



임상시험 계획서

YH25448-201 (Trial also known as: 73841937NSC2001)

상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 환자를 대상으로 YH25448의 안전성, 내약성, 약동학 및 항암 작용을 평가하기 위한 제 1상/2상, 공개라벨, 다기관 임상시험

A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Protocol Version: 13.0

(Formerly referred to in the United States of America as YH25448-201/USA-1)

24 시간 응급 전화 번호 (24-hr Emergency Number)

SOUTH KOREA Telephone: +82-2-828-0352
 Fax: +82-2-828-0398

OUTDISE KOREA US toll-free: 888-256-3834
 US local: 973-659-6677

(주)유한양행 (YUHAN Corporation)

74, Noryangjin-ro, Dongjak-gu, Seoul 06927, Republic of Korea

Janssen Research & Development, LLC

920 U.S. Route 202, Raritan, NJ, 08869, United States of America

EudraCT NUMBER: 2019-003106-28

본 임상시험계획서에 명시된 모든 사항은 기밀이며 (주)유한양행 및 Janssen Research & Development, LLC 의 독점 자산인 정보가 포함되어 있습니다.

문서 개정 기록 [DOCUMENT HISTORY]

문서 [Document]	발행일 [Date of Issue]	변경 요약 [Summary of Change]
임상시험 계획서 최초 버전 1.0	2016-11-03	해당사항 없음.
임상시험 계획서 버전 2.0	2016-12-15	Part C 1차 치료 코호트에 대한 한국 대상자 모집 제외 등 식약처 보완사항 반영 및 기타 오기 사항 수정.
임상시험 계획서 버전 2.1	2017-01-10	명확한 표기 및 오기 사항 수정
임상시험 계획서 버전 3.0	2017-03-17	Part A 선정기준 변경 및 명확한 표기로 수정
임상시험 계획서 버전 4.0	2017-08-17	선정/제외 기준 변경 및 분석군에 대해 상세 내용 기술, 오기 수정
임상시험 계획서 버전 5.0	2017-09-25	식약처 보완 사항 반영하여 T790M 돌연변이 중앙 결과값만 적용하도록 변경
임상시험 계획서 버전 6.0	2018-03-02	Part C 용량 확대 단계 놔 전이 코호트 삭제, 1차 치료군 한국인 대상자 모집, 대상자 수 변경 및 기타 수정
임상시험 계획서 버전 7.0	2018-09-07	Part C 2차 치료군에 대해 T790M 돌연변이 기관 검사 결과 또는 중앙검사 결과 양성으로 등록 가능하도록 선정 기준 변경, 동의철회 문구 추가 기술 및 기타 수정
임상시험 계획서 버전 8.0	2018-10-17	식약처 의견 반영하여 안전성 확인을 위해 연 1회 이상 데이터 확인 삭제 및 Part B & Part C 안전성 평가를 위한 SRC 기술 추가
임상시험 계획서 버전 9.0	2019-07-31	이상반응 인과관계 기준 변경, 심초음파 중앙 판독 추가, 선정

		기준 추가, 한국 외 지역에서 등재되는 대상자 등록을 위한 파트 D 기술 추가 및 파트 D의 의뢰자 Janssen Research & Development, LLC 정보 추가 (영문 계획서 버전 7.0에 근거하여 국문 계획서 9.0 작성)
임상시험 계획서 버전 9.1	2019-08-28	식약처 의견 반영하여 간질성 폐 질환 관련 YH25448 재투여 문구 삭제
임상시험 계획서 버전 10	2020-04-22	Part D 약물유전자 분석을 위한 선택적 전혈 샘플 수집 절차 추가 및 Part D의 TnI 중앙 검사 확인 삭제, 식약처 의견 반영하여 Part D 간질성 폐질환 관련 YH25448 재투여 문구 삭제(*한국 기관의 경우 해당 사항 없음)
임상시험 계획서 버전 11.0	2021-01-08	레이저티닙(YH25448) Primary 데이터 베이스 잠금 이후 수집 데이터 변경에 따른 방문 주기 및 임상시험 절차 변경 적용.
임상시험 계획서 버전 12.0	2021-12-27	영국 의약품 및 보건의료제품규제청 요청사항에 따라, 파트 D 참여 국가들에 일관된 임상시험 계획 적용을 위해 Primary 데이터베이스 잠금 이후 Part D에 대한 안전성 평가항목 재추가 및 Part D 시험대상자에 대한 장기 추적관찰 항목 삭제 (한국기관 해당사항 없음)
임상시험 계획서 버전 13.0	2022-04-08	레이저티닙(YH25448) 파트 A~C 2nd line 의 OS-DCO 이후 수집 데이터 변경 적용

임상시험 요약본 [SYNOPSIS]

Clinical Protocol **YH25448-201** (Trial also known as: 73841937NSC2001)

시험제목[Title of Study]: 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 환자를 대상으로 YH25448의 안전성, 내약성, 약동학 및 항암 작용을 평가하기 위한 제 1상/2상, 공개라벨, 다기관 임상시험

시험 의뢰자[Study Sponsorship]: 파트 A, B 그리고 C의 의뢰자는 (주)유한양행(protocol identifier YH25448-201)이며, 파트 D의 의뢰자는 Janssen Research & Development(protocol identifier 73841937NSC2001)이다.

참여 예상 임상시험 실시기관 수 및 국가/지역[Estimated Number of Study Centers and Countries/Regions]: 한국 약 20 개 센터 및 한국 외 약 10 개 센터

시험 단계[Study Phase]: 제 1상/2상

시험 설계[Study Design]: 다기관, 공개라벨 임상시험, 본 임상시험은 4 개의 파트로 구성된다. 파트 A(Dose escalation phase), 파트 B(Dose expansion phase), 파트 C(Dose extension phase) 그리고 파트 D (Patients outside Korea)이다. 파트 D는 미국을 포함한 한국 외 지역에서 등재된 대상자의 안전성, 내약성, 유효성 및 PK 를 평가한다. 2018 년 11 월 26 일 기준, 한국에서 진행된 용량 증량 단계(파트 A)와 용량 확장 단계(파트 B)에서 등록된 127 명의 대상자와 용량 확대 단계(파트 C) 240mg QD 에 등록된 67 명의 대상자에서 안전성, 내약성, 유효성 및 PK 를 평가하였다.

1차 목적[Primary Objective, 파트 A, B 그리고 C]:

상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 YH25448의 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 유효성을 평가한다.

2차 목적[Secondary Objectives, 파트 A, B 그리고 C]:

항암효과를 나타낼 것으로 예상되는 최대내약용량(Maximum tolerated dose, MTD) 또는 최대흡수용량(Maximum absorbable dose, MAD)을 결정한다.

단회 경구투여 후와 항정 상태에서 YH25448과 M7을 포함한 잠재적 대사체의 약동학(Pharmacokinetics, PK) 프로파일을 규명한다.

용량 증량과 용량 확장 단계[Dose Escalation and Expansion phases]: RECIST 1.1로 평가한 객관적 반응율(Objective response rate, ORR), 반응 지속 기간(Duration of Response, DoR), 질병 조절률(Disease control rate, DCR), 종양 수축과 무진행 생존(Progression free survival, PFS)로 YH25448 항암효과의 예비 평가를 실시한다.

용량 확대 단계[Dose Extension phase]: 독립적인 방사선적 중앙 검토에서 RECIST 1.1로 평가한 반응 지속 기간(DoR), 질병 조절률(Disease control rate, DCR), 종양 수축, 무진행 생존 기간(PFS) 그리고 전체 생존 기간(Overall survival, OS)으로 YH25448 항암효과의 추가적인 평가를 실시한다.

파트 D의 1차 목적 및 2차 목적[Primary and Secondary Objectives of Part D]: 한국 외 지역에서 등록된 대상자만 해당**1차 목적[Primary Objective, 파트 D]:**

상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 YH25448의 경구 투여 후 안전성 및 내약성을 평가하고, YH25448의 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

2차 목적[Secondary Objectives, 파트 D]:

단회 경구투여 후와 항정 상태에서 M7을 포함한 YH25448의 잠재적 대사체의 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

연구자가 RECIST 1.1로 평가한 객관적 반응률(Objective response rate, ORR), 반응 지속 기간(Duration of Response, DoR), 질병 조절률(Disease control rate, DCR), 종양

수축, 무진행 생존 기간(PFS) 그리고 전체 생존 기간(Overall survival, OS)으로 YH25448의 항암효과의 추가적인 평가를 실시한다.

탐색적 목적[Exploratory Objectives, 파트 A, B 그리고 C]:

혈액 유래 생체 표지자에 근거한 비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응 (유효성, 내약성 또는 안전성 등)에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 잠재적 탐색 연구를 위해 혈장 검체를 수집하여 보관한다.

PK 또는 YH25448 치료의 반응(즉, 흡수, 분포, 대사, 배설, 안전성, 내약성 및 유효성) 및/또는 암 감수성에 영향을 미칠 수 있는 유전자/유전적 차이에 대한 향후의 탐색적 연구를 위해 DNA 검체를 수집하여 보관한다.

비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응 (유효성, 내약성 또는 안전성 등)에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 향후의 잠재적 탐색 연구를 위해 진단용 종양 검체와 새로 수집한 종양 생검 검체를 수집하여 보관한다.

질환 관련 증상과 건강 관련 삶의 질(Health related quality of life, HRQoL)을 평가하기 위해 환자 보고 결과(Patient Reported Outcome, PROs)를 수집한다.

PK와 유효성, 약력학 및/또는 안전성 평가항목 간의 상관관계를 평가한다.

뇌 척수액(Cerebrospinal fluid, CSF)에서 YH25448과 M7을 포함한 잠재적 대사체의 PK 프로파일을 규명한다.

비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응 (유효성, 내약성 또는 안전성 등)에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 잠재적 탐색 연구를 위해 잔류 CSF를 수집하여 보관한다.

탐색적 목적[Exploratory Objectives, 파트 D]:

PK 또는 YH25448 치료의 반응(즉, 흡수, 분포, 대사, 배설, 안전성, 내약성 및 유효성) 및/또는 종양 감수성에 영향을 미칠 수 있는 유전자/유전적 차이에 대한

탐색적 연구를 위해 DNA 검체를 수집한다. 약물유전자 평가의 구체적인 목적은 YH25448의 분해에 영향을 미치는 GSTM1 유전자형의 유전적 변형을 조사하고, GSTM1 유전적 변형과 PK, 안전성 및 내약성과의 상관관계를 이해하는 것이다.

임상시험 디자인[Overall Study Design, 파트 A, B 그리고 C]

본 임상시험은 EGFRm+이고 무증상의 뇌 전이가 있거나 뇌 전이가 없는 비소세포폐암 환자에게 YH25448을 경구 투여하는 제1상/2상, 공개 라벨, 다기관 임상시험이다. 본 임상시험에 참여한 시험대상자의 안전을 확보하기 위해 집중적인 안전성 모니터링과 함께 용량 증량이 허용되는 디자인으로 설계하였다. 본 임상시험이 진행되는 동안 새로운 용량 수준이 추가될 수 있다.

본 임상시험 치료의 한 주기는 21일의 지속적인 용량 투여로 정의하였고, RECIST 1.1에 따라 평가가능한 병변이 매 2주기마다 평가될 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.

임상시험의 이론적 근거 및 디자인[Overall Study Rationale and Design, 파트 D]

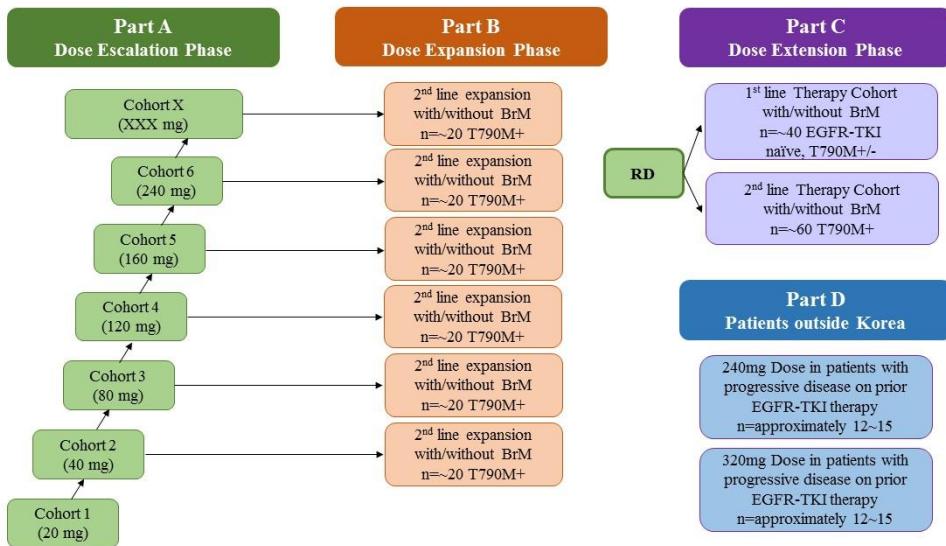
한국 외 지역에서 진행되는 파트 D는 EGFRm+이고 무증상의 뇌 전이가 있거나 뇌 전이가 없는 비소세포폐암 환자에서 YH25448을 경구 투여하는 제1상/2상, 공개 라벨, 다기관 임상시험이다. 한국에서 현재의 RP2D 용량 240gm으로 진행된 건강한 한국인 12명과 서양인 12명(12 Caucasian: 3 Russian, 4 Turkich, 4 Moroccan and 1 French)을 비교한 PK study(Study No.: YH25448-101)에서 서양인의 AUC_{last} 와 C_{max} 값이 한국인보다 각각 40% 그리고 30% 낮게 나타났다. 따라서, 미국을 포함한 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서의 RP2D를 위한 추가적인 용량 확인이 필요하다. 본 임상시험(Study No.: YH25448-201)에서 NSCLC EGFRm+ 대상자의 PK 결과에 따르면 YH25448 용량이 240mg에서 320mg으로 증가할 때, AUC_{ss} 와 $C_{max,ss}$ 값이 약 20% 증가하였다. 그리고, 320mg에 등록된 5명의 대상자에서 DLT는 나타나지 않아 안전성을 보였다. 2018년 11월 26일에 진행된

DCO(data cut off) 결과에서 320mg을 투약한 대상자에서 이상반응으로 인해 치료를 중단한 경우는 없었으며, 해당 용량은 안전하고 내약성이 있는 것으로 판단된다. 320mg (n=5)과 240mg (n=24) 용량에서 안전성을 비교한 결과, 모든 등급에서의 ADR(adverse drug reaction)_은 두 코호트에서 유사하였고, 가장 많이 발현된 ADR은 pruritus, rash, decreased appetite 그리고 muscle spasms이었다. 240mg 용량에서 Grade 3 이상의 ADR은 한 건 (pneumonitis, grade 3)이 보고되었다. 320mg 용량에서 발생한 Grade 3 이상의 ADR은 없었다. 결론적으로 1) 240mg과 320mg에서 DLT가 나타나지 않았으며, 2) 240mg과 320mg에서 비슷한 safety profile을 보인다.

파트 D에서는 백인(Caucasian)을 포함한 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서 YH25448 240mg(현재 RP2D)과 320mg 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 유효성(종양평가 포함)을 평가하고, 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

임상시험 치료의 한 주기는 21 일의 지속적인 용량 투여로 정의하였고, RECIST 1.1에 따라 평가가능한 병변이 매 2 주기마다 평가될 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.

임상시험 디자인 [Study Design]



RD : recommended dose

BrM : brain metastasis

파트 A: 용량 증량 단계 [Dose Escalation Phase]

파트 A 는 허가 받은 EGFR tyrosin kinase inhibitors(TKIs) 치료를 받은 적이 있고, EGFR TKIs의 임상적 이익을 경험한 후 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자 중 각 코호트에 최대 6명의 환자를 대상으로 YH25448의 지속적인 용량 투여의 첫 21일 동안 수집된 PK 자료와 안전성, 내약성을 평가하고, 해당 결과를 기반으로 YH25448의 MTD 또는 MAD가 결정될 것이다.

각 용량 코호트마다 최소 3명에서 최대 6명의 환자를 대상으로 DLT를 평가하고, 용량 증량 또는 감량의 필요성에 따라 용량 코호트는 추가될 수 있다.

단회 및 반복 투여의 PK 평가를 위해 제 0 주기 제 1일에 단회 투여 후 7±2 일의 체외 배출기를 두고 1일 1회 반복 투여가 시작될 것이다. PK 평가에 필요한 혈액 채취는 단회 투여 후 60시간 동안 진행될 것이다. 첫 번째 코호트의 첫 번째 시험대상자의 첫 용량 투여와 그 다음 시험대상자의 첫 용량 투여 시작 사이에 적어도 7 일의 간격을 둘 것이다. 새로 수집되는 안전성 및 PK 자료를 토대로 임상시험 중에 투여 빈도(예, 1일 2회 투여)를 조정할 수 있다. 최저 혈장 농도는

제 1주기의 각 방문 시마다 측정될 것이며, 항정상태의 PK 평가는 제 2 주기의 첫 용량 투여 후 24시간 동안 시행될 것이다.

첫 번째 코호트의 투여 용량은 1일 1회 20mg으로 시작될 것이다.

용량 증량 및 감량은 아래 기술된 계획에 따라 시행될 것이다.

- 첫 3 명의 시험대상자가 제 1 주기(즉 21 일)를 완료 후 용량 제한 독성(DLT)을 평가 할 것이다.
- 한 코호트의 3~6 명의 평가 가능한 시험대상자에서 DLT가 발생하지 않으면 용량 증량(표 1 참조)을 진행한다. 용량 증량은 최소 3 명의 평가 가능한 시험대상자의 안전성이 확인된 후 허용될 것이다.
- 한 코호트의 평가 가능한 시험대상자 중 1 명에서 DLT 가 발생한다면 해당 코호트는 총 6 명의 평가 가능한 시험대상자를 대상으로 DLT 를 평가해야 한다. 만약 완료된 6 명의 평가 가능한 시험대상자 중 단 1 명의 DLT 만 관찰된다면 용량 증량을 진행한다.
- 3 명에서 6 명까지의 평가 가능한 시험대상자 중 2 명 이상의 시험대상에서 DLT 가 발생한다면, 그 용량은 내약성이 없는 용량군으로 판단하여 해당 코호트의 시험대상자 모집을 중단하고 용량 증량도 중단한다. 그리고 MTD 평가를 위해 한 단계 낮은 용량 또는 해당 용량 수준과 한 단계 낮은 용량의 중간 용량 수준(Lower intermediary dose, 표 2 참조)에 대한 DLT 평가가 고려될 것이다.
- 만약 20 mg 의 첫 용량 수준에서 2 명 이상의 시험대상자에서 DLT 가 발생한다면 10 mg 에 대한 평가를 진행할 수 있다.
- 최대내약용량이 확인되기 전 최대흡수용량이 도달한다면 (즉, 용량 증가에 따른 노출량의 증가가 관찰되지 않을 경우) 용량 증량 및 감량 계획이 변경될 수 있다.

- SRC 는 용량 증량 또는 감량 결정 전에 가능한 모든 안전성 및 PK 자료를 검토할 것이다.
- 용량 증량은 원칙적으로 두 배의 용량을 초과하지 않을 것이다.

용량 증량 및 감량은 표 1과 표 2에 각각 기술되어 있다. 코호트 1 이후의 모든 용량 수준은 새로이 수집되는 안전성, 내약성 그리고 PK 자료를 근거로 변경될 수 있다.

표 1. 잠정적인 용량 증량 계획 [Provisional dose escalation scheme]

코호트	투여용량 (mg)
	(1 일 1회 투여)
1	20
2	40
3	80
4	120
5	160
X	xxx

표 2. 용량 감량 계획 [Dose de-escalation scheme]

독성 발현 용량(mg)	중간 용량*(mg)
(1 일 1회 투여)	(1 일 1회 투여)
320	260
240	200
160	140
120	100
80	60
40	30
20	10

*중간 용량(Lower intermediary dose): 해당 용량 수준과 한 단계 낮은 용량의 중간 용량

파트 B: 용량 확장 단계 [Dose Expansion Phase]

파트 B는 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 뇌전이 여부와 상관없이 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자 중 T790M+ 가 확인된 환자로 한 코호트에 약 20 명의 평가 가능한 환자(T790M 돌연변이 중앙 검사 결과 기준)를 대상으로 YH25448 의 안전성, 내약성, 유효성 및 PK 를 평가하기 위해 시행될 것이다. (그림 1)

최저 혈장 농도는 제 1주기의 각 방문 시마다 측정될 것이며 항정상태의 PK 평가는 제 2주기의 첫 용량 투여 후 24시간 동안 시행될 것이다.

파트 B 의 각 용량 코호트는 파트 A 의 해당 용량 코호트의 안전성이 확인된 후 용량 수준별로 시작한다. 새로이 수집되는 모든 자료를 근거로 SRC 는 용량 확장 단계의 용량 수준 변경 및 시험대상자 등록 중단 여부 등을 결정할 것이다.

파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

파트 C 는 Part A 와 B의 결과를 종합적으로 판단하여 MTD 또는 RD 를 결정하고 해당 내용을 임상시험 계획서나 IB에 반영한 후 다음의 2개 코호트에서 약 100명의 환자를 대상으로 해당 용량에 대한 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 시행할 것이다. 최저 혈장 농도는 제 1주기의 각 방문 시마다 측정될 것이다.

1) 2차 치료 코호트 [2nd line therapy Cohort]

허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 뇌전이 여부와 상관없이 최근 치료 후 질병 진행이 확인된 환자 중 T790M+가 확인된 약 60명의 환자를 대상으로 YH25448의 유효성과 내약성을 평가한다.

2) 1차 치료 코호트 [1st line therapy Cohort]

뇌전이 여부와 상관없이 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 없는 EGFRm+ 비소세포폐암 환자 약 40명을 대상으로 YH25448의 유효성과 내약성을 평가한다.

파트 D: 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]

2018년 11월 26일 기준, 한국에서 진행된 용량 증량 단계(파트A)와 용량 확장 단계(파트B)에서 등록된 127명의 대상자와 용량 확대 단계(파트C) 240 mg QD 용량에서 등록된 67명의 대상자에서 안전성, 내약성, 유효성 및 PK를 평가하였다. YH25448 최대 하루 320mg 용량까지 DLT는 나타나지 않아 내약성이 있는 것으로 판단하였다. 안전성, 유효성 및 PK 결과를 토대로 본 임상시험에서 RP2D 용량은 240mg QD로 결정 되었다.

파트 D의 목적은 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서 YH25448 240mg과 320mg 용량에서 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하고, PK를 확인하는 것이다. 각 용량 별로 PK 평가 가능한 최소 6명의 백인 대상자를 포함하여 약 12~15명의 한국 외 지역에서 등재된 대상자가 등록될 것이다. 등록되는 대상자는 인종에 제한을 두지는 않으나, 약 80% 환자가 백인일 것으로 기대된다.

한국 외 지역에서 등재된 대상자는 240mg과 320mg 용량에서 각 용량 별로 1명 씩 번갈아 등록될 예정(on an alternating basis)이며, 독성 관리 및 용량 조정은 5.4.1.3 장에 따른다.

주요 선정기준 [Main Inclusion Criteria]

- **파트 A, B 그리고 C:** 조직학적 또는 세포학적(흉수, 복수의 경우)으로 단일 활성 EGFR 돌연변이 (L858R 또는 Exon19Del 또는 G719X 또는 L861Q)가 확진된 NSCLC 환자.
 - A. **파트 D:** 조직학적 또는 세포학적(흉수, 복수의 경우)으로 EGFR 돌연변이 양성이 확인된 NSCLC 환자이며, EGFR TKIs 치료 후 질병 진행이 확인된 환자.
- 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태가 0~1로 지난 2주 동안 상태가 악화되지 않았고, 기대 여命이 최소 3개월 이상인 환자.
- 적어도 하나 이상의 측정 가능한 두개강 외 병변에 대하여, 컴퓨터

단층촬영(CT) 또는 자기공명영상(MRI) 상으로 기저치 최장 직경이 10mm 이상으로 측정 되고(림프절은 예외로 최단직경이 15mm 이상이어야 한다.), 이 병변이 정확한 반복 측정에 적합한 환자. 해당 병변은 이전에 방사선요법 치료를 받은 적이 없고, 임상시험 스크리닝 기간 동안 새로 수집할 생검을 시행 받지 않은 병변 또는 생검 후 14일 이상 경과한 병변이어야 한다.

- **파트 A**, 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, EGFR TKIs의 임상적 이익을 경험한 후 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자. 질병 진행 이 후 수집된 종양 검체로부터 T790M +/-의 돌연변이 상태가 중앙 검사에서 확인되어야 한다.
- **파트 B**, 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자. 최근 치료 후 질병 진행이 확인된 상태에서 수집된 종양 검체로부터 T790M 돌연변이 상태가 중앙 검사에서 양성으로 확인되어야 한다.
- **파트 C-2차 치료 확대**, 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자. 최근 치료 후 질병 진행이 확인된 상태에서 수집된 종양 검체로부터 T790M 돌연변이 상태가 식품의약품안전처로부터 허가 받은 T790M 돌연변이 검사 방법으로 기관 검사 혹은 중앙 검사에서 양성으로 확인되어야 한다. 단, 기관 검사 결과로 등록할 경우 반드시 최근 치료 후 수집된 종양 검체를 중앙 검사실에 송부한 후 등록이 가능하다.
- **파트 C-1차 치료 확대**, EGFR TKI 치료를 받은 적이 없고, 종양 검체로부터 EGFR 돌연변이 상태가 검증된 기관 실험실 또는 중앙 검사에서 양성으로 확인된 환자.

주요 제외기준 [Main Exclusion Criteria]

- 증상이 있는 척수 압박. (단, 시험약 투여 시작 전 최소 2주일 이내에 스테로이드 치료를 요하지 않는 경우 등록 가능함.)
- 증상이 있거나 응급 치료가 필요한 (예. 시험약 투여 시작 전 최소 2주 이내에 스테로이드 치료) 뇌 전이
- 증상이 있거나 치료가 필요한 두개강 내 출혈
- 긴급하게 신경외과 중재술(예:절제 또는 션트 설치)이 필요한 CNS 합병증
- 시험약 투여 전 확인된 연수막 전이
- 간질성 폐질환(ILD)의 과거 병력, 약인성 ILD, 스테로이드 치료를 요하는 방사선 폐렴 또는 임상적으로 활동성이 있는 ILD 의 증거가 있는 경우
- T790M 저항성 돌연변이 치료를 위한 EGFR TKIs 제제 투여 (파트 A, B 그리고 C만 해당됨)
- 다음의 어느 심혈관계 질환에 해당하는 경우,
 - a) 증상이 있는 울혈성 심부전(CHF) 또는 치료를 요하는 중증의 심장 부정맥의 병력
 - b) 심근경색 또는 시험약 첫 투여 전 6개월 이내에 경험한 불안정 협심증의 병력
 - c) LVEF < 50%

유효성 평가변수 [Efficacy Endpoints]

일차 평가 변수 [Primary Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]

- 안전성 및 내약성 (용량 증량 및 확장 단계의 1차 변수)
- 객관적 반응률 (Objective Response Rate, ORR)

(용량 확대 단계 1차 변수, 용량 증량 및 확장 단계의 2차 변수)

이차 평가 변수 [Secondary Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]

- 단회 혹은 반복 경구 투여 후, YH25448과 그 대사체의 PK 파라미터
- 반응 지속 기간 (DoR), 질병 조절률 (DCR), 종양 수축 (Tumor shrinkage)
- 무진행 생존 기간 (PFS) (용량 확장 및 확대 단계)
- 전체 생존 기간 (OS) (용량 확장 (용량 확대 단계에서 선택된 용량 코호트 한정) 및 용량 확대 단계)
- 뇌 전이 환자 (용량 확장 및 확대 단계): 객관적 두개강 내 반응률 (Objective Intracranial Response Rate, OIRR), 두개강 내 반응 지속 기간 (Duration of Intracranial Response, DoIR), 두개강 내 무진행 생존 기간 (Intracranial Progression Free Survival, IPFS)

일차 평가 변수 [Primary Endpoints, 파트 D]

- 안전성, 내약성 및 YH25448의 약동학(Pharmacokinetics, PK) 프로파일

이차 평가 변수 [Secondary Endpoints, 파트 D]

- 단회 경구투여 후와 항정 상태에서 M7을 포함한 YH25448의 잠재적 대사체의 약동학 프로파일
- 객관적 반응률 (Objective Response Rate, ORR)
- 반응 지속 기간 (DoR)
- 질병 조절률 (DCR)
- 종양 수축 (Tumor shrinkage)
- 무진행 생존 기간 (PFS)

- 전체 생존 기간 (OS)

탐색적 평가 변수 [Exploratory Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]

- 환자 보고 결과(Patient Reported Outcome, PRO): EORTC QLQ LC-13, QLQ C-30, QLQ BN-20 (노 전이 환자만 해당)
- 대사체 동정 (Metabolite identification)
- 생체 표지자 자료 (Biomarker data)
- 약리유전학 (Pharmacogenetics)
- 진단용 종양샘플 (Diagnostic tumor samples)

탐색적 평가 변수 [Exploratory Endpoints, 파트 D]

- GSTM1을 인코딩하는 변이체의 약물유전자 평가(Pharmacogenetics)

안전성 평가 변수 [Safety Variables]

이상반응, 신체 검사, 임상실험실적 검사, 활력 정후, ECOG 활동 상태, ECG, 병용 치료/약물을 요약하고 표로 제시한다.

