

임 상 시 험 계 획 서

건강한 성인 남성에서 음식물이 **CKD-395**의 약동학적 특성에 미치는 영향을
평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, **2-way** 교차 임상시험

**A randomized, open-label, single dose, 2-way crossover study to investigate
the effect of food on the pharmacokinetic characteristics of CKD-395 in healthy
male volunteers**

시험계획서번호	158BE15007
시험계획서버전	1.1
시험단계	제 1 상 (Phase 1)
시험계획서작성일	2015.09.30
시험기관	전북대학교병원
시험책임자	김민걸 임상교수
의뢰기관	(주)종근당

CONFIDENTIAL

본 문서에는 (주)종근당에 귀속되는 기밀정보가 포함되어 있습니다. 서면으로 별도 합의된 경우를 제외하고, 본 문서를 수령하고 검토함으로써 귀하는 본 정보의 기밀을 유지하고 복사 또는 (해당법규에 의해 요구되는 경우를 제외하고) 타인에게 공개하거나 승인되지 않은 목적을 위해 사용하지 않을 것에 동의하게 됩니다.

목 차

목 차	I
❖ 약어 및 용어의 정의	IV
❖ 임상시험계획서 개요	VI
❖ 임상시험 일정요약	XI
1. 임상시험의 명칭 및 단계	1
1.1. 임상시험의 명칭	1
1.2. 임상시험의 단계	1
2. 임상시험실시기관의 명칭 및 주소	1
3. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명	1
3.1. 시험책임자	1
3.2. 공동연구자	1
3.3. 시험담당자	1
4. 임상시험용의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명	1
5. 임상시험 의뢰자 및 분석기관	1
5.1. 임상시험 의뢰자	1
5.2. 분석기관	1
6. 임상시험의 목적 및 배경	2
6.1. 임상시험의 목적	2
6.2. 임상시험의 배경	2
7. 임상시험용의약품	3
7.1. 시험약	3
7.2. 임상시험용의약품의 생산, 포장, 라벨링	3
7.3. 임상시험용의약품의 관리 및 기록	3
7.4. 임상시험용의약품의 반납	3
8. 대상질환	4
9. 시험대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거	4
9.1. 선정기준	4
9.2. 제외기준	4
9.3. 목표한 시험대상자의 수 및 설정근거	5
10. 임상시험의 기간	6
11. 임상시험의 방법	6
11.1. 시험설계	6
11.2. 휴약기	7
11.3. 투여용량, 기간 및 투여 방법	7
11.4. 병용약물	8
11.5. 시험대상자 식별코드 부여 방법	8
11.6. 시험대상자 관리	8
12. 관찰 및 검사 항목	9

12.1.	스크리닝	9
12.2.	시험기간	9
12.3.	관찰 및 검사 방법	11
12.4.	약동학 분석을 위한 채혈, 보관 및 분석	12
13.	예측 부작용 및 사용상의 주의사항.....	13
13.1.	로베글리타존황산염	13
13.2.	메트포르민염산염	23
14.	시험대상자의 임상시험 참여 중지·탈락기준	30
15.	효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법 등)	31
15.1.	분석대상	31
15.2.	안전성 평가	31
15.3.	약동학 평가	31
15.4.	통계분석방법	32
16.	이상반응 (부작용)을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법	33
16.1.	이상반응의 정의	33
16.2.	중대한 이상반응	33
16.3.	이상반응 정보 수집	34
16.4.	이상반응의 기록	35
16.5.	이상반응의 평가기준 및 평가방법	35
16.6.	이상반응의 보고방법	36
16.7.	이상반응의 추적 관찰	36
17.	시험대상자 동의서 양식	36
18.	피해자 보상에 대한 규약.....	37
19.	임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료기준.....	37
20.	시험대상자의 안전보호에 관한 대책.....	37
20.1.	생명의학연구윤리심의위원회 (IRB)	37
20.2.	시험대상자 정보 및 동의	37
20.3.	시험대상자 모집	37
20.4.	안전성 문제 및 계획서 또는 관련 규정의 중대한 위반 보고.....	37
21.	그 밖에 임상시험을 안전하게 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항	38
21.1.	임상시험실시기관	38
21.2.	모니터링	38
21.3.	점검 및 실태조사.....	38
21.4.	자료의 보관 및 열람.....	38
21.5.	자료의 기록 및 관리.....	39
21.6.	비밀 보장.....	39
22.	참고문헌	39
< 별첨 1. 임상시험담당자 및 관리약사>		
< 별첨 2. 무작위배정 계획>		
< 별첨 3. 약물농도 분석 방법>		
< 별첨 4. 시험대상자 동의서 및 설명서 >		
< 별첨 5. 피해자 보상에 대한 규약>		

< 별첨 6. 시험대상자 모집 공고 >


❖ 약어 및 용어의 정의

임상시험용의약품	시험약
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event, 이상반응
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine Transaminase
Anti-HCV	Hepatitis C Virus Antibody
Anti HIV	Human Immunodeficiency Virus Antibody
AST	Aspartate Transaminase
AUC_{last}	Area Under the Curve, 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
AUC_{inf}	투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적 ($AUC_{inf} = AUC_{last} + C_t/\lambda_z$)
BMI	Body Mass Index, 체질량지수
BUN	Blood Urea Nitrogen
CL	Clearance
C_{max}	최고혈중농도
CK	Creatine Kinase
CRF	Case Report Form, 증례기록서
CYP	Cytochrome P450
Hb	Hemoglobin
HBs Ag	Hepatitis B Surface Antigen
Hct	Hematocrit
IRB	Institutional Review Board
KGCP	Korea Good Clinical Practice, 의약품임상시험관리기준
LD	Lactate Dehydrogenase
QTc	Corrected value of the interval between the Q and T waves on the electrocardiogram tracing
RBC	Red Blood Cell, 적혈구
RPR	Rapid Plasma Reagin
SOP	Standard Operating Procedure, 표준작업지침서
T_{max}	최고혈중농도 도달시간
$\lambda_z, t_{1/2}$	혈중 농도-시간 곡선의 terminal phase에 해당하는 부분의 log-linear plot에서 직선회귀분석으로부터 얻은 소실속도상수 (λ_z)와 $\ln(2)/\lambda_z$ 의

	계산으로부터 얻은 소실반감기 ($t_{1/2}$)
Vd	Volume of distribution, 분포용적
WBC	White Blood Cell, 백혈구

❖ 임상시험계획서 개요

제 목	건강한 성인 남성에서 음식물이 CKD-395 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-way 교차 임상시험 A randomized, open-label, single dose, 2-way crossover study to investigate the effect of food on the pharmacokinetic characteristics of CKD-395 in healthy male volunteers	
목 적	건강한 성인 남성에서 음식물이 CKD-395 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하고자 한다.	
시 험 책 임 자	전북대학교병원 의생명연구원	김 민 결 임상교수 MD, PhD
공 동 연 구 자	전북대학교병원 방사선종양학과	이 선 영 임상교수 MD, PhD
	전북대학교병원 소화기내과	서 승 영 임상교수 MD
	전북대학교병원 심장내과	김 이 식 임상교수 MD
의 료 자	(주)종근당	김 영 주 대표 이사
시 험 기 관	전북대학교병원	
분 석 기 관	(주)바이오인프라	
임 상 시 험 기 간	식품의약품안전처 및 IRB 승인일로부터 12 개월	
임 상 시 험 용 의 약 품	1. 시험약 CKD-395 0.5/1000 mg (로베글리타존황산염 0.5 mg/메트포르민염산염 1000 mg) – (주)종근당	
시 험 대 상 자	건강한 성인 남성	
선 정 / 제 외 기 준	1. 선정기준 (1) 스크리닝 검사 당시 만 19 세 이상인 건강한 성인 남성 (2) $17.5 \sim 30.5 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량지수 (BMI)이며 체중이 55 kg 이상인 자 ☞ 체질량지수 (BMI) = 체중 (kg) / 신장 (m) ² (3) 선천성 또는 최근 3 년 이내 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 자 (4) 시험자가 의약품의 특성에 따라 실시한 혈액학검사, 혈액화학검사, 요검사 등 검사실검사와 심전도 검사 등 스크리닝시 수행하는 검사 결과 시험대상자로 적합하다고 판정된 자 (5) 시험참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약의 특성 등에 대하여	

	<p>충분히 설명을 듣고 자유의사에 따라 본 연구에 참여하기로 하고 전북대학교병원 IRB의 승인을 받은 서면동의서에 서명한 자</p> <p>(6) 시험 전기간 동안 참여할 능력과 의지가 있는 자</p> <hr/> <p>2. 제외기준</p> <p>(1) 임상적으로 유의한 혈액, 신장, 내분비, 호흡기, 위장관, 비뇨기, 심혈관, 간, 정신, 신경 또는 알레르기 질환 (단 투여시점에 치료되지 않은 무증상성의 계절성 알레르기는 제외)의 병력 또는 증거가 있는 자</p> <p>(2) 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환 (식도이완불능증 또는 식도 협착 등의 식도 질환, 크론씨 병)이나 수술 (단, 단순 맹장 수술이나 탈장수술은 제외)의 과거력이 있는 자</p> <p>(3) 검사실검사를 시행한 결과 다음에 해당하는 수치를 보이는 자  ALT 또는 AST > 정상범위 상한치의 2 배</p> <p>(4) 스크리닝 6개월 이내에 210 g/주를 초과하는 정기적 알코올 섭취 이력이 있는 자 (맥주 (5%) 1 잔 (250 mL) = 10 g, 소주 (20%) 1 잔 (50 mL) = 8 g, 와인 (12%) 1 잔 (125 mL) = 12 g)</p> <p>(5) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 3개월 이내에 타 임상시험 또는 생물학적동등성시험용의약품을 복용한 자</p> <p>(6) 스크리닝 시 좌위혈압이 > 140 mmHg (수축기혈압) 혹은 > 90 mmHg (확장기혈압)인 자</p> <p>(7) 스크리닝 시점 1년 이내에 중대한 알코올 또는 약물 오남용의 병력이 있는 자</p> <p>(8) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 30일 이내에 약물 대사효소를 현저히 유도 또는 억제하는 것으로 알려진 약물을 복용한 자</p> <p>(9) 하루 20개비 이상의 흡연자</p> <p>(10) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 10일 이내 처방약 또는 비처방약을 복용한 자</p> <p>(11) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 2개월 이내에 전혈을 헌혈 하였거나, 1개월 이내에 성분헌혈을 한 자</p> <p>(12) 임상시험용의약품 투여 및 시험 참여로 인하여 위험이 증가될 수 있거나 시험 결과 해석을 방해할 수 있는 중증 급/만성 의학적, 정신적 상태 또는 검사실검사치의 이상이 있는 자</p> <p>(13) 로베글리타존 성분 또는 동일 계열의 약물 (Rosiglitazone, Pioglitazone), 메트포르민 성분 또는 비구아니드계 약물에 대하여 과민반응의 병력이 있는 자</p> <p>(14) 중증의 심부전 환자 또는 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자</p> <p>(15) 간장애 환자</p> <p>(16) 중증 신장애 환자</p> <p>(17) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제 1 형</p>
--	--

	<p>당뇨병 환자, 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자</p> <p>(18) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자</p> <p>(19) 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자</p> <p>(20) 심혈관계 허탈 (속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태에서부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전 (혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상 또는 크레아티닌 청소율이 80 mL/min 미만) 환자</p> <p>(21) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사 (예: 정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자</p> <p>(22) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자</p> <p>(23) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자</p> <p>(24) 호흡기 부전, 위장장애 환자</p> <p>(25) 제공하는 고지방식이를 섭취할 수 없는 자</p> <p>(26) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 7일부터 최종 약동학 혈액 검체 채취 시까지 자몽 또는 자몽 함유 음식의 섭취를 제한할 수 없는 자</p> <p>(27) 본 계획서에 기술된 시험대상자 관리 지침을 준수할 의향이 없거나 준수할 수 없는 자</p> <p>(28) 그 외 시험자가 판단하기에 본 시험 참여에 부적합하다고 판단한 자</p>												
시 험 설 계	<p>무작위배정, 공개, 단회투여, 2-way 교차시험</p> <ul style="list-style-type: none">총 시험대상자 수: 16 명 <table><tr><th>순서군</th><th>시험대상자 수</th><th>1 기</th><th>2 기</th></tr><tr><td>1 군</td><td>8</td><td>시험약 1T (공복)</td><td>시험약 1T (식후)</td></tr><tr><td>2 군</td><td>8</td><td>시험약 1T (식후)</td><td>시험약 1T (공복)</td></tr></table> <p>휴약기간: 7일 이상</p>	순서군	시험대상자 수	1 기	2 기	1 군	8	시험약 1T (공복)	시험약 1T (식후)	2 군	8	시험약 1T (식후)	시험약 1T (공복)
순서군	시험대상자 수	1 기	2 기										
1 군	8	시험약 1T (공복)	시험약 1T (식후)										
2 군	8	시험약 1T (식후)	시험약 1T (공복)										
시 험 방 법	<p>자원자에 한하여 임상시험용의약품 투여일로부터 3주 이내 (제-21일~-1일)에 활력징후, 심전도, 신체검사 및 검사실검사 등 스크리닝 검사를 시행하여 본 임상시험에 적합하다고 판단되는 시험대상자를 선정한다.</p> <p>선정된 시험대상자를 임상시험 수행일 1일 전 (제-1일) 오후 5시경 전북 대학교병원에 소집하여 이상반응 평가, 병용약물 검토 등을 수행한다. 오후 6시경 모든 시험대상자에게 동일한 저녁식사를 제공한 후 식수를 제외 하고는 금식하도록 한다. 임상시험 수행일 (제1일)에 활력징후, 신체검사 및 검사실검사 등을 수행한다. 오전 8시경, 시험대상자는 무작위배정된 순</p>												

	<p>서군에 따라 공복 상태 또는 고지방식이 후 시험약을 경구 투여한다. 고지방식은 오전 7시 30분경 약 900 kcal, 지방 약 50%으로 구성된 고지방식을 시작하고, 20분 이내에 식사를 마친 후 이후 임상시험 일정에 따라 채혈 등을 수행한다. 시험대상자는 임상시험용의약품 복용 후 24시간째 채혈 및 정해진 일정을 마친 후 제 2일 오전에 퇴원하고, 제 3일 오전에 투약 후 48시간째 채혈을 위해 전북대학교병원에 방문을 한다.</p>
투여방법 및 투여기간	<p>시험대상자는 각 시기별 임상시험용의약품 투여일 오전 8시경에 무작위배정된 순서군에 따라 공복 상태 또는 고지방식이 후 시험약 (CKD-395 0.5/1000 mg 1정)을 1회 경구투여한다. 시험대상자는 물 150 mL와 함께 임상시험용의약품을 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 약물을 씹지 않아야 한다. 임상시험용의약품 투여 후에 시험자는 구강검사를 하여 시험대상자가 이를 적절히 복용하였는지 확인한다.</p>
약동학 채혈	<p>각 시험기간의 다음과 같은 시점에 약동학 채혈을 실시한다. 투약 직전(0h) 및 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 시간</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lobeglitazone: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 시간 • Metformin: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 시간
평가방법	<p>1. 약동학적 특성 평가</p> <p>Lobeglitazone 과 metformin 의 혈장농도는 검정된 LC-MS/MS 법으로 분석한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 차 평가항목 <ul style="list-style-type: none"> - Lobeglitazone 과 metformin 의 AUC_{last}, C_{max} • 2 차 평가항목 <ul style="list-style-type: none"> - Lobeglitazone 과 metformin 의 AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, Vd/F <p>2. 안전성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상반응 • 검사실검사 • 활력징후 • 신체검사 • 심전도
통계분석	<p>1. 약동학 통계분석</p> <p>1 차 평가변수인 AUC_{last}, C_{max} 의 로그변환치를 분산분석을 통해 검정하고, 각 비교평가 항목치의 기하평균 비(식후/공복)의 90% 신뢰구간을 구함으로써 약동학적 동등성을 평가한다.</p> <p>2. 안전성 통계분석</p> <p>모든 이상반응은 치료군 간 이상반응 발생 시험대상자수, 퍼센트, 발생 빈도 등을 기술통계학적으로 제시한다. 검사실검사, 활력징후 및 심전도 결과는 치료군별로 각 검사시점에 따라 기술통계학적으로 총괄 검토한다. 신체검사 정보는 임상적 의미와 임상시험용의약품과의 관련성 여부를 검토하며, 개별 시험대상자 별로 요약 기술하여 검토한다.</p> <p>3. 인구학적 정보</p> <p>임상시험에 참여한 시험대상자의 연령, 신장, 체중을 비롯한 음주 및</p>

	흡연 여부 등 인구학적 정보에 대하여 평균, 표준편차 등의 기술통계학적 분석을 시행한다.
--	--

❖ 임상시험 일정요약

시험계획서 활동	스크리닝		1 기, 2 기 ¹				Post-Study Visit ²
		-1 일	-1 일	1 일	2 일	3 일	
서면동의	×						
시험 전 면담	×						
병력	×						
검사실검사	×			×		×	×
바이러스/세균 검사 (B/C 형간염, HIV, 매독)	×						
소변약물검사	×						
활력징후 ³	×			×		×	×
신체검사 ⁴	×			×		×	×
심전도	×						×
무작위배정 ⁵		×					
연구병동 입원			×				
고지방식이				×			
임상시험용의약품 투여 ⁶				×			
약동학 채혈 ⁷				×	×	×	
이전약물/병용약물 검토					×		×
기저증상/이상반응 평가					×		×
연구병동 퇴원 ⁸					×		
연구병동 방문	×					×	×

¹ 각 기(Period) 사이의 휴약기간은 7 일 이상으로 한다.

² Post-Study Visit 은 마지막 채혈일로부터 3~7 일 후에 실시한다.

³ 스크리닝 및 Post-Study Visit 시에는 혈압, 맥박수, 체온을 측정하며, 각 시기에는 혈압, 맥박수를 측정한다.

⁴ 스크리닝 시에는 완전한 신체검사를 실시하며, 이후 간단한 신체검사를 실시한다.

⁵ 선정기준에 만족하고, 제외기준에 해당되지 않은 시험대상자를 대상으로 1 기 참여직전, 제-1 일에 무작위배정을 실시한다.

⁶ 제 1 일 임상시험용의약품 투여시점을 0 h 로 설정하여 이후 시험일정에 적용한다.

⁷ 각 치료군 별로 투약 전후에 다음 시점에 채혈한다.

투약 직전(0h) 및 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 시간

⁸ 시험자의 판단에 따라 시험기간 사이에 시험대상자를 연구병동에 머물게 할 수 있다.

