec) 항목 등도 기록한다.

1. 실험실적 검사: 혈액학, 혈액화학, 뇨검사, 혈액응고검사, 혈청검사를 실시한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 혈액학 검사 | WBC with differential count (Seg. neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil), WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, platelets, MCV, MCH, MCHC |
| 혈액화학 검사 | 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-eGFR |
| 뇨검사 | Specific gravity, pH, protein, glucose, ketone, color, leukocyte, bilirubin, occult blood, urobilinogen, nitrite, microscopy |
| 혈액응고 검사 | PT (INR), aPTT |
| 혈청검사 | HBsAg, anti-HCV Ab, HIV Ag/Ab, Syphilis reagin test |

1. 안과 검사

검사항목: 시력검사, 안압검사, 세극등검사, 눈물막파괴시간 검사, Schirmer’s test

검사 장소 : 서울성모병원 안과 외래 (또는 임상시험센터 병동 및 외래) 방문하여 실시

검사 시행자 : 서울성모병원 안과 공동연구자(또는 위임을 받은 연구자)

* 1. 입원 (-1d ~ 5d)

1. 신체검사 및 활력징후

신체검사 방법: 일반상태, 영양상태, 피부/점막, 눈, 이비인후계, 갑상선, 폐, 심장/순환계, 복부, 신장/비뇨생식계, 신경/정신계, 척추/사지/종양, 말초순환, 림프계, 기타 등에 대해 시행한다.

활력징후 검사방법: 혈압 (좌위), 맥박수, 체온을 측정한다. (반드시 급격한 체위 변동 없이 5분 이상 안정된 자세를 유지한 상태에서 측정한다.)

검사시각: [-1d] 입원시, [1d-5d] 첫 투여 전, [1d-5d] 첫 투여 후 4, 10h

계획된 시각으로부터의 허용 편차: 허용 편차 내 수행한 검사는 계획된 시각에 수행한 것으로 간주함

* [-1d] 입원 시: 입원 당일 실시
* [1d-5d] 첫 투여 전: 투여 전 2h
* [1-5d] 첫 투여 후 4, 10h: ±1h

[-1d] 와 [1d] 첫 투여 전, 신체검사상 임상적으로 의미가 있는 경우 병력으로 간주하며, 투여 이후는 이상반응으로 간주한다.

1. 실험실적 검사: 혈액학, 혈액화학, 뇨검사를 실시한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 혈액학 검사 | WBC with differential count (Seg. neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil), WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, platelets, MCV, MCH, MCHC |
| 혈액화학 검사 | 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-eGFR |
| 뇨검사 | Specific gravity, pH, protein, glucose, ketone, color, leukocyte, bilirubin, occult blood, urobilinogen, nitrite, microscopy |

검사시각: [5d] 마지막 투여 후 6h (단, 시험자 판단하에 추가 시행 가능)

계획된 시각으로부터의 허용 편차: ±1 h (허용 편차 내 수행한 검사는 계획된 시각에 수행한 것으로 간주함)

1. 12-lead 심전도 검사

검사방법: 기본적인 항목 이외에 automatic analysis & recording에 의하여 별도로 출력되는 ventricular rate(bpm), PR interval (msec), QRSD(msec), QT/QTc (msec) 항목 등도 기록한다.

검사시각: [5d] 마지막 투여 후 6h (단, 시험자 판단하에 추가 시행 가능)

계획된 시각으로부터의 허용 편차: ±1 h (허용 편차 내 수행한 검사는 계획된 시각에 수행한 것으로 간주함)

1. 약동학 채혈: ‘10.5) 약동학 채혈’ 참조
2. 안과 검사

검사항목: 시력검사, 안압검사, 세극등검사

검사시각 : [5d] 마지막 투여 후 4h

계획된 시각으로부터의 허용 편차: ±2 hr (허용 편차 내 수행한 검사는 계획된 시각에 수행한 것으로 간주함)

검사 장소 : 서울성모병원 안과 외래 (또는 임상시험센터 병동 및 외래) 방문하여 실시

검사 시행자 : 서울성모병원 안과 공동연구자(또는 위임을 받은 연구자)