통계 분석 [Statistical Analyses]

데이터 분석은 분석의 목적에 따라 여러 가지 분석 집단을 기반으로 실시한다.

분석 집단은 아래와 같다:

- 안전성 분석 집단 (Safety analysis population): 임상시험용 의약품을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자
- 유효성 평가 가능 집단 (Evaluable for response population): 기저치 RECIST 1.1 평가를 실시한 안전성 분석 집단의 시험대상자 중 중앙 검사를 통해 EGFR 돌연변이가 확인되고, 해당 검사 결과가 배정된 코호트와 일치하는 시험대상자. 파트 D에서는 기저치 RECIST 1.1 평가를 실시한 안전성 분석

집단의 모든 시험대상자 (파트 D 는 중앙 검사를 통한 EGFR 돌연변이 확인은 필요하지 않음).

- 뇌 전이 분석 집단 (Brain metastatic full analysis population): 유효성 평가 가능 집단의 시험대상자 중 베이스라인 시점에서 측정 가능 그리고/또는 측정 불가능한 두개강 내 병변이 있는 시험대상자
- 뇌 전이 유효성 평가 가능 집단 (Brain metastatic evaluable for response population): 뇌전이 분석 집단의 시험대상자 중 베이스라인 시점에서 적어도 한 개의 측정 가능한 두개강 내 병변이 있는 시험대상자
- 약동학 분석 집단 (Pharmacokinetic analysis population): 투여 후 측정 가능한 약물 농도 데이터가 적어도 1회 이상 수집된 시험대상자

일차 분석 [Primary Analyses]

파트 A, B 그리고 파트 D: 용량 증량, 용량 확장 단계 그리고 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Dose Escalation, Dose Expansion Phase and Patients outside Korea]

이상반응, 신체 검사, 임상실험실적 검사, 활력 징후, ECG 변화의 관점에서 안전성과 내약성을 평가한다. YH25448을 적어도 한 번 이상 투여 받은 모든 시험대상자는 안전성 평가를 위해 포함된다 (안전성 분석 집단). 안전성 평가 결과는 적절히 요약되고 목록화된다.

파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

객관적 반응률(Objective response rate, ORR)

객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)이란 질병 진행의 증거가 나타나기 전에 확증된 반응이 (RECIST 1.1 및 부록 F 정의에 따라) 적어도 1회 이상 완전 반응 (Complete Response, CR) 또는 부분 반응 (Partial Response, PR) 이었던 시험대상자의 백분율로 정의된다.

객관적 반응률은 유효성 평가 가능 집단을 대상으로 요약한다. 객관적 반응률은 양측 95% 신뢰구간(정규 분포 가정 하)으로 제시된다.

독립 중앙 검토 및 시험자에 의해 평가된 자료로 분석이 실시되며, 객관적 반응률의 주 분석은 독립 중앙 검토를 기반으로 한다.

이차 분석 [Secondary Analyses]

반응 지속 기간 (Duration of Response, DoR)

반응 지속 기간(Duration of Response, DoR)이란 추후에 확증되는 반응이 첫 번째로 기록된 날로부터 질병 진행이 기록된 날 또는 사망 (PFS 사건 발생일과 동일) 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 반응의 시작은 첫 방문 반응 PR 또는 CR로 확인된 가장 최근 방문일로 정의된다. 시험대상자가 반응에 도달한 후 질병 진행이 발생하지 않은 경우, 반응 지속 기간은 PFS 중도 절단 시점을 사용하여 계산한다.

치료에 반응한 시험대상자에 대해 반응 지속 기간을 요약하고 반응 지속 기간이 3개월 초과, 6개월 초과, 9개월 초과, 12개월 초과인 시험대상자의 수를 제시한다. Kaplan Meier 그래프와 반응 지속 기간 중앙값(Kaplan Meier 그래프로 계산)을 전체 및 용량군 별로 제시한다.

무진행 생존 기간 (Progression Free Survival, PFS)

무진행 생존 기간(Progression Free Survival, PFS)은 시험대상자가 임상시험용 의약품 최초 투여일로부터 RECIST 1.1 혹은 [부록 F](#)에 근거하여 독립 중앙 검토 및 시험자에 의해 평가된 객관적 질병 진행이 발생한 날 또는 원인 불문의 사망 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 분석 당시 질병 진행 또는 사망이 발생하지 않은 시험대상자는 마지막으로 실시한 평가가능 RECIST 1.1 평가의 가장 최근 측정일에 중도 절단된다. 전반적으로, PFS 중도 절단 규칙과 질병 진행일에 대한 정의는 미국 식품의약국(Food and Drug Administration; FDA)의 “Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (2007)”를 따른다.

무진행 생존 기간은 용량 확장 및 확대 단계에서 안전성 분석 집단을 대상으로 요약한다. 무진행 생존 기간은 Kaplan-Meier 그래프로 제시된다. 제 6개월, 12개월,

18개월에 사건 수, 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산) 및 사건이 발생하지 않은 시험대상자의 비율을 요약한다.

질병 조절률 (Disease Control Rate, DCR)

질병 조절률(Disease Control Rate, DCR)이란 최우수 전반적 반응(Best Overall Response, BOR), 두개강 외 및 두개강 내 반응이 CR, PR, 혹은 SD 인 시험대상자의 백분율로 정의된다.

질병 조절률은 양측 95% 신뢰구간(정규분포 가정 하)과 함께 전체 및 용량별로 제시된다.

종양 수축 (Tumor shrinkage)

종양 크기 변화의 백분율은 기저치에 측정 가능한 병변이 있는 시험대상자에 대하여 각 방문에서 표적병변 직경합이 기저치와 비교한 변화 백분율로 계산한다.

뇌전이 환자에서 종양 크기 변화는 두개강 외 병변과 두개강 내 병변을 구분하여 보고한다.

종양 크기 변화는 유효성 평가 가능 집단을 대상으로 분석한다.

종양 크기 변화를 요약하고 기저치부터 6주째, 12주째까지의 표적 병변 직경의 합의 변화 백분율을 하나의 막대로 표시하고 waterfall 그래프를 이용하여 제시한다.

두개강 내 객관적 반응률 (Objective Intracranial Response Rate, OIRR)

두개강 내 객관적 반응률(Objective intracranial response rate, OIRR)은 뇌전이 환자에서 진행의 증거가 나타나기 전에 **두개강 내 병변**에서 부록 F에 따라 확증된 반응이 적어도 1회 이상 완전 반응 또는 부분 반응이었던 시험대상자의 백분율로 정의된다.

두개강 내 객관적 반응율은 뇌 전이 유효성 평가 가능 집단 및 뇌 전이 분석

집단을 대상으로 요약한다.

두개강 내 객관적 반응률은 양측 95% 신뢰구간(Clopper-Pearson interval)과 함께 전체 및 용량별로 제시된다.

두개강 내 반응 지속 기간 (Duration of Intracranial Response, DoIR)

두개강 내 반응 지속 기간(Duration of Intracranial Response, DoIR)이란 뇌전이 환자에서 추후에 두개강 내 병변에서 확증되는 반응이 첫 번째로 기록된 날로부터 질병 진행이 기록된 날 또는 사망 ([부록 F](#)에 따른 두개강 내 PFS 사건 발생일과 동일) 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다.

두개강 내 반응 지속 기간은 뇌 전이 유효성 평가 가능 집단을 대상으로 분석한다.

치료에 반응한 시험대상자에 대해 두개강 내 반응 지속 기간을 요약하고 반응 지속 기간이 3개월 초과, 6개월 초과, 9개월 초과, 12개월 초과인 시험대상자의 수를 제시한다. Kaplan Meier 그래프와 반응 지속 기간 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산)을 전체 및 용량별로 제시한다.

두개강 내 무진행 생존 기간 (Intracranial Progression Free Survival, IPFS)

두개강 내 무진행 생존 기간(Intracranial Progression Free Survival, IPFS)은 뇌전이 환자에서 임상시험용 의약품 최초 투여일로부터 [부록 F](#)에 근거하여 독립 중앙 검토 및 시험자에 의해 평가된 객관적 질병 진행이 발생한 날 또는 원인 불문의 사망 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 분석 당시 질병 진행 또는 사망이 발생하지 않은 시험대상자는 마지막으로 실시한 평가가능 RECIST 1.1 평가의 가장 최근 측정일에 중도 절단된다.

두개강 내 무진행 생존 기간은 뇌 전이 분석 집단을 대상으로 요약한다.

두개강 내 무진행 생존 기간은 Kaplan-Meier 그래프로 제시된다. 제 6개월, 12개월, 18개월에 사건 수, 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산) 및 사건이 발생하지 않은

시험대상자의 비율을 요약한다.

전체 생존 기간(Overall Survival, OS)

전체 생존 기간(Overall Survival, OS)은 첫 번째 임상시험용 의약품 투여일과 분석 시점에서의 생존 상태에 근거하여 평가된다. 전체 생존 기간은 첫 번째 임상시험용 의약품 투여일로부터 원인을 불문한 사망일까지의 기간으로 정의된다.

전체 생존기간은 안전성 분석 집단을 대상으로 분석한다. 전체 생존 기간은 용량 확장 단계(용량 확대 단계에서 선택된 용량 코호트)와 용량 확대 단계에서만 요약한다. 전체 생존 기간은 Kaplan-Meier 그래프로 제시된다. 제 6개월, 12개월, 18개월에 사건 수, 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산) 및 사건이 발생하지 않은 시험대상자의 비율을 요약한다. 사망, 생존 추적, 추적 실패, 동의 철회한 시험대상자 수 및 비율이 적절히 요약된다.

약동학 분석 [Pharmacokinetic Analyses]

YH25448과 그 대사체의 혈장 농도는 계획된 채혈시간 별로 요약한다. 혈장 농도, 뇌척수액 농도, PK 파라미터는 용량에 따라 요약하고, PK 파라미터는 단회 투여와 반복 투여별로 구별하여 요약한다. YH25448의 용량비례성은 로그변환한 AUC_t , C_{max} , AUC_{ss} , $C_{max,ss}$ 를 종속변수, 로그변환한 투여 용량을 독립변수로 한 power model을 사용하여 평가한다.

YH25448 240mg 및 320mg을 단회 및 반복 투여한 후, 한국 외 지역에서 등재된 대상자와 한국인 대상자 간의 약동학적 특성을 비교한다. 각 용량 별로 1차 평가변수인 C_{max} , AUC_{last} , $C_{max,ss}$ 그리고 AUC_{ss} 의 로그변환치(한국 외 지역에서 등재된 대상자/한국인 대상자)를 분산분석을 통해 검정하고, 각 비교평가 항목치의 기하평균 비 및 90% 신뢰구간을 산출한다.

시험대상자 수 산출 [Sample Size Determination]

파트 A: 용량 증량 단계 [Dose Escalation Phase]

이전에 EGFR TKI 치료를 받고 질병이 진행된 EGFRm+ 비소세포폐암을 가진 약

30명의 시험대상자가 용량 증량 단계에 등록될 것이다. 등록 되는 총 시험대상자수는 요구되는 용량 증량 횟수에 따라 달라진다. 평가 가능한 3-6명의 시험대상자가 각 용량 단계별로 요구된다.

파트 B: 용량 확장 단계 [Dose Expansion Phase]

뇌전이 유무에 관계없이 이전 EGFR TKI 치료를 받고 질병이 진행된 T790M+ 비소세포폐암을 가진 약 20명의 평가 가능한 시험대상자가 2차 치료 용량 확장 각 코호트에 등록될 것이다(T790M 돌연변이 중앙 검사 결과 기준).

파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

2차 치료 용량 확대 코호트 [2nd line therapy cohort]

약 60명의 시험대상자가 파트 C의 2차 치료 용량 확대 코호트에 등록될 것이다. 이는 ORR 45%(임상적으로 경쟁력 없다고 간주됨) 대비 65%(임상적으로 의미 있는 최소한의 ORR)의 차이를 단측 0.025 유의수준, 88% 검정력으로 확인할 수 있는 수이다.

1차 치료 용량 확대 코호트 [1st line therapy cohort]

약 40명의 시험대상자가 파트 C의 1차 치료 용량 확대 코호트에 등록된다. 이는 ORR 55%(임상적으로 경쟁력 없다고 간주됨) 대비 80%의 차이를 단측 0.025 유의수준, 93% 검정력으로 확인할 수 있는 수이다.

파트 D: 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]

YH25448 240mg 및 320mg에서 각 용량 별로 PK 평가 가능한 최소 6명의 백인을 포함하여 약 12~15명의 한국 외 지역에서 등재된 대상자가 등록될 것이다. 등록되는 대상자는 인종에 제한을 두지는 않으나, 약 80% 환자가 백인일 것으로 기대된다. 등록되는 모든 대상자는 EGFR TKIs 치료 후 질병 진행이 확인된 환자이다.

목차 [TABLE OF CONTENTS]

문서 개정 기록 [DOCUMENT HISTORY]	2
목차 [TABLE OF CONTENTS]	24
표 목차 [LIST OF TABLES]	30
그림 목차 [LIST OF FIGURES]	30
부록 목차 [LIST OF APPENDIXES].....	31
1. 서론 및 시험에 대한 이론적 근거 [INTRODUCTION and STUDY RATIONALE]	32
1.1. 임상시험용 의약품 개발에 대한 이론적 근거 [Investigational Product Development Rationale]	32
1.2. 비임상시험 결과 요약 [Summary of Non-clinical Studies].....	33
1.3. 시험에 대한 이론적 근거 [Study Rationale]	37
1.4. 전반적 위험/이익 평가 [Overall Risk/Benefit Assessment]	39
1.4.1. 잠재적 이익 [Potential Benefits]	39
1.4.2. 잠재적 위험 [Potential Risks]	40
1.4.3. 전반적 이익-위험 및 윤리 평가 [Overall Benefit-risk and Ethical Assessment].....	45
2. 시험 목적 [STUDY OBJECTIVES].....	45
2.1. 일차 목적 [Primary Objective, 파트 A, B 그리고 C].....	46
2.2. 이차 목적 [Secondary Objectives, 파트 A, B 그리고 C]	46
2.3. 파트 D의 일차 목적 및 이차 목적 [Primary and Secondary Objectives of Part D]: 한국 외 지역에서 등록된 대상자만 해당	46
2.4. 탐색적 목적 [Exploratory Objectives]	47
3. 윤리적 고려사항 [ETHICAL CONSIDERATIONS].....	48
3.1. 의약품 임상시험 관리 기준 [Good Clinical Practice]	48
3.2. 임상시험 심사위원회/윤리 위원회[Institutional Review Board/Ethic Committee]	49
3.3. 시험대상자 동의 [Informed Consent].....	49
4. 임상시험 계획 [INVESTIGATIONAL PLAN].....	50
4.1. 임상시험 디자인 및 이론적 근거 [Study Design and Rationale]	50
4.1.1. 투여용량, 용량증량 계획에 대한 이론적 근거 [Rationale for Dose Regimen, Dose Escalation Scheme].....	50
4.1.2. 시험 디자인 [Study Design].....	52

4.1.3. 용량 제한 독성의 정의 [Definition of Dose-limiting toxicity]	57
4.1.4. 최대내약용량의 정의 [Definition of Maximum Tolerated Dose]	59
4.1.5. DLT 평가가능 시험대상자의 정의 [Definition of Evaluable Patients for DLT]	59
4.1.6. 치료 기간 [Duration of Therapy].....	59
4.2. 임상시험 대상 집단 [Study Population]	60
4.2.1. 선정기준 [Inclusion Criteria]	60
4.2.2. 제외기준 [Exclusion Criteria]	63
4.2.3. 제한 사항 [Restrictions]	67
4.2.3.1. 병용 치료 [Concomitant treatments]	68
4.2.3.2. 제한된 치료 [Prohibited Treatments]	69
4.2.4. 임상시험용 의약품의 중단과 중도탈락 [Discontinuation of Investigational Product and Withdrawal from Study]	69
4.2.4.1. 시험대상자의 임상시험용 의약품 영구 중단 절차 [Procedures for Discontinuation of a Patient from Investigational Product]	70
4.2.4.2. 임상시험용 의약품 투여를 부적절하게 시작한 시험대상자의 중단 절차 [Procedures for Handling Patients Incorrectly Initiated on Investigational Product]....	71
4.2.4.3. 임상시험 중도탈락 절차 [Procedure for Withdrawal from Study]	71
5. 치료 [TREATMENTS].....	71
5.1. 임상시험 치료 [Study Treatment]	71
5.1.1. 임상시험용 의약품 [Investigational Product]	72
5.1.2. 비임상시험용 의약품 [Non-investigational Product]	72
5.1.3. 식별 [Identification]	72
5.1.4. 포장 및 라벨링 [Packaging and Labeling]	73
5.1.5. 취급 및 배포 [Handling and Dispensing]	73
5.2. 시험대상자의 치료군 배정 방법 [Method of Assigning Patients to a Treatment].	74
5.3. 안전성 검토 위원회 [Safety Review Committee]	74
5.4. 용량 조정 [Dose Modification].....	76
5.4.1. 독성 관리 및 용량 조정 [Toxicity Management and Dose Modification] .	76
5.4.1.1. 용량 증량 및 용량 확장 시험대상자 [Dose Escalation and Expansion Patients]	76
5.4.1.2. 용량 확대 시험대상자 [Extension patients]	78
5.4.1.3. 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea].....	78

5.4.1.3.1. 독성에 따른 용량 감량	79
5.4.1.3.2. 독성 관리를 위한 YH25448 용량 조정 가이드 라인.....	79
5.4.1.4. 모든 시험대상자 [All Patients].....	81
5.4.1.4.1. 각막 궤양 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the management of YH25448 incuded corneal ulceration)	81
5.4.1.4.2. 간질성 폐 질환 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the management of YH25448 incuded interstitial lung disease).....	81
5.4.1.4.3. 심장기능 장애 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the management of YH25448 included cardiac dysfunction)	82
5.4.1.4.4. 발진 관련 이상반응의 예방, 모니터링 및 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the prevention, monitoring, and magagement of YH25448 induced rash-related adverse events)	82
5.4.1.4.5. 설사 관련 모니터링 및 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the monitoring, and management of YH25448 induced diarrhea)	84
5.4.2. 투여를 일시 중단한 경우의 평가 시점[Assessment Timings if dosing is interrupted]	85
5.5. 치료 순응도 및 수불관리[Treatment Compliance and Accountability]	86
6. 임상시험 평가 및 절차 [STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES].....	87
6.1. 임상시험 시행 흐름도 및 일정에 관한 계획 [Study Plan for Flow Chart/Time and Events Schedule]	87
6.2. 안전성 평가 [Safety Procedures].....	111
6.2.1 시험대상자 등록 및 스크리닝 [Enrollment and screening].....	112
6.2.2. 신체 검사 [Physical Examination]	113
6.2.3. 활력 징후 [Vital signs]	113
6.2.4. 심전도 [ECG]	115
6.2.5. 실험실적 안전성 평가 [Laboratory Safety Assessment].....	117
6.2.6. 기타 안전성 평가 [Other Safety Assessment]	121
6.2.6.1. 안과 검사 [Ophthalmologic Examination]	121
6.2.6.2. 심초음파 (또는 MUGA 스캔) [Echocardiography (or MUGA Scan)]....	121
6.2.6.3. 간염 선별검사, HIV 선별검사 [Hepatitis Screen, HIV Screen]	121
6.2.6.4. 추적 조사 [Follow-Up]	122
6.3. 약동학 [Pharmacokinetics]	123
6.3.1. 약동학 검체의 수집 [Collection of pharmacokinetic samples].....	123

6.3.2. 약동학 검체에서 약물 농도 결정 [Determination of Drug Concentration in Pharmacokinetic Samples]	124
6.4. 탐색적 연구 [Exploratory Research]	125
6.4.1. 탐색적 생체 표지자 연구 [Exploratory Biomarker Research].....	125
6.4.1.1. 종양 검체의 수집 [Collection of Tumor Samples]	125
6.4.1.2. 탐색적 혈액 유래 생체표지자 검체의 수집 [Collection of Exploratory Blood-borne Biomarker].....	126
6.4.1.3. cfDNA 분석을 위한 혈장 검체 수집 [Collection of Plasma for cfDNA analysis] 127	
6.4.1.4. 뇌척수액(CSF)의 수집 [Collection of cerebrospinal fluid].....	128
6.4.2. 약물 유전학 검체의 수집 [Collection of Pharmacogenetics Samples]....	128
6.5. 환자 보고 결과 [Patient Reported Outcomes, PROs]	129
6.6. 생물학적 검체 수집 절차 [Biological sampling procedures].....	130
6.6.1. 채혈량 [Volume of blood]	130
6.6.2. 생물학적 검체의 취급, 보관 및 폐기 [Handling, Storage and Destruction of Biological Samples]	131
6.6.3. 약동학 검체 [Pharmacokinetic Samples]	132
6.6.4. 탐색적 연구를 위한 검체 [Samples for Exploratory Research]	132
6.6.5. 생물학적 위험물질 검체의 라벨 및 운송 [Labeling and shipment of biohazard samples]	133
6.6.6. 생물학적 검체의 추적 관리 [Chain of custody of biological samples]....	134
6.6.7. 제공된 생물학적 검체에 대한 시험대상자 동의철회 [Withdrawal of informed consent for donated biological samples]	134
6.7. 항암 작용 [Anti-tumor activity].....	135
6.7.1. 종양 평가 [Tumor assessments]	135
7. 이상반응 [ADVERSE EVENTS].....	138
7.1. 이상반응의 정의 [Definitions of adverse events]	138
7.2. 중대한 이상반응의 정의[Definition of Serious Adverse Events].....	138
7.3. 이상반응의 기록[Recording of adverse events]	140
7.4. 중대한 이상반응의 보고 [Reporting of Serious Adverse Events]	144
7.5. 중대한 이상반응 보고를 위한 연락 정보 [Contact Information for reporting SAE] 145	
7.6. 과량투여 [Overdose]	145
7.7. 임신 [Pregnancy].....	146

7.7.1.	모계 노출 [Maternal Exposure]	147
7.7.2.	부계 노출 [Paternal Exposure]	147
7.7.3.	임신검사 요구사항 [Requirements for Pregnancy Testing]	147
7.7.4.	임신의 보고 [Reporting of Pregnancy]	148
8.	통계적 고려사항 [STATISTICAL CONSIDERATIONS]	149
8.1.	시험대상자 수 산출 [Sample Size Determination]	149
8.2.	분석 집단 [Populations for Analyses]	150
8.3.	시험대상자 구성 [Patient Disposition]	151
8.4.	인구학적 특성 및 기저치 특성 [Demographics and Other Baseline Characteristics]	152
8.5.	복약 순응도 평가 [Assessment of Treatment Compliance]	152
8.6.	평가변수의 정의 [Endpoint Definition]	152
8.6.1.	유효성 평가변수 [Efficacy Endpoints]	153
8.6.1.1.	일차 평가변수 [Primary Endpoint, 파트 A, B 그리고 C]	153
8.6.1.2.	이차 평가변수 [Secondary Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]	153
8.6.1.3.	파트 D의 일차 평가변수 및 이차 평가변수 [Primary and Secondary Efficacy Endpoint for Part D]	153
8.6.2.	안전성 평가변수 [Safety Variables]	154
8.6.3.	약동학 평가변수 [Pharmacokinetic Endpoints]	154
8.6.4.	탐색적 평가변수 [Exploratory Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]	155
8.7.	분석 [Analyses]	156
8.7.1.	변수의 계산 또는 도출 [Calculation or Derivation of Variables]	156
8.7.1.1.	종양 반응 변수 [Tumor Response Variables]	156
8.7.1.2.	약동학 변수 [Pharmacokinetic Variables]	158
8.7.2.	유효성 분석 [Efficacy Analyses]	159
8.7.2.1.	일차 분석 [Primary Analysis]	159
8.7.2.2.	이차 분석 [Secondary Analyses]	160
8.7.3.	안전성 분석 [Safety Analyses]	165
8.7.3.1.	이상반응 [Adverse Events]	165
8.7.3.2.	임상 실험실 검사 [Clinical Laboratory Parameters]	166
8.7.3.3.	활력징후 [Vital Signs]	167
8.7.3.4.	심전도 [12-lead Electrocardiogram]	167

8.7.3.5. 신체검사 [Physical Examination].....	167
8.7.4. 약동학 분석 [Pharmacokinetic Analyses]	168
8.7.5. 탐색적 분석 [Exploratory Analyses].....	168
8.8. 기타 분석 [Other Analyses]	169
8.8.1. 하위 그룹 분석 [Subgroup Analyses]	169
8.8.2. 노출-반응 관계 분석 [Analyses to Characterize the Exposure-Response Relationship]	169
8.9. 중간 분석 [Interim Analyses]	169
8.10. 민감도 분석 [Sensitivity analysis].....	169
9. 행정적 사항 [ADMINISTRATIVE SECTION]	170
9.1. 임상시험의 준수 [Compliance]	170
9.1.1. 임상시험 계획서 및 계획서 변경의 준수 [Compliance with the Protocol and Protocol Revisions]	170
9.1.2. 모니터링 [Monitoring]	171
9.1.3. 임상시험 실시기관 교육 [Investigational Site Training].....	171
9.2. 기록 보관 [Records Retention]	172
9.2.1. 증례기록서 [Case Report Forms].....	172
9.2.2. 임상시험용 의약품의 기록 [Investigational Product Records]	173
9.3. 임상시험용 의약품의 반납 및 폐기 [Return and Destruction of Investigational Product]	174
9.3.1. 임상시험용 의약품 반납 [Return of Investigational Product]	174
9.3.2. 임상시험용 의약품 폐기 [Destruction of Investigational Product]	175
9.4. 연구 결과의 발표 [Publications]	175
10. 용어 [GLOSSARY OF TERMS]	176
약어 [LIST OF ABBREVIATIONS]	178
참고 문헌 [REFERENCES].....	182

표 목차 [LIST OF TABLES]

표 1. 잠정적인 용량 증량 계획 [Provisional dose escalation scheme]	11
표 2. 용량 감량 계획 [Dose de-escalation scheme].....	11
표 3. 종양반응 평가의 요약 (Independent central review)	40
표 4. 잠정적인 용량 증량 계획 [Provisional dose escalation scheme]	55
표 5. 용량 감량 계획 [Dose de-escalation scheme].....	56
표 6. 임상시험용 의약품.....	73
표 7. 발진의 관리를 위해 제안된 알고리즘.....	83
표 8. 파트 A: 용량 증량 단계 [Dose Escalation Phase].....	87
표 9. 파트 B: 용량 확장 단계 [Dose Expansion Phase].....	92
표 10. 파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase].....	97
표 11. 파트 D: 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]	105
표 12. PK(Pharmacokinetics) 및 ECG 평가 일정 (파트 D).....	111
표 13. PK 혈액 샘플 일정	123
표 14. 채혈량.....	131
표 15. 뇌 전이 환자에서 반응에 따른 영상학적 평가 추적관찰.....	137
표 16. 평가 결과의 정의 [The definition of outcome]	161

그림 목차 [LIST OF FIGURES]

그림 1. 시험 디자인 [Study Design]	53
그림 2. YH25448 의 독성에 따른 용량 조정 (파트 A, B 그리고 C).....	77
그림 3. YH25448 의 독성에 따른 용량 조정 (파트 D)	80

부록 목차 [LIST OF APPENDIXES]

부록 A. 간 생화학 수치 상승에 기반한 YH25448 의 투여지속, 용량변경 또는 시험중단에 관한 알고리즘 (Hy 법칙 ¹⁷)	185
부록 B. 시험대상자의 LVEF 와 TnI 평가에 기반한 YH25448 의 투여지속, 용량변경 또는 시험중단에 관한 알고리즘.....	187
부록 C. 국제항공운송협회 (IATA) 6.2 지침서.....	189
부록 D. 윤리적 고려 및 규제 요건.....	191
부록 E. 데이터 및 임상시험 관리	195
부록 F. 두개강 내 및 두개강 외 질환 평가를 위한 RECIST 1.1 (고형암 반응 평가기준)에 따른 객관적 종양반응 평가 가이드라인 ¹⁸	200
부록 G. 병용 약물과의 상호작용 가능성에 관한 지침.....	213
부록 H. 환자보고성과 (QLQ C-30).....	219
부록 I. 환자보고성과 (QLQ LC-13).....	222
부록 J. 환자보고성과 (QLQ BN-20)	224
부록 K. 임상시험 의뢰자 및 시험책임자 정보.....	226

1. 서론 및 시험에 대한 이론적 근거 [INTRODUCTION and STUDY RATIONALE]

1.1. 임상시험용 의약품 개발에 대한 이론적 근거 [Investigational Product Development Rationale]

전 세계적으로 암 사망의 1/3을 차지하는 폐암 중 비소세포폐암은 전체 폐암의 약 80%를 차지하며 일부의 환자에서만 수술로 완치를 기대할 수 있고 대부분의 환자들은 진단 시 국소 진행성 또는 전이성 병기로 발견된다¹. 진행성 비소세포성 폐암의 치료는 특정 돌연변이의 분자 지표 유무에 따라 결정되고, EGFR 돌연변이 양성인 경우 1차 치료제는 EGFR TKIs로 이들 돌연변이를 가진 환자들은 EGFR TKI에 매우 민감하다². 그러나, EGFR TKIs인 erlotinib, gefitinib에 반응한 대부분의 환자는 결국에는 저항성을 갖게 되고, 진행성 폐암으로 악화되는데, 이러한 원인 중 Tyrosin kinase(TK) domain의 gatekeeper residue의 point mutation인 T790M이 획득내성의 약 50-60%를 차지하고 있어 이에 대한 분자표적치료제가 개발 중이다³. 또한 EGFR 돌연변이를 가진 비소세포폐암 환자의 약 50%가 진단 후 3년 이내에 뇌 전이가 발생하는데⁶ 현재 개발된 EGFR TKIs은 낮은 Blood Brain barrier(BBB) 통과율로 뇌 전이 병변에 제한적인 치료 효과를 보인다^{4,5}.