1. 임상시험의 명칭 및 단계

1.1. 임상시험의 명칭

건강한 성인 남성에서 음식물이 CKD-395의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-way 교차 임상시험

A randomized, open-label, single dose, 2-way crossover study to investigate the effect of food on the pharmacokinetic characteristics of CKD-395 in healthy male volunteers

1.2. 임상시험의 단계

제 1 상 (Phase 1)

2. 임상시험실시기관의 명칭 및 주소

전북대학교병원

(561-712) 전라북도 전주시 덕진구 건지로 20

3. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명

3.1. 시험책임자

전북대학교병원 의생명연구원

김민걸 임상교수 MD, PhD

3.2. 공동연구자

전북대학교병원 방사선종양학과

이선영 임상교수 MD, PhD

전북대학교병원 소화기내과

서승영 임상교수 MD

전북대학교병원 심장내과

김이식 임상교수 MD

3.3. 시험담당자

<별첨 1. 임상시험담당자 및 관리약사>

4. 임상시험용의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명

<별첨 1. 임상시험담당자 및 관리약사>

5. 임상시험 의뢰자 및 분석기관

5.1. 임상시험 의뢰자

(주)종근당

서울시 서대문구 충정로 8

김영주 대표이사

5.2. 분석기관

(주)바이오인프라

경기도 수원시 영통구 광교로 147, 경기바이오센터 3, 7 층

대표이사 이 상 득

6. 임상시험의 목적 및 배경

6.1. 임상시험의 목적

건강한 성인 남성에서 음식물이 CKD-395 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하고자 한다.

6.2. 임상시험의 배경

제 2 형 당뇨병은 인슐린 분비 또는 작용의 결함으로 고혈당증이 나타나는 만성 질환이다. 장기간의 고혈당은 실명이나 신부전증과 같은 미세혈관합병증과 뇌졸중이나 허혈성 심장병 등의 대혈관합병증을 유발할 수 있으므로 지속적인 혈당관리가 필요하다. 우리나라의 당뇨병 환자수는 비만 인구 증가 및 생활습관의 서양화와 함께 꾸준히 증가하고 있으며(30 세 이상 성인 인구의 10%, 국민건강영양조사 2010 년), 지난 30 년간 한국인 10 만명당 사망자수가 1/2 이하로 감소한데 반해 당뇨병으로 인한 사망자수는 2 배 증가하였다(통계청 1983~2012 년). 이는 당뇨병 관리의 중요성을 시사한다.

우리나라를 비롯한 각국의 당뇨병 관리지침에서는 미세혈관합병증과 대혈관합병증의 발생위험 감소를 당뇨병의 주요 치료목표로 삼고, 이를 위한 가장 효과적인 방법으로 엄격한 혈당조절을 권고하고 있다. 고혈당에 노출되는 기간과 당뇨병 합병증의 발생은 상관관계가 있으므로 고혈당에 노출되는 기간을 최소화하는 것이 매우 중요하다. 그러나 우리나라 당뇨병 환자 중 혈당강하제를 연간 360 일 이상 지속적으로 복용하는 비율은 22%, 혈당이 목표치 이하로 조절되는 비율은 30%에 불과하다고 한다(대한당뇨병학회 & 질병관리본부 2007 년, 2012 년). 혈당을 효과적으로 관리하여 치료효과를 높이기 위해서는 지속적인 혈당강하제 사용이 필요하며, 당뇨병 치료에 있어 복합제의 사용이 치료 지속과 혈당 조절에 긍정적인 영향을 미친다고 보고된 바 있다[1].

현재 임상에서 당뇨병 환자를 대상으로 Thiazolidinedione(TZD)계 약물과 Metformin 의 병용이 폭넓게 이루어지고 있으며, 복합제로 개발하고자 하는 TZD 와 Metformin 의 조합은 대한당뇨병학회에서 추천하는 병용요법 중 하나이다. 복합제 구성 성분 중 하나인 TZD 계열의 Lobeglitazone 은 국내 당뇨병 신약으로 당 대사에 관여하는 유전자 발현을 증가시키는 PPAR γ 에 선택적으로 작용하여 인슐린 저항성을 개선한다. 체장의 인슐린 분비를 증가시키지 않고 인슐린에 대한 세포반응성을 증가시키기 때문에 인슐린 분비를 증가시키는 다른 당뇨병 치료제에 비해 체장에 가해지는 부담이 적고, small-dense LDL 과 TG 를 낮추고 HDL 를 증가시키는 등 혈중 지질을 좋은 방향으로 개선시키는 장점을 가지고 있다. Metformin 은 주로 간에서 당신생을 억제하여 혈당을 낮추며, 경구용 당뇨병 치료제 중 가장 비용 대비 효과적이기 때문에 제 2 형 당뇨병의 1 차 치료제로 사용되고 있다. 당이용을 증가시키는 Lobeglitazone 과 당신생을 억제하는 Metformin 을 복합제로 개발함으로써 혈당강하 효과를 높임과 동시에 약물 개수에 대한 부담 및 약물요법의 복잡성을 개선하여 환자의 약에 대한 순응도가 향상될 것으로 기대된다.

(주)종근당은 Lobeglitazone 과 Metformin 의 병용투여에 관해 듀비에정(lobeglitazone 단일제)의 개발단계에서 아래와 같은 2 건의 임상시험을 실시하였으며, 듀비에정의 허가상 효능효과에 Metformin 과의 병용요법이 기재되어 있다. Lobeglitazone 과 Metformin 의 복합제 개발을 위해 추가적으로 CKD-395 와 병용투여의 약동학적 동등성을 확인할 수 있는 생체이용률 비교시험 및 식이영양 평가와 랫트에 대한 13 주 반복독성시험을 수행한 후, 복합제의 신규 품목허가 신청을 진행하고자 한다.

단계	시험제목	결과
1 상	건강한 남성 자원자를 대상으로 CKD-501 과 metformin 을 병용하여 경구 투여시 약물상호작용을 평가하기 위한 3 원 교차, 순서군 무작위배정, 공개형, 반복투여 임상시험	Lobeglitazone(CKD-501)과 Metformin 병용투여시, 두 성분의 약동학적 특성에 영향이 없었음
3 상	Metformin 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에게 CKD-501 또는 Pioglitazone 을 Metformin 과 병용 투여하였을 때의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행, 치료적 확증 임상시험	Lobeglitazone 투여군과 Pioglitazone 투여군간 혈당강하효과 및 이상반응 발현율에 차이가 없음

7. 임상시험용의약품

7.1. 시험약

- 제품명: CKD-395 0.5/1000 mg
- 원료명 및 분량: 로베글리타존황산염 0.5 mg/메트포르민염산염 1000 mg
- 성상: 파란색의 장방형 필름코팅정
- 저장방법: 기밀용기, 실온보관 (1~30℃)
- 회사명: (주)종근당

7.2. 임상시험용의약품의 생산, 포장, 라벨링

임상시험용의약품의 용기나 포장에는 다음의 사항을 기재한다.

- “임상시험용”이라는 표시
- 제품의 코드명 또는 주성분의 일반명
- 제조번호 및 사용 (유효)기간 또는 재검사일자
- 저장방법
- 임상시험계획 승인을 받은 자의 상호와 주소
- “임상시험 외의 목적으로 사용할 수 없음”이라는 표시

7.3. 임상시험용의약품의 관리 및 기록

임상시험용의약품 관리약사 (이하 ‘관리약사’)는 임상시험에 사용되는 의약품의 인수, 보관, 조제, 관리 및 반납에 대한 책임을 갖는다. 관리약사는 임상시험용의약품의 수령사실과 수량을 서면으로 확인하고, 서명한 후 적절히 관리한다. 임상시험용의약품이 임상시험계획서에 따라서만 시험대상자에게 투여되도록 하고, 각 시험대상자에게 지급된 임상시험용의약품을 비롯한 모든 임상시험용의약품의 관리에 대한 기록을 정확히 한다.

7.4. 임상시험용의약품의 반납

임상시험이 종료되면 모든 미사용 임상시험용의약품과 용기, 라벨 등은 의뢰자에게 반납하고, 의약품 관리 기록은 관련법규 및 규정에 의거하여 임상시험실시기관과 의뢰자가 일정기간 보관한다.

8. 대상질환

- Metformin 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
- Lobeglitazone 과 Metformin 병용요법의 대체

9. 시험대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거

본 임상시험의 시험대상자는 다음의 선정기준 및 제외기준 항목에 합당한 건강한 남성을 대상으로 한다.

9.1. 선정기준

- (1) 스크리닝 검사 당시 만 19 세 이상인 건강한 성인 남성
- (2) $17.5 \sim 30.5 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량지수 (BMI)이며 체중이 55 kg 이상인 자
 $\text{체질량지수 (BMI)} = \text{체중 (kg)} / \text{신장 (m)}^2$
- (3) 선천성 또는 최근 3 년 이내 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 자
- (4) 시험자가 의약품의 특성에 따라 실시한 혈액학검사, 혈액화학검사, 요검사 등 검사실검사와 심전도 검사 등 스크리닝시 수행하는 검사 결과 시험대상자로 적합하다고 판정된 자
- (5) 시험참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자유의사에 따라 본 연구에 참여하기로 하고 전북대학교병원 IRB 의 승인을 받은 서면동의서에 서명한 자
- (6) 시험 전기간 동안 참여할 능력과 의지가 있는 자

9.2. 제외기준

- (1) 임상적으로 유의한 혈액, 신장, 내분비, 호흡기, 위장관, 비뇨기, 심혈관, 간, 정신, 신경 또는 알레르기 질환 (단 투여시점에 치료되지 않은 무증상성의 계절성 알레르기는 제외)의 병력 또는 증거가 있는 자
- (2) 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환 (식도이완불능증 또는 식도 협착 등의 식도 질환, 크론씨 병)이나 수술 (단, 단순 맹장 수술이나 탈장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
- (3) 검사실검사를 시행한 결과 다음에 해당하는 수치를 보이는 자
 $\text{ALT 또는 AST} > \text{정상범위 상한치의 2 배}$
- (4) 스크리닝 6 개월 이내에 210 g/주를 초과하는 정기적 알코올 섭취 이력이 있는 자
(맥주 (5%) 1 잔 (250 mL) = 10 g, 소주 (20%) 1 잔 (50 mL) = 8 g, 와인 (12%) 1 잔 (125 mL) = 12 g)
- (5) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 3 개월 이내에 타 임상시험 또는 생물학적동등성시험용의약품을 복용한 자
- (6) 스크리닝 시 좌위혈압이 $> 140 \text{ mmHg}$ (수축기혈압) 혹은 $> 90 \text{ mmHg}$ (확장기혈압)인 자
- (7) 스크리닝 시점 1 년 이내에 중대한 알코올 또는 약물 오남용의 병력이 있는 자

- (8) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 30 일 이내에 약물 대사효소를 현저히 유도 또는 억제하는 것으로 알려진 약물을 복용한 자
- (9) 하루 20 개비 이상의 흡연자
- (10) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 10 일 이내 처방약 또는 비처방약을 복용한 자
- (11) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 2 개월 이내에 전혈을 헌혈 하였거나, 1 개월 이내에 성분헌혈을 한 자
- (12) 임상시험용의약품 투여 및 시험 참여로 인하여 위험이 증가될 수 있거나 시험 결과 해석을 방해할 수 있는 중증 급/만성 의학적, 정신적 상태 또는 검사실검사치의 이상이 있는 자
- (13) 로베글리타존 성분 또는 동일 계열의 약물 (Rosiglitazone, Pioglitazone), 메트포르민 성분 또는 비구아니드계 약물에 대하여 과민반응의 병력이 있는 자
- (14) 중증의 심부전 환자 또는 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- (15) 간장애 환자
- (16) 중증 신장애 환자
- (17) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제 1 형 당뇨병 환자, 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자
- (18) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자
- (19) 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자
- (20) 심혈관계 허탈 (속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태에서부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전 (혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상 또는 크레아티닌 청소율이 80 mL/min 미만) 환자
- (21) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사 (예: 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자
- (22) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자
- (23) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
- (24) 호흡기 부전, 위장장애 환자
- (25) 제공하는 고지방식이를 섭취할 수 없는 자
- (26) 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 7 일부터 최종 약동학 혈액 검체 채취 시까지 자몽 또는 자몽 함유 음식의 섭취를 제한할 수 없는 자
- (27) 본 계획서에 기술된 시험대상자 관리 지침을 준수할 의향이 없거나 준수할 수 없는 자
- (28) 그 외 시험자가 판단하기에 본 시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

9.3. 목표한 시험대상자의 수 및 설정근거

- (1) 목표 시험대상자 수
건강한 성인 남성 16 명
- (2) 설정근거

본 임상시험은 음식물이 CKD-395 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험이다. 기존 lobeglitazone 1 mg 제제의 식이 효과를 평가하기 위한 1 상

임상시험에서 lobeglitazone 의 약동학 파라미터 AUC_{inf} 및 C_{max} 의 개체 내 변이계수는 각각 17% 및 13%이었다[2]. 기존 글리메피리드/메트포르민염산염 2/500 mg 제제의 식후 생물학적동등성시험에서 metformin 의 약동학 파라미터 AUC_{last} 및 C_{max} 의 개체 내 변이계수는 각각 16% 및 13%였다[3]. 또한 기존에 보고된 메트포르민염산염 500 mg 제제의 식후 1 상 임상시험에서 metformin 의 약동학 파라미터 AUC_{last} 및 C_{max} 의 개체 내 변이계수는 각각 15% 및 16%였다[4]. 이로부터 본 연구에서 개체 내 변이계수를 17%로 가정하고, 1 차 평가항목인 AUC_{last} 및 C_{max} 에 대한 식후와 공복의 실제 비를 1.0 로 가정하였을 때, 약 80%의 검정력을 갖기 위해 필요한 시험대상자 수는 12 명이다. 따라서 본 시험에서는 중도 탈락율을 약 25%로 고려하여 총 16 명으로 시험대상자 수를 설정하였다.

10. 임상시험의 기간

식품의약품안전처 및 IRB 승인일로부터 12 개월

11. 임상시험의 방법

11.1. 시험설계

(1) 시험디자인

본 시험은 무작위배정 (randomized), 공개 (open-label), 단회 (single dose), 2-way 교차 (crossover) 디자인으로 수행한다.

(2) 시험일정

자원자에 한하여 임상시험용의약품 투여일로부터 3주 이내 (제-21일~-1일)에 활력징후, 심전도, 신체검사 및 검사실검사 등 스크리닝 검사를 시행하여 본 임상시험에 적합하다고 판단되는 시험대상자를 선정한다.

선정된 시험대상자를 임상시험 수행일 1 일 전 (제-1 일) 오후 5 시경 전북대학교병원에 소집하여 이상반응 평가, 병용약물 검토 등을 수행한다. 오후 6 시경 모든 시험대상자에게 동일한 저녁식사를 제공한 후 식수를 제외하고는 금식하도록 한다. 임상시험 수행일 (제 1 일)에 활력징후, 신체검사 및 검사실검사 등을 수행한다. 오전 8 시경, 시험대상자는 무작위배정된 순서군에 따라 공복 상태 또는 고지방식이 후 시험약을 경구 투여한다. 고지방식은 오전 7 시 30 분경 약 900 kcal, 지방 약 50%으로 구성된 고지방식이를 시작하고, 20 분 이내에 식사를 마친 후 이후 임상시험 일정에 따라 채혈 등을 수행한다. 시험대상자는 임상시험용의약품 복용 후 24 시간째 채혈 및 정해진 일정을 마친 후 제 2 일 오전에 퇴원하고, 제 3 일 오전에 투약 후 48 시간째 채혈을 위해 전북대학교병원에 방문을 한다. 시기별 휴약기간은 7 일 이상으로 한다.

Table 1. 고지방식이 식단 예시

음식명	단량	열량(Kcal)	탄수화물(g)	단백질(g)	지방(g)
햄버거	1 개	572.5	30.0	31.0	36.5
와플	1.5 개	159.75	21.75	3.00	6.75
버터	1 개 (10 g)	76.45	0.05	0.05	8.45

우유	1 개 (200 mL)	136	10	6	8
합계		944.70	61.80	40.05	59.70
구성비(%)		100	26	17	57

(3) 시기별 처치 방법

건강한 성인 남성을 순서군별로 나누어 배정하고, 정해진 일정에 따라 임상시험을 진행한다.

- 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-way 교차시험
- 공복 상태 또는 고지방식이 후 경구 투여
- 총 시험대상자 수: 16 명

순서군	시험대상자 수	1 기	2 기
1 군	8	시험약 1T (공복)	시험약 1T (식후)
2 군	8	시험약 1T (식후)	시험약 1T (공복)

휴약기간: 7일 이상

(4) 약동학 채혈시각 설정 근거

Lobeglitazone 의 기존 약동학 연구에서 공복상태에서 lobeglitazone 1 mg 단회 경구 투여 시 최고혈중농도 도달시간 (T_{max})는 평균 약 1.52 시간이고, 소실반감기($t_{1/2}$)는 7.75 시간, 식후상태에서 lobeglitazone 1 mg 단회 경구 투여 시 최고혈중농도 도달시간 (T_{max})는 평균 약 3.67 시간이고, 소실반감기($t_{1/2}$)는 7.08 시간으로 보고되었다[2]. Metformin 을 주성분으로 사용하는 GLUCOPHAGE® XR 약품설명서에 따르면, 단회 경구 투여 시 T_{max} 의 중간값은 7 시간, 범위는 4~8 시간이고, $t_{1/2}$ 는 약 6.2 시간이다[5].

이를 참고하여 lobeglitazone 및 metformin $t_{1/2}$ 의 3 배 이상인 48 시간을 최종 채혈시각으로 하고, T_{max} 를 고려하여 채혈시각을 설정하였다.

11.2. 휴약기

휴약기간은 약물이 체외로 배설되는 충분한 시간을 고려하여 lobeglitazone 및 metformin 의 소실반감기 의 5 배 이상인 7 일 이상으로 휴약기를 산정하였다.

11.3. 투여용량, 기간 및 투여 방법

(1) 투여·사용방법

시험대상자는 각 시기별 임상시험용의약품 투여일 오전 8 시경에 무작위배정된 순서군에 따라 공복 상태 또는 고지방식이 후 시험약 (CKD-395 0.5/1000 mg 1 정) 1 회를 경구 투여한다. 시험대상자는 물 150 mL 와 함께 임상시험용의약품을 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 약물을 씹지 않아야 한다. 임상시험용의약품 투여 후에 시험자는 구강검사를 하여 시험대상자가 이를 적절히 복용하였는지 확인한다.

(2) 투여용량 설정근거

로베글리타존황산염 0.5 밀리그램의 용법·용량 문서에 따르면 1 일 1 회 0.5 mg 을

투여하도록 하고 있다[6]. 또한 메트포르민염산염 1000 밀리그램의 용법·용량 문서에 따르면 일반적인 초기용량은 1 일 1 회 메트포르민염산염서방정 500 mg 을 저녁식사와 함께 투여하도록 하고, 최대용량은 하루 2000 mg 이다[7].