입원 시 안과 검사 외래 방문은 연구진의 인솔하에 진행됨

1. 병용약물 확인

확인방법: 대상자의 자발적인 보고 이외에 시험담당자 등의 문진 등

확인시각: [-1d] 입원시, [1d-5d] 첫 투여 전, [5d] 퇴원 전

1. 이상반응 확인

확인방법: 대상자의 자발적인 보고 이외에 시험담당자 등의 문진 등

국소내약성 (안구 이물감, 안구 건조감, 안구 쓰라림 또는 통증, 눈부심 또는 광기피증, 시야흐림, 안구충혈, 의도하지 않은 눈물)을 포함한 이상반응을 확인함(이상반응 평가기준에 따라 경증(Grade 1), 중등증(Grade 2), 중증(Grade 3)로 평가함)

확인시각: [2-5d] 첫 투여 전, [1-5d] 매 투여 직후

1. 병력 및 수술력 확인

확인방법: 대상자의 자발적인 보고 이외에 시험담당자 등의 문진 등

확인시각: [-1d] 입원 시, [1d] 첫 투여 전

1. 생활습관 확인

확인방법: 흡연 및 알코올, 카페인 섭취량의 변화 여부를 반드시 포함하여 기타사항 등을 확인

확인시각: [-1d] 입원 시

* 1. Unscheduled Visit(예정되지 않은 방문)

시험자의 판단 하에 필요한 경우 예정되지 않은 방문을 진행할 수 있다. 증상이나 징후에 따라 검사가 필요하다고 시험자가 판단한 경우, 필요한 검사를 시행할 수 있다.

활력징후

신체검사

실험실적 검사

시력검사

안압검사

세극등 검사

12-lead 심전도 검사

병용약물 확인

이상반응 확인

# 약동학 검체 처리, 보관 및 약물농도 분석방법

약동학 채혈(‘10.5. 약동학 채혈’ 참조) 후 채취한 검체는 미리 검체 정보를 표기하여 부착한 EDTA-K2 tube에 담아, 가볍게 흔든 후 실온 보관한다. 가능한 채혈 30분 이내에 4℃, 3,000rpm으로 10분간 원심분리를 시작한다. 분리된 혈장은 2개의 polypropylene tube에 1 mL씩 분주한 후 분석기관으로 인계 전까지 -70±10℃로 설정된 냉동고에 보관한다.

약물 농도의 분석은 검증된 분석법에 따라 실시하며, 전처리 조건이나 검량선 범위 등 세부사항은 분석기관의 조건에 맞게 조정할 수 있다.

# 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.

# ****임상시험 종료 후 대상자의 진료 및 치료기준****

이 시험은 건강인을 대상으로 하는 시험이므로 임상시험 종료 후 대상자의 진료 및 치료에 대한 별도의 기준은 없다. 다만, 임상시험 중에 이상반응이 발생한 경우 시험기관은 대상자가 회복하거나 결과에 대해 만족스러운 설명이 될 때까지 의료 서비스 제공 등의 적절한 조치를 취한다.

# 약동학 평가 및 안전성 평가

1. 약동학 평가
2. 혈중 농도 분석

각 대상자로부터 채취된 혈장 시료에서 Rebamipide의 농도를 측정한다. 검체 처리와 분석은 검증된 분석법에 따라 실시한다.

1. 약동학적 분석

약동학적 특성 분석 시 채혈 시각은 각 대상자에 따라 실제 채혈 시각을 적용하여 분석한다. 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 제외한다.

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

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

1. 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*
2. 안전성 평가
3. 자·타각 증상 등 이상반응

시험담당자는 임상시험 중 발생하는 모든 이상반응을 확인하고 근거문서와 증례기록서에 기록한다.

1. 실험실적 검사

대상자 별 임상 검사치를 증례기록서에 기록하고 이상여부를 판단하여 이의 임상적 의미를 기재한다.

1. 활력징후, 실험실적 검사, 12-lead 심전도검사, 신체검사, 안과검사의 결과를 증례기록서에 기록하고 이상여부를 판단하여 비정상인 경우 이의 임상적 의미를 기재한다.
2. 모든 대상자의 실험실적 검사 결과, 안과검사 및 활력징후 (체온, 혈압, 맥박수), 12-lead 심전도 검사결과는 도표화한다.