YH25448은 야생형 EGFR에 대한 영향이 적고, T790M 단일활성 돌연변이(EGFRm)와 이중 돌연변이(T790M)에 대해 강력한 억제활성을 가진 돌연변이 선택성이 우수한 비가역적인 EGFR TKI이다. YH25448은 진행성 비소세포폐암의 원발암 및 CNS 이외 전이암 뿐만 아니라, 다른 EGFR TKIs 보다 BBB 통과율이 우수하여 뇌전이를 동반한 진행성 NSCLC 환자에게 임상적 이득을 높일 것으로 기대되며, 본 연구에서는 YH25448의 EGFR 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서의 안전성, 내약성 그리고 유효성을 확인하기 위하여 임상 시험을 실시하고자 한다.

1.2. 비임상시험 결과 요약 [Summary of Non-clinical Studies]

In vitro 연구에서 YH25448은 야생형 EGFR의 IC₅₀ 값 76 nM 대비 L858R/T790M 이중돌연변이에 대한 IC₅₀ 값은 2nM로 우수한 선택성을 나타내었으며, EGFR 단일활성돌연변이체 (del19, L858R) 및 이중돌연변이체 (del19/T790M, L858R/T790M) kinase의 활성을 강력하고 비가역적으로 억제하였다. 또한 EGFR 단일돌연변이체와 이중돌연변이체의 인산화를 강력하고 비가역적으로 억제하였다.

YH25448의 항 증식 효과를 확인하기 위한 세포증식시험에서 GI₅₀ 값이 H1975 세포 (L858R/T790M), PC9 세포 (del19) 및 H2073 세포 (야생형)에서 각각 6 nM, 5 nM, and 711 nM이었고, EGFR 돌연변이 환자 유래 일차 암세포를 사용한 시험에서도 osimertinib 대비 더 우수한 암세포 성장 억제 효과를 보였다. H1975 세포를 피하이식한 누드 마우스 모델에서 0.3-10 mg/kg QD 용법/용량으로 투여 시 용량의존적으로 암성장 억제효과가 나타났으며, 10 mg/kg 용량에서는 대부분의 마우스에서 종양의 완전관해가 나타났다. H1975를 뇌실질에 이식한 뇌전이 마우스 모델에서 YH25448을 1-50 mg/kg으로 투여 시 osimertinib 동일용량과 비교했을 때 YH25448 군에서 더 완전한 종양성장 억제와 생존 기간의 증가를 보였으며, EDmax는 25 mg/kg 이었다.

Xenograft 마우스 모델에서 혈장 내 반감기는 5.9-6.8 hr 이었고, 종양 대 혈장 AUC_{0-last} 비율은 3.0-5.1 이었다. 또한, 경구투여후 뇌조직중 약물농도 (AUC)는 혈중 약물농도 대비 랫드와 마우스에서 각각 4.0배 및 0.8배이었으며, CSF에서의 약물농도는 pEGFR 억제하는 IC₅₀값을 초과하여 BBB 투과도가 높음을 확인하였다. 마우스, 랫드, 개에서 경구투여 시 Tmax 는 0.5-4.0 hr 이었다. 체내노출도는 개에서 대체적으로 용량 비례적이었고, 설치류에서는 용량의 증가에 비해 적게 증가하였다. 경구투여시 정맥투여 대비 절대생체이용률은 동물 종, 용량에 따라 33.7-79.8% 이었다.

동물에서 정맥 투여 후 체내 분포도 2.9-17.2 L/kg 로 다양한 조직에 넓게 분포될

수 있다고 보인다. 동물에서 혈장 단백질 결합률은 99.0-99.5% 이었고, 사람에서는 99.1% 이었다. 랫드에서 방사선 동위원소가 결합한 14C-YH25448 을 경구 투여시, 방사선 활성이 다양한 조직에서 검출되었고, 가장 높은 활성은 포도막, 위장, 소장, 간장, Harderian gland, 폐장 순으로 관찰되었다.

최근 *in vitro* 약물 대사 연구에서, GSTM1에 의한 glutathione(GSH)의 포함은 가장 주요한 대사 경로인 것으로 밝혀졌다. YH25448의 비교적 마이너한 산화성 대사는 주로 CYP3A4에 의한 대사이며, 2C9, 1A2 및 2A6이 관여한다. 랫드 배설 시험에서, 답즙 배설은 14C-YH25448의 단회 경구 투여 후 YH25448의 주요 배출 경로이며, 단지 소량(<5%)만 소변으로 배설되는 것이 확인되었다. 간세포를 이용한 대사체 동정 시험에서, 인체 특이적인 대사체는 검출되지 않았고, 사람 간세포에서 단지 2개의 대사체(M6와 M7)만이 미량으로 동정되었다.

안전성약리에서의 주요 소견은 다음과 같다.

hERG 시험에서 IC_{50} 값은 5.3 μM 로 hERG 채널을 억제하였고, 적출 토끼 심장을 이용한 시험에서도 30 μM 농도까지 ECG 변화는 관찰되지 않았다.

비글개 telemetry 시험에서도 YH25448을 20 mg/kg 까지 단회 경구 투여시 생리학적으로 관련성이 있는 심혈관계에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

랫드 중추신경계 시험에서 YH25448을 100 mg/kg 까지 단회 경구 투여시 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

랫드 호흡기계 시험에서 YH25448을 100 mg/kg 까지 단회 경구 투여시 생물학적 관련성을 보이는 영향은 관찰되지 않았다.

독성시험에서의 주요 소견은 다음과 같다.

랫드, 비글개 독성시험에서 대부분 관찰된 소견들은 YH25448의 EGFR의 억제에 의한 약리학적 결과와 이에 따른 2차 변화이었다. 상피세포를 가진 대부분의

조직과 기관에서 미약한 상피위축에서 변성미란, 염증, 괴사까지 범위의 영향이 관찰되었다.

랫드 2주 용량결정시험 (0, 50, 100, 150 mg/kg)에서 150 mg/kg 투여군은 시험물질에 기인한 평균 체중감소, 사료섭취량의 감소로 조기 안락사 되었다. 혈액생화학시험에서 관찰된 주요 변화는 사료섭취량 감소 (총단백, 알부민 감소), 탈수 (혈중요소질소, 무기인 증가), 간 수치 변화 (AST, ALT 증가)이었고, 염증 소견 (백혈구, 호중구, 단핵구 증가)와 적혈구세포 mass 감소도 관찰되었다. 이상의 결과에서 최대내성용량 (MTD)은 100 mg/kg, 무독성량 (NOAEL)은 50 mg/kg 으로 판단되었다.

랫드 4주 경구 반복투여 및 2주 회복시험 (0, 25, 50, 100/75 mg/kg) 에서 100/75 mg/kg의 암컷 고용량 투여군 중 물질 투여에 기인한 것으로 보이는 2 개체가 폐사하였다. 체중감소, 피부 병변으로 고용량군의 용량 투여 21일째 암수 모두 75 mg/kg으로 감량되었다. 100/75 mg/kg 투여군에서 부스럼/딱지(scabs), 탈모 등의 피부 병변과 평균 체중, 사료 섭취량의 감소가 관찰되었으나 회복되는 경향이 관찰되었다. 50 mg/kg 이상 투여군에서 혈액생화학 검사 중 BUN, Creatinine 수치가 증가하였고, 25 mg/kg 이상 투여군에서 AST, ALT 수치가 증가 하였는데, 이러한 결과는 신장에서의 관확장 및 미약한 유두괴사, 간에서의 단일간세포괴사 등 조직 소견과 연관되어 관찰되었으나 2주 회복기간 후 회복되었다. 병리조직소견에서 시험 물질과 관련된 변화를 여러 장기(안구, 골수, 십이지장, 고환, 피부, 부고환, 난소, 자궁, 질, 하악림프절)에서 관찰하였고, 변화의 정도는 대체적으로 용량의존적인 경향을 보였으며, 회복기간 동안 일부 혹은 완전히 회복되는 경향을 보였다. 특히 수컷 고용량 투여군에서 간의 단일간세포괴사, 고환의 관변성, 암컷 고용량 투여군에서 신장의 유두괴사, 50 mg/kg 이상 투여군에서 십이지장 융모의 둔화/융합 소견은 시험물질에 의한 독성으로 판단되었다. 이상의 결과에서 100/75 mg/kg은 STD10 (Severely Toxic Dose 10), 50 mg/kg은 HNSTD (Highest non-severely toxic dose), 25 mg/kg 은 NOAEL로 판단되었다.

비글개 2주 용량결정시험 (0, 15, 30, 50 mg/kg)에서 15 mg/kg 투여군은 투여 기간 동안 우수한 내약성을 보였으나, 30 mg/kg 암컷 투여군 1개체, 50 mg/kg 투여군 암수 모든 투여군은 체중 및 사료섭취량 감소를 동반한 결막의 충혈, 사팔눈(squinted eyes), 활성감소, 복부수축 등의 증상을 보여 투여 7일째 조기 안락사하였다. 혈액생화학 검사에서 염증 반응과 관련된 경도에서 중등도의 피브리노겐, 글로불린 수치 증가 및 경도에서 중등도의 알부민 농도 감소 및 A/G 비율 수치 감소가 관찰되었다. 이상의 결과에서 무독성량 (NOAEL)과 최대내성용량 (MTD)은 15 mg/kg으로 판단되었다.

비글개 4주 경구 반복투여 및 2주 회복시험 (0, 5, 10, 20 mg/kg)에서 5, 10 mg/kg 투여군은 암수 투여군은 모두 우수한 내약성을 보였으나, 고용량 20 mg/kg 수컷 투여군 1개체는 현저한 체중 감소, 사료 섭취량 감소로 투여 23일째 조기 안락사 처리하였다. 시험물질 투여에 기인한 병리 소견으로 수컷 20 mg/kg 투여군의 2 개체의 심장에서 심근 및 혈관의 변성/괴사, 염증, 혈전, 출혈 소견이 관찰되었으며, 혈액분석이 수행된 한마리에서는 cardiac troponin 농도가 현저히 증가되었다. 시험물질 투여와 관련된 다른 조직 소견으로 20 mg/kg 투여군에서 십이지장 융모의 둔화와 융합, 피부의 상피위축, 신장의 신우염증이 보였고, 10 mg/kg 투여군 이상에서 부고환의 염증 및 내강내 정자의 감소, 전립선액 분비 감소, 림프양장기의 림프구 감소가 관찰되었고, 5 mg/kg 투여군 이상에서 각막과 식도의 상피성위축, 고환의 관변성, 골수의 세포충실도증가, 간의 단핵세포침윤 소견이 관찰되었다. 이러한 소견들은 회복기간 동안 일부 회복되는 경향을 보였으나 골수, 고환, 부고환, 전립선에서 나타난 소견들은 회복 기간에도 부분적으로 회복되거나 일부 지속되는 경향이 관찰되었다. 또한, 안구 검사에서 시험물질에 의한 어떠한 영향도 보이지 않았고, 심전도 검사에서도 조기 폐사한 수컷 고용량 1개를 제외한 모든 시험물질 투여군에서 PR interval, QRS duration, QT interval, corrected QT(QTc) interval, RR interval, or heart rate 등 YH25448 투여에 기인한 심혈관계 영향은 관찰되지 않았다. Highest non-severely toxic dose (HNSTD)는 수컷에서 10 mg/kg, 암컷에서 20 mg/kg으로 판단되었다.

YH25448은 *in vitro* 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 *in vivo* 랜드 소핵시험 (2,000 mg/kg)에서 유전독성을 유발하지 않는 것으로 판단되었다.

YH25448은 3T3 cell을 이용한 *in vitro* 광독성시험에서 광독성을 유발하지 않는 것으로 판단되었다.

이 외의 비임상시험 결과는 임상시험자자료집에 상세히 기술되어 있으며, 이러한 비임상시험 결과로 진행성 비소세포성폐암과 뇌전이에 대해 임상시험 진행이 가능할 것으로 보인다.

1.3. 시험에 대한 이론적 근거 [Study Rationale]

YH25448은 EGFR 단일활성 돌연변이(EGFRm)와 이중 돌연변이(T790M) 모두를 비가역적으로 강력하게 억제하며, EGFR 돌연변이에 대한 선택성이 우수한 저해제로, 비임상 시험의 T790M 이중돌연변이 비소세포성 폐암세포를 피하 및 뇌에 이식한 동물모델에서 용량의존적이며 유의한 암증식억제 효과를 나타내었다. 이런 결과를 바탕으로 YH25448은 EGFR 단일활성돌연변이가 있는 환자 및 이전의 EGFR TKI 치료 후 이중돌연변이가 발생한 NSCLC 환자에서 원발 부위 뿐만 아니라 뇌전이에 대한 임상적 효과를 나타낼 것으로 예상된다. 또한 YH25448은 EGFR 돌연변이에 선택성이 우수하므로 1세대 EGFR TKIs 의 부작용인 발진과 설사 등의 표적 외 독성 우려가 비교적 낮을 것으로 예상된다.

본 임상시험은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자들을 대상으로 EGFR 단일활성 돌연변이(EGFRm)와 이중 돌연변이(T790M)의 강력한 이중 저해제인 YH25448의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 최초 환자 대상 임상시험으로, 파트 A 용량 증량 단계, 파트 B 용량 확장 단계, 파트 C 용량 확대 단계 그리고 파트 D 한국 외 지역에서 등재된 대상자의 네 개의 파트로 구성되어 있다. NOTE: 파트 A, B 및 C의 의뢰자는 [㈜유한양행](#)(protocol identifier YH25448-201)이며, 파트 D의 의뢰자는 Janssen Research

& Development(protocol identifier 73841937NSC2001)이다.

용량 증량 단계에서는 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고 질병이 진행한 NSCLC 환자를 대상으로 용량을 증량하면서 YH25448의 안전성과 내약성에 대한 평가가 주 목적으로, 용량 확장 단계는 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고 질병이 진행한 NSCLC 환자 중 T790M 돌연변이 양성이 확인된 환자를 대상으로 용량 증량 단계에서 평가한 용량의 안전성, 내약성, PK 및 유효성 등의 추가적인 평가를 목적으로 한다. 용량 확대 단계는 용량 증량, 확장 단계의 결과를 종합적으로 판단하여 결정된 최대내약용량(MTD) 또는 추천용량(RD)의 내약성, 안전성, PK 및 유효성 등을 2차 치료제 그리고 1차 치료제 코호트별로 평가하여 각 치료군에 따른 결과로 이 후 임상시험을 결정할 근거가 될 것이다.

이 외 YH25448의 대사체 유무 및 종류를 조사하고 필요시 대사체의 PK를 규명하기 위해 검체를 수집하여 분석하려 하고, 약물동력학 차이 평가와 탐색적 생체표지자 프로파일 그리고 약물 효과와의 관련성을 포함하고 있다.

임상시험의 이론적 근거 및 디자인[Overall Study Rationale and Design, 파트 D]

한국 외 지역에서 진행되는 파트 D는 EGFRm+이고 무증상의 뇌 전이가 있거나 뇌 전이가 없는 비소세포폐암 환자에서 YH25448을 경구 투여하는 제1상/2상, 공개 라벨, 다기관 임상시험이다. 한국에서 진행된 건강한 한국인 12명과 서양인 12명(12 Caucasian: 3 Russian, 4 Turkish, 4 Moroccan and 1 French)을 비교한 PK study(Study No.: YH25448-101)에서 서양인의 AUC_{last} 와 C_{max} 값이 한국인보다 각각 40% 그리고 30% 낮게 나타났다. 따라서, 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서의 RP2D를 위한 추가적인 용량 확인이 필요하다. 본 임상시험(Study No.: YH25448-201)에서의 PK 결과에 따르면 YH25448 용량이 240mg에서 320mg으로 증가할 때, AUC_{ss} 와 $C_{max,ss}$ 값이 약 20% 증가하였다. 그리고, 320mg에 등록된 5명의 대상자에서 DLT는 나타나지 않아 안전성을 보였다. 2018년 11월 26일에 진행된 DCO(data cut off) 결과에서 320mg을 투약한 대상자에서 이상반응으로 인해 치료를

중단한 경우는 없었으며, 해당 용량은 안전하고 내약성이 있는 것으로 판단된다. 320mg (n=5)과 240mg (n=23) 용량에서 안전성을 비교한 결과, 모든 등급에서의 ADR (adverse drug reaction)은 두 코호트에서 유사하였고, 가장 많이 발현된 ADR은 pruritus, rash, decreased appetite 그리고 muscle spasms이었다. 240mg 용량에서 Grade 3 이상의 ADR은 한 건 (pneumonitis, grade 3)이 보고되었다. 320mg 용량에서 발생한 Grade 3 이상의 ADR은 없었다. 결론적으로 1) 240mg과 320mg에서 DLT가 나타나지 않았으며, 2) 240mg과 320mg에서 비슷한 safety profile을 보인다.

파트 D에서는 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서 YH25448 240mg (현재 RP2D)과 320mg 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 유효성(종양평가 포함)을 평가하고, 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

1.4. 전반적 위험/이익 평가 [Overall Risk/Benefit Assessment]

1.4.1. 잠재적 이익 [Potential Benefits]

YH25448은 비임상 시험 결과로 EGFR 단일활성돌연변이와 이중돌연변이가 1 가지 이상 존재하는 종양모델에서 항 증식 활성과 자가사멸 유도 활성을 나타내는 것으로 확인되었다. 따라서 YH25448은 EGFR TKIs를 최초로 사용하는 EGFRm+ NSCLC 환자들이나 이전의 EGFR TKIs(+/- 화학요법) 치료를 받은 적이 있고, 질병이 진행 한 EGFRm+ NSCLC 중 T790M 돌연변이 양성이 확인 된 환자들에서 유효성의 증가와 EGFR 야생형 억제에 따른 독성의 감소 모두의 측면에서 임상적 이익을 나타낼 가능성이 있다. 그리고, 높은 BBB 통과율로 뇌전이를 동반한 진행성 NSCLC 환자에게 임상적 이득을 줄 수 있을 뿐만 아니라, YH25448의 1차 치료군에서 T790M 작용 기전에 따른 EGFR TKIs 이중돌연변이체의 생성을 지연시킬 가능성이 있다.

2018년 11월 26일 기준, 한국에서 진행된 파트 A와 파트 B에서 등록된 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암

환자 총 127명에서의 독립적인 종양반응 평가의 요약은 하기의 표와 같다.

표 3. 종양반응 평가의 요약 (Independent central review)

	All Patients	T790M+ Patients	T790M- Patients
Number of evaluable patients	127	108	19
ORR	54%	57%	37%
Median PFS (months)	9.5	9.7	5.4

1.4.2. 잠재적 위험 [Potential Risks]

본 계획서의 1.2장에 렌트와 비글개에서 시행한 YH25448의 *in vitro* 시험과 비임상 독성 시험결과를 기준으로 잠재적 위험을 요약하였고, 더 자세한 정보는 시험자 자료집에 자세히 기록하였다. 잠재적 위험에 대한 모니터링과 관리 계획은 아래와 같다:

위장관계 이상반응 [Gastrointestinal tract effects]

난치성 오심, 구토 및 만성 위장관계 질환을 가진 환자들은 본 시험에서 제외되고, 시험자들은 Section 5.4 에 근거해 투여 중단이나 감량해야 한다.

피부 이상반응 [Dermatological effects]

피부 질환에 대한 특별한 제외 기준은 없으나, 이전 치료에서 CTCAE 1 등급 초과의 해소되지 않은 피부 부작용을 가진 환자들은 본 시험에서 제외되어야 한다. 시험자가 YH25448 과 연관성이 있다고 판단되는 피부 이상반응은 CTCAE 등급에 상관없이 피부과 치료를 받아야 한다. 시험자들은 Section 5.4에 근거해 투여 중단이나 감량을 따라야 하고, 임상적으로 유의한 소견일 경우 사진을 촬영할 필요도 있다. 이 사진은 필요 시 의뢰자에 제공되어야 한다.

안구 표면 이상반응 [Ocular surface effects]

스크리닝시에 세극등 (slit lamp), 안저검사, 시력검사 및 시험자 판단에 따라 필요한 다른 검사를 포함한 안과 검사를 실시해야 하고, 만약 시각 증상이 발생한다면 시험자 판단에 따라 이러한 검사를 반복 및 이 외의 추가검사를 시행해야 한다. 안과 전문의의 확증을 받은 임상적으로 유의한 소견은 이상반응으로 보고해야 한다. 임상적으로 유의한 소견은 사진으로 기록을 남겨야 하고, 필요시 의뢰자에 제공되어야 한다.

안구검사 결과는 증례기록서에 기록 및 수집되어야 한다. 각막 궤양이 확인된 환자는 영구적으로 시험약을 중단하고, 이상반응이 사라질 때까지 정기적으로 추적 조사를 받아야 한다.

콘택트 렌즈를 착용한 환자들이 약물 투여 도중 경도-중등도의 눈 증상 (CTCAE ≤2)이 발생하는 경우, 증상이 사라진 지 적어도 1주 후 까지는 렌즈 착용을 중단해야 한다. 환자가 눈 증상이 재발하거나 심각한 이상반응 (CTCAE ≥3)을 보인다면, YH25448 투여가 영구적으로 중단되어야 한다. YH25448 투여가 영구적으로 중단된 후 1주까지는 경과 확인을 위해 시험자의 동의 없이 눈 증상 치료를 목적으로 안약이나 연고를 사용해서는 안 된다. 눈 증상이 의심될 경우 즉시 전문가와 상담해야 한다.

심혈관계 이상반응 [Cardiovascular effects]

불안전한 심장 상태나 QT prolongations의 위험인자를 가진 환자들은 본 시험에서 제외되어야 한다. QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물의 정기적인 복용은 가능하나 병용약물의 상호작용 여부 ([부록 G](#))에 따라 제한되어야 하지만 이상반응 치료를 위해 임상적으로 필요한 경우에는 어떤 약물도 처방 받을 수 있다. 임상시험 진행 기간 동안 전해질 수치와 활력징후 (맥박, 혈압)를 정기적으로 모니터링 할 것이다. YH25448 투여 전, 용량 증량 단계의 첫 투여 후 및 반복 투여 후 22일 (Cycle 2의 Day 1) 시점의 24시간 동안과 항정상태에 도달할 것으로 예측되는 시점(제 1 주기의 제 1일, 제8일 및 제 15일) 그리고 6.2.4.장에 기술된 일정에 따라 3회 반복 디지털 ECG 평가가 시행되어야 한다. 환자가 병원을 떠나기 전에

시험자 또는 위임받은 의사가 ECG 기록지를 검토하고 만약 해당 환자가 즉각적인 관리가 필요하다면 심장 전문의에게 자문을 구해야 한다. 서면 사본 ECG 자료는 환자의 진료 기록에 저장되어야 하고, 모든 전자 ECG 자료를 외부 심장내과 전문의가 heart rate, PR, R-R and QT intervals의 중앙 분석을 위해 전송한다. 스크리닝 또는 기저치에 시험자가 ECG 의 이상 소견이 임상적으로 유의하다고 판된되면, 이를 동반 질환으로 보고해야 한다.

Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 Echocardiography(또는 multigated acquisition (MUGA) scan)와 troponin I(TnI) 측정은 임상시험 기간동안 정기적으로 시행 될 것이고, 그 과정은 [부록 B](#)에 상세히 기술되어 있다.

호흡기계 이상반응 [Respiratory effects]

과거 간질성 폐렴(ILD), 약물에 기인한 간질성 폐질환, 스테로이드 투여가 필요로 하는 방사선 폐렴, 임상적으로 활동성의 간질성 폐질환을 가진 환자들은 본 시험에서 제외되어야 한다. 악화된 폐증상 (호흡곤란)이나 간질성 폐질환의 방사선상 비정상 소견이 관찰된다면, 약물 투여 중단이 권장되고, 의뢰자 임상팀에게 공지되어야 한다. 시험자는 lymphangitic carcinomatosis, infection, allergy, cardiogenic edema, pulmonary hemorrhage 등의 타 원인들을 제외하기 위해 HRCT, 혈액 및 객담 배양 및 혈액학적 검사 등의 진단 검사를 필수적으로 시행해야 한다. HRCT 스캔에서 호흡기계 증상의 다른 원인이 배제되는 경우, 간질성 폐렴으로 간주하고 약물 투여는 영구적으로 중단되어야 한다.

간질성 폐렴으로 진단되지 않는다면 의뢰자 Study Physician와 협의하여 약물 투여를 재개할 수 있다.

간 이상반응 [Liver effects]

스크리닝에서 심각한 또는 조절이 안되는 간 질환을 가진 환자 (B 형 간염, C 형 간염, 비정상적 간 수치 증가 (AST or ALT $>2.5 \times$ upper limit of normal (ULN), total bilirubin $>1.5 \times$ ULN, 간 전이가 없을 경우; AST or ALT $>5 \times$ ULN, total bilirubin $>3 \times$

ULN 간장 전이가 있을 경우)는 제외되어야 한다. 시험 기간 동안과 영구중단 시점에 간 기능 검사를 정기적으로 모니터링 할 것이다. 파트 A, B 그리고 C: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험자 판단에 따라 필요 시 시행될 것이다. 그 과정은 [부록 A](#)에 상세히 기술되어 있다.

파트 D: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는, 임상시험 평가 및 절차표를 따른다.

조혈기계 이상반응 [Hematopoietic effects]

다음의 실험실 검사 수치 (절대 호중구 수 $< 1.5 \times 10^9/L$; 혈소판 수 $< 100 \times 10^9/L$; 헤모글로빈 $< 90 \text{ g/L}$)와 같이 골수 기능이 부적절한 것으로 확인된 환자는 본 시험에서 제외될 것이다. 시험기간 동안과 영구 중단 시점에 혈액학적 수치를 모니터링 할 것이다. 파트 A, B 그리고 C: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험자 판단에 따라 필요 시 시행될 것이다.

파트 D: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는, 임상시험 평가 및 절차표를 따른다.

신장 이상반응 [Renal effects]

스크리닝에서 비정상적인 신장 기능을 가진 환자(혈청 크레아티닌 $1.5 \times \text{ULN}$ 초과인 경우 기관 표준 방법을 사용하여(예, Cockcroft & Gault 방정식으로 계산된 값) 측정한 추정 크레아티닌 청소율이 50ml/min 미만인 경우)는 본 시험에서 제외될 것이다. 시험 기간 동안과 영구 중단 시점에 신장 기능 검사(Creatinine, Blood urea nitrogen)를 정기적으로 모니터링 할 것이다. 본 임상시험 진행 중 보고된 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응으로 급성신손상이 1건 보고된 바 있어 주의깊게 모니터링 할 것이다. 파트 A, B 그리고 C: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험자 판단에 따라 필요 시 시행할 것이다.

파트 D: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는, 임상시험 평가 및 절차표를 따른다.

생식기계 이상반응 [Reproductive organ effects]

4주 반복 투여시험에서 수컷, 암컷 생식기관에 대한 평가가 진행되었으나, YH25448에 대해 생식 독성시험과 초기 형성 시험은 시행되지 않았다. 따라서, 가임 여성과 모든 남성은 시험 진행 동안과 시험 후 충분한 기간 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다. 가임 여성은 첫 투여 전에 임신 검사에서 음성이 확인되어야 하고, 2세 계획이 있는 남성은 임상시험 참여 전에 정자를 채취하여 냉동 보관하는 방법을 권해야 하고, 시험약 투여 종료 후 3개월까지는 정자를 기증하지 않도록 권고해야 한다.

약물-약물 상호작용의 가능성 [Possible drug-drug interactions]

In vitro 연구 결과, YH25448의 생체대사경로는 주로 CYP3A4가 관여한다. 따라서, 모든 환자들은 가능한 CYP3A4 활성을 유도하거나 억제하는 약물 투여, 한약재 혹은 식품의 섭취는 피해야 한다. 이러한 약물들은 환자들의 첫 시험약 투여를 시작하기 전 충분한 기간과 YH25448 최종 투여 후 1주 동안 중단되어야 한다. In vitro 연구 결과, YH25448은 P-gp, MRP4 및 BCRP 저해제로 판단된다. 따라서 가능한 강력한 P-gp, MRP4 혹은 BCRP 기질로 알려진 약물 투여, 한약재 혹은 식품의 섭취는 피해야 한다. 피해야 할 약물, 긴밀한 모니터링이 필요한 약물 및 체외배출 기간은 [부록 G](#)에 기술되어 있다. CYP3A4의 저해제 혹은 유도제를 제외하고 의학적으로 타당한 정기적 약물투여는 시험기간 동안 이를 유지해야 한다. 이상반응 치료를 위해 임상적으로 필요한 경우에는 부록 G에 해당되는 어떤 약물도 사용될 수 있다.