본 시험에서는 개발 중인 복합제 용량을 근거로 설정하였고, 해당 투여·사용량은 임상시험용의약품의 약동학적 특성을 평가 할 수 있을 뿐 아니라 허가된 용법·용량 에 근거하여 1 일 상용량을 초과하지 않으므로 시험대상자 안전성 측면에서도 바람직할 것으로 사료된다.

11.4. 병용약물

- (1) 시험대상자는 이상반응 치료 시를 제외하고, 임상시험이 진행되는 전기간 동안 모든 병용약물의 복용을 금지한다.
- (2) 시험책임자의 판단 없이 임의로 투여한 약물이 본 임상시험의 안전성 및 약동학 평가에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 경우 이 시험대상자는 탈락하게 된다.

11.5. 시험대상자 식별코드 부여 방법

- (1) 스크리닝 번호 부여 방법
임상시험에 참여하고자 서면 동의한 자원자에게 스크리닝 번호를 부여한다. 스크리닝 번호는 S001 로 시작하는 전체 네 자리로 구성되며, 동의서를 받은 순서대로 부여한다.
- (2) 시험대상자 번호 부여 방법
시험대상자 번호는 “CKDXXXX”의 형태로, 의뢰사를 의미하는 세 자리의 문자와 네 자리의 숫자가 합쳐진 총 7 자리로 구성된다. 첫번째 자리 숫자는 순서군 번호, 두번째 자리는 대체 시험대상자 여부를 의미한다 (0=본래의 시험대상자, 1, 2, 3,...=대체된 시험대상자). 세번째와 네번째 자리 숫자는 01 부터 부여한다.
- (3) 무작위배정
무작위배정은 스크리닝 통과자에 한하여 1 기 참여직전, 제-1 일에 무작위배정 계획에 따라 시험대상자 번호를 부여한다.
<별첨 2. 무작위배정 계획>

11.6. 시험대상자 관리

- (1) 식사 및 식이제한
 - 검사실검사 전 최소 10 시간 동안 모든 음식과 음료 (물 제외)를 제한한다.
 - 임상시험용의약품 투여 전 최소 10 시간 동안 모든 음식과 음료 (물 제외)를 제한한다. 단, 식후 투여군인 고지방식을 섭취하는 경우는 예외로 한다.
 - 물은 임상시험용의약품 투여 전 1 시간부터 투여 후 1 시간까지 제한한다.
 - 점심식사는 임상시험용의약품 투여 후 약 4 시간에 제공한다.
 - 저녁식사는 임상시험용의약품 투여 후 약 10 시간에 제공한다.
 - 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 7 일부터 최종 약동학 혈액 검체 채취 시까지 자몽 또는 자몽 함유 음식의 섭취를 제한한다.
- (2) 알코올, 카페인 및 담배
 - 연구병실 입원 중 알코올 섭취가 제한되며, 입원 전 24 시간부터 각 시험기간의

최종 약동학 검체 채취 시까지 알코올 섭취를 제한한다.

- 연구병실에 입원하는 중 카페인 함유 제품의 섭취를 제한한다.
- 연구병실에 입원하는 중 흡연을 제한한다.

(3) 활동

- 검사실검사를 위한 각 혈액 채취 전 최소 48 시간 동안 힘든 운동 (예, 웨이트 트레이닝, 유연체조, 에어로빅 등)이 제한된다.
- 임상시험용의약품 투여 후 적어도 2 시간까지는 눕지 않아야 하며, 침대의 상부는 45 도 각도를 유지하고, 위장관계 혈류 속도 및 운동성에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 자세와 행동을 유사하게 유지한다.
- 임상시험용의약품 투여 후 적어도 2 시간까지는 화장실 출입을 위한 이동 시 관리자와 동행하도록 한다.

(4) 피임

- 임상시험 전기간 동안 및 마지막 임상시험용의약품 투여일 2 주 후까지 신뢰할 만한 피임 (콘돔 사용)을 한다.

12. 관찰 및 검사 항목

12.1. 스크리닝

시험대상자의 적합성 스크리닝 검사는 개개의 시험대상자에 대하여 임상시험용의약품 투여 전으로부터 3 주 이내에 시행한다. 시험자는 각 시험대상자로부터 동의를 획득하고, 다음 검사를 실시한다. 검사 결과, 임상적으로 유의한 이상이 있는 대상자는 제외한다.

- 서면 동의 취득
- 시험 전 면담: 타 임상시험용의약품 복용여부, 인구학적 정보, 음주력, 흡연력, 카페인 섭취량, 약물복용력, 헌혈여부 등
- 병력 조사
- 검사실검사: 최소 10 시간 공복 후 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취. 바이러스/세균 검사 및 소변약물검사는 스크리닝 시에만 포함
- 활력징후 검사: 혈압 (좌위), 맥박수, 체온 (고막)
- 신장 및 체중 측정
- 신체검사: 완전한 신체검사 수행
- 12-lead 심전도
- 선정 및 제외기준 검토

검사 결과가 정상범위를 벗어나는 경우, 추가적인 검사를 통해 정상여부를 확인하기 위하여 별도로 추가방문을 요청할 수 있다.

12.2. 시험기간

(1) 제-1 일(1 기, 2 기)

시험대상자들은 임상시험용의약품 투여일 (제 1 일) 하루 전 (제-1 일) 오후 5 시경 전북대학교병원에 입원하도록 하며, 각 기 (Period)의 임상시험용의약품 투여 후 24 시간째 약동학 검체가 채취될 때까지 연구병실에 머무르도록 한다. 제-1 일에 다음과 같은 일정을 수행한다.

- 이전약물 (1 기)/병용약물 검토
 - 기저증상 (1 기)/이상반응 평가
 - 시험대상자들은 제 1 일 임상시험용의약품 투여 최소 10 시간 전부터 금식한다.
- (2) 제 1 일 (1 기, 2 기)
- 제 1 일 임상시험용의약품 투여 전에 다음과 같은 일정을 수행한다.
- 혈액 채취를 위한 정맥 내 카테터를 삽입할 수 있음
 - 이전약물 (1 기)/병용약물 검토
 - 기저증상 (1 기)/이상반응 평가
 - 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취
- : 검사 결과는 안전성 평가를 위한 기저치로 사용되며, 탈락 기준이 되지 않는다.
- 활력징후: 혈압 (좌위), 맥박수
 - 신체검사: 간단한 신체검사 수행
 - 약동학 분석용 혈액 검체 채취
 - 식후 투여군에 해당 시 고지방식이 섭취
 - 임상시험용의약품 투여
- 제 1 일 임상시험용의약품 투여 후, 다음과 같은 일정을 수행한다.
- 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 시간째 약동학 분석용 혈액 검체 채취
 - 병용약물 검토
 - 이상반응 평가
- (3) 제 2 일 (1 기, 2 기)
- 제 2 일에 다음과 같은 일정을 수행한 후 퇴원한다.
- 제 1 일 임상시험용의약품 투여 후 24 시간째 약동학 분석용 혈액 검체 채취
 - 병용약물 검토
 - 이상반응 평가
 - 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 연구병실에 머무를 수 있다.
- (4) 제 3 일 (1 기, 2 기)
- 제 3 일 오전 7 시 30 분경 방문하여 다음과 같은 일정을 수행한다.
- 병용약물 검토
 - 이상반응 평가
 - 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취
 - 활력징후: 혈압 (좌위), 맥박수
 - 신체검사: 간단한 신체검사 수행
 - 제 1 일 임상시험용의약품 투여 후 48 시간째 약동학 분석용 혈액 검체 채취
 - 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 연구병실에 머무를 수 있다.
- (5) Post-Study Visit
- 마지막 채혈일로부터 3~7 일 후에 방문하여 다음과 같은 일정을 수행한다.
- 병용약물 검토

- 이상반응 평가
- 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취
- 활력징후: 혈압 (좌위), 맥박수, 체온 (고막)
- 신체검사: 간단한 신체검사 수행
- 12-lead 심전도
- 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 연구병실에 머무를 수 있다.

임상시험과 관련하여 시험대상자에게 임상적으로 유의한 비정상 소견이 나타난 경우, 예정된 입원 기간 외에도 시험자의 판단에 따라 시험대상자를 연구병실에 머무르게 하거나 외래로 추적 관찰을 할 수 있다.

12.3. 관찰 및 검사 방법

(1) 병력

- ① 스크리닝 시 문진 및 과거 (최근 3 년 이내) 본원 진료 기록 점검을 하여 병력 조사를 시행한다.
- ② 알레르기, 약물과민반응, 심혈관계, 말초혈관계, 피부, 점막, 눈, 이비인후계, 호흡기계, 근골격계, 감염질환, 위장관계, 간, 담도계, 내분비계, 신장, 비뇨생식기계, 신경계, 정신계, 혈액질환, 종양, 골절, 수술 등 조사한다.

(2) 이전약물 및 병용약물

- ① 임상시험용의약품 첫 투여 전 30 일 이내 투여한 약물은 이전약물로 기록한다. 임상시험용의약품 첫 투여 후 투여한 약물은 병용약물로 기록한다.
- ② 이전약물 및 병용약물은 투여사유, 1 일 용량, 투여 시작일 및 투여 종료일 등의 내용과 함께 기록한다.

(3) 기저증상 및 이상반응

- ① 시험자가 관찰, 문진하거나 시험대상자가 자발적으로 보고하도록 하여 평가한다.
- ② 스크리닝 이후 임상시험용의약품 첫 투여 전 발생한 증후, 증상 및 질병은 기저증상으로 기록한다.
- ③ 임상시험용의약품 첫 투여 후 발생한 증후, 증상 및 질병은 이상반응으로 기록한다.
- ④ 이상반응이 발생한 경우 이상반응의 기록 및 보고 절차에 따른다.

(4) 검사실검사

혈액학검사	WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, WBC with differential count (Lymph #, Mono #, Neutrophil #, Eosinophil #, Basophil #)
혈액화학검사	Sodium, Potassium, Chloride, ALP, gamma-GT, AST, ALT, Total bilirubin, Total protein, Albumin, BUN, Creatinine, Uric acid, Phosphorus, Cholesterol, Glucose(serum), CK, LD
요검사	Specific gravity, pH, WBC, Nitrite, Protein, Glucose, Ketone body, Urobilinogen, Bilirubin, Occult blood, Microscopy
바이러스/세균검사	HBs Ag, Anti-HCV, Anti HIV, RPR
소변약물검사	Amphetamines, Cocaine, Opioid, Benzodiazepines, Cannabinoid

- 바이러스/세균검사 및 소변약물검사는 스크리닝 시에만 실시한다.

(5) 활력징후

- ① 활력징후는 본 계획서의 시험기간 항목에 기재된 시점에 측정한다. 활력징후의 추가적 측정시점 또는 측정시점 변경은 적절한 안전성 자료 수집을 위해 필요시 허용된다. 가능한 한 예정된 시각에 근접하도록 측정한다.
- ② 혈압과 맥박은 오류를 최소화하기 위하여 3 분 이상 안정을 취한 후 측정토록 한다.

(6) 신체검사

- ① 스크리닝 시에는 완전한 신체검사를 시행하고, 이후의 신체검사는 간단한 신체검사를 시행한다.
- ② 완전한 신체검사는 일반상태, 피부, 머리, 눈, 귀, 코, 입, 인후부, 목, 가슴, 호흡기계, 심혈관계, 소화기계, 비뇨생식기계, 말초혈관계, 근골격계, 신경계, 혈액 및 림프계, 내분비계, 정신계를 포함한다.
- ③ 간단한 신체검사는 일반상태, 호흡기계, 심혈관계 및 기타 시험대상자가 보고한 증상에 초점을 맞춘다.

(7) 12-lead 심전도

- ① 심전도는 본 계획서의 시험기간 항목에 기재된 시점에 측정한다. 가능한 한 예정된 시각에 근접하도록 측정한다.
- ② 모든 예정된 심전도는 시험대상자가 누운 자세에서 3 분 이상 휴식을 취한 후 측정한다.
- ③ 정확한 심전도 기록을 얻기 위해 가급적 동일한 위치에 전극을 부착할 수 있도록 한다.
- ④ 심전도 검사는 기본적인 항목 이외에 ventricular rate, PR interval, QRS, QT, QTc 등도 증례기록서에 기록한다.

(8) 혈액 채취량

개별 시험대상자의 총 혈액 검체 채취량은 다음과 같다.

검체 유형	검체량 (mL)	검체 채취횟수	총 부피 (mL)
검사실검사	8 mL	6 회	48 mL
바이러스/세균 검사	5 mL	1 회	5 mL
약동학 채혈	4 mL	12 회	48 mL
	6 mL	22 회	132 mL
합계		41 회	233 mL

채혈시각에 따른 약동학 채혈량 및 분주 수는 다음과 같다.

채혈시각(hr)	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	48
채혈량(mL)	6	4	6	4	6	4	6	6	6	4	6	4	6	4	6	6	6
분주 수	3	2	3	2	3	2	3	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3

12.4. 약동학 분석을 위한 채혈, 보관 및 분석

(1) 채혈방법

임상시험 수행일 (제 1 일) 투약 전 시험대상자의 팔 또는 손등의 정맥 부위에 heparin-locked 카테터를 삽입한다. 약동학 분석을 위한 혈액 채취 시, 채혈 세트 안에 남아

있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL 를 채취하여 버린 다음, 혈액을 EDTA K2 tube 에 채취하고, 다시 약 1 mL 의 주사용 헤파린을 넣은 생리식염수를 카테터 내에 주입하여 혈액응고를 방지한다.

(2) 채혈 시 감염방지대책

시험대상자의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 병동에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1 회용으로 한다.

(3) 약동학 채혈 허용시간

임상시험용의약품 투여에 따른 명목시각 (nominal time)에 약동학 검체가 채취될 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다. 검체 채취의 정확한 시각을 근거문서 및 증례기록서에 기록하여야 하며, 채취한 실제시각 (real time)은 명목시각과 다를 수 있으나 검체 수는 동일하게 유지되도록 한다. 그러나 명목시각의 $\leq 10\%$ 이내에 채취된 검체 (예를 들어 60 분 검체의 경우 6 분 이내)는 계획서 위반으로 기록하지 않아도 되며, $>10\%$ 초과한 후에 채취한 검체는 계획서 위반으로 기록한다. 투약 전 (0h)의 약동학 채혈의 허용시간은 예정시각 전 60 분 이내로 한다.

(4) 약동학 분석용 혈장 보관

채취한 검체는 가급적 채취한 후 1 시간 이내에 4℃에서 10 분 동안 3,000 rpm 으로 원심분리한다. 분리된 혈장은 polypropylene tube 에 분주한 후 분석기관으로 인계 전까지 -70℃에 냉동 보관한다. 이때 검체의 식별 정보 관리를 위하여 polypropylene tube 에 시험대상자 번호를 기재한다.

(5) 약동학 검체의 운송

검체 운송 주소 및 연락처는 시험 개시 이전에 의뢰사에서 시험기관에 별도로 제공한다. 검체는 -60℃ 이하로 유지하여 의료기관에서 분석기관으로 이송하고, 분석기관에서는 인수한 검체를 품목허가일까지 -70℃에 냉동 보관한다. 보관기간이 지난 검체는 「폐기물관리법」에 따른 절차에 따라 폐기한다.

(6) Lobeglitazone 및 metformin 의 농도 분석

혈중 lobeglitazone 및 metformin 의 분석은 LC-MS/MS 를 이용하여 분석법에 대한 검증을 완료한 후 검체분석에 적용한다.

Lobeglitazone: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 시간

Metformin: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 시간

<별첨 3. 약물농도 분석방법>

13. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

13.1. 로베글리타존황산염

(1) 경고

- 1) 이 약을 포함한 치아졸리딘디온 (thiazolidinediones)계 약물은 일부 환자에서 유헤혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 의사의 주의하에 투여되어야 한다.
- 2) 이 약으로 치료를 시작한 후에 심부전의 증상 및 징후 (과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 이를 평가하기 위하여 검사(예: 심초음파, 흉부 x-ray, 심전도, 관련 혈액검사 (NT-pro BNP) 등) 를 시행하고, 심부전은 현재의 표준치료 요법에

따라 관리되어야 하며, 이 약의 투여 중지가 고려되어야 한다.

- 3) 중증의 심부전환자 (뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

- 4) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

이 약은 다른 치아졸리딘디온계 약물 (thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다. ((5) 일반적주의 중 환자를 위한 정보 참조). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

- (2) 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
- 2) 중증의 심부전환자 또는 심부전 (뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)병력이 있는 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 중증 신장애 환자
- 5) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제 1형 당뇨병 환자
- 6) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자
- 7) 정제에서 이 약이 유당을 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자

- (3) 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용투여되는 환자
- 2) 폐경전 여성
- 3) 부종이 있는 환자
- 4) New York Heart Association (NYHA) functional class I-II 의 울혈성 심부전이 있는 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 5) 경증 ~ 중등도 신장애 환자: 신장애 환자를 대상으로 연구가 수행되지 않았으므로, 이 약의 용량조절에 대한 정보가 없다. 그러므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다.

- (4) 이상반응

이 약에 대한 24 주 위약대조 단독요법 임상시험 및 24 주 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험을 분석하였다.

단독요법 및 메트포르민 병용요법에서 이 약 0.5 mg 을 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응의 발현율 및 종류는 표 1 과 같다.

표 1. 위약대조 단독요법 임상시험 및 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험에서 이 약 0.5 mg 을 투여한 군에서 1%이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	위약대조 단독요법 임상시험	활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험
------	-------------------	--------------------------

	위약 N=58(%)	이 약 0.5 mg N=112(%)	피오글리타존 15 mg + 메트포르민 N=125(%)	이 약 0.5 mg + 메트포르민 N=128(%)
전신 이상				
부종	2 (3.45)	7 (6.25)	2 (1.60)	5 (3.91)
두통	2 (3.45)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
가슴통증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
위장관계 이상				
충치	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
치아질환	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
변비	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.60)	2 (1.56)
설사	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
가슴쓰림	0 (0.00)	1 (0.89)	0 (0.0)	2 (1.56)
호흡기계 이상				
감기	0 (0.00)	6 (5.36)	10 (8.00)	6 (4.69)
상기도감염	3 (5.17)	2 (1.79)	2 (1.60)	2 (1.56)
기침	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.34)
대사 및 영양 이상				
고혈당증	4 (6.90)	3 (2.68)	2 (1.60)	1 (0.78)
크레아틴인산활성효소증가	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	1 (0.78)
갈증	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
피부 및 부속기관 이상				
가려움증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	2 (1.56)
골격근계 이상				
골관절염 (관절염)	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	1 (0.78)
근육통	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
골절	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
관절통	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
요로계 이상				
혈뇨	3 (5.17)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
간 및 담도계 이상				

ALT 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
AST 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
지방간	1 (1.72)	1 (0.89)	0 (0.00)	2 (1.56)
중추 및 말초신경계 이상				
어지러움	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	3 (2.34)
감각이상	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
시각이상				
당뇨병성망막병증	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (1.60)	1 (0.78)
시각이상	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
SECONDARY TERMS				
수술적중재	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
추간판질환	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
심박 이상				
두근거림	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
심혈관계 이상				
고혈압 (혈압상승)	0 (0.00)	1 (0.89)	2 (1.60)	3 (2.34)
적혈구 이상				
빈혈 (철결핍빈혈포함)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	2 (1.56)
방어기전 이상				
대상포진	0 (0.00)	2 (1.79)	1 (0.80)	0 (0.00)
생식기능 이상				
유방불편감	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)

단독요법 52 주 연장시험: 52 주간 이 약을 단독 투여한 환자 (n=64)에서 연장시험기간 (24 주~52 주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 총 역류성식도염 (2 명, 3.13%), 치아질환 (2 명, 3.13%), 상기도감염 (5 명, 7.81%), 어지러움 (2 명, 3.13%), 고혈당증 (2 명, 3.13%)이 있었다.