# 통계분석

인구통계학적 정보는 임상시험에 참여하여 대상자번호를 부여받은 모든 자를 대상으로 하며, 안전성 평가는 임상시험용의약품을 한번이라도 투여한 대상자를 대상으로 하고, 약동학적 평가는 약동학 채혈을 모두 마치고 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자를 대상으로 하며, 아래와 같이 수행한다. 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 한다.

1. 인구학적 정보
2. 분석데이터셋: 대상자번호를 부여받은 모든 대상자에 대해 분석한다.
3. 분석방법: 임상시험에 참여한 대상자의 연령, 신장, 체중을 비롯하여, 음주와 흡연 여부 등 인구학적 정보에 대해서 기술통계학적 분석을 시행한다.
4. 약동학 평가
5. 분석데이터셋: 임상시험계획서에 의거하여 약동학적 채혈을 모두 마친 대상자 중 정량 가능한 약물의 농도를 가지고 있는 대상자의 데이터를 포함하여 분석한다.
6. 기술통계학적 분석 - 산출 가능한 약동학 평가 변수를 기술통계량 (중앙값, 최솟값, 최댓값, 평균, 표준편차)으로 제시한다.
7. 안전성 평가
8. 분석데이터셋: 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자에 대해 안전성 평가 분석을 시행한다.
9. 이상반응 분석: 한번 이상의 이상반응을 경험한 대상자 수 및 백분율을 SOC와 PT 별로 기술하고, 이상반응의 중증도, 중대성, 임상시험용의약품과의 인과관계에 대해서 정리한다.
10. 기타 안전성 자료 분석: 실험실적 검사, 안과검사 등의 안전성 평가변수에 대해서는 기술통계량을 제시하고 임상적 유의미한 변동이 있었던 증례의 대상자에 대해 기술한다.

# 이상반응의 기록, 보고 및 관리

* 1. 정의

|  |  |
| --- | --- |
| **Terms** | **Definitions** |
| 이상반응 | 이상반응 (Adverse Event, AE)이란 임상시험용의약품을 투약한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(症候, sign, 실험실적 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(症狀, symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. |
| 약물이상반응 | 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)이란 임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다. |
| 중대한 이상반응/ 약물이상반응 | 중대한 이상반응ㆍ약물이상반응(Serious AE, ADR)이란 임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.   1. 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우 2. 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우 3. 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우 4. 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우 5. ① ~ ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례 |
| 예상하지 못한 약물이상반응 | 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)이란 임상시험자 자료집 또는 의약품의 첨부 문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해 정도에서 차이가 나는 것을 말한다. |

* 1. 이상반응의 기록 및 수집

1. 이상반응의 경우 이상반응의 증상 및 증후, 지속시간(시작일/종료일), 중증도, 결과, 중대성, 임상시험용의약품과의 인과관계, 임상시험용 의약품에 대한 조치, 이상반응에 대한 처치 등에 관하여 기록한다. 임상시험 참여 이전부터 존재한 증상, 증후가 있는 경우, 이상반응으로 기록하지 않는다. 단, 임상시험 기간에 새롭게 발생하는 증상뿐 아니라, 대상자가 기존에 갖고 있는 증상 및 증후의 강도 (Intensity), 양상(Nature), 빈도(Frequency)가 달라지거나 질환 명이 달라지는 경우 이상반응으로 판단하고 기록한다.
2. 시험책임자와 시험담당자는 임상시험용의약품 첫 투여 이후부터 시험대상자 관찰 종료 시까지 발생하는 모든 이상반응을 임상시험용의약품과의 관련성과 관계없이 수집하고, 시험책임자 또는 공동연구자가 이상반응을 평가하며, 수집된 정보는 증례기록양식의 “이상반응(Adverse Events)”양식에 MedDRA 용어(최신 버전)로 기록하여야 하며, 이것이 불가능 할 경우 임상시험책임자 또는 시험담당자가 관찰하거나, 대상자가 보고한 증상 및 증후에 대한 용어를 기록한다.
3. 이상반응 발생 시 증례기록서에 아래와 같은 항목을 기록한다.