파트 D: 잠재적인 위험 평가 (Potential Risk Evaluation)

2018년 11월 26일 기준, 한국에서 진행된 파트A와 파트B에서 등록된 127명의 대상자와 파트C 240 mg QD 용량에서 등록된 67명의 대상자에서 안전성, 내약성, 유효성 및 PK를 평가하였다. YH25448 최대 하루 320mg 용량까지 내약성이 확인되었으며, DLT도 나타나지 않았다. 자세한 안전성 정보는 임상시험자자료집(Investigator`s Brochure)에 서술되어 있으며, 본 임상시험에서

RP2D 용량은 안전성, 유효성 및 PK결과에 의거하여 240mg QD로 결정 되었다.

본 임상시험(Study No.: YH25448-201)에서의 PK 결과에 따르면 YH25448 용량이 240mg에서 320mg으로 증가할 때, AUC_{ss} 와 $C_{max,ss}$ 값이 약 20% 증가하였다. 그리고, 320mg에 등록된 5명의 대상자에서 DLT는 나타나지 않았다. 2018년 11월 26일에 진행된 DCO(data cut off) 결과에서 320mg을 투약한 대상자에서 이상반응으로 인해 치료를 중단한 경우는 없었으며, 해당 용량은 안전하고 내약성이 있는 것으로 판단된다. 320mg (n=5)과 240mg (n=23) 용량에서 안전성을 비교한 결과, 모든 등급에서의 ADR (adverse drug reaction)은 두 코호트에서 유사하였고, 가장 많이 발현된 ADR은 pruritus, rash, decreased appetite 그리고 muscle spasms이었다. 240mg 용량에서 Grade 3 이상의 ADR은 한 건(pneumonitis, grade 3)이 보고되었다. 320mg 용량에서 발생한 Grade 3 이상의 ADR은 없었다. 결론적으로 1) 240mg과 320mg에서 DLT가 나타나지 않았으며, 2) 240mg과 320mg에서 비슷한 safety profile을 보인다. 그러므로, 한국 내 대상자에서의 안전성과 내약성 및 서양인 대상자에서의 낮은 노출 정도를 볼 때, 백인 대상자에서의 YH25448 240mg 및 320mg 용량은 수용 가능한 이익/위험 프로필을 가지는 것으로 보인다.

1.4.3. 전반적 이익-위험 및 윤리 평가 [Overall Benefit-risk and Ethical Assessment]

비임상 시험 결과를 근거로 감작화 EGFRm 돌연변이와 내성유도 T790M 돌연변이 NSCLC 환자에서 항암효과를 기대할 수 있다고 판단되며, 특히 뇌전이를 동반한 NSCLC 치료의 unmet medical needs 를 충족시킬 수 있을 것으로 예상된다. 그리고, 비임상 시험에서 임상시험을 진행할 수 없을 정도의 위해성은 관찰되지 않았으므로 본 임상시험은 수용 가능한 이익/위험 프로필을 가지는 것으로 보인다.

2. 시험 목적 [STUDY OBJECTIVES]

2.1. 일차 목적 [Primary Objective, 파트 A, B 그리고 C]

EGFRm⁺ 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 YH25448의 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 유효성을 평가한다.

2.2. 이차 목적 [Secondary Objectives, 파트 A, B 그리고 C]

항암효과를 나타낼 것으로 예상되는 최대내약용량(Maximum tolerated dose, MTD) 또는 최대흡수용량(Maximum absorbable dose, MAD)을 결정한다.

단회 경구투여 후와 항정 상태에서 YH25448과 M7을 포함한 잠재적 대사체의 약동학(PK) 프로파일을 규명한다.

용량 증량과 용량 확장 단계[Dose Escalation and Expansion phases]: RECIST 1.1로 평가한 객관적 반응율(Objective response rate, ORR), 반응 지속 기간(DoR), 질병 조절률(Disease control rate, DCR), 종양 수축과 무진행 생존(PFS)로 YH25448 항암효과의 예비 평가를 실시한다.

용량 확대 단계[Dose Extension phase]: 독립적인 방사선적 중앙 검토에서 RECIST 1.1로 평가한 반응 지속 기간(DoR), 질병 조절률(DCR), 종양 수축, 무진행 생존 기간(PFS) 그리고 전체 생존 기간(OS)로 YH25448 항암효과의 평가를 실시한다.

2.3. 파트 D 의 일차 목적 및 이차 목적 [Primary and Secondary Objectives of Part D]: 한국 외 지역에서 등록된 대상자만 해당

일차 목적 [Primary Objective, 파트 D]:

상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 YH25448의 경구 투여 후 안전성 및 내약성을 평가하고, YH25448의 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

이차 목적 [Secondary Objectivies, 파트 D]

단회 경구투여 후와 항정 상태에서 M7을 포함한 YH25448의 잠재적 대사체의 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

연구자가 RECIST 1.1로 평가한 객관적 반응률(Objective response rate, ORR), 반응 지속 기간(Duration of Response, DoR), 질병 조절률(Disease control rate, DCR), 종양 수축, 무진행 생존 기간(PFS) 그리고 전체 생존 기간(Overall survival, OS)으로 YH25448의 항암효과의 추가적인 평가를 실시한다.

2.4. 탐색적 목적 [Exploratory Objectives]

파트 A, B 그리고 C

혈액 유래 생체 표지자에 근거한 비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응 (유효성, 내약성 또는 안전성 등)에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 잠재적 탐색 연구를 위해 혈장 검체를 수집하여 보관한다.

PK 또는 YH25448 치료의 반응(즉, 흡수, 분포, 대사, 배설, 안전성, 내약성 및 유효성) 및/또는 암 감수성에 영향을 미칠 수 있는 유전자/유전적 차이에 대한 향후의 탐색적 연구를 위해 DNA 검체를 수집하여 보관한다.

비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응 (유효성, 내약성 또는 안전성 등)에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 향후의 잠재적 탐색 연구를 위해 진단용 종양 검체와 새로 수집한 종양 생검 검체를 수집하여 보관한다.

질환 관련 증상과 건강 관련 삶의 질(HRQoL)을 평가하기 위해 환자 보고 결과(PRO)를 수집한다.

PK와 유효성, 약력학 및/또는 안전성 평가항목 간의 상관관계를 평가한다.

CSF에서 YH25448과 M7을 포함한 잠재적 대사체의 PK 프로파일을 규명한다.

비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응(유효성, 내약성 또는 안전성

등)에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 잠재적 탐색 연구를 위해 잔류 CSF을 수집하여 보관한다.

파트 D

PK 또는 YH25448 치료의 반응(즉, 흡수, 분포, 대사, 배설, 안전성, 내약성 및 유효성) 및/또는 종양 감수성에 영향을 미칠 수 있는 유전자/유전적 차이에 대한 탐색적 연구를 위해 DNA 검체를 수집한다. 약물유전체 평가의 구체적인 목적은 YH25448의 분해에 영향을 미치는 GSTM1 유전자형의 유전적 변형을 조사하고, GSTM1 유전적 변형과 PK, 안전성 및 내약성과의 상관관계를 이해하는 것이다.

3. 윤리적 고려사항 [ETHICAL CONSIDERATIONS]

3.1. 의약품 임상시험 관리 기준 [Good Clinical Practice]

본 임상시험은 의약품 국제협력 조화 회의(Ich; International Conference on Harmonization)가 정한 의약품 임상시험 관리기준(GCP; Good Clinical Practice) 등 관련 규정을 준수하여 실시될 것이다. 또한 본 임상시험은 임상시험계획서에 준수하여 시행되고, 임상시험계획서/임상시험계획서의 변경 및 시험대상자 동의서는 시험 시작 전에 임상시험 실시기관의 임상시험 심사위원회(IRB; Institutional Review Board)의 승인을 받을 것이다.

모든 심각한 잠재적 위반사항들은 의뢰자에 즉각 보고되어야 한다. 심각한 위반사항은 본 시험이나 임상시험계획서와 관련하여 GCP의 조건이나 원칙의 위반으로, 상당한 정도로 본 시험대상자의 안전성이나, 신체적, 정신적 완전성 혹은 본 시험의 과학적 가치에 영향을 끼치는 것을 말한다. 본 시험의 과학적 가치 또는 시험대상자의 안전 또는 신체적 또는 정신적 온전함에 유의하게 영향을 미칠 가능성이 있는 시험계획서와 관련된 조건 또는 GCP 원칙의 위반을 말한다.

본 임상시험의 수행에 관여하는 담당자들은 본인의 업무 수행을 위한 교육, 훈련 및 경험을 통하여 자격을 갖추어야 한다.

본 임상시험에는 제제 조치를 당하거나 과학적 부정 행위 또는 기만과 연관된 (예, 의사 면허 상실, 제제) 시험자(investigators) 및 임상시험 담당자들은 참여하지 않을 것이다.

본 시험의 모든 측면에 신뢰성을 보장하는 절차에 대한 시스템을 실현할 것이다.

3.2. 임상시험 심사위원회/윤리 위원회[Institutional Review Board/Ethic Committee]

시험자는 임상시험 시작 전에 임상시험계획서, 시험대상자 설명문 및 동의서 양식, 시험대상자 모집 자료/절차(예를 들면 광고) 및 시험대상자에게 제공하는 모든 서면 정보에 대해서 IRB/EC로부터 서면으로 된 승인서를 득해야 한다. 시험자 또는 의뢰자는 규제 요건 또는 임상시험실시기관 절차에 따라 시험자 자료집(Investigator's Brochure:IB) 사본과 함께 IRB/EC에 보고해야 할 업데이트 및 기타 정보들(예를 들면, 신속 안전성 보고, 개정, 및 행정 서신 등)을 제공해야 한다.

3.3. 시험대상자 동의 [Informed Consent]

시험자(investigators)는 시험대상자, 또는 시험대상자가 동의할 수 없는 상황인 경우 이들의 법정대리인에게 이들이 자발적으로 참여하는 임상시험의 목적, 잠재적 위험 및 기타 주요한 문제를 명확하고 상세히 알려야 한다. 임상시험 참여 전에 모든 시험대상자로 부터, 또는 시험대상자가 동의할 수 없는 상황인 경우 이들의 법정대리인으로 부터, 시험에 대한 시험대상자의 적합성을 확인하기 위하여 실시하는 모든 스크리닝 절차에 대한 시험대상자의 동의를 포함하여, 본 시험 참여에 대한 자발적 서면 동의서를 얻어야 한다. 또한 시험자는 시험대상자에게 본 임상시험에서 언제든지 자유롭게 동의철회 할 수 있음을

알려야 하고, 서명된 동의서 사본을 시험대상자에게 제공하여야 한다.

본 시험에 참여하는 시험대상자의 권리, 안전 및 안녕(well-being)은 가장 중요한 고려 사항이며, 과학 및 사회적 이익보다 우선시되어야 한다.

4. 임상시험 계획 [INVESTIGATIONAL PLAN]

4.1. 임상시험 디자인 및 이론적 근거 [Study Design and Rationale]

4.1.1. 투여용량, 용량증량 계획에 대한 이론적 근거 [Rationale for Dose Regimen, Dose Escalation Scheme]

최초 인간을 대상으로 한 본 임상시험 중 용량 증량 단계(Part A)에서 예측된 유효한 용량 범위(20-160 mg)는 여러 동물종을 이용한 비임상 PK 및 반복 투여 독성시험, H1975 (L858R/T790M) 세포주에서 pEGFR signals을 50% 이상 억제하는 *in vitro* 실험과 함께 마우스 유효성 시험을 기반으로 하고 있다. 마우스에 pEGFR signal을 50% 이상 억제하는 혈중 농도가 24시간 유지되는 용량을 투여한 경우, 피하 그리고 뇌에 이중 이식한 종양의 성장을 유의하게 억제하였다.

항암제 시작 용량 선정에 대한 국제 지침⁷(ICH S9)에서 설치류 독성

시험에서 관찰된 고독성 용량(Seriously toxic dose in 10%, STD10)의 10분의 1 용량, 또는 비 설치류 시험에서 관찰된 심각하고 비가역적인 독성이 발생하지 않는 최고용량(Highest non-seriously toxic dose, HNSTD)의 6분의 1 용량을 시작용량으로 권하고 있다. YH25448에 대한 랫트와 비글견을 사용한 비임상 GLP 독성 연구에서 4주 경구반복투여 독성시험시 비글견이 더 민감한 종으로 평가되었고, 이에 비글견의 HNSTD인 10 mg/kg/day(수컷 HNSTD)이 사람에 대한 용량을 결정하는데 고려되었다. 랫트의 경우, 1개월 시험에서 STD10가 100/75 mg/kg/day이었다. FDA 웹사이트⁸(FDA Guidance 2005)에 공개된 변환 인자를 사용했을 때, 랫드 STD10의 10분의 1용량으로 계산한 최대 추천 시작 용량(Maximum recommended starting dose,

MRSD)은 72 mg/day 이었고, 수컷 개 HNSTD의 6분의 1용량으로 계산한 MRSD는 53 mg/day 이었다. 따라서, 가장 보수적으로 판단하였을 때 본 임상시험의 시작 용량은 수컷 개 HNSTD의 6분의 1용량인 53 mg/day 이 가능하다고 판단되었다.

비소세포폐암 H1975 세포를 사용한 피하 및 뇌내 이식 종양 마우스 모델에서 종양 성장의 80% 를 억제하는 생물학적 활성 용량 (biological active dose, BAD) 은 각각 5.3 mg/kg/day 및 6.9 mg/kg/day 으로 인체 동등 용량(human equivalent dose, HED)로 환산하면 성인에서 각각 25.8 mg/day 및 34.0 mg/day에 해당된다. 따라서, 위의 결과를 종합적으로 판단했을 때 시작 용량 20 mg/day은 EGFRm+ 비소세포성폐암 환자에서 적절한 생물학적 활성을 나타내며, 독성시험에서 제안된 MRSD인 53 mg/day 보다 2배이상 낮은 용량으로 충분한 안전성을 확보할 수 있을 것으로 판단되며, 혈중농도는 8-24시간 동안 H1975 세포의 pEGFR 저해에 대한 IC50 농도 이상을 유지할 것으로 예측 되었다.

본 임상시험에서 계획된 최대 용량인 160 mg/day는 개의 4주 독성시험에서 최대 내성 용량 보다 2배 낮은 용량이므로 사람에서 해당 용량 투여 시 독성의 위험은 적을 것으로 판단된다.

계획된 증량 용량은 원칙적으로 기존 용량의 2 배를 넘지 않을 것이다. 비임상 모델로는 인체 PK를 대략적으로만 예측하게 되므로, 본 임상시험에서 수집되는 데이터에 근거하여 용량 증량 계획이 수정될 수 있다.

본 임상시험에서 YH254480이 최초로 사람에게 투여되므로, 첫 번째 코호트에서는 첫 번째 시험대상자의 첫 투여와 두 번째 시험대상자의 첫 투여 사이에 적어도 7일의 간격을 둘 것이다. 이를 통해 투여 후 급성 독성 반응이 발생하더라도 다른 시험대상자들에게 노출되기 전에 확인할 수 있다. 한 코호트의 마지막 평가 가능 시험대상자가 제 1주기의 투여를 완료한 후 다음 코호트의 투여를 시작하기 전에 SRC 모임을 소집하여 용량 증량 여부의 결정 사항을 모든 시험기관에 전달할 수 있도록 할 것이다.

임상시험의 이론적 근거 및 디자인[Overall Study Rationale and Design, 파트 D]

한국 외 지역에서 진행되는 파트 D는 EGFRm+이고 무증상의 뇌 전이가 있거나 뇌 전이가 없는 비소세포폐암 환자에서 YH25448을 경구 투여하는 제1상/2상, 공개 라벨, 다기관 임상시험이다. 한국에서 진행된 건강한 한국인 12명과 서양인 12명(12 Caucasian: 3 Russian, 4 Turkich, 4 Moroccan and 1 French)을 비교한 PK study(Study No.: YH25448-101)에서 서양인의 AUC_{last} 와 C_{max} 값이 각각 40% 그리고 30% 낮게 나타났다. 본 임상시험(Study No.: YH25448-201)에서의 PK 결과에 따르면 YH25448 용량이 240mg에서 320mg으로 증가할 때, AUC_{ss} 와 $C_{max,ss}$ 값이 약 20% 증가하였다. 그리고, 320mg에 등록된 5명의 대상자에서 DLT는 나타나지 않았다. 2018년 11월 26일에 진행된 DCO(data cut off) 결과에서 320mg을 투약한 대상자에서 이상반응으로 인해 치료를 중단한 경우는 없었으며, 해당 용량은 안전하고 내약성이 있는 것으로 판단된다. 320mg (n=5)과 240mg (n=23) 용량에서 안전성을 비교한 결과, 모든 등급에서의 ADR (adverse drug reaction)은 두 코호트에서 유사하였고, 가장 많이 발현된 ADR은 pruritus, rash, decreased appetite 그리고 muscle spasms이었다. 240mg 용량에서 Grade 3 이상의 ADR은 한 건(pneumonitis, grade 3)이 보고되었다. 320mg 용량에서 발생한 Grade 3 이상의 ADR은 없었다. 결론적으로 1) 240mg과 320mg에서 DLT가 나타나지 않았으며, 2) 240mg과 320mg에서 비슷한 safety profile을 보인다.

파트 D에서는 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서 YH25448 240mg과 320mg 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 유효성(종양평가 포함)을 평가하고, 약동학(Pharmacokinetics, PK)을 확인한다.

4.1.2. 시험 디자인 [Study Design]

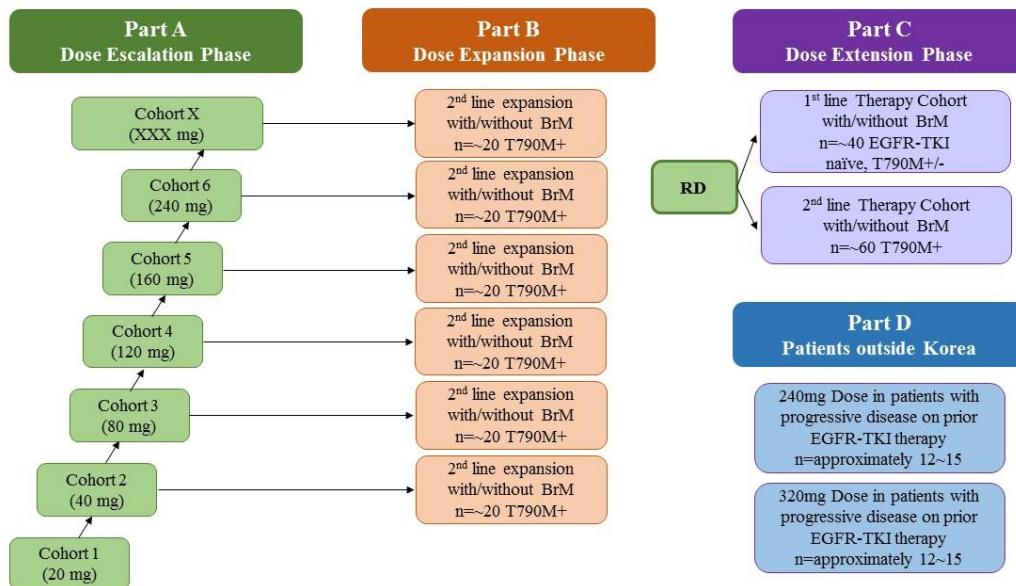
본 임상시험은 EGFRm+이고 무증상의 뇌 전이가 있거나 뇌 전이가 없는 비소세포폐암 환자에게 YH25448을 경구 투여하는 제1상/2상, 공개 라벨, 다기관 임상시험이다. 본 임상시험에 참여한 시험대상자의 안전을 확보하기 위해

집중적인 안전성 모니터링과 함께 용량 증량이 허용되는 디자인으로 설계하였다. 본 임상시험이 진행되는 동안 새로운 용량 수준이 추가될 수 있다.

본 임상시험은 파트 A 용량 증량 단계, 파트 B 용량 확장 단계, 파트 C 용량 확대 단계 그리고 파트 D 한국 외 지역에서 등재된 대상자의 네 개의 파트로 구성되어 있다.

본 임상시험 치료의 한 주기는 21 일의 지속적인 용량 투여로 정의하였고, RECIST 1.1에 따라 평가가능한 병변이 매 2 주기마다 평가될 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.

그림 1. 시험 디자인 [Study Design]



RD : recommended dose

BrM : brain metastasis

파트 A: 용량 증량 단계 [Dose Escalation Phase]

파트 A는 허가 받은 EGFR tyrosin kinase inhibitors(TKIs) 치료를 받은 적이 있고, EGFR TKIs의 임상적 이익을 경험한 후 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이

확인된 환자 중 각 코호트에 최대 6명의 환자를 대상으로 YH25448의 지속적인 용량 투여의 첫 21일 동안 수집된 PK 자료와 안전성, 내약성을 평가하고, 해당 결과를 기반으로 YH25448의 MTD(maximum tolerated dose) 또는 MAD (maximum absorbable dose)가 결정될 것이다.

각 용량 코호트마다 최소 3명에서 최대 6명의 환자를 대상으로 DLT를 평가하고, 용량 증량 또는 감량의 필요성에 따라 용량 코호트는 추가될 수 있다.

단회 및 반복 투여의 PK 평가를 위해 제 0 주기 제 1일에 단회 투여 후 7 ± 2 일의 체외 배출기를 두고 1일 1회 반복 투여가 시작될 것이다. PK 평가에 필요한 혈액 채취는 단회 투여 후 60시간 동안 진행될 것이다. 첫 번째 코호트의 첫 번째 시험대상자의 첫 용량 투여와 그 다음 시험대상자의 첫 용량 투여 시작 사이에 적어도 7 일의 간격을 둘 것이다. 새로 수집되는 안전성 및 PK 자료를 토대로 임상시험 중에 투여 빈도(예, 1일 2회 투여)를 조정할 수 있다. 최저 혈장 농도는 제 1주기의 각 방문 시마다 측정될 것이며, 항정상태의 PK 평가는 제 2 주기의 첫 용량 투여 후 24시간 동안 시행될 것이다.

첫 번째 코호트의 투여 용량은 1일 1회 20mg으로 시작될 것이다.

용량 증량 및 감량은 아래 기술된 계획에 따라 시행될 것이다.

- 첫 3 명의 시험대상자가 제 1 주기(즉 21 일)를 완료 후 용량 제한 독성(DLT)을 평가 할 것이다.
- 한 코호트의 3~6 명의 평가 가능한 시험대상자에서 DLT 가 발생하지 않으면 용량 증량(표 4 참조)을 진행한다. 용량 증량은 최소 3 명의 평가 가능한 시험대상자의 안전성이 확인된 후 허용될 것이다.
- 한 코호트의 평가 가능한 시험대상자 중 1 명에서 DLT 가 발생한다면 해당 코호트는 총 6 명의 평가 가능한 시험대상자를 대상으로 DLT 를 평가해야 한다. 만약 완료된 6 명의 평가 가능한 시험대상자 중 단 1 명의 DLT 만 관찰된다면 용량 증량을 진행한다.

- 3 명에서 6 명까지의 평가 가능한 시험대상자 중 2 명 이상의 시험대상에서 DLT 가 발생한다면, 그 용량은 내약성이 없는 용량군으로 판단하여 해당 코호트의 시험대상자 모집을 중단하고 용량 증량도 중단한다. 그리고 MTD 평가를 위해 한 단계 낮은 용량 또는 해당 용량 수준과 한 단계 낮은 용량의 중간 용량 수준(Lower intermediary dose, 표 5 참조)에 대한 DLT 평가가 고려될 것이다.
- 만약 20 mg 의 첫 용량 수준에서 2 명 이상의 시험대상자에서 DLT 가 발생한다면 10 mg 에 대한 평가를 진행할 수 있다.
- 최대내약용량이 확인되기 전 최대흡수용량에 도달한다면 (즉, 용량 증가에 따른 노출량의 증가가 관찰되지 않을 경우) 용량 증량 및 감량 계획이 변경될 수 있다.
- SRC 는 용량 증량 또는 감량 결정 전에 가능한 모든 안전성 및 PK 자료를 검토할 것이다.
- 용량 증량은 원칙적으로 두 배의 용량을 초과하지 않을 것이다.

용량 증량 및 감량은 표 4과 표 5에 각각 기술되어 있다. 코호트 1 이후의 모든 용량 수준은 새로이 수집되는 안전성, 내약성 그리고 PK 자료를 근거로 변경될 수 있다.

표 4. 잠정적인 용량 증량 계획 [Provisional dose escalation scheme]

코호트	투여용량 (mg)
	(1 일 1 회 투여)
1	20
2	40
3	80
4	120
5	160
X	xxx

표 5. 용량 감량 계획 [Dose de-escalation scheme]

독성 발현 용량(mg) (1 일 1회 투여)	중간 용량*(mg) (1 일 1회 투여)
320	260
240	200
160	140
120	100
80	60
40	30
20	10

*중간 용량(Lower intermediary dose): 해당 용량 수준과 한 단계 낮은 용량의 중간 용량

파트 B: 용량 확장 단계 [Dose Expansion Phase]

파트 B는 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 뇌전이 여부와 상관없이 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자 중 T790M+ 가 확인된 환자로 한 코호트에 약 20 명의 평가 가능한 환자(T790M 돌연변이 중앙 검사 결과 기준)를 대상으로 YH25448 의 안전성, 내약성, 유효성 및 PK 를 평가하기 위해 시행될 것이다. (그림 1)

최저 혈장 농도는 제 1주기의 각 방문 시마다 측정될 것이며 항정상태의 PK 평가는 제 2주기의 첫 용량 투여 후 24시간 동안 시행될 것이다.

파트 B의 각 용량 코호트는 파트 A의 해당 용량 코호트의 안전성이 확인된 후 용량 수준별로 시작한다. 새로이 수집되는 모든 자료를 근거로 SRC 는 용량 확장 단계의 용량 수준 변경 및 시험대상자 등록 중단 여부 등을 결정할 것이다.

파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

파트 C 는 Part A와 B의 결과를 종합적으로 판단하여 MTD 또는 RD 를 결정하고 해당 내용을 임상시험 계획서나 IB에 반영한 후 다음의 2개 코호트에서 약 100명의 환자를 대상으로 해당 용량에 대한 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기

위해 시행할 것이다. 최저 혈장 농도는 제 1주기의 각 방문 시마다 측정될 것이다.

1) 2차 치료 코호트 [2nd line therapy Cohort]

허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 뇌전이 여부와 상관없이 최근 치료 후 질병 진행이 확인된 환자 중 T790M+가 확인된 약 60명의 환자를 대상으로 YH25448의 유효성과 내약성을 평가한다.

2) 1차 치료 코호트 [1st line therapy Cohort]

뇌전이 여부와 상관없이 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 없는 EGFRm+ 비소세포폐암 환자 약 40명을 대상으로 YH25448의 유효성과 내약성을 평가한다.

파트 D: 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]

2018년 11월 26일 기준, 한국에서 진행된 파트A와 파트B에서 등록된 127명의 대상자에서 안전성, 내약성, 유효성 및 PK를 평가하였다. YH25448 최대 하루 320mg 용량까지 DLT는 나타나지 않았으며, 한국에서 진행되는 임상시험에서 RP2D 용량은 240mg QD로 결정 되었다.

파트 D의 목적은 한국 외 지역에서 등재된 대상자에서 YH25448 240mg과 320mg 용량에서 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하고, PK를 확인하는 것이다. 각 용량 별로 PK 평가 가능한 최소 6명의 백인 대상자를 포함하여 약 12~15명의 한국 외 지역에서 등재된 대상자가 등록될 것이다. 등록되는 대상자는 인종에 제한을 두지는 않으나, 약 80% 환자가 백인일 것으로 기대된다.

한국 외 지역에서 등재된 대상자는 240mg과 320mg 용량에서 각 용량 별로 1명씩 번갈아 등록될 예정(on an alternating basis)이며, 독성 관리 및 용량 조정은 5.4.1.3 장에 따른다.

4.1.3. 용량 제한 독성의 정의 [Definition of Dose-limiting toxicity]

DLT는 최적의 치료적 중재에도 불구하고 발생한, 그리고 질병 진행, 병발증, 또는 병용약물과 관련이 없다고 평가되는 다음의 기준에 해당하는 이상반응 또는 비정상 검사 수치로 정의된다. DLT 평가기간은 YH25448의 최초 투여 시점(1일, 제 0주기)부터 제 1주기 최종일(반복 투여 시작 후 21일째) 까지로 정한다.

1) 혈액학적 독성:

- CTCAE 4 등급 이상의 혈액학적 독성이 4 일을 초과하여 지속될 때
- 열성 호중구 감소증

2) 다음을 포함하는 CTCAE 3 등급 이상의 비혈액학적 독성:

- QTc 연장(>500msec 또는 기저치보다 60msec 넘게 증가)

3) 기타 다른 독성:

- 기저치 보다 더 심하고 임상적으로 유의한 독성 및/또는 수용할 수 없는 독성으로, SRC에서 DLT로 판정한 독성.
- 임상시험 계획서에서 정의된 중단 사유에 해당(즉, 확증된 각막 궤양)
- 14 일을 초과하여 투여 일시 중단을 초래하는 독성

다음은 DLT에서 제외된다:

- 1) 등급에 상관없는 탈모증
- 2) 등급에 상관없이 임상적 후유증이나 임상적 유의성이 없는 일회성 실험실적 변화

제 2 주기 이 후에 발생한 이상반응 중 DLT에 해당되는 독성은 SRC에서 용량 증량 및 감량 결정에 반영될 것이다.