활성대조약대조 메트포르민 병용요법 52 주 연장시험: 52 주간 메트포르민과 이 약 및 활성대조약을 병용투여한 환자에서 연장기간 (24 주~52 주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 다음 표 2 과 같다.

표 2. 활성약대조 메트포르민 병용요법 52 주 임상시험에서 연장기간 (24 주~52 주)동안 2%이상 발현한 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	피오글리타존 15 mg → 이 약 0.5 mg 교차투여 N=94 (%)	이 약 0.5 mg N=83 (%)
호흡기계 이상		
감기	5 (5.32)	2 (2.41)
기침	2 (2.13)	1 (1.20)
상기도감염	2 (2.13)	1 (1.20)
위장관계 이상		
상세불명의 위창자 질환	1 (1.06)	2 (2.41)
음식과 관계없는 명치통증	2 (2.13)	1 (1.20)
대장용종	2 (2.13)	0 (0.00)
위염	2 (2.13)	0 (0.00)
전신 이상		
부종	3 (3.19)	2 (2.41)
체중증가	2 (2.13)	3 (3.61)
골격근계 이상		
목/어깨통증	3 (3.19)	1 (1.20)
인대장애	2 (2.13)	0 (0.00)
시각이상		
당뇨병성망막병증	2 (2.13)	1 (1.20)
청각 및 전정 이상		
귀울림	2 (2.13)	0 (0.00)
정신신경계 이상		
불면증	3 (3.19)	1 (1.20)
심혈관계 이상		
고혈압 (혈압상승)	4 (4.26)	0 (0.00)
혈관(심장외) 이상		
죽상경화증	2 (2.13)	0 (0.00)

이 약의 투여로 활력징후 또는 ECG 에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

1) 부종

24 주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45% (2 명),

로베글리타존 0.5 mg 투여군 6.25% (7 명)였으며, 병용요법 임상시험에서는 피오글리타존 15 mg 투여군에서 1.60% (2 명), 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 3.91% (5 명)로 보고되었다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증으로 보고되었다.

2) 체중증가

이 약은 24 주 단독요법 임상시험 및 병용요법 임상시험 기간 동안 체중과 관련한 이상반응은 보고 되지 않았다. 실시된 임상시험에서 전체 체중 변화를 살펴보면, 24 주 단독요법 임상시험에서는 기저치 대비 위약 투여군은 약 0.63 kg 감소, 로베글리타존 0.5 mg 투여군은 약 0.89 kg 이 증가 하였다.

24 주 병용요법 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15 mg 투여군 약 0.76 kg, 로베글리타존 0.5 mg 투여군 약 0.92 kg 이 증가 하는 것으로 나타났다. 24 주 병용요법 임상시험에서 피오글리타존 15 mg 투여군과 로베글리타존 0.5 mg 투여군 간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었다.

3) 적혈구 이상

24 주 단독요법 임상시험에서 이 약에서 빈혈은 2 명 (1.79%), 철결핍빈혈 1 명 (0.89%), 범혈구 감소증 1 명 (0.89%)이 발생하였으며, 병용요법 임상시험에서는 2 명 (1.56%)에서 빈혈이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계가 의심되는 것으로 평가된 것은 범혈구 감소증 1 명 (0.89%) 였다.

모든 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었다.

4) 저혈당

이 약은 24 주 단독요법 임상시험에서 저혈당이 나타나지 않았다. 24 주 병용요법에서는 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 1 명 (0.78%), 피오글리타존 15 mg 투여군에서 3 명 (2.4%)이 보고되었다.

(5) 일반적 주의

당뇨병 환자들은 활력징후, 신체검사, 임상실험실적검사(혈액검사, 혈청생화학검사, 요검사), 안과검사 등을 정기적으로 검사하고, 면밀히 관찰해야 한다.

1) 부종

24 주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45%, 로베글리타존 0.5 mg 투여군 6.25%였으며, 병용요법 임상시험에서는 피오글리타존 15 mg 투여군에서 1.60%, 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 3.91%로 보고되었다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증였다.

이 약을 포함한 치아졸리딘디온 (thiazolidinediones)계 약물들은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성 심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈성 심부전이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 한다.

2) 체중 증가

이 약은 24 주 단독요법에서 0.89 kg 증가, 병용요법 임상시험에서 0.92 kg 이 증가하는 것으로 보고 되었다. 체중 증가의 기전은 명확하지 않지만, 체액 저류 및 지방 축적이 원인이 되는 것으로 추측하고 있다. 체중 증가가 있는 환자들은 체액 축적 및 과도한 부종, 울혈성 심부전과 같은 증상과 관련된 반응들을 평가해야 한다. 또한 식이 조절이 당뇨 치료의 한 방법이므로, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록 교육해야 한다.

3) 혈액학

이 약을 24 주 단독 요법 및 메트포르민 병용요법으로 투여받은 환자에게서 평균 Hemoglobin, Hematocrit 수치가 감소하는 경향을 나타냈다. 평균 감소는 Hemoglobin 단독요법 0.37 g/dl 감소, 병용요법 0.54 g/dl 감소, Hematocrit 단독요법 0.85% 감소, 병용요법 1.32% 감소를 나타냈다. 백혈구와 적혈구 수치도 약간 감소하였다.

4) 배란

다른 치아졸리딘디온계 약물 (thiazolidinediones)은, 이 계열의 약을 복용한 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다고 보고하고 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.

5) 간에 대한 작용

① 이 약을 24 주 단독 요법으로 투여 받은 환자에게서 정상상한치의 2.5 배 초과하는 ALT 증가 1 명 (0.89%)를 포함하여 총 ALT 증가 2 명 (1.79%) 및 AST 증가 2 명 (1.79%)이 보고 되었고, 24 주 병용요법에서는 2 명 (1.56%)의 환자에서 지방간이 보고 되었다.

② 제 2 형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 유헤성 심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치 (혈청 ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.

③ 피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상 (정상범위 상한치의 2.5 배 이상인 ALT 또는 AST)을 나타내는 경우, 1 주일 이내 간기능 검사를 반복 실시한 후 결과가 동일하다면 이 약 중단 여부를 결정하여야 한다. 간 검사 수치 이상 (정상범위 상한치의 3 배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 된다.

다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3 배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2 배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있다.

6) 황반 부종

황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 치아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았다. 대부분의

환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 한다.

7) 골절

다른 치아졸리딘디온계 약물의 장기간의 임상시험에서, 특히 여성 환자에게 골절 발생의 증가를 보였다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 상지 및 하지 원위부에서 발생하였다. 이 약으로 치료 시, 특히 여성 환자의 경우, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는데 주의를 기울여야 한다.

8) 대혈관 합병증

이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았다.

9) 실험실 검사

혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터하기 위하여 정기적으로 공복시 혈당 (FPG) 및 당화혈색소 (HbA1C) 측정이 수행되어야 한다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다.

10) 환자를 위한 정보

환자들에게 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화혈색소 포도당화 헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요하다. 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 한다.

이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 한다.

치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능을 포함한 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 한다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변, 어지러움증에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 한다.

환자에게 이 약을 1 일 1 회 복용하라고 알려주어야 한다. 이 약은 식사와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 만약 하루에 1 회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2 배를 복용하면 안 된다.

인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 한다.

다른 치아졸리딘디온계 약물 (thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도는 알려지지 않았다.

(6) 약물 상호작용

- 1) 약은 *in vitro* 약물대사시험에서 임상적으로 관련 있는 용량에서 p450 효소를 억제하지 않았으며 CYP 2C19, 2D6, 3A4 에 의해 대사됨을 확인하였다. 이 약은 *in vitro* 약물대사연구에서 CYP2C19, 2D6 효소의 기질로 확인되어 플루코나졸, 아미오다론과 같은 CYP2C19 억제제 및 퀴니딘, 파록세틴과 같은 CYP2D6 억제제의 존재 하에서 이 약의 혈중 농도가 증가될 수 있다.

- 2) 건강한 지원자들을 대상으로 다음 약물들과 이 약의 상호작용을 확인한 결과는 다음과 같다.

① 메트포르민

이 약 0.5 mg 을 5 일간 투여, 메트포르민 1000 mg 을 5 일간 투여, 두 약을 병용하여 5 일간 투여, 이 세 가지 투여 방법의 순서를 무작위 배정하여 순차적으로 복용하였을 때, 두 약물의 약동학적 특성에는 영향이 없었다.

② 글리메피리드

이 약 0.5 mg 과 글리메피리드 4 mg 의 약물상호작용 임상시험 결과에서, 이 약은 글리메피리드의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

③ 암로디핀

이 약의 주 대사효소 중 하나인 CYP3A4 의 substrate 인 암로디핀 10 mg 과 이 약 0.5 mg 을 단독 또는 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

④ 케토코나졸

이 약의 주 대사효소 중 하나인 CYP3A4 의 저해제인 케토코나졸 200 mg 을 단독투여 또는 이 약과 병용 투여한 결과, 이 약의 단독 투여에 대한 병용투여의 C_{max} 의 기하평균비가 1.0227 (90% CI 0.9710~1.0771)로 유사했고, $AUC_{0 \rightarrow 48h}$ 와 $AUC_{0 \rightarrow inf}$ 는 각각 1.3345 (90% CI 1.2410~1.4351), 1.3320 (90% CI 1.2338~1.4380)으로 대사저해제인 케토코나졸이 이 약의 노출정도를 약 33% 증가시키는 것으로 나타났다.

(7) 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

- ① 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
- ② 이 약은 기관형성기 동안 랫드에서 0.8 mg/kg까지, 토끼는 90 mg/kg까지 투여했을 때 최기형성은 없었다. (인체 1일 투여량 0.5 mg 대비 각각 35.8배, 57배) 랫드 배자독성은 (태자 사망수, 착상후 배자 사망률 증가, 태자 체중감소) 0.2 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 11.2배) 이상에서 관찰되었고, 토끼 배자 독성은 (태자 체중, 생존 태자수 감소, 배자 흡수수, 배자 사망률 증가) 15mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 10.9배) 이상에서 관찰되었다. 랫드의 배태자독성의 무독성량(NOEL)은 0.05 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 1.3배) 및 토끼 배태자독성의 무독성량 (NOEL)은 2.5 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 1.25배) 이다.
- 랫드 출생 전, 후 발생 및 모체기능시험에서 0.2 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 11.2배)에서 사산자 수 증가, 산자수, 착상수 중 생존자 비율 감소가

관찰되었다. 차세대 시험군은 0.05 mg/kg (사람 AUC의 2.62배)에서 체중이 감소하였고, 0.1 mg/kg (사람 AUC의 6.18배)에서 심장중량 증가, 형태분화의 지연 관찰되었다. 모동물 및 차세대 동물의 무독성량 (NOAEL)은 0.05 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 2.62배) 이하이다.

2) 수유부에 대한 투여

이약은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 이 약은 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

(8) 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성은 소아 환자에서 확립되지 않았다.

(9) 고령자에 대한 투여

제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 한, 이 약의 임상시험에서 안전성 분석 대상인 총 634 명의 환자 중 133 명의 환자가 65 세 이상이었다. 65 세 이상인 환자와 이하인 환자들 간의 안전성 면에서 유의한 차이는 발견되지 않았다.

고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

(10) 과량 투여시의 처치

사람에서의 과량 투여에 대한 자료는 제한적이다. 건강한 남성에서의 임상시험에서, 이 약은 7 일동안 4 mg 까지 경구 투여되었고 내약성은 양호하였다. 이 약은 8 mg 까지 단회투여된 경험이 있다.

과량 투여 시, 환자의 임상 상태에 따라 적절한 보조적 처치를 한다. 이 약은 단백 결합률이 높으므로 혈액 투석으로 제거되지 않는다.

(11) 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

(12) 기타

1) 발암성

2 년간 발암성 시험 결과 마우스에서 6 mg/kg/일까지 (사람에게 0.5 mg/일 투여시 AUC 의 65.2 배) 경구투여 하였을 때 마우스에서 발암성이 없었다. 랫드 수컷에 0.24 mg/kg/일 (임상용량 AUC 대비 3.25 배)까지 투여 시 종양성병변은 관찰되지 않았으나, 암컷 0.12 mg/kg/일 (임상용량 AUC 대비 7.5 배) 투여군에서 피하 및 복강에서 지방육종이 관찰되었다. 랫드 암컷에서 종양이 발생하지 않은 용량은 0.06 mg/kg/일 (임상용량 몇 대비 3.72 배)이었다.

2) 유전독성

복귀돌연변이 시험, 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험등과 같은 유전독성연구에서 변이원성이 나타나지 않았다.

3) 반복투여독성

이 약을 26 주 동안 경구 투여한 랫드에서 수컷 1 mg/kg/일 (임상용량 대비 13.5 배), 암컷 0.06 mg/kg/일 투여군 (임상용량 대비 3.74 배)에서 심근의 미만성 비대가 관찰되었다. 모든 용량에서 대동맥 주위에 지방침착, 갈색지방 비대 및 과형성,

골수지방성위축이 나타났다. 무독성량 (NOAEL)은 수컷은 0.12 mg/kg/일, 암컷은 0.03 mg/kg/일로 임상용량 대비 1.67 배, 3.74 배 이하이다.

원숭이에 대한 52 주간의 연구에서 0.8 mg/kg/일 (임상용량 대비 7.54 배) 경구 투여군에서 심장중량의 증가, 심근세포 비대가 나타났다. 무독성량 (NOAEL)은 0.2 mg/kg/일로 임상용량 대비 2.1 배의 안전역을 나타냈다.

13.2. 메트포르민염산염

(1) 경고

- 1) 드물게 심한 유산산증 (Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다.
- 2) 인슐린, 설폰닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

(2) 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 심혈관계 허탈 (속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태에서부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전 (혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4 mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
- 2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사 (예 : 정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자 (급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48 시간 전에 중지해야 하고, 48 시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
- 4) 이 약의 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 5) 제 1 형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자 [제 1 형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 6) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 7) 수술 과정의 경우에 (음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48 시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48 시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
- 9) 간기능 장애 (손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

(3) 다음 환자에는 신중히 투여할 것 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)

- 1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족

- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
- (4) 이상반응

시판 후 조사와 임상시험 결과에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에서 보고된 부작용과 비슷했다.

다음과 같은 부작용이 이 약을 투여받을 때 나타날 수 있다.

빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 일반적: $>1/10$ 일반적: $>1/100$, $<1/10$ 일반적이지 않음: $>1/1,000$, $<1/100$ 드뭄: $>1/10,000$, $<1/1,000$ 매우 드뭄: $<1/10,000$

1) 대사와 영양 장애

매우 드뭄: 메트포르민의 장기간 투여 시 비타민 B12의 흡수 및 혈장 레벨의 감소. 이러한 변화는 일반적으로 임상적 유의성 없이 나타난다.

매우 드뭄: 유산산증 (유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가 (5 mmol/L 초과), 혈중 pH 저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다 (연간 환자 1,000 명당 약 0.03 건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000 명당 약 0.015 건). 보고된 경우는 주로 많은 내외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 메트포르민염산염을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 메트포르민염산염의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기

쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증 (케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에 (양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 신경계 장애

일반적: 미각 손상

3) 위장관 장애

매우 일반적: 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애.

이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내악성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.

4) 피부 및 피하조직 장애

매우 드뭄: 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.

(5) 일반적 주의

- 1) 신 기능에 대한 모니터링: 이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로, 최대 용량으로 설정하지 않는다.

이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1 년에 1 회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

- 2) 당뇨병 유사증상: 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상 (신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

- 3) 투여 중의 조절: 투여 중에 투여가 필요없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
- 4) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈 (속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
- 5) 알코올 섭취: 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
- 6) 비타민 B12 치: 29 주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중이나 비타민 B12 를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인 (비타민 B12 나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3 년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 7) 조절되던 당뇨병자의 변화: 전에 이 약으로 제 2 형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.
- 8) 저혈당: 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민염산염을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제 (설폰닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β -아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 메트포르민염산염의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕 (자당)을 투여하며, α -글루코시다제 저해제 (아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.
- 9) 혈당조절의 실패: 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 메트포르민염산염을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하된다. 질환의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에

일어나는 이러한 현상은 2 차 실패로 알려져 있고, 초기 치료기간 동안 약물이 효과가 없는 1 차 실패와는 구별된다. 메트포르민염산염과 설포닐우레아 요법으로 2 차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

- 10) 특정 직업의 환자: 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

- 11) 환자들에게 메트포르민염산염과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.

유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 메트포르민염산염을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

환자에게 메트포르민염산염을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

메트포르민염산염과 경구용 설포닐우레아와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 메트포르민염산염 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.

- 12) 경구혈당강하제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 제 2 형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program (UGDP)에서 수행된 연구에 기초한다. 5~8 년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨부타미드 (1.5 g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜폴민 (100 mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5 배라고 UGDP 는 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다.

환자에게 메트포르민염산염과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물 (톨부타미드)과 비구아니드계 중 하나 (펜폴민)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강하제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

- 13) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

- 14) 초기와 정기적인 혈액학적 수치 (예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능 (혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1 년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민염산염으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심

된다면 비타민 B12 결핍 가능성을 확인해야 한다.

- 15) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 한다.

(6) 상호작용

- 1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

① 혈당강화 작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및, 설폰우레아계 약제, 메글리티나이드계 (레파글리니드 등), β -차단제 (프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제알파-글리코시다제 저해제 (알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제 (아스피린 등),

② 혈당강화 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지트, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제

- 2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

① 공복 또는 영양실조

② 간기능 저하

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

- 3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48 시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.