임상시험용의약품 첫 투여 이후부터 시험대상자 관찰종료 시까지 이상반응(Adverse Event, AE)이 발생한 경우 아래의 사항을 증례기록서에 수집, 기록한다.

* + 이상반응명
  + 이상반응의 시작일 및 시작시간
  + 이상반응의 종료일 및 종료시간
  + 중대한 이상반응 여부
  + 이상반응의 중증도
  + 이상반응의 임상시험용의약품과의 인과관계
  + 임상시험용의약품에 대한 조치
  + 이상반응의 결과
  + 이상반응에 대한 처치

1. 실험실적 검사치의 경우 임상적으로 의미 있는 비정상치를 파악하여 증례기록서에 기록한다.
   1. 이상반응의 중증도(severity) 평가

이상반응의 중증도는 최대 강도(maximal intensity)에 의거하여 아래의 기준에 의해 분류한다.

| **중증도(Grade)** | **설명** |
| --- | --- |
| Grade 1  경증 (Mild) | 대상자에게 증상이 없거나 증상이 경증인 경우, 임상적 혹은 진단적 관찰이 필요한 경우, 해당 이상반응에 대한 처치가 필요 없는 경우 |
| Grade 2  중등증 (Moderate) | 증상이 중등증인 경우, 최소한의 처치, 국소적 처치 또는 비침습적 처치가 필요한 경우, 연령에 적절한 도구적 일상생활 활동(Instrumental Activities of Daily Living)이 제한되는 경우 |
| Grade 3  중증 (Severe) | 증상이 중증인 경우 또는 의학적으로 중요하지만 즉시 생명을 위협하지 않는 경우, 입원 또는 입원의 연장이 필요한 경우, 장애를 초래하는 경우, 기본적인 일상생활 활동이 제한되는 경우 |

* 1. 임상시험용의약품과의 인과관계(causality)

이상반응과 임상시험용의약품과의 인과관계는 시험책임자의 의학적 판단에 근거하여 평가한다. 시험자는 발생한 이상반응과 임상시험용의약품과의 관련성을 다음과 같이 2단계로 평가한다.

1. 관련성이 있음(Related)
   * 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 개연성 있게 설명되는 경우 또는 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
   * 투여 중단(dechallenge)으로 이상반응이 사라지거나 모호한 경우
   * 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
   * 이상반응이 이 약 또는 동일 계열의 이 약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우
2. 관련성이 없음(None)
   * 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우
   * 임상시험용의약품을 중단 시에 이상반응이 소실되지 않은 경우
   1. 임상시험용의약품에 대한 조치(action taken related to the IP administration)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **NO.** | **설명** | |
| 1 | 해당사항 없음 (Not Applicable) | * 임상시험용의약품을 투여하기 이전 또는 체내 소실기를 고려하여 투여한 임상시험용의약품이 신체에 영향을 미치지 못한다고 과학적이고 객관적으로 판단되는 시기 이후에 이상반응이 발생한 경우. * 임상시험용의약품의 투여와 상관성이 없다고 과학적이고 객관적으로 판단되는 경우. |
| 2 | 알 수 없음 (Unknown) | 임상시험용의약품의 조치 결과를 확인할 수 없는 경우 |
| 3 | 용량 변화 없음  (Dose Maintained) | 발생한 이상반응에도 불구하고 의약품의 용량을 동일하게 유지한 경우 |
| 4 | 증량(Dose Increased) | 이상반응으로 인하여 임상시험용의약품의 용량을 증가한 경우 |
| 5 | 감량(Dose Reduced) | 이상반응으로 인하여 임상시험용의약품의 용량을 감소한 경우 |
| 6 | 투여 중지 (Drug Interrupted) | 이상반응으로 인하여 임상시험대상자가 임상시험용의약품의 투여를 중단하는 경우 |

* 1. 이상반응에 대한 처치(action taken for the treatment of AE)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **NO.** | **설명** | |
| 1 | 없음 (Not Done) | 이상반응을 위한 다른 특별한 조치가 필요하지 않은 경우 |
| 2 | 약물투여 (Medication) | 이상반응을 위해 특정한 약물을 투여하거나 임상시험용의약품 이외에 기존에 병용하던 약물의 용량을 변경한 경우 |
| 3 | 기타 (Others) | 상기 사항에 규정되지 않은 다른 조치가 취해진 경우. 이때는 해당 조치에 대해서 명확하게 기술해야 한다. |