4.1.4. 최대내약용량의 정의 [Definition of Maximum Tolerated Dose]

6명의 평가 가능한 시험대상자 중 2명 또는 그 이상의 시험대상자가 한 용량 수준에서 DLT를 경험하는 경우, 해당 용량은 내약성이 없는 것으로 간주되어 이후 용량 증량은 중단될 것이다. 비 내약 용량이 결정되면, MTD는 한 단계 낮은 용량 또는 해당 용량 수준과 한 단계 낮은 용량의 중간 용량 수준에서 평가될 수 있다. MTD를 결정하기 위해 평가 가능한 시험대상자 6명이 필요하다.

4.1.5. DLT 평가가능 시험대상자의 정의 [Definition of Evaluable Patients for DLT]

용량 증량을 결정하기 위한 평가 가능한 시험대상자란 YH25448 을 투여 받고 다음에 해당되는 시험대상자로 정의된다:

- 단회 투여 기간 및 반복 투여 기간의 첫 21 일 동안 안전성 평가의 요건을 만족 또는 단회 투여 기간 및 반복 투여 기간의 첫 21 일 동안 DLT 가 발생함.
- 반복 투여 기간의 첫 21 일 동안 14 일 이상 임상시험용 의약품을 복용한 시험대상자

4.1.6. 치료 기간 [Duration of Therapy]

시험대상자는 RECIST 1.1에 따른 질병 진행이 확인될 때까지 또는 치료 중단 기준에 해당될 때까지 YH25448 치료를 지속할 것이다. 치료기간에 대한 상한선은 없으며, RECIST 1.1에 따른 질병 진행이 확인될 때까지 또는 시험자의 판단 하에 임상적 이득이 계속 확인이 되는 시험대상자는 YH25448 치료를 지속할 수 있다. 단, 질병 진행 후 용량증량 없이 YH25448 을 지속적으로 투약하는 경우 더 이상 종양평가는 시행하지 않을 것이다. 만약 두개강내 병변이 두개강외 병변의 질병 진행과 관계 없이 임상적 유효성이 확인되었다면 시험약을 계속 투약하는 경우 두개강내 병변의 질병 진행이 확인 될 때까지 매 2주기마다 종양 평가를 시행할

것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.

각 코호트 내의 시험대상자의 용량 증량은 허용되지 않으나, 용량 증량과 확장 단계에서 시험자의 판단으로 용량 증량이 필요할 경우 의뢰자 Study physician와 의논하여 용량을 증량할 수 있고, 용량 증량 이 후 질병 진행이 확인될 때까지 종양평가를 시행할 수 있다. 단, 배정된 용량에서 임상적 이득이 확인된 후 질병이 진행된 경우만 가능하고, 증량할 용량은 독성 및 안전성이 확인된 용량내에서 가능하다.

시험대상자가 질병 진행 이외의 다른 이유로 YH25448 치료를 중단한다면, RECIST 1.1에 따른 질병 진행이 확인 될 때까지 또는 YH25448 이외의 항암치료를 받게 될 때까지 매 2주기마다 종양 평가를 시행하게 된다. (Part A 제외) Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.

4.2. 임상시험 대상 집단 [Study Population]

각 시험대상자는 임상시험 치료 시작 시점에 본 시험에 대한 모든 선정기준을 만족하고 어느 제외 기준에도 해당되어서는 안 된다. 어떤 상황에서도 이 규칙에 예외가 있을 수 없다.

4.2.1. 선정기준 [Inclusion Criteria]

본 임상시험에 참여하기 위해 다음 기준을 모두 만족해야 한다.

1. 서면 동의 [Signed Written Informed Consent]

- 1) 임상시험 특정 절차, 검체 수집 및 분석 이전에 서명 및 기일된 시험대상자 서면 동의서를 자발적으로 제공한 환자. 선택적 유전학 및/또는 탐색적 연구에 참여하려면, 환자는 유전학 연구를 위한 서면

동의서를 제공해야 한다.

2. 연령 및 성별 [Age and Sex]

- 1) 20세 이상 또는 해당 국가의 성인 남녀.
- 2) 여성 환자는 적절한 피임법 (4.2.3장 참고)을 사용한다는 데에 동의해야 하고 수유 중이어서는 안되며, 가임기 여성의 경우 투여 시작 이전에 임신검사에서 음성이거나 스크리닝에 다음 기준 중 하나를 만족하여 가임 상태가 아니라는 증거가 있어야 한다:
 - 폐경 후란 50세를 초과하였고 외인적 호르몬 치료를 모두 중단한 후 적어도 12 개월 이상 무월경 상태인 경우로 정의된다.
 - 자궁적출술, 양측 난소적출술, 또는 양측 난관절제술에 의한 비가역적인 외과적 불임의 기록, 난관결찰술은 허용되지 않는다.
 - 50세 이하의 여성은 외인적 호르몬 치료를 모두 중단한 후 적어도 12 개월 이상 무월경 상태가 지속되었고 황체형성호르몬(LH) 수치 및 여포자극호르몬(FSH) 수치가 시험기관의 폐경 후 범위 이내인 경우에만 폐경 후 상태로 인정된다.
- 3) 정관 수술을 받지 않은 남성 환자는 차단 피임법 즉 콘돔 사용에 동의해야 하고, 마지막 임상시험용 의약품 복용 후 3개월까지 정자 제공이 금지된다.
- 4) 임상시험 기간 및 마지막 임상시험용 의약품 복용 후 3개월까지 보조생식을 위한 목적으로 여성 환자는 난자(난자, 난모세포) 제공이 금지되고, 남자 환자는 정자 제공이 금지된다.

3. 대상 질환 [Target disease]

- 1) **파트 A, B 그리고 C:** 조직학적 또는 세포학적(흉수, 복수의 경우)으로 단일

활성 EGFR 돌연변이 (L858R 또는 Exon19Del 또는 G719X 또는 L861Q)가 확진된 NSCLC 환자. EGFR 돌연변이 상태는 규제당국의 승인을 받은 잘 검증된 타당한 방법을 사용하여 현지 시험기관에서 확인 되어야 한다. 단, 규제 당국의 승인이 필요하지 않은 국가의 경우 잘 검증된 타당한 방법을 사용한다.

- A. **파트 D:** 조직학적 또는 세포학적(흉수, 복수의 경우)으로 EGFR 돌연변이 양성이 확인된 NSCLC 환자이며, EGFR TKIs 치료 후 질병 진행이 확인된 환자.
- 2) 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태가 0~1로 지난 2주 동안 상태가 악화되지 않았고, 기대 여命이 최소 3개월 이상인 환자.
- 3) 적어도 하나 이상의 측정 가능한 두개강 외 병변에 대하여, 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기공명영상(MRI) 상으로 기저치 최장 직경이 10mm 이상으로 측정 되고(림프절은 예외로 최단직경이 15mm 이상이어야 한다.), 이 병변이 정확한 반복 측정에 적합한 환자. 해당 병변은 이전에 방사선요법 치료를 받은 적이 없고, 임상시험 스크리닝 기간 동안 새로 수집할 생검을 시행 받지 않은 병변 또는 생검 후 14일 이상 경과한 병변이어야 한다.
- 4) **파트 A,** 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, EGFR TKIs의 임상적 이익을 경험한 후 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자. 질병 진행 이 후 수집된 종양 검체로부터 T790M +/-의 돌연변이 상태가 중앙 검사에서 확인되어야 한다.
- 5) **파트 B,** 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인 된 환자. 최근 치료 후 질병 진행이 확인된 상태에서 수집된 종양 검체로부터 T790M 돌연변이 상태가 중앙 검사에서 양성으로 확인되어야 한다.

- 6) **파트 C-1차 치료 확대**, 본 임상시험에 등록되기 전에 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 없고, EGFR 돌연변이상태가 검증된 기관 실험실 또는 중앙 검사에서 양성으로 확인된 환자.
- 7) **파트 C-2차 치료 확대**, 허가 받은 EGFR TKIs 치료를 받은 적이 있고, 본 임상시험에 등록되기 전에 질병 진행이 확인된 환자. 최근 치료 후 질병 진행이 확인된 상태에서 수집된 종양 검체로부터 T790M 돌연변이 상태가 식품의약품안전처로부터 허가 받은 T790M 돌연변이 검사 방법으로 기관 검사 혹은 중앙 검사에서 양성으로 확인되어야 한다. 단, 기관 검사 결과로 등록할 경우 반드시 최근 치료 후 수집된 종양 검체를 중앙 검사실에 송부한 후 등록이 가능하다.

4.2.2. 제외기준 [Exclusion Criteria]

다음 제외 기준의 어느 하나라도 해당되는 환자들은 본 임상시험에 등록되어서는 안 된다.

1. 다음의 중재 치료

- 1) 시험약 첫 투여 전 30일 이내에 다른 임상시험에서 시판 허가 전 임상시험용 의약품을 투여한 환자
- 2) 시험약 첫 투여 전 8일 또는 반감기의 약 5배 중 더 긴 기간 이내에 EGFR TKIs(예: erlotinib 또는 gefitinib)치료 또는 이미 시판 후 허가 사항 내의 임상시험용 의약품을 투여 받은 환자. (시험 일정 또는 PK 특성상 충분한 체외배출기간을 두지 못한 경우, 의뢰자와 시험자가 합의하여 약물 관련 이상반응의 알려진 지속기간 및 회복 시간에 따라 적절한 체외배출기간을 정할 수 있다.)
- 3) 시험약 첫 투여 전 14일 이내에 진행성 비소세포폐암 치료를 위한 세포독성 화학요법 또는 다른 항암제를 투여 받은 환자

- 4) 시험약 첫 투여 전 4주 이내에 또는 임상시험 기간 동안 대수술(혈관 통로 장착을 위한 수술은 제외)이 필요할 것으로 예상되는 환자.
- 5) 시험약 첫 투여 전 4주 이내에 넓은 범위에 방사선을 조사하는 방사선 치료 또는 첫 투여 전 1 주 이내에 제한된 범위에 방사선을 조사하는 고식적 방사선요법을 받은 환자. 단, 골수의 30%를 초과하는 부위에 방사선을 조사하는 방사선요법을 첫 투여 전 4주 이내에 완료한 환자는 예외로 한다.
- 6) CYP3A4의 저해제 또는 유도제로 알려진 약물 또는 생약 보조제를 현재 투여 받고 있는 환자(또는 YH25448 첫 투여로부터 적어도 1주 전에 사용을 중단할 수 없는 환자)
- 7) 탈모증을 제외하고, 시험약 첫 투여 시점에 해결되지 않은 CTCAE 1등급을 초과하는 이전 치료의 독성이 있는 환자.
- 8) T790M 저항성 돌연변이 치료를 위한 EGFR TKIs 제제 투여 (파트 A, B 그리고 C만 해당됨)

2. 병력 및 현재 질환(Medical History and Concurrent Disease)

- 1) 증상이 있는 척수 압박 (단, 시험약 투여 시작 전 최소 2주일 이내에 스테로이드 치료를 요하지 않는 경우 등록 가능함.)
- 2) 증상이 있거나 응급치료가 필요한(예. 시험약 투여 전 최소 2주 이내에 스테로이드 치료) 뇌 전이
- 3) 증상이 있거나 치료가 필요한 두개강 내 출혈
- 4) 긴급하게 신경외과 중재술(예:절제 또는 션트 설치)이 필요한 CNS 합병증
- 5) 시험약 투여 전 확인된 연수막 전이

- 6) 간질성 폐질환(ILD)의 과거 병력, 약인성 ILD, 스테로이드 치료를 요하는 방사선 폐렴 또는 임상적으로 활동성이 있는 ILD 의 증거가 있는 경우
- 7) 치료가 필요한 비소세포폐암 이외의 암종, 시험자가 중증 또는 조절되지 않는 전신 질환의 증거, 조절되지 않는 고혈압, 활성 출혈 경향으로 본 임상시험의 참여가 바람직하지 못하거나 본 계획서를 따르기 힘들다고 판단되는 경우. 만성 질환에 대한 스크리닝은 필요하지 않다.
- 8) 다음의 어느 심혈관계 질환에 해당하는 경우,
 - a) 증상이 있는 울혈성 심부전(CHF) 또는 치료가 필요한 심장 부정맥의 병력
 - b) 심근경색 또는 시험약 첫 투여 전 6개월 이내에 경험한 불안정 협심증의 병력
 - c) LVEF < 50%
- 9) B 형 또는 C 형 간염 양성의 활성 간염, 인간면역 결핍 바이러스 (anti-HIV Ab) 검사 결과 양성
- 10) 난치성 오심과 구토, 만성 위장관계 질환, 제제를 삼킬 수 없는 환자 또는 YH25448의 적절한 흡수를 방해할 수 있다고 판단되는 장 절제술을 받은 환자
- 11) YH25448의 활성 또는 비활성 성분이나 비슷한 화학구조 약물 또는 YH25448 계열 약물에 대한 과민성 기왕력
- 12) 임상적으로 유의한 만성 감염 또는 주요한 의학적 또는 정신적 질환
- 13) 시험자의 판단에 따라 환자가 임상시험 절차, 제한사항 및 요구사항을 준수하지 못할 것으로 보여 해당 환자가 임상시험에 참여해서는 안된다고 결정한 경우

- 14) 추가적으로 탐색적 유전학 연구에 대해 다음의 제외 기준이 고려된다:

동종 골수이식 수술의 기왕력, 유전학 검체 수집일 전 120일 이내에 백혈구를 제거하지 않은 전혈 수혈의 기왕력

3. 심장 및 임상 실험실 검사 기준:

- 1) 다음의 어느 하나의 심장 기준:

a) 스크리닝 시 심전도(ECG) 장비로 측정된 QTc 수치에 근거하여 3회 측정 심전도(ECG) 상의 휴식 시 QT 간격(QTc) 보정 평균 $>470\text{ msec}$

b) 휴식 시 ECG 상으로 리듬, 전도 또는 형태의 임상적으로 중요한 이상. 예를 들면, 완전 좌각 차단, 3도 심장 차단, 2도 심장 차단, PR 간격 $>250\text{ msec}$

c) 심부전, 저칼륨혈증, 선천성 QT 연장증후군, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 병용약물 투약, QT 연장 증후군이나 40 세 이하의 설명되지 않는 돌연사의 1촌 이내 가족력과 같이 QTc 연장 또는 부정맥의 위험을 증가시키는 모든 인자.

- 2) 다음의 실험실적 수치로 확인된 부적절한 골수 예비능 또는 장기 기능:

a) 절대 호중구수(ANC) $<1.5 \times 10^9/\text{L}$

b) 혈소판수 $<100 \times 10^9/\text{L}$

c) 헤모글로빈 $<90\text{g/L}$

d) 알라닌 아미노 전이효소(ALT) $>2.5 \times \text{ULN}$ 또는 간 전이가 있는 경우 $>5 \times \text{ULN}$

e) 아스파라진산 아미노 전이효소(AST) $>2.5 \times \text{ULN}$ 또는 간 전이가 있는 경우 $>5 \times \text{ULN}$

f) 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ 또는 Gilbert 증후군(비포합 고빌리루빈혈증) 또는 간 전이가 있는 경우 $>3 \times \text{ULN}$

- g) 혈청 크레아티닌 1.5 x ULN 초과인 경우 기관 표준 방법을 사용하여(예, Cockcroft & Gault 방정식으로 계산된 값) 측정한 추정 크레아티닌 청소율이 50ml/min 미만인 경우
- h) 골전이가 있는 환자에서 ALP 상승 외 간 기능은 적절하다고 시험자가 판단하는 경우에는 본 시험에서 제외되지 않는다.
- i) 중앙 검사에서 최종 확인한 TnI 가 정상 상한치를 초과 (양성) 한 경우. 파트 D에서는 TnI 양성 결과의 중앙 검사 확인이 요구되지 않는다.

4.2.3. 제한 사항 [Restrictions]

임상시험 치료 동안과 지정된 시점 전후에 다음의 제한사항이 적용된다:

- 1) 가임 여성은 스크리닝 시작 시점부터 시험약 영구중단 후 3개월까지 믿을 수 있는 피임법 사용을 유지해야 한다. 인정되는 피임법으로는 완전 금욕, 난관결찰술, 약물 상호작용이 알려지지 않은 호르몬 피임제 [레보노르게스트렐 자궁내시스템(IUS)(Mirena), 메드록시프로게스테론 주사(Depo-Provera)], 구리 밴드 자궁내 장치 및 파트너의 정관절제술이 있다. 모든 호르몬 피임제는 성관계 시 남성 파트너의 콘돔 사용과 병용하여 사용해야 한다.
- 2) 여성 시험대상자는 임상시험 기간 및 마지막 임상시험용 의약품 복용 후 2개월까지 모유 수유를 해서는 안 된다.
- 3) 남성 시험대상자에게는 임상시험 동안과 3개월간의 체외배출기 동안 어떠한 파트너와든 성관계 시 차단 피임법을 사용하도록(즉, 콘돔을 사용하도록) 요청해야 한다. 시험대상자는 시험약 투여 완료 후 3 개월 동안 출산 계획을 갖지 말아야 한다. 2세 계획이 있는 남성은 임상시험 참여 전에 정자를 채취하여 냉동 보관하는 방법을 권해야 하고, 시험약

투여 종료 후 3개월까지는 정자를 기증하지 않도록 권고해야 한다.

- 4) 콘택트 렌즈를 착용한 환자들이 약물 투여 도중에 경도-중등도의 눈 증상 (CTCAE ≤ 2)이 발생하는 경우, 증상이 해소된 지 적어도 1주 후 까지는 렌즈 착용을 중단해야 한다. 환자가 눈 증상이 재발하거나 각막궤양 등의 심각한 이상반응(CTCAE ≥ 3)을 보인다면, YH25448 투여가 영구적으로 중단되어야 한다. YH25448 투여가 영구적으로 중단된 후 1주까지는 시험 도중에 어떤 때라도 경과 확인을 위해 시험자의 동의 없이 눈 증상 치료를 목적으로 안약이나 연고를 사용해서는 안 된다. 우려가 있을 경우 즉시 전문가와 상담해야 한다.

4.2.3.1. 병용 치료 [Concomitant treatments]

부록 G 면밀한 모니터링을 요하는 약물에 대한 지침과 YH25448과의 상호작용 가능성을 토대로 결정된 체외배출기에 대한 지침을 참고 한다.

시험약 투여 중에는 다른 항암제, 임상시험용 의약품 및 방사선요법을 사용해서는 안 된다. 만약 국소 병변에 질병 진행이 없다고 확인된 경우 표적 병변을 제외하고 국소 고식적 방사선요법은 허용될 수 있다. 통증 치료(흉부 제외)를 위한 국소 고식적 방사선치료가 필요한 경우 임상시험용 의약품 투약을 중단하지 않는다. 흉부에 대한 국소 고식적 방사선요법의 경우, 고식적 방사선요법 동안과 치료 후 7 일까지 임상시험용 의약품의 투여가 중단되어야 한다.

수혈은 임상시험 중 언제라도 허용된다.

제 1주기 동안 과립구 집락 형성인자(GCSF)를 예방 목적으로 사용해서는 안 된다. 예방 목적의 GCSF 투여는 제 1주기 이후에 의뢰자의 Study physician과의 논 후 고려될 수 있다.

시험대상자는 골전이 치료를 위해 코르티코스테로이드 및/또는 비스포스포네이트

치료를 받을 수 있다.

시험대상자의 안전과 안녕을 위해 시험자의 판단에 따라 필요하다고 인정되는 경우 위에서 언급되지 않은 기타 치료제를 사용할 수 있고 증례기록서의 해당 부분에 기록되어야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 SAE 발생 시에만 관련 병용약물 정보가 수집될 것이다.

4.2.3.2. 제한된 치료 [Prohibited Treatments]

In vitro 연구 결과, YH25448의 생체대사경로는 주로 CYP3A4가 관여한다. 따라서, 모든 환자들은 가능한 CYP3A4 활성을 유도하거나 억제하는 약물 투여, 한약재 혹은 식품의 섭취는 금지 한다. 이러한 약물들은 환자들의 시험약 첫 투약을 시작하기 전 충분한 기간과 YH25448 최종 투여 후 1주 동안 중단되어야 한다. In vitro 연구 결과, YH25448은 P-gp, MRP4 및 BCRP 저해제로 판단된다. 따라서 가능한 P-gp, MRP4 혹은 BCRP 기질로 알려진 약물 투여, 한약재 혹은 식품의 섭취는 피해야 한다. 피해야 할 약물, 긴밀한 모니터링이 필요한 약물 및 체외배출 기간은 [부록 G](#)에 기술되어 있다. CYP3A4의 저해제 혹은 유도제를 제외하고 의학적으로 타당한 정기적 약물투여는 시험기간 동안 이를 유지해야 한다. 이상반응 치료를 위해 임상적으로 필요한 경우에는 부록 G에 해당하는 어떤 약물도 사용될 수 있다.

4.2.4. 임상시험용 의약품의 중단과 중도탈락 [Discontinuation of Investigational Product and Withdrawal from Study]

다음 상황에서는 시험대상자의 임상시험용 의약품 투여를 중단할 수 있다.:

- 시험대상자의 결정. 시험대상자는 불이익을 받지 않고 언제라도 임상시험 참여 결정을 철회할 수 있다.
- 이상반응

- 시험자 및/또는 의뢰자의 판단에 따라 심각한 임상시험 계획서 미준수
- 시험자의 판단으로 임상시험의 치료가 더 이상 임상적 이득이 없고, RECIST 1.1에 따라 질병이 진행한 경우
- 임상시험용 의약품 투여를 부적절하게 시작한 시험대상자(4.2.4.2 장)
- 임신
- 의뢰자에 의한 임상시험 영구 중단

4.2.4.1. 시험대상자의 임상시험용 의약품 영구 중단 절차 [Procedures for Discontinuation of a Patient from Investigational Product]

시험약 투여가 영구 중단되면, 다시 재개할 수 없다.

시험자는 시험약 투여의 영구 중단 또는 중도탈락한 시험대상자의 종료 방문을 4.2.4.3장에 따라 완료하고 증례기록서 해당 란에 기재를 완료해야 한다.

질병 진행 이외의 사유로 시험약을 영구 중단하는 시험대상자는 마지막 투약 기준 28일까지 이상반응 및 중대한 이상반응을 수집해야 하며, 동의를 철회하지 않는 한 질병 진행 또는 후속 항암치료 전까지 본 계획서의 일정(표 8, 9, 10 및 11 참고)에 따라 종양평가를 실시해야 한다. 시험대상자의 종양평가 데이터가 더 이상 수집되지 않을 때까지(질병 진행 또는 임상시험으로부터 영구 중도탈락) 시험 절차관련 중대한 이상반응과 항암치료 정보를 수집해야 한다.

Primary 데이터 베이스 잠금 이후에도 몇몇 시험대상자는 YH25448 투여를 지속할 수 있다. 이러한 시험대상자에 대해서는 의뢰자가 치료기간과 최종투여 후 28(+7)일 동안 중대한 이상반응, 사망(질병 진행으로 인한 사망 포함), 이상반응/중대한 이상반응으로 인한 영구 중단 및 시험약 수불관리 정보를 수집할 것이다.

4.2.4.2. 임상시험용 의약품 투여를 부적절하게 시작한 시험대상자의 중단 절차 [Procedures for Handling Patients Incorrectly Initiated on Investigational Product]

선정/제외 기준을 만족하지 못한 시험대상자는 어떠한 상황에서도 시험에 등록되거나 시험약을 투여해서는 안 된다. 이 규칙에는 예외가 적용되지 않는다. 선정 기준을 만족하지 않는 시험대상자가 잘못 등록되거나 부적절하게 치료를 시작하거나 시험대상자가 치료 시작 이후에 임상시험 기준을 만족하지 못한 경우, 시험자는 이를 의뢰자 study physician에게 즉시 알려야 한다. 적합하지 않은 시험대상자의 시험 중단 시점은 각 시험대상자의 의학적 상태/안전 위험성에 근거하여 결정한다. 의뢰자 study physician은 이러한 모든 연락이 적절하게 기록되도록 확인 해야 한다.

4.2.4.3. 임상시험 중도탈락 절차 [Procedure for Withdrawal from Study]

시험대상자는 향후 치료에 영향을 받지 않고 언제든지 자유롭게 시험 참여(임상시험용 의약품과 평가 절차)를 중단할 수 있다(동의 철회). 이러한 시험대상자에게는 항상 그 사유와 이상반응 유무를 확인할 것이다. 가능하다면 시험자가 시험대상자 면담을 시행하고 예정된 시험 종료 후 평가와 절차를 시행할 것이다. 동의철회의 경우 별도의 동의철회 동의서로 동의를 받은 후 선택 사항에 따라 절차를 시행할 것이다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨, 6.2.6장 참고). 이상반응은 주적 조사해야 하며 (7.3장 참고) 시험대상자는 시험약을 반납해야 한다.

5. 치료 [TREATMENTS]

5.1. 임상시험 치료 [Study Treatment]

시험대상자는 문서화된 질병 진행의 증거, 받아 들일 수 없는 독성, 미준수 혹은 동의철회, 또는 시험자의 치료 중단 결정 중에서 가장 먼저 발생하는 시점까지

21일 주기로 해당 기간 동안 정해진 용량의 YH25448을 1일 1회 경구 투여 할 것이다. 매일 비슷한 시간에 식사 전 공복 상태로 대략 24시간 간격으로 복용해야 한다. 새로 수집되는 안전성, 내약성 또는 PK 결과에 따라 투여 일정(예, 1일 2회)이 변경될 수 있다. 시험대상자가 정해진 시간내에 시험약 복용을 잊은 경우, 정해진 복용 시간에서 12시간 이내인 경우 인지한 시점에 복용할 수 있다. 만약 정해진 복용 시간에서 12시간을 초과한 경우 인지한 시점에 시험약을 복용해서는 안되고, 그 다음날의 계획대로 복용해야 한다. 시험대상자가 시험약 복용 후 구토를 하는 경우, 구토 후 바로 추가로 복용하지 않고 다음날의 계획대로 복용해야 한다.

PK 평가를 위한 혈액 검체를 수집하는 방문일에는 시험기관에서 시험약 투여 전 PK 검체를 수집한 후 시험약을 복용해야 한다. 시험대상자는 진료실 방문 전날 자정부터 금식해야 한다. 시험약 복용 후 구토를 하는 경우, 추가로 복용하지 않고 구토 시각을 근거 문서에 기록해야 한다. PK 혈액 검체 채취는 계획대로 시행해야 한다. 시험대상자가 시험약 투여 시간과 실제 복용한 용량을 시험대상자 일지에 기록할 수 있도록 해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험대상자가 일지 기록을 하지 않을 것이다.

5.1.1. 임상시험용 의약품 [Investigational Product]

본 임상시험에서 임상시험용 의약품은 YH25448이다.

5.1.2. 비임상시험용 의약품 [Non-investigational Product]

본 임상시험에서 비임상시험용 의약품은 없다.

5.1.3. 식별 [Identification]

의뢰자는 경구 투여용 정제의 YH25448을 공급할 것이다. 임상시험용 의약품에 대한 추가적인 상세 정보는 시험자 자료집(IB)을 참고 한다.

표 6. 임상시험용 의약품

코드명	용량 및 제형	제조사
YH25448	10, 20, 40, 80mg tablet	Yuhan Corporation

5.1.4. 포장 및 라벨링 [Packaging and Labeling]

YH25448 정제는 알루미늄 백 또는 Alu-Alu PTP로 포장될 것이다. 포장된 YH25448 알루미늄 백 또는 Alu-Alu PTP 포장은 용량에 따라 각 해당 방문시에 배포될 것이다. 알루미늄 백 또는 Alu-Alu PTP 포장과 지퍼 백 또는 지함 그리고 라벨이 포장에 포함되어 있다.

임상시험용 의약품의 라벨은 현지 언어로 기재하고 각 국가의 법적 요건을 준수할 것이다. 라벨에 표기될 정보는 다음과 같다: 의뢰자 명, 임상시험 코드, 임상시험의 사용 금지 문구 및/또는 기타 지역 별 특정 요건.

모든 임상시험용 의약품은 보안된 장소에서 적절한 보관 조건 하에 보관해야 한다. 포장에 부착된 임상시험용 의약품 라벨에 적절한 보관 조건이 명시될 것이다.

5.1.5. 취급 및 배포 [Handling and Dispensing]

시험에 참여하는 시험대상자에게만 임상시험용 의약품이 투여되도록 하는 것은 시험자(investigator)의 책임이다. 임상시험용 의약품은 현지 규정에 따라 안전한 장소에 보관되어야 하며, 현지 규정에 따라 공식적인 시험 기관에서 승인된 사람에 의해서만 교부되어야 한다.

시험자는 임상시험용 의약품이 의뢰자가 결정한 환경 조건(온도, 빛 등)을 준수하여 보관되도록 해야 한다. 밀봉 포장된 YH25448 정제는 실온에서 보관되어야 한다.

