

< 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) 임상시험을 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 평가하고자 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(%)
<b>전신 이상</b>				
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)
<b>위장관계 이상</b>				
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)
<b>호흡기계 이상</b>				
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)
<b>대사 및 영양 이상</b>				
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)
<b>피부 및 부속기관 이상</b>				
가려움증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	2 (1.56)
<b>골격근계 이상</b>				
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)
<b>요로계 이상</b>				
혈뇨	3 (5.17)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
<b>간 및 담도계 이상</b>				
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)
<b>중추 및 말초신경계 이상</b>				
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)
<b>SECONDARY TERMS</b>				
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 (%)
<b>호흡기계 이상</b>		
감기	5 (5.32)	2 (2.41)
기침	2 (2.13)	1 (1.20)
상기도감염	2 (2.13)	1 (1.20)
<b>위장관계 이상</b>		
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 고지방식이를 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, 병록번호, 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 언제든지 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