- 4) 글리부라이드: 제 2 형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC 와 C_{max} 가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

- 5) 푸로세미드: 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max} 를 22%, 혈중 AUC 를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max} 와 AUC 가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

- 6) 니페디핀: 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의

약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 C_{max} 와 AUC 를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T_{max} 와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

- 7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물: 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물 (예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민염산염 AUC 를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나 (시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

- 8) 기타: 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 줄을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

(7) 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부 또는 임신 하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. (동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있으며 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉽다.)

최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산전후 사망률과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 모유로 분비되며 이 약에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.

(8) 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 17 세 미만의 소아에게 투여는 권장되지 않는다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병 (MODY)에 대해 행해진

연구는 없다.

(9) 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능 감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 용량이 조절되어야 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 메트포르민염산염은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

(10) 과량투여시의 처치

메트포르민염산염을 85 g 까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

(11) 기타

- 1) 이 약은 1 차적 또는 2 차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
- 2) 장기간 발암성시험이 랫트 (용량 104 주 지속)와 마우스 (91 주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day 와 1500 mg/kg/day 의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1 일 최대 허용량의 약 4 배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day 로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험 (S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험 (마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험 (인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험 (마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/day 의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3 배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

(12) 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 시험대상자의 임상시험 참여 중지·탈락기준

시험대상자는 언제라도 본인의 요청 시 또는 안전성, 행동적인 이유, 계획서에 명시된 시험방문 일정 및 절차를 준수하지 못하는 경우, 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 언제든지 시험으로부터 중도탈락 할 수 있다.

시험자는 시험대상자가 예정된 방문일에 내원하지 않는 경우, 시험대상자에게 연락하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 시험자는 시험대상자가 제공한 연락처로 연락을 시도해야 하며 연락시도 시 그 날짜를 기록한다. 시험자는 해당 시험대상자의 중도탈락 사유를 조사해야 하며, 필요 시 시험대상자에게 추가 방문을 요청할 수 있고, 해결되지 않은 이상반응에 대해 추적조사를 실시한다.

최종 안전성 평가 및 중도탈락 사유를 설명하기 위해 시험대상자는 병원에 내원을 할 수 있다. 이 때, 평가에는 다음 사항이 포함될 수 있다.

- 신체검사

- 혈압 (좌위), 맥박수, 체온 (고막) 측정
- 심전도 측정
- 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취

시험대상자가 시험으로부터 중도탈락 시 향후 정보 공개에 대한 동의 역시 철회하는 경우, 더 이상의 평가는 수행되지 않아야 하며 추가적 자료는 수집되지 않아야 한다. 단, 동의 철회 전 수집된 모든 자료 및 검체를 유지 및 사용할 수 있고, 최종 평가 시 평가 가능한 항목에 대해서 검토 될 수 있다.

임상시험용의약품을 투여받은 중지 및 탈락된 시험대상자는 대체하지 않는다.

15. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법 (통계분석방법 등)

15.1. 분석대상

(1) 안전성 평가 분석대상

최소 1 회 이상 투약을 받은 모든 시험대상자들을 대상으로 안전성을 평가한다.

(2) 약동학 평가 분석대상

예정된 약동학 채혈일정을 모두 완료하여 약동학 평가가 가능하고, 중대한 위반사항이 없는 시험대상자들을 대상으로 약동학을 평가한다.

15.2. 안전성 평가

(1) 이상반응

시험자는 임상시험 중 발생하는 모든 이상반응을 기록하고 중대한 이상반응의 여부, 중증도, 인과관계 등을 평가한다.

(2) 검사실검사

검사실검사는 참고치 이탈 여부에 따라 정상, 비정상/임상적 의미 없음, 비정상/임상적 의미 있음으로 평가한다.

(3) 활력징후

활력징후는 스크리닝 시에는 제외기준의 수치를 토대로 평가한다.

(4) 신체검사

신체검사는 정상/비정상 및 임상적 의미를 평가한다.

(5) 심전도

심전도 결과에 따라 정상, 비정상/임상적 의미 없음, 비정상/임상적 의미 있음으로 평가한다.

15.3. 약동학 평가

(1) 약동학 변수 도출

얻어진 데이터로부터 Phoenix™ WinNonlin® (Pharsight, CA, USA) 소프트웨어를 사용하여, noncompartmental 방법으로 다음과 같은 약동학적 파라미터들을 계산한다. 약동학 분석 시 채혈시각은 각 시험대상자에 따라 실제 채혈시각을 사용하여 분석한다.

변수	정의	측정방법
AUC _{last}	투약시간부터 최종	선형 사다리꼴 방법 (linear trapezoidal

	혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적	method)
AUC_{inf}	투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도- 시간곡선하면적	$AUC_{last} + C_t / \lambda_z$
C_{max}	최고혈중농도	시험 자료에서 직접 관찰
T_{max}	최고혈중농도 도달시간	첫 발생시간으로 시험 자료에서 직접 관찰
$t_{1/2}$	소실반감기	혈중 농도-시간 곡선의 terminal phase 에 해당하는 부분의 log-linear plot 에서 직선회귀분석으로부터 얻은 소실속도상수 (λ_z)와 $\ln(2)/\lambda_z$ 의 계산으로부터 얻은 반감기 ($t_{1/2}$)
CL/F	경구 청소율	약물이 단위 시간 당 제거되는 정도
Vd/F	경구 분포용적	체내에 존재하는 약물의 양을 일정농도 (혈중농도)로 분포되었다는 가정 하에 혈중농도로 나눈 값

(2) 평가변수

- 1 차 평가항목
 - Lobeglitazone 과 metformin 의 AUC_{last} , C_{max}
- 2 차 평가항목
 - Lobeglitazone 과 metformin 의 AUC_{inf} , T_{max} , $t_{1/2}$, CL/F, Vd/F

15.4. 통계분석방법

이 시험에서 수집된 자료의 통계분석방법은 통계분석계획 (statistical analysis plan, SAP) 문서에 작성된다.

(1) 약동학 통계분석

농도는 약동학 채혈시간 및 치료군에 따라 요약 기술된다. 각 시험대상자의 농도-시간 데이터의 평균 **profile** 은 치료군에 따라 제시된다. 요약 통계 및 채혈시간에 따른 요약 (평균)은 명목상의 약동학 채혈시각을 이용하고, 각 시험대상자별 시각에 대한 구성은 실제 약동학 채혈시각을 이용한다. 약물농도분석 후 약동학적 파라미터를 산출하고, 약동학적 파라미터는 시험대상자별, 치료군별로 요약하여 기술한다. 1 차 평가변수인 lobeglitazone 및 metformin 의 AUC_{last} , C_{max} 의 로그변환치를 분산분석을 통해 검정하고, 각 비교평가 항목치의 기하평균 비(식후/공복)의 90% 신뢰구간을 구함으로써 약동학적 동등성을 비교 평가한다. 식후와 공복의 AUC_{last} , C_{max} 를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내일 때 동등하다고 판정한다.

(2) 안전성 분석

모든 이상반응은 치료군 간 이상반응 발생 시험대상자수, 퍼센트, 발생 빈도 등을 기술통계학적으로 제시한다. 검사실검사, 활력징후 및 심전도는 개별 시험대상자에서 임상적 의미를 검토하며, 치료군별로 각 검사시점에 따라 기술통계학적으로 총괄

검토한다.

신체검사 정보는 임상적 의미와 임상시험용의약품과의 관련성 여부를 검토하며, 개별 시험대상자 별로 요약 기술하여 검토한다.

(3) 인구학적 특성 및 기타 치료 전 특성

임상시험에 참여한 시험대상자의 연령, 신장, 체중을 비롯한 음주 및 흡연 여부 등 인구학적 특성 및 기타 치료전 특성에 대하여 평균, 표준편차 등의 기술통계학적 분석을 시행한다.

16. 이상반응 (부작용)을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법

16.1. 이상반응의 정의

(1) 이상반응 (Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후, 증상 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

(2) 이상약물반응 (Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 이상약물반응 (Unexpected ADR)

임상시험자 자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용가능한 의약품 관련 정보에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

16.2. 중대한 이상반응

(1) 중대한 이상반응/이상약물반응 (Serious AE/ADR)의 정의

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 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

사건이 중요한 의학적 사건인지 여부를 결정하는데 의학적 및 과학적 판단을 사용한다. 중요한 의학적 사건은 즉각적으로 생명을 위협하고/또는 사망이나 입원을 초래하지 않을 수도 있다. 그러나, 사건이 시험대상자를 위태롭게 할 수 있거나 기타 이상반응 결과 중 하나를 방지하기 위한 중재를 필요로 할 수 있다고 판단되는 경우, 중요한 의학적 사건은 중대한 것으로 보고되어야 한다.

그러한 사건의 예로는 알레르기성 기관지 경련에 대한 응급실 또는 가정에서의 집중치료; 입원을 초래하지 않는 혈액 이상 또는 경련; 또는 약물 의존성이나 약물남용의 발생이 있다.

(2) 입원

입원 또는 입원기간의 연장과 관련하여 시험으로부터 보고된 이상반응은 중대한 것으로 간주된다. 의료기관에의 모든 최초 입원 (24 시간 미만의 경우라 하더라도)은

이러한 기준을 충족시킨다. 입원은 또한 병원 내에서 급성 병동/중환자실로의 이동을 포함한다 (예, 정신과 병동에서 내과 병동으로, 내과 병동에서 심혈관 중환자실로, 신경과 병동에서 결핵 병동으로).

다음 사항은 입원에 포함되지 않는다.

- 재활 시설
- 호스피스 시설
- 일시적인 보호 (예, 간호자의 교체)
- 숙련된 간호 시설
- 요양소
- 정례적인 응급실 입원
- 당일수술 (외래/당일/보행 상태에서 행하는 경우)

갑작스러운 임상적 이상반응 부재시의 입원 또는 입원기간의 연장은 그 자체로 중대한 이상반응이 아니다. 그 예에는 다음 사항이 포함된다.

- 새로운 이상반응 발생 또는 기존 질환 악화와 관련되지 않은 기존 질환의 치료를 위한 입원 (예, 지속적인 치료 전 검사실검사 비정상치에 대한 정밀검사를 위한)
- 사회적 입원 (예, 시험대상자가 목을 곳이 없을 때);
- 행정적 입원 (예, 연례 신체검사)
- 시험 중 계획서에 명시된 입원 (예, 시험계획서에 의해 요구되는 절차를 위해)
- 갑작스러운 임상적 이상반응과 관련되지 않은 선택적 입원 (예, 선택적 성형 수술의 경우)
- 의학적 이상반응 없이 관찰을 위한 입원
- 사전 계획된 치료 또는 외과적 시술은 전체 계획서 및/또는 개별 시험대상자에 대해 문서에 기록되어야 한다.

수술과 같은 진단 및 치료적 비침습적 및 침습적 시술은 이상반응으로 보고하지 않는다. 그러나, 그 시술이 수행된 대상인 의학적 상태는 이상반응의 정의에 충족되는 경우 이상반응으로 보고한다. 예를 들어, 이상반응 보고기간 중 시작된 급성 충수염은 이상반응으로 보고하며, 그 결과인 충수절제술은 이상반응의 치료로 기록한다.

(3) 임신

임상시험 중 시험대상자의 파트너에게서 임신이 발생한 경우, 의뢰사의 모니터요원 (또는 담당자)에게 즉각적으로 보고하나 중대한 이상반응은 아니며, 중도에 유산이나 기형아 출산, 또는 발달 이상일 경우 중대한 이상반응으로 보고한다.

16.3. 이상반응 정보 수집

시험자는 직접적으로 관찰하거나 각 시험대상자에게 질문을 하여 이상반응 정보를 수집한다. 또한 시험대상자가 자발적으로 보고한 모든 이상반응을 수집한다.

임상시험의약품 투여 후 발생한 안전성 검사항목 (활력징후, 신체검사, 검사실검사 등)에서 확인된 바람직하지 않은 소견은 그러한 소견이 이상반응 정의에 부합하는 경우, 이를 이상반응으로 수집하게 된다.

이때, 객관적 비정상 검사소견을 이상반응으로 보고해야 하는지 여부를 결정하기 위한 기준은 다음과 같으며, 이중 하나 이상의 기준에 부합하는 경우 이상반응으로 보고한다.

- 검사결과가 동반 증상과 관련된다.
- 검사결과에 추가적 진단 검사 또는 내과적/외과적 중재가 요구된다.
- 검사결과로 인해 시험 투여의 변경 또는 시험 중단, 유의한 추가적 병용약물 치료, 또는 기타 요법이 초래된다.
- 검사결과가 시험자 또는 의뢰자에 의해 이상반응으로 간주된다.

상기 상태가 존재하지 않는, 비정상 검사치의 단순 반복인 경우에는 이상반응으로 보고하지 않는다. 오류인 것으로 판명된 모든 비정상 검사결과는 이상반응으로 보고할 필요가 없다.

모든 이상반응에 대해 시험자는 중대한 이상반응 여부 평가를 위해 충분한 정보를 획득해야 한다. 모든 이상반응에 대해, 시험자는 이상반응의 인과관계 결정을 위해 충분한 정보를 획득한 후 인과관계를 평가해야 한다.

16.4. 이상반응의 기록

임상시험 중 발생하는 모든 이상반응을 기록하는 것은 시험자의 의무이다. 이상반응은 의학 용어로 기재하며, 이것이 불가능할 경우 시험자가 관찰하거나 시험대상자가 보고한 증후 및 증상에 대한 용어를 기록하여야 한다. 만약 시험기간 중에 이상반응의 빈도 및 중증도 (Severity)가 증가한다면, 새로운 이상반응으로 간주하고 이를 증례기록서에 기록한다.

증례기록서에 다음의 사항이 기록되어야 한다.

- 증후 및 증상
- 투약 전 발생 여부
- 시작일 및 시작시각
- 종료일 및 종료시각
- 중증도
- 인과관계
- 결과
- 취해진 조치
- 중대성

16.5. 이상반응의 평가기준 및 평가방법

(1) 중증도 평가

시험자는 이상반응의 최대 강도를 기술하기 위해 경증, 중등증 또는 중증의 용어를 사용한다. 중증도 등급은 다음과 같이 정의된다.

경증 (Mild)	시험대상자의 정상적인 일상생활 (또는 기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며, 시험대상자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
중등증 (Moderate)	시험대상자의 정상적인 일상생활 (또는 기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우. 시험대상자가 시험을 계속 할 수는 있으나 치료가 필요할 수도 있는 정도

중증 (Severe)	시험대상자의 정상적인 일상생활 (또는 기능)을 불가능하게 하는 경우. 시험의 지속적인 참여가 불가능한 정도. 치료나 입원이 필요할 수 있는 정도
----------------	--

이상반응의 중증도와 중대성 사이의 구별에 주의해야 한다. 중증의 이상반응이 반드시 중대한 이상반응인 것은 아니다. 예를 들어, 두통은 중증일 수 있으나 (시험대상자의 통상적 기능에 유의하게 지장을 줌) 상기 기재한 중대한 이상반응에 대한 기준 중 하나를 충족시키지 않는 한 중대한 것으로 분류되지는 않는다.

(2) 인과관계 평가

시험자의 인과관계 평가는 모든 이상반응 (중대한 및 중대하지 않은)에 대해 시행한다. 임상시험용의약품이 이상반응을 유발하거나 또는 발생하도록 함에 있어서 기여한 타당한 가능성이 존재하는지 여부를 통해 평가한다. 만일 시험자가 임상시험용의약품이 이상반응을 유발했는지 여부를 알지 못하는 경우, 해당 이상반응은 보고 목적을 위해 “임상시험용의약품과 관련된” 것으로 분류한다. 만일 시험자의 인과관계 평가가 “불가능이나 임상시험용의약품과 관련성 없음”인 경우 이는 시험 기록에 명확히 기록한다.

16.6. 이상반응의 보고방법

(1) 보고기간

중대한 이상반응의 경우, 의뢰자에게의 보고기간은 시험대상자의 시험 참여 전, 즉 어떠한 시험관련 절차의 수행 및/또는 임상시험용의약품 투여 전 시험대상자가 동의서를 제공한 시점으로부터 시작하여, 임상시험용의약품 마지막 투여 후 28 일 (calendar day)까지로 정한다. 보고기간 이후 발생한 모든 중대한 이상반응은 임상시험용의약품과의 인과관계가 의심되는 경우 신속히 보고한다.

(2) 중대한 이상반응 보고방법

중대한 이상반응이 발생하는 경우, 시험자는 이상반응을 인지한 후 24 시간 이내에 의뢰자에 보고한다. 이 경우 시험책임자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등 대상자의 신상정보를 대신하여 시험대상자 식별코드를 사용하여야 한다. 특히, 중대한 이상반응이 치명적이거나 생명을 위협하는 경우, 입수된 이상반응 정보의 정도와 관계없이 의뢰자에게 즉시 통보한다. 또한 중대한 이상반응을 심사위원회에서 정한 기간에 따라 상세한 내용이 포함된 문서로 심사위원회에 보고한다.

(3) 중대하지 않은 이상반응 보고요건

모든 이상반응은 증례기록서의 이상반응 부분에 기록한다.

16.7. 이상반응의 추적 관찰

시험자는 이상반응이 나타난 시험대상자에 대해 증상이 소실되거나, 비정상적 검사실검사 수치가 참고치 범위 내로 회복, 혹은 관찰된 변화에 대해 의학적으로 충분한 설명이 될 때까지 추적 관찰한다.

17. 시험대상자 동의서 양식

임상시험의 실시에 있어서 시험대상자 또는 법정대리인에게 본 임상시험의 목적, 방법 및

임상시험용의약품의 효과, 이상반응에 대하여 사전에 충분히 설명한 후, 시험대상자의 동의를 얻어 서면 동의서를 작성하고 증례기록서에 동의 취득년월일을 기재한다.

<별첨 4. 시험대상자 동의서 및 설명서>

18. 피해자 보상에 대한 규약

<별첨 5. 피해자 보상에 대한 규약>

19. 임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료기준

임상시험 종료 일주일 이내에 시험대상자에게 임상시험 참여로 인한 이상반응 발생시 시험자는 필요한 검사 및 치료를 받을 수 있도록 하며, 증상이 소실될 때까지 추적조사한다.

20. 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

20.1. 생명의학연구윤리심의위원회 (IRB)

IRB로부터 시험계획서, 변경계획서, 시험대상자 동의서 및 기타 관련 문서 (예, 해당한다면 모집광고)의 사전 승인을 득하는 것은 시험자의 책임이다. IRB와의 모든 의사소통은 시험자 파일에 유지한다.

IRB 승인 전 변경사항이 적용될 수 있는 유일한 상황은 시험대상자에 대한 위험을 즉시 제거하기 위한 경우이다. 해당 경우, 시험자는 변경사항 적용 직후 반드시 IRB와 의뢰자에 서면으로 통보해야 한다.