시험자와 시험기관 담당자는 임상시험용 의약품의 적절한 보관을 위해 요구되는

온도가 적절하게 유지되는지 매일 점검하고 온도계가 정상적으로 작동하는지 확인해야 한다. 온도 이탈이 발견되면 즉시 보고해야 한다.

만약 임상시험용 의약품의 품질 또는 성상 관련 문제가 의심될 경우, 사용해서는 안되며 즉시 의뢰자에게 연락을 취해야 한다.

시험자 또는 시험 담당자는 반드시 현지 시험기관 지침에 따라 시험약의 배송 및 교부에 관한 정확한 기록을 유지해야 한다. 시험약은 임상시험용으로만 사용해야 하며 본 임상시험의 범위 내에서 사용해야 한다. 모니터요원은 시험기관 방문 동안 및 임상시험 완료 시의 약품 수불관리를 점검할 것이다. 주기적인 기간마다, 그리고 시험약이 배포되는 다음 방문과 임상시험이 종료 되거나 시험약을 중단할 때 모든 미사용 시험약 및 포장을 반납하도록 시험대상자에게 요청할 것이다.

5.2. 시험대상자의 치료군 배정 방법 [Method of Assigning Patients to a Treatment]

치료군 배정은 중앙에서 조절될 것이다.

5.3. 안전성 검토 위원회 [Safety Review Committee]

임상시험의 용량 증량 단계 동안 각 용량 단계 이후에, SRC가 YH25448의 안전성, 내약성 및 PK를 평가하여 그 다음 용량을 결정할 것이다. 용량 증량 단계가 완료된 후에도 필요 시 SRC를 소집해 해당 자료를 검토하고 5.3 항에 언급된 사항들을 논의하여 결정할 수 있다.

SRC 는 다음으로 구성 된다:

- 위원회의 의장을 맡을 의뢰자 study physician 또는 그 위임자
- 각 코호트에 참여하는 시험기관의 책임 시험자 또는 그 위임자

또한, 다음의 다른 의사도 초빙할 수 있다:

- Medical Monitor 또는 그 위임자

임상시험 약동학 전문가, 임상시험 통계 학자도 적절히 초빙 될 수 있다. SRC에서 필요시 내부 또는 외부 전문가에게 추가로 자문을 받을 수 있다. 본 임상시험의 SRC 문서에는 정확한 회원 구성이 정의되며, 결정을 내려야 할 시기에 출석해야 하는 위원이 누구인지 명시될 것이다.

한 용량 수준에 평가 가능한 시험대상자가 적어도 3 명 이상이 되면, SRC가 해당 용량 코호트에서 수집된 모든 안전성 데이터와 PK 데이터를 함께 검토 및 평가하여 다음 코호트의 용량을 결정할 것이다. 이 때 투여 일시 중단 및 용량 감량도 고려될 것이다. SRC 미팅은 정기적으로 시행될 계획이나 그 주기는 시험대상자 모집 속도, 수집된 자료 등에 따라 적절히 조정될 것이다.

다음과 같은 결정이 내려질 수 있다:

- 용량을 증량하여 진행함- 4.1.2 장 참고
- 평가 가능한 시험대상자를 최대 6 명까지로 코호트를 확장함. (MTD 또는 추가적인 시험대상자가 등록된 경우, SRC가 동의한 유효 용량은 예외.)
- 한 단계 낮은 용량 또는 중간 낮은 용량으로 용량을 감량함.
- 임상시험의 용량 증량 단계를 중단함
- 용량 확장 단계 및 용량 확대 단계를 시작함.
- 투여 빈도 변경 또는 간헐적 투여 일정을 고려함
- MTD 용량에 시험대상자를 추가로 모집함.
- 용량 확장 단계 및 용량 확대 단계에서의 safety 등을 검토하여 benefit 과 risk 를 평가함.

본 검토 당시에 진행 중인 다른 시험대상자가 있는 경우 SRC는 이러한 추가

시험대상자가 평가 가능해질 때까지 결정을 유보할 수 있다.

모든 선정 기준을 만족하지는 못하지만 어떠한 이유로든 치료를 시작한 시험대상자는 평가 가능한 시험대상자의 기준을 만족한다면 SRC가 증례별로 검토하여 시험대상자의 자료가 용량 증량 결정에 포함 또는 제외 되어야 하는지 여부를 결정할 것이다.

다음 용량 수준에 대한 SRC의 결정 및 결정 과정을 기록하고 새로운 시험대상자에게 투여하기 전에 SRC의 결정 사항을 시험자에게 전달한다.

5.4. 용량 조정 [Dose Modification]

5.4.1. 독성 관리 및 용량 조정 [Toxicity Management and Dose Modification]

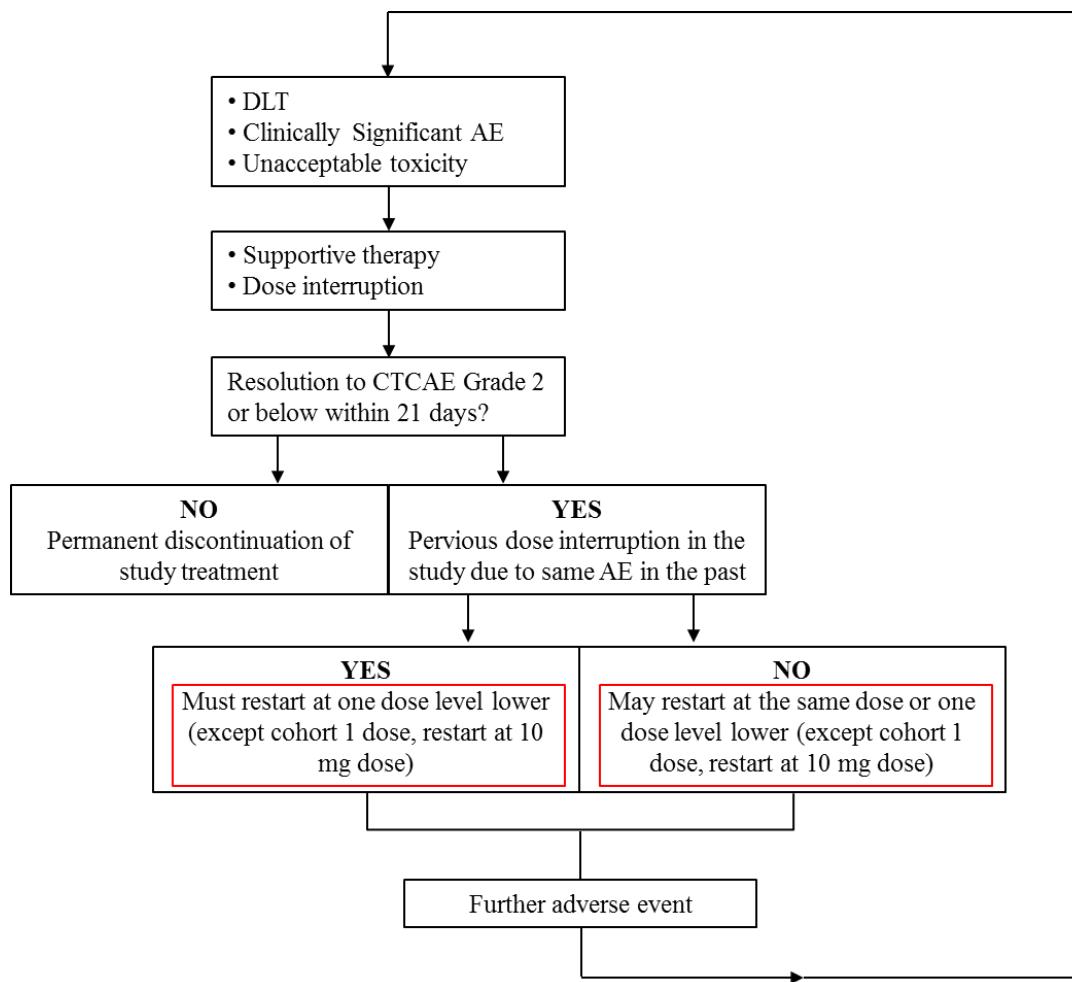
CTCAE 3등급 이상반응 및/또는 평가대상인 질환 또는 질환 관련 경과 때문이 아닌 수용되지 않는 독성 (DLT 포함)이 발생한 경우, 임상시험용 의약품 투여를 일시 중단하고, 국내 관행/가이드라인에 따라 요구되는 보조치료를 시행한다. 각막 궤양 및 간질성 폐렴(ILD) 발생 시 시험약을 영구 중단해야 하며, DLT 기준 (즉, >500 msec (절대수치) 또는 기저치 보다 60 msec 초과)을 만족하는 QTc 연장을 나타내는 시험대상자 또한 반드시 시험약을 일시 중단하고 기저치 수준으로 회복될 때까지 정기적으로 ECG를 평가해야 한다. 만약, 21일 이내에 QTc prolongation 독성이 1등급 이하로 회복되지 않는 경우, 시험대상자는 시험약을 영구 중단할 것이다.

5.4.1.1. 용량 증량 및 용량 확장 시험대상자 [Dose Escalation and Expansion Patients]

독성 발현 후 21일 이내에 해결되거나 CTCAE 2등급 이하로 회복되고, 시험대상자에게 임상적 이득이 확인된 경우, 같은 용량이나 SRC에 의해 안전성과 내약성이 확인된 한 단계 낮은 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 용량 조정은

아래 그림 2에서 기술된 규칙을 따를 것이며 필요시 시험자와 의뢰자 Study Physician이 합의할 것이다.

그림 2. YH25448 의 독성에 따른 용량 조정 (파트 A, B 그리고 C)



21일 후에도 독성이 CTCAE 2등급 이하로 회복되지 않는 경우, 시험대상자는 임상시험에서 중도 탈락되고 독성이 해소될 때까지 추적관찰 될 것이다.

독성이 21일 이내에 해소된 경우;

- 동일한 이상반응으로 투여 일시 중단이 필요한 경우, 시험자 판단에 따라 이상반응이 해소/개선된 후에 안전성과 내약성이 확인된 한 단계 낮은

용량으로 YH25448 투여를 재개해야 하고, YH25448 20 mg 의 코호트 1 의 경우, 10 mg 으로 재개할 수 있다.

- 이전 이상반응과 다른 이상반응이 발생하여 투여 일시 중단을 요하는 경우, 시험자 판단에 따라 이상반응이 해소된 후에 같은 용량 또는 안전성과 내약성이 확인된 한 단계 낮은 용량 수준에서 YH25448 투여를 재개해야 하고, 20 mg 의 코호트 1 의 경우 10 mg 으로 재개할 수 있다.

그림 2에서 정의된 용량 조정 법칙을 따를 수 없는 특별한 경우, 의뢰자 Study physician과 합의가 필요하다.

5.4.1.2. 용량 확대 시험대상자 [Extension patients]

용량 조정이 필요한 독성이 해소 되거나 회복 된 경우, 필요시 의뢰자의 Study physician 또는 위임된 study physician과 논의 및 합의된 사항에 따라 동일 용량이나 한 단계 낮은 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 용량 감량 또는 일시 중단 이외 독성반응에 따라 개별적인 용량 일정 조정은 없을 것이다.

21일 후까지 독성이 CTCAE 2등급 이하 수준으로 해소되지 않는 경우, 시험대상자는 본 임상시험에서 중도탈락되고 독성이 해소될 때까지 추적관찰되어야 한다.

21일 이내에 독성이 해소된 경우:

- 이 후 용량 중단이 필요한 이상반응이 발생한 경우, 이상반응이 해소/개선된 후에 시험자의 판단에 따라 YH25448 의 동일 용량 또는 감소된 용량으로 투여를 재개 해야 한다.

5.4.1.3. 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]

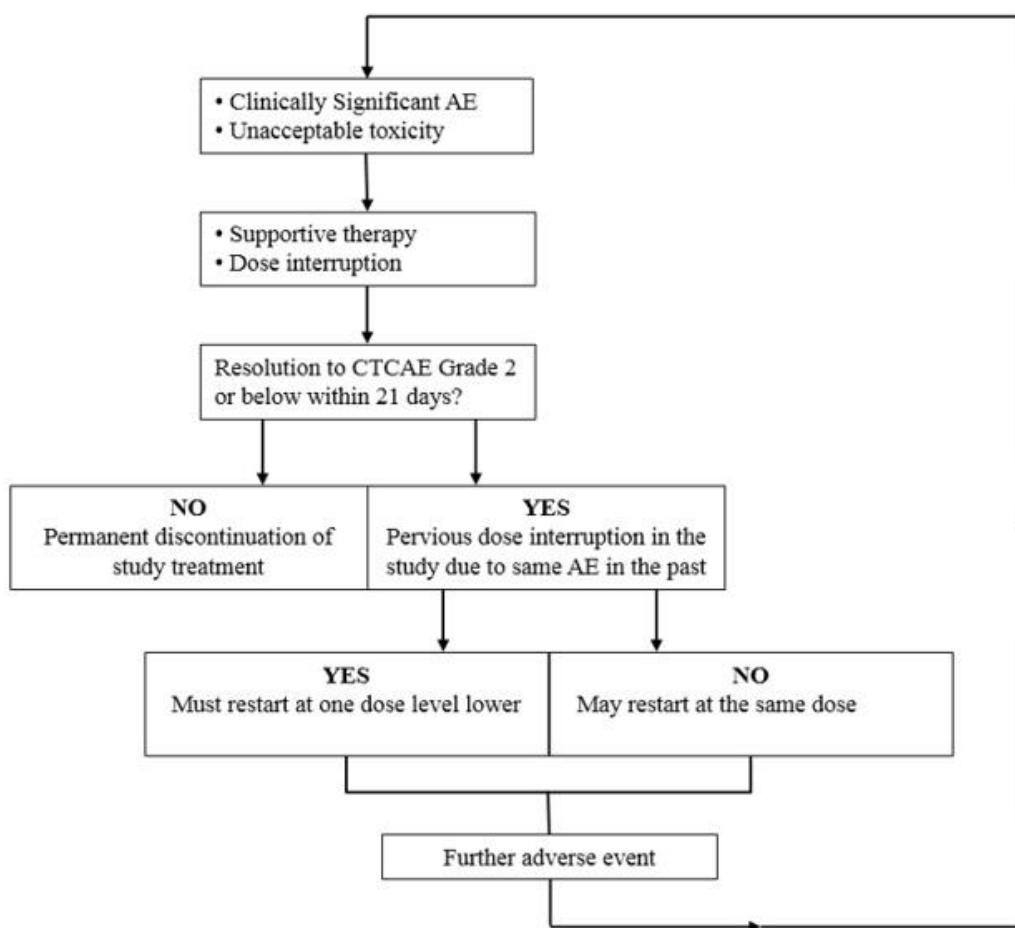
5.4.1.3.1. 독성에 따른 용량 감량

- YH25448 240mg (Level 1) 용량으로 투약을 시작한 대상자는 시험약과 관련이 있는 독성이 발생할 경우, YH25448 160mg (Level -1)으로 감량할 수 있다.
- YH25448 320mg (Level 2) 용량으로 투약을 시작한 대상자는 시험약과의 관련이 있는 독성이 발생할 경우, YH25448 240mg (Level 1) 또는 YH25448 160mg (Level -1)으로 감량할 수 있다.
- 모든 용량은 1 일 1 회 스케줄로 제공된다.

5.4.1.3.2. 독성 관리를 위한 YH25448 용량 조정 가이드 라인

시험대상자가 YH25448을 투여 받는 동안 CTCAE version 4.03 3등급 독성, 또는 기타 용인되지 않는 독성을 경험한다면, YH25448 투여를 일시 중지하고 현지 관행/가이드라인에 따라 요구되는 대로 보조 요법을 투여한다. 만약 발생 후 21일 이내에 독성이 해소되거나 < CTCAE 2 등급으로 되돌아가고 시험대상자가 임상적 이득을 보인다면, 동일한 용량으로 YH25448을 재개할 수 있다. 용량 조절은 아래 그림 3에서 설명한 규칙을 따를 것이며 필요에 따라 시험자와 의뢰자의 Study physicain 또는 필요 시 위임된 Study physicain간에 합의될 수 있다.

그림 3. YH25448 의 독성에 따른 용량 조정 (파트 D)



시험대상자가 21 일 이내에 독성이 해소된 후 YH25448 을 재개할 경우:

- 이후 동일한 AE 의 추가 에피소드로 인해 투여 일시 중지가 필요할 경우, 반드시 한 단계 낮은 용량 수준으로 YH25448 을 재개해야 한다. 대상자가 YH25448 160mg(Level -1)을 투여 중인 경우에는 영구적으로 중단되어야 한다.
- 이후 다른 AE로 인해 투여 일시 중지가 필요할 경우, 동일한 수준 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 YH25448 을 재개할 수 있다.

DLT 기준을 충족하는 QTc 연장 (즉, 확인된 절대 QTC 연장 > 500msec 또는 베이스라인 대비 > 60msec 증가)을 보인 시험대상자는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 임상시험용 의약품을 중단하고 정기적으로 ECGs 를 실시해야 한다. 21 일

이내에 QTc 연장 독성이 1 등급 이하로 해소되지 않으면, 시험대상자는 임상시험용 의약품을 영구 중단한다.

5.4.1.4. 모든 시험대상자 [All Patients]

각막 궤양, 간질성 폐 질환, 심장기능 장애, 발진 관련 독성 및 설사에 대한 가이드라인은 각각 5.4.1.4.1., 5.4.1.4.2., 5.4.1.4.3., 5.4.1.4.4. 그리고 5.4.1.4.5. 장에 기술되어 있다.

5.4.1.4.1. 각막 궤양 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the management of YH25448 incuded corneal ulceration)

각막 궤양이나 간질성 폐질환(ILD)를 보이는 시험대상자에게 시험약 투여를 재개해서는 안된다.

스크리닝시에 세극등 (slit lamp), 안저검사, 시력검사 및 시험자 판단에 따라 필요한 다른 검사를 포함한 안과 검사를 실시해야 하고, 만약 시각 증상이 발생한다면 이러한 검사를 반복 및 이 외의 추가검사를 시행해야 한다. 시험자는 시각 증상의 정도에 따라 5.4.1 장의 투여 일시중단과 용량감량을 준수해야 한다.

5.4.1.4.2. 간질성 폐 질환 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the management of YH25448 incuded interstitial lung disease)

과거 간질성 폐렴(ILD), 약물에 기인한 간질성 폐질환, 스테로이드 투여가 필요로 하는 방사선 폐렴, 임상적으로 활동성의 간질성 폐질환을 가진 환자들은 본 시험에서 제외되어야 한다. 임의의 등급의 간질성 폐질환(ILD)을 보인 시험대상자는 YH25448 투여를 중단하고 의학적인 필요에 따라 치료한다. 악화된 폐증상 (호흡곤란)이나 간질성 폐질환의 방사선상 비정상 소견이 관찰된다면, 약물 투여 중단이 권장되고, 의뢰자에게 공지되어야 한다. 시험자는 lymphangitic carcinomatosis, infection, allergy, cardiogenic edema, pulmonary hemorrhage 등의 타 원인들을 제외하기 위해 HRCT, 혈액 및 객담 배양 및 혈액학적 검사 등의 진단

검사를 필수적으로 시행해야 한다. HRCT 스캔에서 호흡기계 증상의 다른 원인이 배재되는 경우, 간질성 폐렴으로 간주하고 약물 투여는 영구적으로 중단되어야 한다. 간질성 폐렴으로 진단되지 않는다면 의뢰자 Study Physician와 협의하여 약물 투여를 재개할 수 있다.

5.4.1.4.3. 심장기능 장애 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the management of YH25448 included cardiac dysfunction)

증상이 있는 심장기능 장애(CTCAE 3등급 이상의 좌심실 기능부전) 시험대상자는 시험약 투여를 중단할 것이다. 무증상의 LVEF 감소 또는 TnI 상승의 경우는 [부록 B](#)에 상세 기술된 절차를 따라야 한다. LVEF 값이 범위로 보고 된다면 그 평균값을 기준으로 할 것이다. 심장기능 장애와 관련된 이상반응이 우려될 경우 시험자는 추가적인 LVEF 검사를 시행해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 LVEF는 스크리닝과 매 12주마다, TnI는 스크리닝과 매 방문 시마다 그리고 필요 시 시행될 것이다. SRC는 좌심실 기능부전([부록 B](#) 참조)이 의심되는 모든 경우를 검토할 것이다.

5.4.1.4.4. 발진 관련 이상반응의 예방, 모니터링 및 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the prevention, monitoring, and management of YH25448 induced rash-related adverse events)

예방 치료

시험약의 투약을 시작하여 투약이 진행 중인 대상자는 하기의 사항을 따른다.

- 건조한 피부와 가려움(dry skin and pruritus)을 예방하기 위해 진한 무알코올 연화 크림(예: 글리세린 및 cetomacrogol 크림) 사용한다.
- 뜨거운 물에 입욕을 피하고, 세제나 용제의 사용을 피한다(Avoid immersion in hot water / detergent / solvents).
- 햇빛 노출을 피한다.
- 햇빛 노출을 피할 수 없는 경우, 피부 보호 지수 (SPF) 15 이상의 광범위 자외선 차단제 (titanium dioxide 또는 zinc oxide 함유)를 사용한다.

사후 관리

EGFR 억제제-유발성 발진을 위해 하기에 서술되어 있는 요법 및 표의 알고리즘에 나와 있는 요법이 사용될 수 있다.

- 외용 코르티코스테로이드 (예: hydrocortisone 2.5% 크림)를 사용한다.
- 외용 항생제 (예: clindamycin 1% gel)를 사용한다.
- 외용 코르티코스테로이드와 전신 항생제 (minocycline 100mg bid or first generation cephalosporin (CYP3A4 inhibitors는 제외))를 사용한다.
- 소양성 병변의 경우, 차가운 압박 및 경구 항히스타민제의 사용이 도움이 될 수 있다.
- 균열이 있을 경우에는 Monsel's 용액 (ferric subsulfate 용액), 질산은 또는 산화아연 크림의 사용을 권장한다.
- 낙설의 경우에는 진한 연화제와 순한 비누가 권장된다.
- 조갑주위염의 경우에는 경구 항생제의 투여에 추가로 소독제에 담그는 것과 강력한 국소 코르티코스테로이드가 권장되며, 개선이 없을 경우에는 피부과 또는 수술 상담이 권장된다.
- 감염된 병변의 경우에는 세균 및 진균 배양 후에 배양에 의해 유도된 적절한 전신 또는 외용 항생제가 필요하다.
- 중증 발진, 비전형적인 양상 또는 퍼지거나 치료 2 주 이내에 개선이 없을 경우에는 피부과 의사 상담을 고려한다.

표 7. 발진의 관리를 위해 제안된 알고리즘

단계	발진등급 ^c	발진의 관리	용량 조절 ^{a,b}
1	1	이미 시작하지 않았다면 예방 요법을 개시하고 위에서와 같이 대응 요법을 추가한다.	현재의 용량을 지속한다.

		2 주 후에 재평가한다; 발진이 악화되거나 개선되지 않는다면, 2 단계로 진행한다.	2 주 후에 재평가한다; 발진이 개선되지 않는다면, 2 단계로 진행한다.
2	2	이미 시작하지 않았다면 위에서와 같이 외용 코르티코스테로이드 및 전신 항생제를 포함한 예방 요법을 개시한다. 2 주 후에 재평가한다; 발진이 개선되지 않는다면, 3 단계로 진행한다.	한 단계 낮은 수준으로 용량 감량을 고려한다. 2 주 후에 재평가한다; 발진이 개선되지 않았다면, 3 단계로 진행한다.
3	3 or intolerable Grade 2	이미 시작하지 않았다면, 위에서와 같이 중등도 강도의 외용 코르티코스테로이드 및 전신 항생제 +7 일간 prednisone (0.5mg/kg) 예방 요법을 개시한다. 저용량 isotretinoin (20-30mg/day)을 고려한다. 피부과 자문을 구하는 것을 고려하고, 피부과 의사의 권고에 따라 발진을 관리한다.	발진이 ≤ 2 등급으로 개선되거나 해소될 때까지 치료를 일시 중지한 다음, 적절한 등급에 대해 설명한 단계를 따른다. 2 주 후에 재평가한다; 발진이 악화되거나 개선되지 않는다면, 치료를 영구 중단한다.

a 약물을 반드시 2 회 연속 용량 동안 보류해야 한다면, 의뢰자의 Study physician 또는 필요 시 위임된 Study physician 의 허락 없이는 시험약을 재개할 수 없다.

b 해소는 다음과 같이 정의한다: ≤ 1 등급 비혈액학적 독성 또는 베이스라인으로 돌아감.

c NCI CTCAE (Version 4.03)에 따른 등급

5.4.1.4.5. 설사 관련 모니터링 및 관리를 위한 가이드라인 (Guidelines for the monitoring, and management of YH25448 induced diarrhea)

설사(diarrhea)를 경험한 시험대상자는 임상시험이 진행되는 동안 적절한 수분 공급을 위해 하루에 8 ~ 10컵의 물을 마셔야 한다. 전해질이 포함되어 있는 음료, 수프 또는 연한 주스를 이용하여 전해질 균형을 유지한다.

감염에 의한 설사가 의심이 되면, 대변 검사 및 적절한 항생제 치료(CYP3A4 inhibitors 제외)를 시작한다.

설사에 제한적인 영향을 주는 일반적인 식이 요법은 다음과 같다;

- 유당 불내증 대상자의 경우, 모든 유당 함유 제품을 중단
- 대변의 빈도가 증가하는 경우, 소량으로 자주 식사
- 바나나, 쌀, 사과소스 및 토스트가 풍부한 저지방식 식이 요법을 고려

CTCAE version 4.03 1 등급: 로페라마이드(Loperamide) 초회 4mg 을 투여하고, 12 시간 동안 증상이 사라질 때까지 매 2-4 시간마다 2mg 을 투여한다. 위에 제시한 음료를 최소 2L 마신다. **임상시험 치료:** 같은 용량에서 임상시험용 의약품 투여를 계속한다.

CTCAE version 4.03 2 등급: 로페라마이드(Loperamide) 초회 4mg 을 투여하고, 12 시간 동안 증상이 사라질 때까지 매 2-4 시간마다 2mg 을 투여한다. 위에 제시한 음료를 최소 2L 마신다. 시험대상자를 면밀하게 관찰하고 정맥을 통한 수액공급을 고려한다. **임상시험 치료:** 로페라마이드를 투여한 후 24 시간 내 \leq CTCAE 1 등급로 증상이 개선되지 않으면, \leq CTCAE 1 등급으로 증상이 개선될 때까지 임상시험용 의약품 투여를 중지한다. 개선된 이후 $>$ CTCAE 1 등급의 설사가 다시 발생하는 경우, 용량을 한 단계 낮추는 것(reduction by one dose level)을 고려한다.

CTCAE version 4.03 3 등급: Dephenoxilate and atropine formulations(예: Lomotil®) 또는 tincture of opium 을 투여한다. 위에 제시한 음료를 최소 2L 마시고, 필요 시 정맥을 통한 수액공급을 진행한다. Octreotide (예: Sandostatin®) 100-150 microgram (μ g)을 1 일 2 회 피하투여 하고, 1 일 3 회 500 μ g 까지 투여하는 것을 고려한다. 24 시간 이내에 \leq CTCAE 1 등급으로 개선되지 않거나, 열이 나고 복통 등이 발생하면 입원하는 것을 고려한다. **임상시험 치료:** 임상시험용 의약품 투여를 중지한다. \leq CTCAE 1 등급으로 개선되는 경우, 용량을 한 단계 낮추는 것을 고려하여 임상시험용 의약품 투여를 재개한다.

CTCAE version 4.03 4 등급: 입원하여 최대한 수분 및 영양을 공급하고, 열, 백혈구증가 및 명백한 탈수 등 시험자 판단에 따라 항생제를 투여한다. **임상시험 치료:** \leq CTCAE 1 등급으로 개선될 때까지 임상시험용 의약품 투여를 중지하고, 반드시 용량을 한 단계 낮춘다.

5.4.2. 투여를 일시 중단한 경우의 평가 시점[Assessment Timings if

[dosing is interrupted]

시험약 투여가 일시 중지된 경우 실험실적 안전성 평가, 활력 징후 및 RECIST 1.1를 포함한 모든 기타 평가는 암상시험 계획대로 기저치 평가 시점을 기준으로 계속 실시 해야 한다.

5.5. 치료 순응도 및 수불관리[Treatment Compliance and Accountability]

임상시험용 의약품은 본 임상시험 계획서의 지시사항 대로만 사용되어야 한다. 각 시험대상자에 대한 임상시험용 의약품 치료의 상세 내용을 증례기록서에 기록한다.

시험대상자는 모든 미사용 약물과 빈 포장을 시험자에게 모두 반납해야 한다.

시험 기관의 임상시험 담당자는 시험약 교부와 적절한 반납을 책임지며, 수령 및 반납 확인서에 서명해야 한다.