* 1. 이상반응의 결과(outcome)

|  |  |
| --- | --- |
| **NO.** | **설명** |
| 1 | 회복됨 / 해결됨(Recovered/Resolved) |
| 2 | 회복되었으나 후유증이 남음/해결되었으나 후유증이 남음  (recovered/resolved with sequelae) |
| 3 | 회복중임/해결중임(recovering/resolving) |
| 4 | 회복되지 않음/해결되지 않음(not recovered/not resolved) |
| 5 | 알 수 없음(unknown) |
| 6 | 사망(death) |

* 1. 중대한 이상반응의 보고

1. 임상시험기간 중 중대한 이상반응/약물이상반응 (Serious AE/ADR)이 발생할 경우, 연구진은 대상자의 안전에 만전을 기해야 하며, 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다. 중대한 이상반응을 인지한 연구진은 즉시 시험책임자에게 보고하여야 한다. 시험책임자는 발생을 인지하는 시점으로부터 24시간 이내 시험의뢰자(대우제약㈜) 또는 시험의뢰자로부터 위임을 받은 기관의 담당 모니터요원에게 e-mail 또는 FAX로 보고하며, 해당 기관 규정에 맞추어 IRB에 보고한다. 추적보고 입수시 최초보고와 동일한 절차로 시험의뢰자에게 보고하여야 한다. 단, 원내에서 발생한 중대하고 예상하지 못했으며 연구와의 연관이 있는 이상반응으로, 사망하거나 생명을 위협하는 경우는 책임연구자가 인지한 시점으로부터 48시간(업무일 기준)이내에 해당 서식에 내용을 요약하여 IRB에 보고한다. 필요 시 e-mail이나 FAX등을 이용할 수도 있다.

신속보고를 위한 시험의뢰자의 연락처는 다음과 같다.

|  |  |
| --- | --- |
| **시험의뢰자** | 대우제약㈜ |
| **연락처** | 070-4347-9376 |
| **FAX** | 02-3477-1707 |
| **E-mail** | dyhyeon@daewoopharm.com |

1. 중대한 이상반응 중 “예상하지 못한 중대한 약물이상반응”이 발생한 경우에는 시험의뢰자를 통해서 다음 각 항에서 정한 기간 내에 신속히 식품의약품안전처장에게 보고하도록 한다.
2. 식품의약품안전처장에 보고하여야 하는 경우(SUSAR)의 기준은 다음에 따른다.
   * 대상자가 시험기간 중 사망하였거나, 심각한 생명의 위험을 가져온 경우에는 시험의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내에 보고한다. 다만 약물이상반응명, 최종 관찰 결과, 약물이상반응 요약서 등 별지 77호 서식 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내에 상세한 정보를 포함하여 추가로 보고한다.
   * 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우에는 시험의뢰자가 이 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고한다.
   * 시험의뢰자는 제1항의 보고와 관련하여 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.
   1. 이상반응의 추적관찰

시험책임자 또는 시험담당자는 이상반응이 나타난 대상자에 대해 증상이 완화되고 비정상적 진단검사실 검사치가 기준치로 회복되거나, 혹은 관찰된 변화에 대해 만족스러운 설명이 될 때까지 추적 관찰한다. 시험책임자 또는 시험담당자는 IRB의 요구가 있는 경우에는 관찰보고서를 IRB에 제출한다. 또한 시험책임자와 시험의뢰자가 필요하다고 판단 시, 이상반응의 진행경과에 대한 보고서를 담당 모니터요원에게 제출하여야 한다.

# 임상시험 자료 관리

본 임상시험의 자료관리는 서울성모병원 임상약리과 표준작업지침에 따라 시행하며, 시험계획서에 명시하지 않은 기타 사항에 대하여는 ICH-GCP 및 KGCP 규정에 따라 시행한다.