20.2. 시험대상자 정보 및 동의

본 임상시험의 모든 관련자는 시험대상자의 개인정보를 보호할 것을 보장할 것이며, 법에서 요구하는 경우를 제외하고 어떠한 의뢰자의 서식, 보고서, 출판물 또는 기타 다른 공개에 시험대상자의 이름을 포함시키지 않을 것이다.

시험대상자 동의서는 의약품임상시험관리기준 (KGCP) 및 관련 규정을 준수해야 하고, 사용 전에 식약처 및 IRB의 사전승인을 받아야 한다.

시험자는 시험대상자, 또는 시험대상자의 법정대리인이 시험의 특성 및 목적 그리고 시험참여와 관련된 가능한 위험성에 대해 완전히 알고 있음을 보장해야 한다. 시험자는 시험이 수행되기 전에 시험대상자 또는 시험대상자의 법정대리인으로부터 서면 동의를 취득하여 서명된 동의서 원본을 보관하고 시험대상자 또는 시험대상자의 법정대리인에게 사본을 제공한다.

20.3. 시험대상자 모집

식약처 및 IRB의 승인을 받은 모집광고문을 시험대상자 모집 절차에 사용할 수 있으며, 이는 전북대학교병원 임상시험센터 홈페이지(<http://www.jbctc.co.kr>) 내 '피험자모집광고'에만 게재한다.

<별첨 6. 시험대상자 모집 공고>

20.4. 안전성 문제 및 계획서 또는 관련 규정의 중대한 위반 보고

시험자가 임상시험용의약품의 유익성 및 위험성 평가에 영향을 미칠 수 있는 어떠한

새로운 정보를 인지한 경우, 이를 의뢰자에 즉시 알려야 한다.

또한, 시험자는 즉각적인 위험으로부터 시험대상자를 보호하기 위해 취해진 모든 긴급한 안전성 조치 및 인지하게 된 모든 중대한 계획서 또는 관련 규정 위반에 대해 의뢰자 및 IRB 에 즉시 알린다.

21. 그 밖에 임상시험을 안전하게 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

본 임상시험은 헬싱키 선언에 입각하여 시험대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 준비된 것으로, 시험책임자 또는 시험담당자는 본 시험의 목적 및 모든 가능성에 대해 자원자에게 설명하고, 자원자가 자발적으로 임상시험 참여 동의서에 서명 또는 날인한 경우 시험대상자로 선정할 수 있다. 모든 시험자 및 참여 연구진은 계획서를 숙지하여야 한다. 시험책임자는 중대한 이상반응 등에 대한 대처와 필요한 보고, 시험참여 연구진에 대한 충분한 교육 등 사전 조치를 취한다.

임상시험 진행 및 관련 기록의 보관 등은 KGCP 에 준하여 수행한다.

21.1. 임상시험실시기관

임상시험의 실시에 필요한 설비와 전문인력을 갖추고, 해당 임상시험을 적정하게 실시할 수 있도록 준비에 완벽을 기하여야 한다.

21.2. 모니터링

임상시험이 KGCP 에 따라 실시되도록 (주)종근당 또는 (주)종근당으로부터 위임받은 기관에서 정기적으로 모니터링을 실시한다. 모니터링 시에는 시험계획서 준수 여부, 시험책임자 및 담당자로부터 임상시험 진행현황, 증례기록이 완전하고 명확한지 등을 확인한다.

이를 위해 시험책임자 및 담당자는 모니터요원의 방문을 위해 적절한 시간과 장소를 제공하며, 증례기록서 및 병원기록의 열람이 가능하도록 협조한다.

21.3. 점검 및 실태조사

본 임상시험이 계획서, 표준작업지침서를 준수하여 수행되었는지를 확인하고, 점검을 통해 확인된 미준수, 오류 등의 문제나 미비사항이 있을 시 적절한 조치를 통해 보완한다.

시험 종료 후 적절한 시기에 점검에 대하여 시험책임자 및 담당자는 의뢰자의 요구사항에 응하여 임상시험결과의 신뢰성에 대해 평가를 받는다. 또한 식품의약품안전처의 요구가 있을 시 이에 응하여 실태조사를 받아 신뢰성에 대해 평가를 받는다.

21.4. 자료의 보관 및 열람

시험기관의 실시기관의 장, 심사위원회의 위원장, 시험책임자는 계약서, 심사위원회의 심사에 관한 기록 및 자료, 계획서, 시험대상자동의서 및 임상시험 실시와 관련된 각종 자료는 품목허가일 또는 시험완료일로부터 3 년간 보존하여야 한다. 다만, 의뢰자가 3 년 이상의 보존을 요청하고 시험기관의 장이 이에 합의한 경우 시험기관의 장은 그 보존기간을 연장하여야 하며, 더 이상 자료의 보존이 필요 없다고 의뢰자가 판단한 경우 의뢰자는 반드시 이 사실을 문서로 시험기관의 장에게 알려야 한다.

시험책임자는 기본문서 및 임상시험 관련 문서를 보존하여야 하며, 이들 문서가 사고 등에 의해 조기에 파손 또는 분실되지 않도록 하여야 한다. 시험책임자는 식품의약품안전처 또는

의뢰자의 요청 시 시험대상자의 비밀보장조건 하에서 관련 서류를 제공하거나 열람할 수 있도록 하여야 한다.

21.5. 자료의 기록 및 관리

본 임상시험의 자료관리는 최신의 전북대학교병원 임상시험센터 표준작업지침서 (SOP)에 따라 시행한다.

본 계획서와 표준작업지침에 명시되지 않은 사항에 대하여는 KGCP 에 따라 시행한다.

(1) 증례기록서 기록 및 근거문서 확인 (Source document verification)

시험책임자로부터 위임을 받은 시험담당자는 근거자료 (source data)와 근거문서 (source document)에 기록된 시험자료를 전자증례기록서에 기록한다.

증례기록서에 기록해야 할 자료는 즉시 기록한다. 만약 근거자료 또는 근거문서 등이 증례 종료 시까지 기록되지 않은 경우 적절한 누락사유를 기록하여야 한다. 임상시험 수행을 통해 전자증례기록서에 입력된 자료의 수정사항은 전자증례기록서의 audit trail 을 통해 수정자료, 수정자의 성명, 수정일자 및 시간, 수정사유를 확인할 수 있도록 한다

모든 자료가 전산 입력된 후에도 관련 정부기관, 의뢰자, IRB 등의 요구에 의해 확인될 수 있도록 근거문서와 증례기록서를 보관한다.

(2) 자료 관리 계획

시험에서 수집된 데이터의 입력부터 잠금 (locking)까지의 자료 관리 전 과정은 자료 관리 계획 (data management plan, DMP) 문서에 기록될 것이다.

약물농도 분석결과가 나오는 시점이 증례결론 이후일 수 있으며, 약동학적 분석이 다른 기관에서 이루어질 수 있기 때문에, 약동학적 자료는 임상시험센터 전산시스템에 입력되지 않는다.

(3) 자료의 보관

데이터베이스 잠금 (locking) 후 해당 자료를 전자메일이나 이동식 저장매체에 파일 형태로 시험자 측에 전달한다. 시험자는 해당 자료와 약동학적 자료를 근거로 임상약리학적 해석을 실시한다.

21.6. 비밀 보장

시험자는 시험대상자의 이름을 포함한 신원에 대한 모든 기록이 비밀보장 되도록 주의한다. 서명을 받은 시험대상자 동의서는 전북대학교병원 임상시험센터 또는 시험책임자가 보관한다.

시험자는 시험대상자 번호 및 시험대상자명이 기록된 리스트를 작성하여 차후 기록을 찾는데 도움이 되도록 한다. 다만, 의뢰사 또는 의뢰사로부터 위임받은 기관의 모니터요원, 점검을 실시하는 자, 심사위원회 및 식품의약품안전처장은 시험대상자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련 규정이 정하는 범위 안에서 시험절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 시험대상자에 대한 기록을 열람할 수 있다.

22. 참고문헌

- (1) Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of

antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2012 Jun;28(6):969-77.

- (2) ㈜종근당. Document ID: CDK-501 IB, 2015
- (3) ㈜종근당. Protocol No.: BN1-10-028, 품림무약㈜ “글리옴맥스정 2/500mg”/㈜종근당 “네오마릴-맥스서방정 2/500mg” 의 생물학적동등성시험 결과보고서 Part 2. 식후시험. 2011
- (4) Batolar LS, Iqbal M, Monif T, Khuroo A, Sharma PL. Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of 3 metformin extended/sustained release tablets in healthy Indian male volunteers. Arzneimittelforschung. 2012 Jan;62(1):22-6.
- (5) Bristol-Myers Squibb Company. GLUCOPHAGE® (Metformin hydrochloride tablets) Label. Princeton, NJ 08543 USA Bristol-Myers Squibb Company; 2008
- (6) 식품의약품안전처, 듀비에정 0.5 밀리그램(로베글리타존황산염) 용법·용량.
- (7) 식품의약품안전처, 글루코파지엑스알서방정 1000 밀리그램 용법·용량.

< 별첨 1. 임상시험담당자 및 관리약사 >

1. 연구간호사

전북대학교병원 임상약리실

한 수 미, 조 명 진, 이 정 아, 최 미 정, 한 인 애, 이 찬 영

2. 연구원

전북대학교병원 임상약리실

김 선 영, 한 송 희, 하 나, 이 소 진, 정 진 아, 양 진, 이 태 경, 류 혜 인,
송 윤 찬, 조 심 량

3. 통계담당자

전북대학교병원 임상약리실

임 용 진, 김 은 영, 김 세 라

4. 관리약사

전북대학교병원 임상약리실

전 지 영, 박 단 비

< 별첨 2. 무작위배정 계획 >

1. 서론

무작위배정계획은 해당 임상시험의 무작위배정 방법과 과정에 대해 설명한다.

무작위배정은 임상시험에서 군 선정에 있어 비뚤림(bias)을 줄일 수 있도록 임상시험 참가자들을 각 군에 배정하는 프로세스이다.

본 임상시험은 공개시험이긴 하나, 무작위배정의 순서를 알게 됨에 따라 시험대상자의 군 배정에 생길 수 있는 비뚤림을 방지하기 위해 무작위배정에 관련된 정보는 무작위배정 담당자가 작성하며 무작위배정일 전까지 해당 내용을 공개하지 않는다.

2. 무작위배정 절차

- I. 무작위배정 담당자는 임상시험 수행 전 정해진 소프트웨어 (SAS[®] version 9.3) 또는 IWRS를 통해 무작위배정 (Randomization)을 진행하여 시험대상자 번호 및 군 정보가 제시된 무작위배정표를 작성한다.
- II. 무작위배정 담당자는 작성된 무작위배정표를 기준으로 시험대상자 번호를 할당하기 위한 무작위배정코드리스트를 제작하여 IWRS상에 적용한다.
- III. 스크리닝 통과자에 한하여 정해진 무작위배정일에 스크리닝 번호 순서대로 사전에 IWRS에 적용된 무작위배정코드리스트를 통해 시험대상자 번호를 할당한다.

3. 무작위배정 방법

I. 난수 발생방법

군의 1:1 balance 유지를 위해 블록을 사용한 블록무작위배정을 수행한다. SAS[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) version 9.3의 PROC PLAN procedure를 사용하여 무작위배정에 필요한 난수를 발생한다. 이때 Seed Number는 임의의 열 자리 숫자로 하여 추후 변경하지 않도록 한다.

II. 무작위 배정

적절한 블록크기를 고려하여 순서군 (1군, 2군)당 8명씩 16명의 시험대상자에 대한 무작위배정을 실시한다.

4. 시험대상자 대체

1기 제1일 임상시험용의약품 투여 전에 동의철회를 포함한 시험대상자의 중도탈락으로 인하여 목표 시험대상자를 만족하지 못하는 경우, 시험자의 판단에 따라 선별검사 기준은 충족하였으나 선정 인원 초과 등으로 참여 대기 상태에 있던 예비 시험대상자를 총원할 수 있다. 예비 시험대상자가 총원될 경우, 스크리닝 번호 순서대로 중도탈락 된 시험대상자의 순서군에 배정한다.

대체한 시험대상자의 경우, 두 번째 자리 숫자에 대체 시험대상자 여부를 나타내도록 시험대상자 번호를 부여하고 중도 탈락한 시험 대상자와 동일한 투약 및 채혈일정으로 진행한다. 예를 들어 CKD1003 시험대상자가 탈락했을 경우, 예비 시험대상자를 CKD1103으로 배정한 후 투약 및 채혈일정 등은 CKD1003 시험대상자와 동일한 일정으로

진행하도록 한다.

5. 문서의 관리

무작위배정 담당자는 무작위배정에 사용된 **SAS code**, **SAS** 로그파일, **SAS output**, 무작위배정 코드리스트 및 무작위배정표를 문서로 남겨 관리한다. 전자파일은 **PDF** 형식으로 무작위배정 담당자만 열람이 가능하도록 암호를 설정하여 관리하며 암호를 공개하지 않는다. 무작위배정의 순서를 예측할 수 있는 정보는 무작위배정이 이루어지기 전에 임상시험에 관련된 자에게 공개하지 않도록 한다. 무작위배정 완료 후에는 관련 문서를 연구자 파일과 함께 보관하도록 한다.

< 별첨 3. 약물농도 분석 방법>

1. Lobeglitazone 의 분석법

1.1. 분석대상

혈장 중 로베글리타존의 농도를 측정한다.

1.2. 분석기기 조건

- 분석기기 : UPLC, Waters ACQUITY UPLC™ System, Waters
- 검출기 : MS/MS, Xevo™ TQ MS, Waters
- 컬럼 : Waters ACQUITY UPLC® BEH C18, 1.7 um (2.1 mm*50 mm)
- 데이터 처리장치 : MassLynx V4.1, Waters
- 이동상 : 0.1% (v/v) FA in DW 와 0.1% (v/v) FA in ACN 혼합용액을 사용하고 이동상 비율은 아래와 같이 설정한다.

(FA : formic acid, DW : distilled water, ACN : acetonitrile)

Time(min)	0.1% (v/v) FA in DW (%)	0.1% (v/v) FA in ACN (%)
0.00	55	45
2.50	55	45
2.60	10	90
3.00	10	90
3.10	55	45
3.50	55	45

- 유속 : 0.4 mL/min
- 검출기 조건 : ESI+, MRM mode

Compound ID	Compound name/code	Transition monitored(m/z)	Cone voltage (V)	Collision energy (eV)
Analyte	Lobeglitazone	481.33→258.17	60	30
ISTD*	Lobeglitazone-d ₃	484.30→261.16	60	30

*ISTD : Internal standard

1.3. 검량선 작성

로베글리타존 표준품을 70% methanol에 녹여 100 ug/mL 농도의 표준원액을 제조하고 이 용액을 이용하여 로베글리타존의 혈장 중 농도가 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 50.0, 100, 225, 250 ng/mL인 검량표준시료를 만든다.

각각의 검량표준시료 50.0 uL에 내부표준용액(Lobeglitazone-d₃ 0.100 ug/mL in 70% methanol)

10.0 uL를 넣고 약 3분간 교반한 후 실온에서 4000 rpm으로 약 1분간 원심분리한다. 각각의 시료에 ACN 300 uL를 넣고 약 3분간 교반한 후 실온에서 4000 rpm으로 약 1분간 원심분리한다. 상등액 50.0 uL에 0.1% (v/v) FA in DW 300 uL를 가하여 희석한 후 약 3분간 교반하고 실온에서 4000 rpm으로 약 1분간 원심분리한다. 희석한 시료 10.0 uL를 UPLC-MS/MS에 주입한다. (FA : formic acid, DW : distilled water, ACN : acetonitrile)

측정 결과는 로베글리타존 농도에 대한 response(내부표준물질 농도값 X 로베글리타존 피크면적/내부표준물질 피크면적)의 상관관계를 linear regression으로 산출하여 검량선으로 사용한다.

1.4. 혈장 시료의 처리

시험대상자로부터 각 시간 별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 vortex mixer로 1분간 교반하고, 혈장 시료 50.0 uL를 검량표준시료와 동일한 방법으로 처리한 후 10.0 uL를 UPLC-MS/MS에 주입한다.

2. Metformin의 분석법

2.1. 분석대상

혈장 중 메트포르민의 농도를 측정한다.

2.2. 분석기기 조건

- 분석기기 : UPLC, Waters ACQUITY UPLC™ System, Waters
- 검출기 : MS/MS, Micromass Quattro micro API, Waters
- 컬럼 : Waters ACQUITY UPLC® BEH C18, 1.7 um (2.1 mm*50 mm)
- 데이터 처리장치 : MassLynx V4.1, Waters
- 이동상 : 0.1% (v/v) AF in DW: 0.1% (v/v) FA in ACN (10: 90, v/v)
(AF : ammonium formate, DW : distilled water, ACN : acetonitrile)
- 유속 : 0.4 mL/min
- 검출기 조건 : ESI+, MRM mode

Compound ID	Compound name/code	Transition monitored(m/z)	Cone voltage (V)	Collision energy (eV)
Analyte	Metformin	130.11→59.83	18	10
ISTD*	Metformin-d ₆	130.16→59.76	20	12

*ISTD : Internal standard

2.3. 검량선 작성

메트포르민 표준품을 50% methanol에 녹여 500 ug/mL 농도의 표준원액을 제조하고 이 용액을 이용하여 메트포르민의 혈장 중 농도가 20.0, 50.0, 100, 200, 1000, 2000, 4000, 5000 ng/mL인 검량표준시료를 만든다.

각각의 검량표준시료 50.0 uL에 내부표준용액(Metformin-d₆ 5.00 ug/mL in 50% methanol) 10.0 uL를 넣고 약 3분간 교반한 후 실온에서 4000 rpm으로 약 1분간 원심분리한다. 각각의 시료에 ACN 200 uL를 넣고 약 3분간 교반한 후 실온에서 4000 rpm으로 약 1분간 원심분리한다. 상등액 50.0 uL에 90% ACN 용액 400 uL를 가하고 1회당 370 uL씩 흡입배출을 12회 반복하여 혼합하고 원심분리한다. 희석한 시료 10.0 uL를 UPLC-MS/MS에 주입한다. (DW : distilled water, ACN : acetonitrile)

측정 결과는 메트포르민 농도에 대한 response(내부표준물질 농도값 X 메트포르민 피크면적/내부표준물질 피크면적)의 상관관계를 linear regression으로 산출하여 검량선으로 사용한다.

2.4. 혈장 시료의 처리

시험대상자로부터 각 시간 별로 채취하여 -70°C 에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 vortex mixer 로 1 분간 교반하고, 혈장 시료 50.0 uL 를 검량표준시료와 동일한 방법으로 처리한 후 10.0 uL 를 UPLC-MS/MS 에 주입한다.