시험대상자 시험약을 복용한 시간과 날짜를 포함한 복용 정보를 Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 의뢰자가 배포한 시험대상자 일지에 기록해야 한다. 시험대상자는 시험 방문시마다 일지와 미사용 시험약 그리고 빈 포장을 가지고 와야 한다. 치료 순응도는 시험자 및/또는 시험기관 담당자에 의해 확인된 시험약 갯수와 시험대상자 일지에 의해 제공된 정보를 기반으로 각 방문마다 평가될 것이다. 시험자는 시험대상자가 1주기 21일 기준으로 4일 이상 시험약 복용을 누락한 경우 계획서 위반으로 보고 한다. 본 임상시험 기간 동안 시험대상자에게 처방되고 배포된 시험약의 복용 용량 정보와 변경사항들에 관한 모든 정보는 병원 근거 문서에 기재될 것이며, Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 각 방문 별 증례기록서의 복용 용량 기록 해당 란에 기록되어야 한다.

6. 임상시험 평가 및 절차 [STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES]

6.1. 임상시험 시행 흐름도 및 일정에 관한 계획 [Study Plan for Flow Chart/Time and Events Schedule]

모든 시험대상자에게 의무적인 평가가 아닌 경우는 임상시험 흐름도에서 (X)와 같이 괄호로 표시하였다. 새로이 수집되는 자료를 토대로 평가 일정이 변경될 수 있으며, 개정된 일정표가 시험 계획서와 별도로 제공될 것이다.

표 8. 파트 A: 용량 증량 단계 [Dose Escalation Phase]

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/ 제 0주기 (<u>7±2일</u> 주기)		반복 투여/제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주 기	제 3 주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9 이후		4주기 간격	
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1	D1		D1	
임상시험 방문 원도우(일)	해당 없음	0	0	0	0	±1	±3	0	±7	해당 없음.	±14	+7
적합성 평가												
시험대상자 동의 ⁶	X											
인구통계학 & 기저 치 특성	X											
의학적/외과적 병력	X											
선정/제외 기준	X											

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/ 제 0주기 (<u>7±2일</u> 주기)		반복 투여/제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주 기	제 3 주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9 이후	4주기 간격		
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1	D1	D1		
임상시험 방문 원도우(일)	해당 없음	0	0	0	0	±1	±3	0	±7	해당 없음.	±14	+7
T790M 돌연변이 검사를 위한 종양 조직 검체 ⁷ (필수 항목)	X											
신체 검사	X	X		X	X	X	X	X	X	(X)	X	X
ECOG	X	X			X			X	X	(X)	X	
활력징후 ⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	X
신장 ⁹	X											
체중	X	X			X			X	X		X	
12-유도 ECG ¹⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	
심장초음파 (또는 MUGA) ¹¹	X				반복 투여의 첫 용량 투여 기준으로 매 12 주마다 시행.					(X)	(X)	X
안과 검사	X											
간염 및 HIV 선별	X											

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/ 제 0주기 (7±2일 주기)		반복 투여/제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주 기	제 3 주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9 이후	4주기 간격		
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1	D1	D1		
임상시험 방문 원도우(일)	해당 없음	0	0	0	0	±1	±3	0	±7	해당 없음.	±14	+7
검사												
임상 실험실 평가 ¹²												
생화학	X	X		X	X		X	X	X	(X)	(X)	X
혈액학	X	X		X	X		X	X	X	(X)	(X)	X
뇨 검사	X	X		X	X		X	X	X	(X)	(X)	X
임신 검사 ¹³ (가임 여성에 한함.)	X											X
PK 혈액 검체 ¹⁴		X	X	X	X	X	X	X				
종양 평가 ¹⁵												
RECIST 1.1 평가	X								매 2 주기마다(반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병 진행까지) /Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.			

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/ 제 0주기 (<u>7±2일</u> 주기)		반복 투여/제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주 기	제 3 주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³	
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9 이후	4주기 간격			
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1	D1	D1			
임상시험 방문 윈도우(일)	해당 없음	0	0	0	0	±1	±3	0	±7	해당 없음.	±14	+7	+7
혈액 샘플 채취													
cfDNA 혈액 검체 ¹⁷ :	X ¹⁸	X						매 2 주기마다(RECIST 평가 방 문 시마다) ¹⁹					
질문지 ¹⁶								매 2 주기마다(반복투여 시험약 의 첫 투여 기준으로 질병 진행까 지)					
QLQ C-30	X				X			매 2 주기마다(반복투여 시험약 의 첫 투여 기준으로 질병 진행까 지)					
QLQ LC-13	X				X			매 2 주기마다(반복투여 시험약 의 첫 투여 기준으로 질병 진행까 지)					
기타 검체 채취 (선택사항)													
탐색적 생물의학	(X)												

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/ 제 0주기 (7±2일 주기)		반복 투여/제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주 기	제 3 주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³
		1	2	3	4	5	6	7				
방문		1	2	3	4	5	6	7	8	9 이후	4주기 간격	
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1	D1		D1	
임상시험 방문 원도우(일)	해당 없음	0	0	0	0	±1	±3	0	±7	해당 없음.	±14	+7
연구 동의서												
종양 생검	(X)						(X)				(X)	
약물유전학 및 혈 액 생체표지자 검 체	(X)											
뇌척수액 검체								(X) (한 번 채취)				
시험약 교부 및 투여												
시험약 및 시험대 상자 일지 교부				X			X	X		X (시험약만 교부)		
YH25448 투여 ²⁰		X								1일 1회 경구 투여		
안전성 평가												
이상반응 ²²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
병용약물	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²⁵	X	X

표 9. 파트 B: 용량 확장 단계 [Dose Expansion Phase]

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여/ 제 1 주기 (21일 주기) ¹⁾		제 2 주기 이 후 ²	예정되지 않은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이 스 잡금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³
방문	1	2	3	4	5 이 후		4주기 간격		
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1		D1		
임상시험 방문 윈도우 (일)	0	0	±3	±3	0 (제 2 주기) ±7(제 3주기 이후)	해당 없음.	±14	+7	+7
적합성 평가									
시험대상자 동의 ⁶	X								
인구통계학 & 기저치 특성	X								
의학적 / 외과적 병력	X								
선정/제외 기준	X								
T790M 돌연변이 검사를 위 한 종양 조직 검체 ⁷ (필수항 목)	X								
신체 검사	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	X
ECOG	X	X			X		(X)	X	
활력징후 ⁸	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	X
신장 ⁹	X								

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여/ 제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주기 이 후 ²	예정되지 않은 방문 ⁴ 이 후	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³
방문	1	2	3	4	5 이 후		4주기 간격			
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1		D1			
임상시험 방문 윈도우 (일)	0	0	±3	±3	0 (제 2 주기) ±7(제 3주기 이후)	해당 없음.	±14	+7	+7	±7
체중	X	X			X	(X)		X		
12-유도 ECG ¹⁰	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X		
심장 초음파(또는 MUGA) ¹¹	X	첫 용량 투여 기준으로 매 12주마다 시행.				(X)	(X)	X		
안과 검사	X									
간염 및 HIV 선별 검사	X									
임상 실험실 평가 ¹²										
생화학	X	X		X	X	(X)	(X)	X		
혈액학	X	X		X	X	(X)	(X)	X		
뇨 검사	X	X		X	X	(X)	(X)	X		
임신 검사 ¹³ (가임 여성에 한함.)	X							X		
PK 혈액 검체 ¹⁴		X	X	X	X (제 2 주기 제 1~2일만)					

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여/ 제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주기 이 후 ²	예정되지 않은 방문 ⁴ 이 후	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³
방문	1	2	3	4	5 이 후		4주기 간격			
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1		D1			
임상시험 방문 윈도우 (일)	0	0	±3	±3	0 (<u>제 2 주기</u>) <u>±7(제 3주기 이후)</u>	해당 없음.	±14	+7	+7	±7
종양 평가 ¹⁵										
RECIST 1.1 평가	X				매 2 주기마다(반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병 진행까지) /Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.					
혈액 샘플 채취										
cfDNA 혈액 검체 ¹⁷	X ¹⁸	X			매 2 주기마다(RECIST 평가 방 문 시마다) ¹⁹					
설문지 ¹⁶										
QLQ C-30	X	X			매 2 주기마다(반복 투여 시험 약의 첫 투여 기준으로 질병진 행까지)					
QLQ LC-13	X	X			매 2 주기마다(반복 투여 시험 약의 첫 투여 기준으로 질병진 행까지)					

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여/ 제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주기 이 후 ²	예정되지 않은 방문 ⁴ 이 후	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³
방문	1	2	3	4	5 이 후		4주기 간격			
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1		D1			
임상시험 방문 윈도우 (일)	0	0	±3	±3	0 (제 2 주기) ±7(제 3주기 이후)	해당 없음.	±14	+7	+7	±7
					행까지)					
QLQ BN-20 (뇌 전이 환자만 해당)	(X)	X			매 2 주기마다(반복 투여 시험 약의 첫 투여 기준으로 질병진 행까지)					
기타 검체 채취(선택사항)										
탐색적 생물의학 연구 동의서	(X)									
종양 생검	(X)			(X)			(X)			
약물유전학 및 혈액 생체표 지자 검체	(X)									
뇌척수액 검체					(X) (한 번 채취)					
시험약 교부 및 투여										
시험약 및 시험대상자 일지 교부		X			X		X (시험약만 교부)			

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여/ 제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2 주기 이 후 ²	예정되지 않은 방문 ⁴ 이 후	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³
방문	1	2	3	4	5 이 후		4주기 간격			
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1		D1			
임상시험 방문 윈도우 (일)	0	0	±3	±3	0 (제 2 주기) ±7(제 3주기 이후)	해당 없음.	±14	+7	+7	±7
YH25448 투여 ²⁰		1일 1회 경구 투여								
항암제 치료조사										
안전성 평가										
이상반응 ²²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
병용약물	X	X	X	X	X	X	X ²⁵	X	X	

표 10. 파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여 /제 1 주기 (21일 주기) ¹⁾			제 2주기	제 3주기 이 후 ²⁾	예정되 지 않은 방문 ⁴⁾	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴⁾ 이 후	종료 방문 ⁵⁾	28일 추 적 관찰 ³⁾	추적 관찰 방문 ²³⁾	생존 추적 관찰 ²¹⁾
방문	1	2	3	4	5	6 이 후		4주기 간격				12주 간격
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1	D1		D1				전화 방문
임상시험 방문 윈도우(일)	0	0	±3	+7	±7	±7	해당 없 음.	±14	+7	+7	±7	±7
적합성 평가												
시험대상자 동의 ⁶⁾	X											
인구통계학 & 기저치 특성	X											
의학적 / 외과적 병력	X											
선정/제외 기준	X											
EGFR 돌연변이 검사 (1차 치료에 해당)	X											
T790M 돌연변이 검사를 위한 종양 조직 검체 ⁷⁾ (필 수항목)	X											
신체 검사	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	X		
ECOG	X	X			X	X	(X)	(X)	X			
활력징후 ⁸⁾	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	X		

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여 /제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2주기	제 3주기 이 후 ²	예정되 지 않은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추 적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³	생존 추적 관찰 ²¹
방문	1	2	3	4	5	6 이 후		4주기 간격				12주 간격
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1	D1		D1				전화 방문
임상시험 방문 윈도우(일)	0	0	±3	+7	±7	±7	해당 없 음.	±14	+7	+7	±7	±7
신장 ⁹	X											
체중	X	X			X	X	(X)		X			
12-유도 ECG ¹⁰	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X			
심장 초음파(또는 MUGA) ¹¹	X	첫 용량 투여 기준으로 매 12주마다 시행.					(X)	X				
안과 검사	X											
간염 및 HIV 선별 검사	X											
임상 실험실 평가 ¹²												
생화학	X	X		X	X	X	(X)	(X)	X			
혈액학	X	X		X	X	X	(X)	(X)	X			
뇨 검사	X	X		X	X	X	(X)	(X)	X			
임신 검사 ¹³ (가입 여성에 한함.)	X								X			
PK 혈액 검체 ¹⁴		X	X	X								
종양 평가 ¹⁵												

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여 /제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2주기	제 3주기 이 후 ²	예정되 지 않은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추 적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³	생존 추적 관찰 ²¹
방문	1	2	3	4	5	6 이 후		4주기 간격				12주 간격
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1	D1		D1				전화 방문
임상시험 방문 윈도우(일)	0	0	±3	+7	±7	±7	해당 없 음.	±14	+7	+7	±7	±7
RECIST 1.1 평가	X	매 2 주기마다(반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병 진행까지) /Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.										
혈액 샘플 채취												
cfDNA 혈액 검체 ¹⁷	X ¹⁸	X	매 2 주기마다(RECIST 평가 방문 시마다) ¹⁹									
생존 및 항암제 치료조사 ²¹											X	X
설문지 ¹⁶												
QLQ C-30	X	X	매 2 주기마다(반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병 진행까지)									
QLQ LC-13	X	X	매 2 주기마다(반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병 진행까지)									
QLQ BN-20 (노 전이 환자 만 해당)	X	X	매 2 주기마다(반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병 진행까지)									
기타 검체 채취(선택사항)												

임상시험 활동	스크리닝	반복 투여 /제 1 주기 (21일 주기) ¹			제 2주기	제 3주기 이 후 ²	예정되 지 않은 방문 ⁴	Primary 데 이터 베이 스 잠금 ²⁴ 이 후	종료 방문 ⁵	28일 추 적 관찰 ³	추적 관찰 방문 ²³	생존 추적 관찰 ²¹
방문	1	2	3	4	5	6 이 후		4주기 간격				12주 간격
일(D)	-28 to -1	D1	D8	D15	D1	D1		D1				전화 방문
임상시험 방문 윈도우(일)	0	0	±3	+7	±7	±7	해당 없 음.	±14	+7	+7	±7	±7
탐색적 생물의학 연구 동 의서	(X)											
종양 생검	(X)			(X)					(X)			
약물유전학 및 혈액 생체 표지자 검체	(X)											
뇌척수액 검체						(X) (1회 채취)						
시험약 교부 및 투여												
시험약 및 시험대상자 일 지 교부		X			X	X		X (시험약만 교부)				
YH25448 투여 ²⁰		1일 1회 경구 투여										
안전성 평가												
이상반응 ²²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
병용약물	X	X	X	X	X	X	X	X ²⁵	X	X		

CT: 전산화 단층촬영, cfDNA: 순환종양 DNA, ECG: 심전도, EORTC: 유럽 암 연구 및 치료기구, MRI: 자기공명영상, MUGA: 다중관문획득스캔, PK: 약동학, RECIST: 고형암 반응 평가기준, QLQ: 삶의 질 설문지

1. 치료 주기는 절차 및 평가 일정을 잡기 위해 21일로 정의된다. 각 주기 사이에 예정된 휴지(break) 기간은 없다.
2. 용량 증량과 용량 확장 단계의 경우 제 7 주기까지 매 주기 제 1일에 방문이 진행되고, 제 7주기 이 후에는 매 2 주기마다 주기의 제1일에 진료실 방문이 실시 될 것이다. 용량 확대 단계의 경우 제 3주기부터(C1D1, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1...) 매 2주기마다 주기의 제1일에 진료실 방문이 실시될 것이다.
3. 28일 추적관찰 방문은 종료방문 후 28일(+ 7일)에 일정을 잡을 것이다.
4. 필요한 경우, 예정에 없는 방문을 실시할 수 있다. 임상시험 절차는 시험자의 재량으로 결정 할 것이다.
5. 모든 시험대상자들은 시험약의 영구 중단으로부터 7일 이내에 종료방문을 할 것이며, 이때 종료방문에 해당되는 모든 절차를 실시 할 것이다. 종료방문은 새로운 치료가 시작되기 전에 실시해야 하며 증례기록서에 그 사유를 기록해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험자 판단에 따라 필요한 검사만 실시한다.
6. 시험대상자에 대한 어떤 임상시험 관련 절차도 실시하기 전에 시험대상자 서면 동의서를 반드시 받아야 한다.
7. 가장 최근 치료를 받고 질병이 진행된 이 후 검체를 수집해야 하고, T790M 돌연변이 상태는 중앙검사에서 YH25448 치료 시작 전 28일 이내에 확인되어야 한다.(단, 파트 C 2차 치료 코호트의 경우 기관 검사 결과 T790M 돌연변이 양성이 확인 된 경우도 등록 가능) 스크리닝 시 위의 조건에 맞는 검체가 있는 경우 보관된 검체를 제출할 수 있다.(단, 파트 A 용량 증량 단계에서는 최근 치료 여부와 상관없이 EGFR TKIs 치료를 받고 질병 진행이 된 이 후 수집되어 보관된 검체가 있는 경우 돌연변이 검사용 검체로 사용 가능) 스크리닝기는 T790M 돌연변이 검사를 위해 필요한 경우에만 42일까지 연장될 수 있다. 용량 확대 단계의 경우 시험약 치료 시작 전에 수집된 검체를 반드시 중앙검사를 위해 제출하여야 한다.
8. 본문 6.2.3장에 따라 각 계획된 방문 시 활력징후(심박수, 혈압 및 체온)를 측정할 것이다. 활력 징후는 시험대상자가 10분 동안 휴식을 취한 후 측정할 것이다. 평가 날짜 및 시간이 기록되어야 한다.
9. 신장은 스크리닝 시에만 측정할 것이다.
10. 본문 6.2.4장에 따라 예정된 스케줄에 맞춰 시험대상자의 12-유도 ECG(약 2분 간격으로 3회)를 측정하여 전문의가 중앙 판독을 실시 할 것이다. 용량 증량 단계에서는 ECG 측정 시간은 스크리닝 및 첫 용량 복용 후 제 0주기 제 1일(복용 직전, 복용 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12,

24(제 2일), 48(제 3일) 시간) 그리고, 모든 단계에서 제 1주기 제 1일, 8일, 15일에 용량 복용 전에 측정된다. 용량 증량 및 확장 단계에서는 제 2 주기 제 1일(복용 전, 복용 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 그리고 24(제 2일)시간)에 측정한다. PK 분석을 위한 채혈 및 ECG 측정을 병행 실시하기 위해, 혈액 검체는 ECG 연속 3회 측정을 시행한 후 그 다음에 수집해야 한다. 제 2 주기 후부터 Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 각 예정된 방문 주기의 제 1일에 안전성 모니터링을 위해 ECG를 실시하지만 측정 시간을 조율하지 않으므로 투여 시간과 상관없이 ECG 측정을 실시할 수 있다.

11. 스크리닝 시와 Primary 데이터 베이스 잠금까지 매 12 ± 1 주 간격으로 심장초음파 또는 MUGA를 이용하여 LVEF를 평가할 것이다. 임상적으로 필요한 경우 추가적인 평가를 실시 할 수 있다. 만약 Tn I 결과가 양성이면, 시험약의 영구 중단을 결정하기 전 3일 이내에 재검사를 실시한다. 기관 검사에서 심초음파 또는 MUGA 결과가 한번이라도 비정상인 대상자의 경우, 의뢰자는 중앙 판독을 위해 해당 대상자의 심초음파 또는 MUGA(스크리닝을 포함한 모든 방문)를 수집한다.
12. 임상실험실 검사의 경우 시험약 투여 전 7일 이내에 실시한 스크리닝 검사 결과가 적합하고 시험대상자의 임상적 상태에 유의한 변화가 없을 경우 기저치 검사는 생략 가능하다. 단, 시험약 투여 전 7일 이내의 검사 결과가 없다면 기저치 검사를 시행해야 한다. 시험대상자 안전성의 추가적인 평가를 위해 필요한 임상실험실 검사를 추가하여 시행할 수 있다.
13. 스크리닝 시 및 종료 방문 시, 모든 가임 여성은 임상시험 실시기관의 진료 지침에 따라 소변 및 혈청 임신검사를 완료해야 한다. 임상적으로 필요한 경우 치료기 동안 필요에 따라 반복한다.
14. PK 혈액 검체는 본문 6.3.1 장의 표 7에 따라 예정된 시간에 맞춰 수집할 것이다. 제 0주기 제 1일부터 제 3일까지와 제 2 주기 제 1일부터 제 2일까지 PK 혈액 검체를 위해 입원이 필요하다. 시험대상자는 시험기관에서 첫 번째 용량을 복용할 것이다; 시험대상자가 해당 용량을 토하는 경우, 추가로 용량을 복용하지 않으며 구토 시간을 시험대상자 일지에 기록해야 한다. PK 혈액 검체 채취는 예정대로 실시해야 한다.
15. 시험대상자는 이전에 방사선 조사를 받지 않았고, 정확하게 측정할 수 있는 병변이 최소 1개 이상 반드시 있어야 한다. 스크리닝 시 그리고 RECIST 버전 1.1에 따른 객관적 질병 진행까지 혹은 질병 진행 없이 시험약을 중단한 시험대상자는 질병 진행 또는 후속 항암 치료 전까지 매 2주기마다 (± 7 일) 종양평가를 실시할 것이다. 스크리닝 동안의 기저치 종양 평가는 시험약의 첫 투약 기준으로 28일 이내에 실시해야 하고, 만약 측정 가능한 병변이 1개로 해당 병변에 생검을 실시한 경우 생검일 기준으로 최소 14일 후 종양 평가를 실시해야 한다. 뇌 전이에 대한 국소 치료를 받은 경우, 치료를 완료한 후 기저치 뇌 CT/MRI를 반드시 촬영해야 한다.

스크리닝 전에 뇌 병변이 확인되지 않는 경우 파트 A에서는 뇌 전이가 의심되는 경우에만, 그리고 파트 B, C에서는 스크리닝에서 T790M (1차 치료군의 경우 EGFR) 돌연변이 양성이 확인 된 이 후에만 뇌 CT/MRI 를 스크리닝 기간 내에 시행한다. 기저치 시점에 뇌 병변이 있는 시험대상자의 경우 추적관찰 종양 평가를 위해 시험약의 첫 투약일 기준으로 매 2주기마다 (± 7 일) 뇌병변 평가를 할 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다. 독립적 중앙 검토는 더 이상 시행되지 않을 것이다.

16. EORTC QLQ C-30, EORTC QLQ LC-13 및 QLQ BN-20 (뇌 전이 환자의 경우에만 해당)은 기관 방문 시 임상시험 관련 다른 어떤 관련 절차도 시행하기 전에 완료해야 한다.
17. cfDNA 분석을 위한 혈액 검체는 Primary 데이터 베이스 잠금까지 가능한 한 예정되었거나 예정에 없던 모든 종양 평가가 시행되는 같은 날에 수집할 것이다.
18. 첫 번째 약물 투여 전에 스크리닝기 동안 수집한다.
19. 질병 진행 시점까지 매 2 주기마다 (± 7 일) 수집한다. RECIST 1.1 평가에 따르고 질병 진행이 없는 경우 치료 중단 후에도 계속 수집한다.
20. 모든 스크리닝 절차 및 임상 실험실 결과는 반드시 시험대상자가 시험약의 첫 용량을 투여 받기 전에 입수하여 검토해야 한다.
YH25448은 물 1컵과 함께 1일 1회(QD) 비슷한 시간에 식사 전 공복 상태로 경구 복용해야 한다. 파트 A. 단회 투여(C0D1) 방문을 제외하고 시험약과 함께 배포되는 시험대상자 일지에 시험약 투여 날짜와 시간을 기록해야 한다.
21. 용량 확대 단계 모든 대상자 및 용량 확장 단계 대상자 중 RP2D 해당 코호트 모든 대상자는 시험약을 중단한 후 사망 또는 동의 철회 시까지 최소한 전화연락을 통하여 매 6주 마다 생존 및 임상시험 후 모든 항암치료 여부를 관찰할 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 매 12주 마다 생존 여부 및 후속 항암치료 여부를 확인한다. 1차 치료 코호트를 제외하고, 용량 확대 단계 중 2차 치료 코호트 대상자 및 용량 확장 단계 중 RP2D 해당 코호트 대상자는 2L OS-DCO(2nd line cohort Overall Survival-Data Cut Off) 이후부터는 생존 추적관찰을 실시하지 않으며, 생존여부 및 후속 항암치료에 관한 정보가 더 이상 수집되지 않을 것이다.
22. 시험대상자 동의를 제공한 날부터 시험약의 마지막 용량투여 후 28일 까지 동의철회를 하지 않는 한 시험대상자의 이상반응을 반드시 추적해야 한다. 중대하거나 시험약과 관련성이 있는 독성이 발생하면, 해결되거나 안정화 될 때까지 시험대상자를 추적 할 것이다.
23. 질병 진행 없이 시험약을 중단한 모든 시험대상자는 질병 진행 시 또는 후속 항암 치료 전까지 매 2주기마다 종양 평가를 지속하고 모든 항암치료 여부를 관찰 할 것이다. 만약 두개강내 병변이 두개강외 병변의 질병 진행과 관계 없이 임상적 유효성이 확인되었다면 시험약을

계속 투약 하는 경우 두개강내 병변의 질병 진행이 확인 될 때까지 매 2주기마다 종양 평가를 시행할 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다. 2L OS-DCO 이후, 1차 치료 코호트를 제외하고 용량 확대 단계 2차 치료 코호트 및 용량 확장 단계에 대한 추적관찰은 실시하지 않는다.

24. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험자 판단에 따라 필요한 검사를 시행하고, 증례기록서에는 시행된 검사에 대해 최소 정보(수행 여부, 날짜 등)만 수집 할 것이다.
25. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 SAE 발생 시에만 관련 병용약물 정보를 수집할 것이다.

표 11. 파트 D: 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/제 0주기 (7±2일 주기)			반복 투여/제 1주 기(21일 주기) ¹			제2주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데이터 베이스 잠금 이 후	종료 방문 ⁵	28 일 추적 관찰 ³	추적 관찰 ¹⁷
방문	1	2	3	4	5	6	7	8 이후		2주기 마다			
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1		D1			
임상시험 방문 원도우(일)	0	0	0	0	0	±3	±3	0 (제2주기) ±7 (제3주 기 이후)	N/A	±7	+7	+7	±7
적합성 평가													
시험대상자 동의 ⁶	X												
인구통계학 & 기저치 특성	X												
의학적/외과적 병력	X												
선정/제외 기준	X												
신체 검사	X	X ¹⁸			X	X	X	X ¹⁸	(X)	X	X	X	
ECOG	X	X ¹⁸			X			X ¹⁸		X	X		
활력징후 ⁷	X	X ¹⁸	X	X	X	X	X	X ¹⁸	(X)	X	X	X	
신장 ⁸	X												
체중	X	X			X			X	(X)		X		
12-유도 ECG ⁹ (표 12 참고)	X	X			X			X	(X)	X	X		
심장초음파(또는 MUGA) ¹⁰	X				첫 용량 투여 기준으로 매 12±1			(X)			X		

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/제 0주기 (7±2일 주기)			반복 투여/제 1주 기(21일 주기) ¹			제2주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데이터 베이스 잠금 이 후	종료 방문 ⁵	28 일 추적 관찰 ³	추적 관찰 ¹⁷
방문	1	2	3	4	5	6	7	8 이후		2주기 마다			
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1		D1			
임상시험 방문 윈도우(일)	0	0	0	0	0	±3	±3	0 (제2주기) ±7 (제3주 기 이후)	N/A	±7	+7	+7	±7
					주마다 시행								
안과 검사 ¹¹	X												
간염 및 HIV 선별 검사	X												
임상 실험실 평가 ¹²													
생화학	X	X			X		X	X	(X)	X	X		
혈액학	X	X			X		X	X	(X)	X	X		
뇨 검사	X	X			X		X	X	(X)		X		
임신 검사 (가임 여성에 한 함) ¹³	X										X		
PK 혈액 검체 (표 12 참고)		X	X	X	X	X	X	X					
약물유전자 혈액 검체 (GSTM1)									X ¹⁹				
종양 평가 ¹⁴													
RECIST 1.1 평가	X							매 2주기마다 시행 (반복 투여 시험약의 첫 투여 기준으로 질병					

임상시험 활동	스크리닝	단회 투여/제 0주기 (7±2일 주기)			반복 투여/제 1주 기(21일 주기) ¹			제2주기 이후 ²	예정되지 않 은 방문 ⁴	Primary 데이터 베이스 잠금 이 후	종료 방문 ⁵	28 일 추적 관찰 ³	추적 관찰 ¹⁷						
방문	1	2	3	4	5	6	7	8 이후		2주기 마다									
일(D)	-28 to -1	D1	D2	D3	D1	D8	D15	D1		D1									
임상시험 방문 윈도우(일)	0	0	0	0	0	±3	±3	0 (제2주기) ±7 (제3주 기 이후)	N/A	±7	+7	+7	±7						
								진행까지)/ Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.											
시험약 교부 및 투여																			
시험약 및 시험대상자 일지 교부					X			X		X (시험약만 교부)									
YH25448 투여 ¹⁵		X						1일 1회 경구 투여											
생존 및 항암치료 여부 관찰																			
안전성 평가																			
이상반응 ¹⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
병용약물	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²¹	X	X							

1. 치료 주기는 절차 및 평가 일정을 잡기 위해 21일로 정의된다. 각 주기 사이에 예정된 휴지(break) 기간은 없다.

2. PK 평가 가능한 최소 6명의 백인이 등록될 때까지 제0주기 1일, 2일 및 3일에 진료실 방문이 진행되고, 이후 제1주기 1일, 8일 및 15일과
제2주기 1일 및 2일에 진료실 방문이 실시 될 것이다(표 11 참고). 제3주기부터 매 2주기마다 주기의 제 1일에 진료실 방문이 실시될

것이다(C3D1, C5D1, C7D1...).