* 1. 증례기록 및 근거문서 확인 (Source Document Verification)

근거문서 (source document)에는 기록해야 할 자료가 발생할 때 즉시 기록한다. 만약 임상 종료 시까지 기록되지 않은 경우 적절한 누락사유를 기록하여야 한다. 근거문서의 모든 수정사항은 먼저의 기록이 보이도록 한 줄로 그어 표시한 후 수정자료, 수정자, 수정사유, 수정일을 기록한다. 먼저의 기록이 보이지 않도록 하는 수정액 등을 사용하여서는 안 된다. 근거문서 작성이 완료된 대상자의 자료는 증례기록서에 입력한다. 모든 자료는 관련 정부기관, IRB 등의 요구에 의해 확인될 수 있도록 근거문서는 보관한다. 또한 시험자는 임상시험을 시작하기 전, 증례기록서 등 기타 적절한 곳에 정상범위나 참고치를 제시하여 자료의 확인 (verification) 및 검증 (validation)하는데 사용할 수 있도록 한다.

* 1. 증례기록서의 작성

시험책임자로부터 위임을 받은 증례기록서 작성자는 근거문서의 내용을 증례기록서에 정확하게 입력한다.

* 1. 자료의 보관 등

본 임상시험 자료는 연구자 및 의뢰사의 합의 하에 서울성모병원 임상약리과 및 임상시험센터의 SOP에 의거하여 보관한다.

# 대상자 동의서 양식

임상시험의 실시에 있어서 대상자에게 본 시험의 내용 및 임상시험용의약품의 효과, 이상반응에 대해 사전에 충분히 설명한 후 대상자의 동의를 얻어 동의서를 작성하고 증례기록양식에 동의 취득 연월일을 기재한다. (시험대상자를 위한 설명문 및 동의서 참조).

# 피해자 보상에 대한 규약

만일, 본 임상시험에 참여하는 대상자에게 예기치 않은 사고 혹은 피해 발생시 피해자 보상에 대한 규약에 따라 적절한 보상을 한다 (피해자 보상에 대한 규약 참조).

# 대상자의 안전 보호에 관한 대책

1. 스크리닝 검사를 통하여 대상자가 본 임상시험에 적절한지 엄격히 평가한다.
2. 임상시험계획서에 따라 임상시험을 실시하고 시험기간 중 정기적인 검사와 검진을 통하여 이상반응 및 약물이상반응의 출현 여부와 그 정도를 평가하고 적절한 조치를 취한다.
3. 공동연구자는 임상시험용의약품의 효과로 인해 발생 할 수 있는 예측 가능한 이상반응에 대하여 사전에 숙지하고, 활력징후의 변화와 발생 가능한 이상반응을 면밀히 관찰한다.
4. 채혈 시 감염방지를 위해 대상자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 방에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 한다.
5. 응급상황 발생 시 서울성모병원에서의 응급상황에 대한 대처방안에 준하여 조치한다.

# 기타 임상시험을 안전하고 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

* 1. 임상시험관리기준 (KGCP)

본 임상시험을 실시함에 있어 KGCP 및 Helsinki 선언의 근본 정신을 준수하여 윤리적이고 과학적인 배려 하에 시험을 실시하도록 한다.

* 1. 대상자 동의

공고를 통하여 모집한 자원자를 대상으로, 임상공동연구자는 시험의 성격, 범위, 예상되는 결과 등에 대하여 이해하기 쉽도록 설명하고, 자원자로부터의 다양한 질문에 성실히 답변을 한다. 충분한 질의응답 시간을 가진 후, 준비된 동의서 양식에 대상자가 서명을 하도록 하며, 이러한 내용을 설명하고 동의서를 취득한 시험자도 서명을 한다 (시험대상자 모집공고, 시험대상자를 위한 설명문 및 동의서 참조).

* 1. 비밀보장

모든 대상자의 신상에 대한 정보는 이니셜 혹은 기호 등으로 익명화하여야 하며, 임상시험으로부터 얻어진 결과에 대해서 관련된 모든 시험자는 비밀을 유지해야 한다. 또한 시험책임자는 서명을 받은 대상자 동의서를 보관하고, 대상자번호 및 대상자 명과 신원 확인에 필요한 자료가 기록된 리스트를 작성하여 나중에 기록을 찾을 수 있도록 하여야 한다.