< 별첨 4. 시험대상자 동의서 및 설명서 >

• 동의설명시작시각: 시 분
• 동의설명자: _____

시험대상자 동의서 및 설명서

1. 임상시험의 제목

건강한 성인 남성에서 음식물이 CKD-395 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-way 교차 임상시험

2. 임상시험의 목적 및 방법

본 임상시험은 연구 목적으로 수행되며, 이 설명서는 임상시험의 내용과 참여하실 경우 진행하게 될 절차와 기간, 목적 등에 대한 전반적인 내용을 설명하고자 합니다.

전북대학교병원 임상시험센터에서는 건강한 성인 남성에서 음식물이 CKD-395 의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성에 미치는 영향을 평가하기 위한 **제 1 상 (Phase 1) 임상시험**을 실시하려고 합니다. 본 임상시험에서는 환자가 아닌 건강한 성인을 대상으로 (주)종근당의 시험약 CKD-395 0.5/1000 mg(로베글리타존황산염 0.5 mg/메트포르민염산염 1000 mg) 1 정을 단회투여합니다. 로베글리타존황산염은 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여하는 약물이고, 메트포르민염산염은 식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제 2 형 당뇨병 성인 환자 치료에 사용되는 약물입니다.

약물의 허가된 용법·용량에 따르면 로베글리타존황산염은 1 일 1 회 0.5 mg 을 투여하는 약물이고, 메트포르민염산염의 일반적인 초기용량은 1 일 1 회 메트포르민염산염서방정 500 mg 을 저녁식사와 함께 투여하도록 하고, 최대용량은 하루 2000 mg 을 투여 하는 약물입니다. 본 임상시험에서는 허가된 용량범위에 해당하는 로베글리타존황산염 0.5 mg 및 메트포르민염산염 1000 mg 을 투여하게 됩니다.

(주)종근당에서는 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우나 로베글리타존과 메트포르민 병용요법의 대체 치료에 효과적인 제품을 공급하고자, 로베글리타존황산염과 메트포르민염산염의 복합제를 개발하고자 합니다. 이를 위하여 공복 상태 또는 고지방식이 후 시험약인 CKD-395 0.5/1000 mg 1 정을 단독으로 복용하였을 때, 혈액 중에 있는 약물의 양을 측정하여 **약물의 약동학적 특성을 비교 평가**하고자 합니다.

본 임상시험에서는 최소 7 일 이상의 휴약기간을 두고 총 2 회에 걸쳐 공복 상태 또는 고지방식이 후 시험약 단독투여로 1 회 복용한 후, 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등을 객관적으로 비교하기 위하여 미리 계획된 일정에 따라 몇 가지 검사를 시행할 예정입니다.

3. 시험절차

본 임상시험은 만 19 세 이상인 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 하며, 2 개의 순서군에 순서군별로 8 명씩 총 16 명의 시험대상자를 모집할 예정입니다. 모든 검사와 투약은 귀하가 임상시험에 참여하기로 하여 서면으로 동의한 경우에만 시행하게 되며, 선별검사에서 선정/제외 기준을 만족하지 못하는 경우 임상시험에 참여할 수 없습니다. 무작위배정된 순서군에 따라 각

시기별로 해당 임상시험용의약품을 투여 후, 약동학을 평가하기 위한 채혈과 여러 종류의 안전성 검사 (활력징후, 이상반응, 신체검사, 검사실검사, 심전도 등)를 시행하게 됩니다. 각 순서군별로 8 명씩 무작위로 배정되며, 각 순서군에 무작위배정될 확률은 1/2 로 동일합니다. 해당 시험대상자는 공복 상태 또는 고지방식이 섭취 후 시험약 CKD-395 0.5/1000 mg 1 정을 투여받게 됩니다. 시험대상자는 물 150 mL 와 함께 임상시험용의약품을 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 약물을 씹지 않아야 합니다. 각 순서군은 공복 상태 또는 고지방식이 섭취 여부만 다르고, 이 외의 검사일정은 모두 동일합니다.

고지방식은 약 900 kcal, 지방 약 50%으로 구성되어 있습니다. 임상시험용의약품 투여일 오전 7 시 30 분경에 식사를 시작하여 20 분 내에 식사를 마치고, 오전 8 시경에 임상시험용의약품을 투여하게 됩니다.

Table 1. 고지방식이 식단 예시

음식명	단량	열량(Kcal)	탄수화물(g)	단백질(g)	지방(g)
햄버거	1 개	572.5	30.0	31.0	36.5
와플	1.5 개	159.75	21.75	3.00	6.75
버터	1 개 (10 g)	76.45	0.05	0.05	8.45
우유	1 개 (200 mL)	136	10	6	8
합계		944.70	61.80	40.05	59.70
구성비(%)		100	26	17	57

선별검사를 만족하여 본 임상시험에 참여하게 될 경우, 이후 전체 약 14~18 일에 걸친 임상시험 기간 동안 약 7 일 간격으로 2 박 3 일간 총 2 회 전북대학교병원 임상시험센터 연구병실에 입·퇴원하고 총 3 회 방문하는 일정이 진행됩니다. 처음 방문부터 최종 방문까지 대략 41 회에 걸쳐 233 mL 정도의 채혈을 하게 됩니다.

입원 중 수회의 약동학 채혈을 위해 아래팔 앞부위 혈관내부로 주사침을 삽입하게 되며, 단기 간 (1~2 일)에 한하여 이를 지닌 채 생활하게 됩니다. 삽입하는 과정에 통증이 동반되며 일시적인 이물감 및 저리는 증상을 경험할 수 있지만, 일단 혈관내 삽입이 정상적으로 이루어져 수시간이 경과되면 큰 불편 없이 지낼 수 있게 됩니다. 그러나 수 차례 반복하여 혈관내 주사침 삽입을 시도하게 되면, 통증에 대한 극도의 긴장감 또는 혈관벽에 있는 교감신경 자극으로 인하여 일시적인 구역질과 함께 땀을 많이 흘리거나 눈앞이 뿌옇게 흐려지면서 쓰러질 것 같은 증상을 경험할 수 있습니다. 또한 여러 차례 시도하는 과정에서 혈관의 손상을 일으킬 수 있으며, 이로 인해 주사침을 완전히 제거한 후에도 멍자국이 수일간 지속될 수 있습니다. 이러한 멍자국이 미용상 보기에 좋지 않지만 건강상 해로움은 거의 없습니다. 그러나 2 일 이상 장기간 주사침을 가지고 있는 경우, 드물게 삽입부위가 붉게 변하면서 누를 때 통증이 수반되는 감염 증상을 경험할 수도 있습니다.

(1) 선별검사 방문

귀하가 본 임상시험에 참가하기로 하여 동의서에 서명하게 되면, 귀하의 과거질환과 현재 상태를 알기 위해 아래와 같은 절차가 진행됩니다.

- 서면 동의 취득
- 시험 전 면담: 타 임상시험용의약품 복용여부, 인구학적 정보, 음주력, 흡연력, 카페인 섭취량, 약물복용력, 헌혈여부 등
- 병력 조사
- 검사실검사: 최소 10 시간 공복 후 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취. 바이러스/세균 검사 및 소변약물검사는 선별검사 시에만 포함
- 활력징후: 혈압 (좌위), 맥박수 및 체온 (고막)
- 신장 및 체중 측정
- 신체검사: 완전한 신체검사 수행. 완전한 신체검사는 일반상태, 피부, 머리, 눈, 귀, 코, 입, 인후부, 목, 가슴, 호흡기계, 심혈관계, 소화기계, 비뇨생식기계, 말초혈관계, 근골격계, 신경계, 혈액 및 림프계, 내분비계, 정신계를 포함한다.
- 12-lead 심전도
- 선정 및 제외기준 검토
- * 검사 결과가 정상범위를 벗어나는 경우, 추가적인 검사를 통해 정상여부를 확인하기 위하여 별도로 임상시험센터를 방문하실 수도 있습니다.

(2) 시험기간

1) 제-1 일 (1 기, 2 기)

만약 귀하가 임상시험에 참여할 수 있는 기준을 모두 만족하고 검사 결과 시험에 적합한 것으로 판정된 경우, 임상시험용의약품 투여일 (제 1 일) 하루 전 (제-1 일) 오후 5 시경 전북대학교병원에 입원한 후 정해진 절차대로 임상시험을 진행하게 됩니다.

- 이전약물 (1 기)/병용약물 검토
- 기저증상 (1 기)/이상반응 평가
- 시험대상자들은 제 1 일 임상시험용의약품 투여 최소 10 시간 전부터 금식을 합니다.

2) 제 1 일 (1 기, 2 기)

제 1 일 임상시험용의약품 투여 전에 다음과 같은 일정을 수행합니다.

- 혈액 채취를 위한 정맥 내 카테터를 삽입할 수 있음
- 이전약물 (1 기)/병용약물 검토
- 기저증상 (1 기)/이상반응 평가
- 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취
: 검사 결과는 안전성 평가를 위한 기저치로 사용되며, 탈락 기준이 되지 않습니다.
- 활력징후: 혈압 (좌위), 맥박수
- 신체검사: 간단한 신체검사 수행. 간단한 신체검사는 일반상태, 호흡기계, 심혈관계, 기타 시험대상자가 보고한 증상에 초점을 맞춥니다.
- 약동학 분석용 혈액 검체 채취

- 식후 투여군에 해당 시 고지방식이 섭취
- 임상시험용의약품 투여

제 1 일 임상시험용의약품 투여 후, 다음과 같은 일정을 수행한다.

- 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 시간째 약동학 분석용 혈액 검체 채취
- 병용약물 검토
- 이상반응 평가

3) 제 2 일 (1 기, 2 기)

제 2 일에 다음과 같은 일정을 수행한 후 퇴원합니다.

- 제 1 일 임상시험용의약품 투여 후 24 시간째 약동학 분석용 혈액 검체 채취
- 병용약물 검토
- 이상반응 평가
- 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 연구병실에 머무를 수 있습니다.

4) 제 3 일 (1 기, 2 기)

제 3 일에 오전 7 시 30 분경 전북대학교병원을 방문하여 다음과 같은 일정을 수행합니다.

- 병용약물 검토
- 이상반응 평가
- 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취
- 활력징후: 혈압 (좌위), 맥박수
- 신체검사: 간단한 신체검사 수행
- 제 1 일 임상시험용의약품 투여 후 48 시간째 약동학 분석용 혈액 검체 채취
- 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 연구병실에 머무를 수 있습니다.

5) 추적방문검사 (Post-Study Visit, PSV)

마지막 채혈일로부터 3~7 일 후에 방문하여 다음과 같은 일정을 수행합니다.

- 병용약물 검토
- 이상반응 평가
- 검사실검사를 위한 혈액 및 소변 검체 채취
- 활력징후 검사: 혈압 (좌위), 맥박수, 체온 (고막)
- 신체검사: 간단한 신체검사 수행
- 12-lead 심전도
- 시험대상자는 시험자의 판단에 따라 연구병실에 머무를 수 있습니다.

전체 임상시험 기간 동안 총 채혈량은 약 233 mL 정도이며 임상시험 기간 동안 수시로 문진을 통해 이상반응 여부를 확인하게 됩니다.

검체 유형	검체량(mL)	검체 채취횟수	총 부피(mL)
검사실검사	8 mL	6 회	48 mL
바이러스/세균 검사	5 mL	1 회	5 mL
약동학 채혈	4 mL	12 회	48 mL
	6 mL	22 회	132 mL
합계		41 회	233 mL

참고로 헌혈하는 경우에는 한번에 320~400 mL 의 혈액을 채혈합니다.

검사실검사, 바이러스/세균 검사용 혈액검체는 채취한 후 검사를 위해 본원 진단검사의학과로 운송됩니다.

약동학 분석용 혈액검체는 원심분리 후 혈장을 polypropylene tube 에 분주하여 -70℃에 냉동 보관합니다.,약물농도 분석을 위해 검체는 -60℃ 이하로 유지하여 의료기관에서 분석기관으로 이송하고, 분석기관에서는 인수한 검체를 품목허가일까지 -70℃에 냉동 보관합니다. 보관기간이 지난 검체는 「폐기물관리법」에 따른 절차에 따라 폐기합니다. 이때 검체의 식별 정보 관리를 위하여 시험대상자 번호를 기재하고, 시험대상자의 개인정보는 기재되지 않습니다.

4. 예측 효능 · 효과 및 부작용

모든 약물은 경우에 따라 이상반응을 나타낼 수 있으며, 아직 알려져 있지 않은 이상반응이 나타날 가능성도 배제할 수 없습니다. 임상시험 진행 중 안전성 등에 관한 새로운 정보가 수집되면 적시에 시험대상자 또는 대리인에게 정보를 제공하여 임상시험에 계속 참여 여부를 결정할 수 있도록 할 것입니다.

<예측 효능·효과>

CKD-395

- (1) Metformin 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 사용
- (2) Lobeglitazone 과 metformin 병용요법의 대체로 사용

<이상반응>

- (1) 로베글리타존환산염

이 약에 대한 24 주 위약대조 단독요법 임상시험 및 24 주 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험을 분석하였다.

단독요법 및 메트포르민 병용요법에서 이 약 0.5 mg 을 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응의 발현율 및 종류는 표 1 과 같다.

표 1. 위약대조 단독요법 임상시험 및 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험에서 이 약 0.5 mg 을 투여한 군에서 1%이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	위약대조 단독요법 임상시험	활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험
------	-------------------	--------------------------

	위약 N=58(%)	이 약 0.5 mg N=112(%)	피오글리타존 15 mg + 메트포르민 N=125(%)	이 약 0.5 mg + 메트포르민 N=128(%)
전신 이상				
부종	2 (3.45)	7 (6.25)	2 (1.60)	5 (3.91)
두통	2 (3.45)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
가슴통증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
위장관계 이상				
충치	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
치아질환	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
변비	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.60)	2 (1.56)
설사	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
가슴쓰림	0 (0.00)	1 (0.89)	0 (0.0)	2 (1.56)
호흡기계 이상				
감기	0 (0.00)	6 (5.36)	10 (8.00)	6 (4.69)
상기도감염	3 (5.17)	2 (1.79)	2 (1.60)	2 (1.56)
기침	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.34)
대사 및 영양 이상				
고혈당증	4 (6.90)	3 (2.68)	2 (1.60)	1 (0.78)
크레아틴인산활성효소증가	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	1 (0.78)
갈증	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
피부 및 부속기관 이상				
가려움증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	2 (1.56)
골격근계 이상				
골관절염 (관절염)	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	1 (0.78)
근육통	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
골절	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
관절통	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
요로계 이상				
혈뇨	3 (5.17)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
간 및 담도계 이상				
ALT 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
AST 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
지방간	1 (1.72)	1 (0.89)	0 (0.00)	2 (1.56)
중추 및 말초신경계 이상				
어지러움	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	3 (2.34)
감각이상	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)

시각이상				
당뇨병성망막병증	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (1.60)	1 (0.78)
시각이상	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
SECONDARY TERMS				
수술적중재	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
추간판질환	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
심박 이상				
두근거림	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
심혈관계 이상				
고혈압 (혈압상승)	0 (0.00)	1 (0.89)	2 (1.60)	3 (2.34)
적혈구 이상				
빈혈 (철결핍빈혈포함)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	2 (1.56)
방어기전 이상				
대상포진	0 (0.00)	2 (1.79)	1 (0.80)	0 (0.00)
생식기능 이상				
유방불편감	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)

단독요법 52 주 연장시험: 52 주간 이 약을 단독 투여한 환자 (n=64)에서 연장시험기간 (24 주~52 주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 총 역류성식도염 (2 명, 3.13%), 치아질환 (2 명, 3.13%), 상기도감염 (5 명, 7.81%), 어지러움 (2 명, 3.13%), 고혈당증 (2 명, 3.13%)이 있었다.

활성대조약대조 메트포르민 병용요법 52 주 연장시험: 52 주간 메트포르민과 이 약 및 활성대조약을 병용투여한 환자에서 연장기간 (24 주~52 주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 다음 표 2 과 같다.

표 2. 활성약대조 메트포르민 병용요법 52 주 임상시험에서 연장기간 (24 주~52 주)동안 2%이상 발현한 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	피오글리타존 15 mg → 이 약 0.5 mg 교차투여 N=94 (%)	이 약 0.5 mg N=83 (%)
호흡기계 이상		
감기	5 (5.32)	2 (2.41)
기침	2 (2.13)	1 (1.20)
상기도감염	2 (2.13)	1 (1.20)
위장관계 이상		
상세불명의 위창자 질환	1 (1.06)	2 (2.41)

음식과 관계없는 명치통증	2 (2.13)	1 (1.20)
대장용종	2 (2.13)	0 (0.00)
위염	2 (2.13)	0 (0.00)
전신 이상		
부종	3 (3.19)	2 (2.41)
체중증가	2 (2.13)	3 (3.61)
골격근계 이상		
목/어깨통증	3 (3.19)	1 (1.20)
인대장애	2 (2.13)	0 (0.00)
시각이상		
당뇨병성망막병증	2 (2.13)	1 (1.20)
청각 및 전정 이상		
귀울림	2 (2.13)	0 (0.00)
정신신경계 이상		
불면증	3 (3.19)	1 (1.20)
심혈관계 이상		
고혈압 (혈압상승)	4 (4.26)	0 (0.00)
혈관(심장외) 이상		
죽상경화증	2 (2.13)	0 (0.00)

이 약의 투여로 활력징후 또는 ECG 에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

1) 부종

24 주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45% (2 명), 로베글리타존 0.5 mg 투여군 6.25% (7 명)였으며, 병용요법 임상시험에서는 피오글리타존 15 mg 투여군에서 1.60% (2 명), 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 3.91% (5 명)로 보고되었다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증로 보고되었다.

2) 체중증가

이 약은 24 주 단독요법 임상시험 및 병용요법 임상시험 기간 동안 체중과 관련한 이상반응은 보고 되지 않았다. 실시된 임상시험에서 전체 체중 변화를 살펴보면, 24 주 단독요법 임상시험에서는 기저치 대비 위약 투여군은 약 0.63 kg 감소, 로베글리타존 0.5 mg 투여군은 약 0.89 kg 이 증가 하였다.

24 주 병용요법 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15 mg 투여군 약 0.76 kg, 로베글리타존 0.5 mg 투여군 약 0.92 kg 이 증가 하는 것으로 나타났다. 24 주 병용요법 임상시험에서 피오글리타존 15 mg 투여군과 로베글리타존 0.5 mg 투여군

간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었다.

3) 적혈구 이상

24 주 단독요법 임상시험에서 이 약에서 빈혈은 2 명 (1.79%), 철결핍빈혈 1 명 (0.89%), 범혈구 감소증 1 명 (0.89%)이 발생하였으며, 병용요법 임상시험에서는 2 명 (1.56%)에서 빈혈이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계가 의심되는 것으로 평가된 것은 범혈구 감소증 1 명 (0.89%) 였다.