* 1. 임상시험 모니터링

1. 임상시험이 임상시험계획서와 KGCP에 따라 실시되도록 대우제약㈜ 또는 대우제약㈜ 측에서 위임한 업체의 모니터 요원이 모니터링을 실시한다. 모니터 요원은 임상시험을 시작하기 전에 시험자에게 모니터링 계획에 대하여 설명하고, 매 모니터링 방문 전에 연구진과 방문일정에 대하여 협의하며, 모니터링 방문시에는 시험자가 임상시험 계획서와 관련 규정에 따라 임상시험을 수행하고 있는지 확인한다. 매 모니터링 방문시에는 증례기록이 완전하고 명확한지 근거문서와의 대조검토가 필요하다. 모니터링 시 발견된 사항에 대하여 의뢰자 또는 시험자와 적절히 논의하여 해결하도록 한다. 또한, 공동연구자는 임상시험용의약품의 조제 및 보관장소, 시험에 관련된 서류에 대해 모니터 요원 또는 본 업무의 위임자가 접근할 수 있도록 동의하고 협조해야 한다. 모든 미사용 임상시험용의약품은 임상시험이 종료된 후 의뢰자가 회수하며, 모니터 요원은 회수 여부를 최종 확인한다.
2. 시험기간 동안 임상시험 질 보증을 위하여 의뢰자는 일반적인 모니터링과 별도로 본 임상시험이 임상시험계획서, 표준작업지침서, 임상시험관리기준 등 관련법규에 따라 수행되고 있는지에 대하여 점검 또는 모니터링과 독립적으로 질 보증을 위한 방문을 실시할 수 있다. 점검 등의 방문은 모든 근거자료, 임상시험용의약품 관련 기록, 의무 기록 등의 검토를 포함한다.
   1. 보고서 제출 및 출판에 관한 방침
3. 의뢰자는 가능한 관련된 과학적인 정보의 원활한 교류를 위해 노력해야 한다. 이 시험의 결과에 대한 발표나 출판은 의뢰자의 계획과 일치하여야 한다. 시험결과의 출판에 대한 시험자와 의뢰자의 권리는 계약서에 명시한다.
4. 본 임상시험의 결과로 생성된 모든 자료는 기밀 정보로 간주되며, 대우제약㈜의 독점적 자산이다. 본 임상시험의 결과는 의뢰자에 의해 작성되는 임상시험 결과 보고서 (Clinical Study Report)를 통해 보고되며, 본 임상시험에 참여한 임상시험 실시기관의 CRF data를 포함한다.
5. 대우제약㈜은 시험자의 승인 없이 본 임상시험의 결과 및 관련 정보를 발표할 권한을 가진다. 시험자가 본 임상시험에서 얻은 정보의 발표를 원하는 경우, 그 출판물 (publications) 또는 초록 (abstracts)은 출판 혹은 구연 (presentation) 이전에 대우제약㈜의 승인을 득하여야 한다. 이 경우, 시험자는 출판 혹은 구연 (presentation)을 위한 제출로부터 최소 30일 이전에 대우제약㈜에 원고 (Draft publications, abstracts, detailed summaries of any proposed presentations)를 제공하여 대우제약㈜이 검토할 수 있게 하여야 한다.
6. 대우제약㈜은 제공받은 원고 (Draft publications, abstracts, detailed summaries of any proposed presentations)내에서 어떠한 기밀 자료 혹은 대우제약㈜의 독점적 정보를 삭제할 권리를 가지며, 특허 출원 목적으로 출판 (혹은 구연)을 특허 출원시까지 보류시킬 수 있다.
7. 임상시험 결과 보고서(Clinical Study Report) 및 관련 원고의 출판 또는 발표 시 개인식별정보는 코드화하여 개인정보를 보호한다.

# 참고문헌

1. DWP-DN11- Investigator Brochure. (DWP-DN11-IB01R \_ Ver1.0)
2. 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
3. Kaori Ueda, et al. Effectiveness and relevant factors of 2 % rebamipide ophthalmic suspension treatment in dry eye. *BMC Ophthalmology*. 2015. 15:58
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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)