모든 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었다.

4) 저혈당

이 약은 24 주 단독요법 임상시험에서 저혈당이 나타나지 않았다. 24 주 병용요법에서는 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 1 명 (0.78%), 피오글리타존 15 mg 투여군에서 3 명 (2.4%)이 보고되었다.

(2) 메트포르민염산염

시판 후 조사와 임상시험 결과에서 이 약을 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했다.

다음과 같은 부작용이 이 약을 투여받을 때 나타날 수 있다.

빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 일반적: >1/10 일반적: >1/100, <1/10 일반적이지 않음: >1/1,000, <1/100 드묾: >1/10,000, <1/1,000 매우 드묾: <1/10,000

1) 대사와 영양 장애

매우 드묾: 메트포르민의 장기간 투여 시 비타민 B12 의 흡수 및 혈장 레벨의 감소. 이러한 변화는 일반적으로 임상적 유의성 없이 나타난다.

매우 드묾: 유산산증 (유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가 (5 mmol/L 초과), 혈중 pH 저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL 을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다 (연간 환자 1,000 명당 약 0.03 건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000 명당 약 0.015 건). 보고된 경우는 주로 많은 내외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 메트포르민염산염을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이

젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급 .만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 메트포르민염산염의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증 (케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에 (양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 신경계 장애

일반적: 미각 손상

3) 위장관 장애

매우 일반적: 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애.

이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.

4) 피부 및 피하조직 장애

매우 드뭄: 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.

5. 시험 참여 동의 및 동의 철회

본 시험에 참여하는 것은 자의이며, 시험대상자 자신이 자발적으로 참여를 결정할 수 있습니다. 만일 임상시험에 대한 설명을 듣고 참여에 동의하지 않더라도 전혀 문제가 되지 않습니다.

또한 본 시험 기간 중 시험대상자가 원할 경우 언제든지 시험 참여 동의를 철회할 수 있으며, 이로 인해 임상시험을 중단하게 되더라도 추후 어떠한 불이익도 받지 않을 것임을 보장합니다. 단, 동의 철회 전 수집된 인체유래물 (혈액 등)과 자료는 유지 및 사용됩니다.

6. 피해발생시 보상 및 치료대책

본 연구와 관련하여 발생한 이상반응 (Adverse Event)에 대해서는 이상반응의 정도, 지속성 여부 등을 고려하여 별첨한 “피해자 보상에 대한 규약”에 따라 보상할 것입니다.

따라서 만약 이상반응이 발생할 경우 언제든지 시험자 (담당의사)에게 말씀해 주시면, 곧 적절한 조치를 취할 것입니다.

7. 시험대상자 준수사항

귀하의 안전과 정확하고 과학적인 연구에 기여하기 위해서 시험자 (담당의사)의 지시를 따라 주시기 바랍니다. 귀하는 정해진 임상시험계획에 따라 예정된 방문일에 반드시 임상시험센터에 방문하여 시험절차에 따라 계획된 검사를 받으셔야 합니다.

임상시험 전 기간 동안 다음의 시험대상자 관리 지침을 준수하여야 합니다.

(1) 식사 및 식이제한

- 검사실검사 전 최소 10 시간 동안 모든 음식과 음료 (물 제외)를 제한한다.
- 임상시험용의약품 투여 전 최소 10 시간 동안 모든 음식과 음료 (물 제외)를 제한한다. 단, 식후 투여군인 고지방식을 섭취하는 경우는 예외로 한다.
- 물은 임상시험용의약품 투여 전 1 시간부터 투여 후 1 시간까지 제한한다.
- 점심식사는 임상시험용의약품 투여 후 약 4 시간에 제공한다.
- 저녁식사는 임상시험용의약품 투여 후 약 10 시간에 제공한다.
- 임상시험용의약품 첫 회 투여 전 7 일부터 최종 약동학 혈액 검체 채취 시까지 자몽 또는 자몽 함유 음식의 섭취를 제한한다.

(2) 알코올, 카페인 및 담배

- 연구병실 입원 중 알코올 섭취가 제한되며, 입원 전 24 시간부터 각 시험기간의 최종 약동학 검체 채취 시까지 알코올 섭취를 제한한다.
- 연구병실에 입원하는 중 카페인 함유 제품의 섭취를 제한한다.
- 연구병실에 입원하는 중 흡연을 제한한다.

(3) 활동

- 검사실검사를 위한 각 혈액 채취 전 최소 48 시간 동안 힘든 운동 (예, 웨이트 트레이닝, 유연체조, 에어로빅 등)이 제한된다.
- 임상시험용의약품 투여 후 적어도 2 시간까지는 눕지 않아야 하며, 침대의 상부는 45 도 각도를 유지하고, 위장관계 혈류 속도 및 운동성에 미치는 영향을 최소화하기

위하여 자세와 행동을 유사하게 유지한다.

- 임상시험용의약품 투여 후 적어도 2 시간까지는 화장실 출입을 위한 이동 시 관리자와 동행하도록 한다.

(4) 피임

- 임상시험 전기간 동안 및 마지막 임상시험용의약품 투여일 2 주 후까지 신뢰할 만한 피임 (콘돔 사용)을 한다.

임상시험 도중 이상반응이 발생하여 더 이상 진행이 힘들다고 판단되는 시험대상자, 임상시험 진행 중 비협조적인 시험대상자, 자발적으로 임상시험의 조기 종단을 희망하는 시험대상자, 기타 시험자의 판단으로 임상시험 참여가 불가능한 시험대상자 등은 본 임상시험에의 참여가 중지됩니다.

8. 자료의 비밀보장 및 귀하에 대한 수집된 정보의 처리

시험대상자의 개인정보는 “개인정보보호법 제 15 조 제 2 항”에 따라 수집, 이용되며 이는 임상시험의 신뢰성 있는 결과를 얻고, 시험대상자의 안정을 위한 목적으로 사용됩니다.

본 임상시험에 참가하기로 동의한 경우, 본 시험에 참여한 시험대상자의 인구학적 정보 및 안전성 평가를 위하여 귀하의 성별 및 연령과 신장, 체중, 병력, 시험 참여 과정 중 발생하는 의료정보를 포함한 건강정보 등의 개인정보가 수집될 것입니다. 또한 본인 확인, 임상시험 진행, 사례비 지급 등을 위하여 성명, 주민등록번호, 생년월일, 병력번호, 주소, 전화번호, 휴대폰 번호, 이메일, 신분증 사본, 본인 명의의 통장사본 등의 개인정보가 수집될 것입니다. 개인정보의 보유기간은 품목허가일 또는 시험완료일로부터 3 년이고, 시건장치가 된 보관장소에 보관될 예정이며 시험과 관련된 목적 외에는 사용되지 않습니다. 기본적으로 연구에 참여한 시험대상자의 비밀은 보장되며, 다만 임상시험 결과에 대한 자료는 의학적인 목적에 의해서만 익명으로 열람되고 연구되며 필요한 경우 출판될 수도 있습니다. 법에서 요구하는 경우를 제외하고 모든 의뢰자의 서식, 보고서, 출판물 또는 기타 다른 공개에 시험대상자의 신원은 비밀상태로 유지될 것입니다.

또한 의뢰사 또는 의뢰사로부터 위임 받은 기관의 모니터 요원, 점검을 실시하는 자, 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전처장은 시험대상자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련 규정이 정하는 범위 안에서 임상시험의 실시 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위해 귀하의 건강정보가 포함된 근거자료 (예: 차트 등)를 직접 열람할 수 있습니다. 귀하의 임상시험과 관련된 정보는 서면 및 컴퓨터 상으로 보관되며, 품목허가일 또는 시험완료일로부터 3 년간 보존될 것입니다.

시험대상자의 3 개월 이내 중복 참여 여부를 확인하기 위해 식품의약품안전처에 시험대상자의 성명, 생년월일 및 성별을 제공하고 식품의약품안전처는 이를 그 이외의 목적으로 활용하지 않으며 약 4 개월간 보유, 관리합니다. 식품의약품안전처에 제공한 정보에 따라 3 개월 중복 참여가 확인되었을 경우 실제 시험참여 여부를 확인하기 위한 목적으로 해당 시험을 시행한 타 시험기관에 시험대상자의 성명, 생년월일 및 성별을 제공할 수 있으며, 이 자료는 해당 임상시험 기관의 개인정보취급방침에 따른 기간 동안 보관되며 시험 참여 확인 외 다른 목적으로는 사용될 수 없습니다. 3 개월 중복 확인을 위하여 타 시험기관에서 본 시험기관으로 시험 참여에 대한 확인 요청이 있을 경우 제공받는 성명, 생년월일 및 성별은 확인 후 즉시 폐기됩니다.

시험대상자가 임상시험 참여동의서에 서명하는 것은, 이러한 사항에 대하여 사전에 알고 있었으며 이를 허용한다는 데 대한 동의로 간주됩니다.

9. 보상

본 임상시험에 참여한 시험대상자는 어떠한 치료적 또는 건강상의 이익은 없습니다. 다만, 임상시험 참여로 인하여 발생하는 시간손실 및 불편함에 대한 사례비로 **50 만원**이 주어집니다. 또한 자의로 동의를 철회하여 끝까지 시험에 참여하지 못한 경우라도 참여 정도에 따라 사례비가 부분적으로 지급됩니다. 사례비는 재검까지 포함하여 최종적으로 임상시험이 종료되고 2 주 정도 경과된 시점에 지급될 것이며, 사정에 따라 2 주 이상 소요될 수도 있습니다.

특히 본 임상시험은 주의사항과 지시사항을 잘 지켜야 하기 때문에, 상기 사례비에는 10 만원의 임상시험 참여실태 사례비가 포함되어 있습니다. 따라서 시험대상자가 시험자의 지시사항을 잘 준수하면서 전체 시험기간 중 허용하는 기간을 제외하고 심한 운동을 비롯한 음주·흡연·카페인/자몽 함유 음료 섭취 금지와 같은 주의사항을 잘 지키고, 지각·무단외출·연락두절 및 지나친 외인출입허용 등 임상시험 진행에 지장을 초래하는 행위를 하지 않는다면, 참여실태 사례비는 기본적으로 전액 지급됩니다.

만약 위 사항을 지키지 않을 경우, 시험자의 판단에 따라 참여실태 사례비가 지급되지 않거나, 부분적으로 지급되거나, 경우에 따라 임상시험에서 중도탈락 될 수도 있습니다.

10. 기타

- (1) 본 시험기간 중, 임상시험용의약품과 본 연구에 직접 관련되는 검사비는 (주)종근당에서 부담할 것입니다.
- (2) 본 임상시험에 대해 의문 사항이 있을 경우 시험책임자 및 담당 의료진에 언제라도 문의하실 수 있습니다.

☞ 임상시험책임자

전북대학교병원 의생명연구원	김민걸 임상교수	Tel. 063-259-3480
	24 시간 전화번호	C.P. 010-2609-5629

☞ 임상시험담당자

전북대학교병원 임상시험센터	한수미 외	Tel. 063-259-3545
----------------	-------	-------------------

- (3) 본 임상시험과 관련하여 제 3 자에게 문의할 사항이 있거나, 시험대상자의 권익에 대하여 추가적인 질문이 있는 경우 전북대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회에 문의하실 수 있습니다.

☞ 임상시험심사위원회

전북대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회	Tel. 063-259-3339
	Fax. 063-259-3356

11. 서명

나는 이 시험대상자 설명서를 읽었고, 내용을 충분히 이해하고 자발적으로 이 시험에 참여합니다. 나는 시험자로부터 자세하게 설명을 듣고, 궁금한 사항이 있으면 질문을 하였으며 적절한 답변을 들었습니다. 나는 이 시험대상자 동의서 및 설명서에 기술된 바에 따라 인구학적 정보 및 안전성 평가를 위하여 나의 성별 및 연령과 신장, 체중, 병력, 시험 참여 과정 중 발생하는 의료정보를 포함한 건강정보 등을 제공하고, 본인확인, 임상시험진행, 사례비 지급 등을 위하여 성명, 주민등록번호, 생년월일, 병력번호, 주소, 전화번호, 휴대폰 번호, 이메일, 신분증 사본, 본인 명의의 통장사본 등의 개인정보를 사용하고 공유하는 것을 허락합니다. 나는 임상시험 외의 다른 치료를 받아야 하거나 이 시험계획서에 따르지 않을 경우, 기타 임상시험 시험대상자 선정기준에서 제외되는 경우에 이 임상시험에 참여할 수 없다는 것을 알고 있습니다. 나는 임상시험 기간 중 언제라도 중도에 임상시험 참여를 거부하거나 중단할 수 있습니다. 또한 나는 이 연구 참여를 중단하더라도 나에게 어떠한 불이익도 없다는 것을 알고 있습니다. 나는 자유로운 의사에 따라 임상시험 참여를 요청하며, 시험대상자 동의서 및 설명서 사본 1 부를 수령합니다.

위의 내용에 대해 충분한 설명을 듣고 이해하였으며, 관련자료를 제공 받았고 본 임상시험에 참여하겠습니다 (해당되는 경우 □에 √ 표시하여 주십시오).....□

■ 시험대상자

성 명 : _____

서 명 : _____ 서 명 일 시 : 년 월 일 시 분

■ 법정대리인

□ 해당없음 (본 시험에 참여하는 시험대상자에 대해 법정대리인의 서명이 요구되지 않는 경우)

성 명 : _____

서 명 : _____ 서 명 일 시 : 년 월 일 시 분

■ 시험책임자 (시험책임자의 위임을 받은 공동연구자)

성 명 : _____

서 명 : _____ 서 명 일 시 : 년 월 일 시 분

■ 공정한 입회자

□ 해당없음 (공정한 입회자의 서명이 요구되지 않는 경우. 시험대상자 또는 시험대상자의 법정대리인이 글을 읽을 수 없다면 공정한 입회자의 서명이 필요합니다.)

성 명 : _____

서 명 : _____ 서 명 일 시 : 년 월 일 시 분

< 별첨 5. 피해자 보상에 대한 규약 >

1. 원칙

- 1) (주)종근당은 시험대상자에게 발생한 이상반응 (사망 포함)에 대해 보상한다.
- 2) 상기 이상반응의 원인이 동 임상시험의 참여로 인해 발생하였을 때 (주)종근당은 시험대상자에게 보상한다.
- 3) 일시적 통증 또는 쉽게 치료될 수 있는 정도의 이상반응뿐만 아니라 지속적이고 불구가 될 수 있을 정도의 보다 심각한 이상반응에 대해서도 보상한다.
- 4) 임상시험용의약품에 의해 발생한 이상반응뿐 아니라, 이상반응 처치 과정에서 발생한 손상에 대해서도 보상한다.

2. 다음의 경우에는 보상하지 않는다.

- 1) (주)종근당의 후원 하에 집행되지 않았거나, (주)종근당이 제공하지 아니한 의약품으로 발생한 이상반응
- 2) 임상시험용의약품에 대한 효과 또는 해택을 제공하지 못하는데 대한 보상 (위약 포함)
- 3) 서로 합의한 임상시험계획서에서 이탈하여 발생한 이상반응
- 4) 시험대상자 또는 보호자의 부주의에 의해서 발생한 이상반응
- 5) 시험대상자의 고지 의무 위반 및 고의 또는 중대한 과실로 발생한 이상반응
- 6) 시험자의 명백한 과실이나 의무태만으로 인해 발생한 이상반응
- 7) 발생한 이상반응이 임상시험의 참여와 인과 관계가 없다고 시험자가 판단한 경우

3. 보상 평가 기준

- 1) 보상 수준은 이상반응의 원인과 정도, 지속성 등을 고려하여 이상반응과 인과관계 있는 범위 내에서 산출하며, 이전 국내 판례에서 유사 손상들에 대해 일반적으로 지급된 액수와 유사해야 한다.
- 2) 보상 수준에 대해서 당사자 간 이견이 있을 경우, 양자가 수용할 수 있는 전문가의 자문을 구한다.
- 3) 합당한 사유가 있는 경우 보상금 경감 기준을 마련할 수 있다. 보상금은 해당 대상자가 받아들이 수 있는 정도에 따르지만 다음 요인이 고려되는 경우 보상금을 줄이거나 특정 조건에서는 보상하지 않을 수 있다.
 - 해당 질환의 중증도 및 부작용의 위험성에 대해 사전에 경고한 경우
 - 임상시험용의약품의 위험성과 이익을 기존 치료법과 비교하였을 때 유용성이 우수한 경우

(주)종근당은 앞에서 언급한 여러 제반 내용을 참고하여, 시험대상자가 본 시험에 의해 어떠한 불이익도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 시험 참여로 인해 시험대상자에게 이상반응이 발생한 경우 피해자 보상 규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

20__ __년 __ __ 월 __ __ 일
(주) 종 근 당
대표이사 (직인)

< 별첨 6. 시험대상자 모집 공고 >

건강한 성인 남성에서 음식물이 **CKD-395**의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기
위한 무작위배정, 공개, 단회투여, **2-way** 교차 임상시험

전북대학교병원 임상시험센터에서는 상기 임상시험을 위한 자원자를 모집합니다.

1. 자격 요건

- 만 19 세 이상의 건강한 성인 남성
- $17.5 \sim 30.5 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량지수 (BMI)이며 체중이 55 kg 이상인 자
☞ 체질량지수 (BMI) = 체중 (kg) / 신장 (m)²
- 선천성 또는 최근 3 년 이내 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 자
- 약 7 일 간격으로 2 박 3 일간 총 2 회 입·퇴원하고, 총 3 회 방문하는 일정으로, 전체 대략 14~18 일 정도의 시간을 본 임상시험에 성실히 참여하는데 할애할 의사가 있는 자

2. 선정 방법

참여의사가 있는 자원자에게 임상시험의 목적과 방법에 대한 상세한 설명을 한 후, 동의서에 서명한 자원자를 대상으로 혈액검사와 신체검사 등을 실시하여 본 임상시험에 적합한 사람을 시험대상자로서 선정합니다.

3. 시험 참여 시의 혜택

본 임상시험에 참여하실 경우 일정한 금액의 사례비가 지급됩니다 (선별검사 탈락, 동의철회 등의 이유로 1 기에 소집되지 않는 경우에는 사례비가 지급되지 않습니다).

4. 마감일: 20 년 월 일

5. 지원방법 및 문의사항

상기 임상시험에 자의로 참여하고자 하는 사람은 전북대학교병원 임상시험센터 (☎063-259-3548, 3549)로 전화하시기 바랍니다. 자세한 정보를 원하시면 주중 일과시간 (월~금, 오전 8 시 30 분~오후 5 시 30 분)에 상기 연락처로 문의하여 주시기 바랍니다.

전북대학교병원 임상시험센터
전라북도 전주시 덕진구 건지로 20

시험책임자: 김 민 결

공고일: 20 년 월 일