3. 28일 추적관찰 방문은 종료방문 후 28일 (+7일)에 일정을 잡을 것이다.
4. 필요한 경우, 예정에 없는 방문을 실시할 수 있다. 임상시험 절차는 시험자의 재량으로 결정할 것이다.
5. 모든 시험대상자들은 시험약의 영구 중단으로부터 7일 이내에 종료방문을 할 것이며, 이때 종료방문에 해당되는 모든 절차를 실시할 것이다. 종료방문은 새로운 치료가 시작되기 전에 실시해야 하며 증례기록서에 그 사유를 기록해야 한다.
6. 시험대상자에 대한 어떤 임상시험 관련 절차도 실시하기 전에 시험대상자 서면 동의서를 반드시 받아야 한다.
7. 본문 6.2.3장에 따라 각 계획된 방문 시 활력징후(심박수, 혈압 및 체온)을 측정할 것이다. 활력 징후는 시험대상자가 10분 동안 휴식을 취한 후 측정할 것이다. 평가 날짜 및 시간이 기록되어야 한다.
8. 신장은 스크리닝 시에만 측정할 것이다.
9. 본문 6.2.4장과 표 12에 따라 예정된 스케줄에 맞춰 시험대상자의 12-유도 ECG (약 2분 간격으로 3회)를 측정하여 전문의가 중앙 판독을 실시 할 것이다. 파트 D에서의 ECG 측정 시간은 스크리닝 시; 제 0주기 제 1일, 제 1주기 제 1일 및 제 2주기 제 1일 복용 전; 제 0주기 제 1일 복용 후 2시간; 제 2주기 제 1일 복용 후 1, 2, 4 시간이며, 제 3주기 이후로는 매 방문 시 제 1일에 ECG를 측정한다. PK 분석을 위한 채혈 및 ECG 측정을 병행 실시하기 위해, 혈액 검체는 ECG 연속 3회 측정을 시행한 후 그 다음에 수집해야 한다. 제 3주기부터, 각 예정된 방문 주기의 제 1일에 안전성 모니터링을 위해 ECG를 실시하지만 측정 시간을 조율하지 않으므로 투여 시간과 상관없이 ECG 측정을 실시할 수 있다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 중앙 ECG 판독이 요구되지 않는다.
10. 스크리닝 시와 Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 매 12 ± 1 주 간격으로 심장 초음파 또는 MUGA를 이용하여 LVEF를 평가할 것이다. 임상적으로 필요한 경우 추가적인 평가를 실시할 수 있다. TnI 결과가 정상 상한치를 초과할 경우, 3일 이내에 기관에서 재평가 될 것이다. 만약 임상적으로 의미 있는 것으로 간주될 경우, 임상시험 치료는 의뢰자의 medical monitor와 협의하여 영구 중단될 것이다. 파트 D에서는 TnI 양성 결과의 중앙 검사 확인이 요구되지 않는다. 기관 검사에서 심초음파 또는 MUGA 결과가 한번이라도 비정상인 대상자의 경우, 의뢰자는 중앙 판독을 위해 해당 대상자의 심초음파 또는 MUGA(스크리닝을 포함한 모든 방문)를 수집한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 심초음파/MUGA를 수집하지 않고 또는 중앙판독도 수행하지 않는다.
11. 안과 검사는 스크리닝 시점에 실시하며 시각 증상(시야혼탁 포함)이 발생하는 시점에 실시한다. 시험자의 판단에 따라 필요한 다른 검사를 시행하며, 필요 시 추가 검사를 실시한다.

12. 임상실험실 검사의 경우 시험약 투여 전 7일 이내에 실시한 스크리닝 검사 결과가 적합하고 시험대상자의 임상적 상태에 유의한 변화가 없을 경우 기저치 검사는 생략 가능하다. 단, 시험약 투여 전 7일 이내의 검사 결과가 없다면 기저치 검사를 시행해야 한다. 시험대상자 안전성의 추가적인 평가를 위해 필요한 임상실험실 검사를 추가하여 시행할 수 있다.
13. 스크리닝 시 및 종료 방문 시, 모든 가임 여성은 임상시험 실시기관의 진료 지침에 따라 소변 및 혈청 임신검사를 완료해야 한다. 임상적으로 필요한 경우 치료기 동안 필요에 따라 반복한다.
14. 스크리닝 시 그리고 RECIST 버전 1.1에 따른 객관적 질병 진행까지 혹은 질병 진행 없이 시험약을 중단한 시험대상자는 질병 진행 또는 후속 항암 치료 전까지 매 2주기마다(± 7 일) 종양평가를 실시할 것이다. 스크리닝 동안의 기저치 종양 평가는 시험약의 첫 투약 기준으로 28일 이내에 실시해야 하고, 만약 측정 가능한 병변이 1개로 해당 병변에 생검을 실시한 경우 생검일 기준으로 최소 14일 후 종양 평가를 실시해야 한다. 뇌 전이에 대한 국소 치료를 받은 경우, 치료를 완료한 후 기저치 뇌 MRI를 반드시 촬영해야 한다. 기저치 시점에 뇌 병변이 있는 대상자의 경우, 스크리닝 시 및 매 2주기(± 7 일)마다 뇌 MRI를 촬영한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다.
15. 모든 스크리닝 절차 및 임상 실험실 결과는 반드시 시험대상자가 시험약의 첫 용량을 투여 받기 전에 입수하여 검토해야 한다. YH25448은 물 1컵과 함께 1일 1회(QD) 비슷한 시간에 식사 전 공복 상태로 경구 복용해야 한다. 파트 D의 단회 투여(C0D1)을 제외하고 시험약과 함께 배포되는 시험대상자 일지에 시험약 투여 날짜와 시간을 기록해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후 시험대상자 일지 기록은 요구되지 않는다.
16. 시험대상자 동의를 제공한 날부터 시험약의 마지막 용량투여 후 28일까지 동의철회를 하지 않는 한 시험대상자의 이상반응을 반드시 추적해야 한다. 중대하거나 시험약과 관련성이 있는 독성이 발생하면, 해결되거나 안정화될 때까지 시험대상자를 추적할 것이다.
17. 질병 진행 없이 시험약을 중단한 모든 시험대상자는 질병 진행 시 또는 후속 항암 치료 전까지 매 2주기(± 7 일)마다 종양 평가를 지속하고 모든 항암치료 여부를 관찰할 것이다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다. 임상시험 계획서 마스터 버전 11.0 이전까지 추적관찰 방문을 12주마다 시행하였다. 그러나 임상시험 계획서 마스터 버전 11.0 부터 파트 D에서의 추적관찰 방문은 요구되지 않는다. **파트 D 시험대상자는 종양평가 실시를 위해 더 이상 본 연구에 남아 있지 않을 것이다.**
18. 신체 검사, ECOG 평가 및 활력징후는 10 h PK가 계획된 날의 하루 전날에 수행될 수 있다.

19. 사전 동의 사항에 따라, 약물대사효소 GSTM1을 인코딩하는 유전적 변형 평가를 위한 약물 유전자 혈액 샘플은 스크리닝 기간 중 수집하는 것이 선호되며, 시험 기간 중 언제라도 수집할 수 있다. PK 혈액 샘플은 이 과정을 위해 사용할 수 있다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 GSTM1 샘플은 수집하지 않을 것이다.
20. 임상시험 계획서 마스터 버전 11.0 부터 파트 D 시험대상자에 대한 추적관찰 방문은 요구되지 않는다; 전체 생존율과 후속 항암치료에 관한 정보가 수집되지 않을 것이다.
21. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 SAE 발생 시에만 관련 병용약물 정보를 수집할 것이다.

표 12. PK(Pharmacokinetics) 및 ECG 평가 일정 (파트 D)

Phase	Day	Time	Window	PK	ECG
Single Dose/Cycle 0	D1	Pre-dose	-15 min	X	X
		1 h	±10 min	X	
		2 h	±1 hours	X	X
		4 h	±1 hours	X	
		10 h	±1 hours	X	
	D2	24 h	±2 hours	X	
	D3	48 h	±2 hours	X	
Multiple Dose /Cycle 1	D1	Pre-dose	-15 min	X	X
	D8	Pre-dose	-15 min	X	
	D15	Pre-dose	-15 min	X	
Multiple Dose /Cycle 2	D1	Pre-dose	-15 min	X	X
		1 h	±10 min	X	X
		2 h	±1 hours	X	X
		4 h	±1 hours	X	X
		10 h	±1 hours	X	
	D2	Pre-dose (24 h)	-15 min	X	
Every other cycle from Cycle 3 onwards until the primary database lock	D1	Pre-dose	-15 min	X	X
Discontinuation					X

6.2. 안전성 평가 [Safety Procedures]

시험자 또는 그 위임자는 각 시험대상자의 입원 시 퇴원 전과 시험기관 방문 시에 활력 징후와 ECG 를 포함한 가능한 모든 안전성 데이터를 검토해야 한다.

파트 A, B 그리고 C: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 시험자 판단에 따라 필요한 검사를 시행할 수 있다.

파트 D: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는, 임상시험 평가 및 절차표를

따른다.

6.2.1 시험대상자 등록 및 스크리닝 [Enrollment and screening]

잠재적 시험대상자는 임상시험 절차를 시작하기 전에 반드시 동의서에 자필 서명해야 한다. (윤리 및 규제 요건에 대한 자세한 사항은 본 임상시험 계획서의 부록 D 참고).

T790M 돌연변이 검사로 필요 시 스크리닝 기간을 42일까지 연장할 수 있다.

스크리닝에 탈락한 경우라도 만약 시험대상자가 본 임상시험에 등록될 수 있는 조건을 충족한다면 재 스크리닝 (rescreening)을 시행할 수 있다. 재 스크리닝 된 시험대상자는 새로운 동의서에 서명해야 하고 새로운 등록 번호를 부여 받고 이후 임상시험을 진행할 것이다. 만일 시험대상자가 이전 스크리닝에서 T790M에 대한 결과가 확인 되었다면, T790M 돌연변이 확인을 위한 종양 조직 샘플 채취는 필요하지 않다.

본 임상시험의 대상자 모집은 통제된 방식으로 시행될 것이다. 시험대상자가 시험에서 중도 탈락하는 경우, 해당 등록 번호를 재사용할 수 없다.

인구통계학적 자료와 기타 특성에 대해 기록이 될 것이며, 생년월일 또는 연령, 성별, 인종 및/또는 현지 규정에 따라 민족성, 흡연력이 포함된다.

시험대상자의 선정 기준 검토와 함께 기본 병력, 약물력, 수술력을 수집한다.

각 시험대상자는 등록되기 전 28일 동안 적합성(4.2.1장 및 4.2.2장 참고)을 확인하기 위해 스크리닝(표 8, 9, 10 및 11 참고) 절차를 실시한다. 동의서 작성 이전의 치료 중 수집된 종양 평가와 기타 임상 자료가 계획서에 명시된 첫 시험약 투여 이전 기간 이내에 시행된 경우 이를 스크리닝 자료로 사용할 수 있다.

6.2.2. 신체 검사 [Physical Examination]

다음의 평가를 포함하여 신체검사를 실시한다: 전반적 외관, 피부, 두경부 (귀, 눈, 코, 인후 포함), 호흡기계, 심혈관계, 복부, 림프절, 갑상선, 근골격계 (척추와 사지 포함), 신경계 (표 8, 9, 10 및 11 참고).

임상시험 계획(표 8, 9, 10 및 11 참고)에 명시된 방문에서 다음의 ECOG 기준에 따라 활동도 상태를 평가한다:

- 0= 완전히 활동적이며, 발병 이전의 모든 활동을 제한 없이 수행할 수 있음.
- 1= 신체적으로 힘든 활동은 제한이 있지만 보행 가능하고 가벼운 집안일이나 사무실 근무 등 가볍거나 주로 앉아서 하는 업무는 수행할 수 있음.
- 2= 보행 가능하고 자가관리를 할 수 있으나, 업무 활동은 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 50% 이상을 일어서서 지냄.
- 3= 제한적인 자가 관리만 수행할 수 있고, 깨어 있는 시간의 50% 이상을 침대나 의자에서 지냄.
- 4= 완전한 불능 상태이며, 자가 관리를 전혀 할 수 없음. 침대나 의자에서만 지냄.
- 5= 사망함.

6.2.3. 활력 징후 [Vital signs]

혈압과 맥박수

약 10 분간 휴식을 취한 뒤에 혈압과 맥박수를 측정한다. 임상시험 계획(표 8, 9 및 10 참고)에 명시된 방문들에서 다음 시점에 따라 혈압과 맥박수를 측정한다.

파트 A, B 그리고 C: 다음 시점에 혈압과 맥박수를 측정한다.

- 스크리닝
- 용량 증량단계에서 최초 투여일 (제 0주기의 제 1일): 투여 전, 투여 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24 시간(제 2 일), 48 시간(제 3 일) 째
- 제 1 일, 제 8 일 및 제 15 일, 제 1 주기(모든 단계에 대한 반복 투여): 투여 전
- 용량 확장 및 용량 확대 단계에서 반복 투여의 최초 투여일 (제 1 주기의 제 1 일): 투여 후 1, 2, 3 및 4 시간 째
- 용량 증량 및 용량 확장 단계에서 반복 투여 제 2 주기의 제 1 일: 투여 전, 투여 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24 시간(제 2 일) 째
- 이후 각 예정된 방문 주기의 제 1 일: 하루 중 어느 시점이든 1 회 측정
- 심장 이상 반응 발생 시
- 예정되지 않은 방문
- 종료 방문

파트 D: 다음 시점에 혈압과 맥박수를 측정한다.

- 스크리닝
- 각 치료 방문의 투여 전
- 심장 이상 반응 발생 시
- 필요 시, 예정되지 않은 방문
- 종료 방문
- 28 일 추적 관찰

새로 수집되는 PK 및 안전성 프로파일에 근거하여 활력징후 평가 시점이 변경될

수도 있다.

허용 범위는 시험약 투여(제 0 주기, 제 1 주기 및 제 2 주기의 제 1일)전 -2시간과 투여 후 1시간-12시간 사이의 경우 ± 15 분, 투여 후 24, 48시간의 경우 ± 1 시간, 제 1주기의 8일과 15일의 투여 전의 경우 -2시간 범위가 허용된다. 파트 D에서 신체 검사는 10 h PK가 계획된 날의 하루 전날에 수행될 수 있다.

체중

체중은 스크리닝과 각 방문 주기의 제 1일 및 종료 방문에서 측정한다.

체온

체온은 스크리닝과 제 0 주기의 제 1일과 제 2일, 제 1 주기의 제 1일, 제 8일, 제 15일, 제 2 주기의 제 1일, 그리고 각 방문 주기의 제 1일 및 종료 방문에서 측정한다.

신장

신장은 스크리닝 시에만 측정한다.

활력징후의 모든 변화는 해당되는 경우 이상반응으로 기록해야 한다.

6.2.4. 심전도 [ECG]

휴식 시 12-유도 ECG

임상시험 계획(표 8, 9, 및 10 참조)에 명시된 방문들에서 12-유도 ECG를 기록한다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨).

Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 다음 시점에 12-유도 ECG를 기록한다:

- 스크리닝

- 용량 증량 단계에서 최초 투여일 (제 0주기의 제 1일): 투여 전, 투여 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24 시간(제 2 일), 48 시간(제 3 일) 째
- 제 1 주기의 제 1 일, 제 8 일 및 제 15 일 (모든 단계에 대한 반복 투여): 투여 전
- 용량 확장 및 용량 확대 단계에서 반복 투여의 최초 투여일 (제 1 주기의 제 1 일): 투여 후 2 시간 및 4 시간 째
- 용량 증량 및 용량 확장 단계에서 반복 투여의 제 2 주기의 제 1 일: 투여 전, 투여 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24 시간 째(제 2 일)
- 이후 각 예정된 방문 주기의 제 1 일: 하루 중 어느 시점이든 1 회 측정
- 심장 이상 반응 발생 시
- 예정되지 않은 방문
- 종료 방문

새로 수집되는 PK 및 안전성 프로파일에 근거하여 ECG 평가 시점과 횟수가 변경될 수 있다. 파트 D는 표 12에 따라 진행한다.

허용 범위는 투여 (제 0 주기, 제 1 주기 및 제 2 주기의 제 1일) 전; -2시간, 그리고 투여 후 1시간-12시간 째; ±15분, 24, 48시간 째; ±1시간, 제 1 주기의 제 8일과 15일 투여 전; -2시간의 범위가 허용된다.

12-유도 ECG는 측정 전 적어도 10분 이상 휴식을 취한 뒤에 반양와위 자세에서 측정한다. 모든 ECG는 같은 자세에서 기록해야 한다. 각 시점 마다 약 2분 간격을 두고 ECG를 3회 반복 측정 및 기록해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 표준 ECG 장비를 사용해야 하며 가능한 한 시험대상자는 임상시험 기간 동안 같은 장비를 이용하여 검사를 받아야 한다.

출력된 ECG를 기록한 후에 시험자 또는 위임 받은 의사가 각 ECG 기록지를

검토하며 만약 해당 환자가 즉각적인 관리가 필요하다면 심장 전문의에게 자문을 구해야 한다. 출력된 사본 및 중앙 검토 결과를 시험대상자의 의료 기록에 보관해야 한다. 스크리닝 또는 기저치에 시험자가 ECG 이상소견이 임상적으로 유의한 것으로 판단하는 경우, 이를 동반 질환으로 기록해야 한다. 리듬, ECG 간격, 전반적 평가를 포함한 상세한 ECG 특성을 모두 기록한다.

모든 ECG 자료를 전자적으로도 수집하며 중앙 분석을 위해 임상시험 특정 ECG 메뉴얼에 따라 전자적으로 전송한다. 심박수, PR, R-R, QRS 및 QT 간격을 측정하고 중앙에서 검토한다. (단, 스크리닝 시 ECG 결과는 중앙 검토 결과가 아닌 출력된 ECG 값을 기준으로 함.) Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 표준 ECG 기계를 사용한 중앙 분석 전송 절차를 진행하지 않고, 시험자 판단에 따라 필요 시 기관에서 시행될 것이다.

파트 D: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는, 단회 ECG가 각 방문시 마다 기관에서 시행될 것이다

6.2.5. 실험실적 안전성 평가 [Laboratory Safety Assessment]

생화학적, 혈액학 및 뇌분석 평가를 위한 혈액 및 뇌검체를 임상시험 계획(표 8, 9, 10 및 11 참고)에 명시된 방문에 수집한다.

실험실적 안전성 평가는 금식 상태에서 해당 기관 실험실에서 시행될 것이다. 기저치 방문이 스크리닝 검체 수집일로부터 7일 이내에 실시되는 경우, 기저치에 실험실적 검사를 반복할 필요가 없다. 단, 시험약 투여 전 7일 이내의 실험실적 검사 결과가 없을 경우, 기저치 검사를 다시 시행해야 한다.

다음 시점에 안전성 평가를 위한 혈액 및 뇌검체를 수집한다:

- 스크리닝

- 최초 투여일 (파트 A(용량 증량 단계) 및 파트 D(한국 외 지역에서 등재된 대상자)의 경우 제0주기의 제 1일, 파트 B(용량 확장 단계) 및 파트 C(용량 확대 단계)의 경우 제 1 주기의 제 1 일): 투여 전(기저치 방문)
- 파트 A(용량 증량 단계)의 제 0 주기의 제 3 일: 퇴원 전
- 반복투여 기간의 첫날인 파트 A(용량 증량 단계) 및 파트 D(한국 외 지역에서 등재된 대상자)의 제 1 주기의 제 1 일; 투여 전
- 반복투여 기간의 제 1 주기의 제 15 일; 투여 전
- 각 예정된 방문 주기의 제 1 일: 투여 전
- 예정되지 않은 방문
- 종료 방문

각 검체 수집일을 증례기록서의 적절한 란에 기록한다.

일부 시험대상자들의 데이터를 검토한 후에 다음 시험대상자들에 대한 혈액 검체 수집 시점이 조정 될 수도 있다. 새로 수집되는 PK 및 안전성 프로파일에 근거하여 필요한 경우 검체 수집 시점이 추가 될 수 있다.

CTCAE 3등급의 기준을 만족하거나 기저치와 비교하여 유의한 차이가 있어서 임상적 우려 사항으로 간주되는 실험실적 수치는 7일 이내에 재 측정하여 확인하고 적절히 추적 관찰한다.

다음의 실험실적 변수를 측정한다:

생화학 (혈청/혈장)	알부민 ALT AST 알칼리성 포스파타제 총 빌리루빈 칼슘 총 크레아티닌
-------------	--

	글루코스 HbA1C (스크리닝 및 매 12주 간격) 마그네슘 칼륨 나트륨 요소질소 Troponin I (스크리닝 및 매 방문 시점)
혈액학 (혈액)	혜모글로빈 백혈구 혜마토크릿 적혈구 수 백혈구 감별 검사: 호중구 림프구 단핵구 호염기구 호산구 혈소판 수 망상적혈구
뇨 검사	포도당 단백질 혈액 (적혈구, 백혈구)

HbA1C는 스크리닝 시와 첫 투여 기준으로 매 12주 간격 그리고 종료 방문 시에 측정 된다. 그리고, TnI는 스크리닝 시와 실험실 검사가 있는 방문에 실시하게 된다.

파트 A, B 그리고 C: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 HbA1C, TnI 검사 및 뇨검사, 생화학 및 혈액학 검사 등은 시험자 판단에 따라 필요한 검사가 시행될 것이다.

파트 D: Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는, 임상시험 평가 및 절차표를 따른다.

파트 A, B 그리고 C

Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 TnI 결과가 양성으로 확인된 경우 시험약의 영구 중단이 결정되기 앞서 3일 이내에 중앙에서 재평가 될 것이다. TnI의 양성 결과는 임상시험실시기관 또는 중앙 실험실의 정상 상한치를 초과하는 검사 결과를 의미한다.

파트 D

TnI는 검사 결과가 임상시험실시기관의 정상 상한치를 초과하고 임상적으로 의미 있는 cardiac event가 있을 경우 양성으로 간주된다. TnI 결과가 정상 상한치를 초과할 경우, 3일 이내에 기관에서 재평가 될 것이다. 만약 임상적으로 의미 있는 것으로 간주될 경우, 임상시험 치료는 의뢰자의 medical monitor와 협의하여 영구 중단될 것이다. 파트 D에서는 TnI 양성 결과의 중앙 검사 확인이 요구되지 않는다.

또한, 모든 가임 여성 시험대상자를 대상으로 스크리닝, 종료 방문 시점에 임신 검사를 위한 높 및 혈청 검체를 수집한다.

시험대상자의 AST 또는 ALT가 정상 상한치 (ULN)의 3배 이상으로 증가하거나, 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상으로 증가하는 경우에는 24시간 내에 의뢰자에게 보고해야 한다. Hy's Law 기준을 충족하는 증례는 규제 당국 가이드라인을 준수하기 위해 (중대한 이상반응 신속보고 시스템을 통해) 신속 보고해야 한다. 시험자는 시험대상자가 잠재적 Hy's Law 기준에 해당되는지 여부를 즉시 판정할 책임이 있고, 이를 위해 필요한 추가 검사를 시행하고 의뢰자 Study Physician과 확인 한다. 잠재적 Hy's Law 증례의 식별 방법과 취해야 할 조치는 [부록 A](#)에 기술되어 있다.

채혈량은 6.6.1장을 참고한다.

6.2.6. 기타 안전성 평가 [Other Safety Assessment]

6.2.6.1. 안과 검사 [Ophthalmologic Examination]

스크리닝 시점과 시각증상 (시야혼탁 등)이 발생하는 시점에 스크리닝 시에 세극등 (slit lamp), 안저검사, 시력검사 및 시험자 판단에 따라 필요한 다른 검사를 시행하며 필요 시 추가 검사를 실시한다. 안과전문의의 확증을 받은 경우를 포함하여 임상적으로 유의한 소견은 이상반응으로 보고해야 한다. 임상적으로 유의한 소견은 사진 기록을 남겨야 한다. 이 사진은 필요 시 의뢰자의 중앙 검토를 위해 열람 가능해야 한다. 안과 검사 결과를 e증례기록서에 기록해야 한다.

6.2.6.2. 심초음파 (또는 MUGA 스캔) [Echocardiography (or MUGA Scan)]

Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 스크리닝 시점 (YH25448의 최초 용량투여 전)과 YH25448의 최초 투여 후 12주, 이후 12 ± 1 주 간격으로 LVEF를 평가하기 위한 심초음파 또는 MUGA 스캔을 실시한다. 추가 평가는 시험자의 판단 하에 매 12주 내 혹은 종료 방문 시점에 시행될 수 있다. 한 시험대상자 내에서는 임상시험 내내 일정한 심장기능 측정 방법을 사용해야 하므로, 스크리닝 시점에 심초음파를 사용했다면 이후의 모든 스캔에서도 심초음파를 사용해야 한다. 가능하다면 한 시험대상자를 검사할 때마다 검사 기계와 검사담당자도 통일해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 기관 검사에서 심초음파 또는 MUGA 결과가 한번이라도 비정상인 대상자의 경우, 의뢰자는 중앙 판독을 위해 해당 대상자의 심초음파 또는 MUGA(스크리닝을 포함한 모든 방문)를 수집한다.

6.2.6.3. 간염 선별검사, HIV 선별검사 [Hepatitis Screen, HIV Screen]

모든 시험대상자를 대상으로 B형 간염 표면항원 (HBsAg) 검사를 실시한다. C 형

감염은 HCV 항체에 근거하여 평가한다. 필요 시 관련 추가 검사를 시행할 수 있다.

HIV 혈청 양성 평가를 실시하고 이 검사 결과가 양성일 경우, 시험자 판단에 따라 추가 검사 여부를 결정할 수 있다. 검사 결과가 양성일 때는 시험자가 적절한 상담을 제공한다. 검사 결과를 근거 데이터로서 보관하되 증례기록서에는 기록하지 않는다.

6.2.6.4. 추적 조사 [Follow-Up]

임상시험용 의약품을 영구 중단하는 시점에 시험 종료 후 평가를 수행한다. (표 8, 9, 10 및 11 참고)

28일 추적 관찰은 새로운 이상반응을 수집, 진행 중인 이상반응에 대한 추적 관찰 및 병용약물 (모든 후속 종양 치료를 포함)을 확인하기 위해서 YH25448의 종료 방문 후 28일에 실시되어야 한다. 추적관찰 동안의 이상반응 기록에 대한 세부사항은 7.3 장을 참고하도록 한다.

용량 확장 및 용량 확대 단계에서 질병 진행 이외의 이유로 YH25448을 중단한 시험대상자는 후속 항암치료 이전까지 RECIST 1.1 평가를 매 2 주기마다(반복 투여의 최초 투여일 기준) 시행할 것이다. 2L OS-DCO 이후, 1차 치료 코호트를 제외하고 용량 확대 단계 2차 치료 코호트 및 용량 확장 단계에 대한 추적관찰은 실시하지 않는다. 두개강 내 병변이 있는 경우 두개강 외 병변의 질병 진행이 확진된 시험대상자는 시험약을 계속 투약하는 경우 두개강 내 병변의 질병 진행이 확진될 때까지 RECIST 1.1 평가를 매 2주기마다 지속할 것이다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨). Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다. 마지막 투약 기준 28일까지 이상반응 및 중대한 이상반응을 수집해야 하며, 세부적인 병용약물(모든 후속 종양 치료를 포함)또한 28일 추적관찰 시점까지 본 시험에서

계획한 대로(표 8, 9 및 10 참고) 지속적으로 수집될 것이다. 용량 확장 및 용량 확대 단계의 시험대상자의 경우 추가적으로 환자보고결과 삶의 질 질문지를 질병 진행 또는 종료 방문 시점까지 작성해야 한다(표 9 및 10).

28일 추적관찰 방문 완료 후 Part C로 결정된 용량으로 치료받고 있는 파트 B(용량 확장 단계), 파트 C(용량 확대 단계) 그리고 파트 D(임상시험 계획서 마스터 버전 11.0 이전까지 한국 외 지역에서 등재된 대상자)의 환자에서만 대상자의 사망, 추적관찰 실패, 혹은 동의철회 시까지 매 12주마다 전체 생존율과 후속 항암치료에 대해 전화로 추적 관찰 할 것이다. 임상시험 계획서 마스터 버전 11.0부터 파트 D 시험대상자에 대한 추적관찰 방문은 요구되지 않는다; 전체 생존율과 후속 항암치료에 관한 정보가 수집되지 않을 것이다. 또한, 1차 치료 코호트를 제외하고, 용량 확대 단계 중 2차 치료 코호트 대상자 및 용량 확장 단계 중 RP2D 해당 코호트 대상자는 2L OS-DCO 이후부터는 생존 추적관찰을 실시하지 않으며, 생존여부 및 후속 항암치료에 관한 정보가 더 이상 수집되지 않을 것이다.

6.3. 약동학 [Pharmacokinetics]

6.3.1. 약동학 검체의 수집 [Collection of pharmacokinetic samples]

혈장 중 YH25448과 M7을 포함한 잠재적인 대사체의 PK 특성을 살펴보기 위하여, 정맥에서 (파트 A, B 그리고 C는 약 9 mL, 파트 D는 약 6 mL) 혈액을 표 13과 같은 시간에 각각 수집한다. 채혈한 날짜, 시간 및 투여한 날짜, 시간을 기록한다. 파트 D는 표 12도 함께 참고한다.

표 13. PK 혈액 샘플 일정

Phase	단회 투여	반복 투여	
	Day 1, Cycle 0	Day 1, 8, 15, Cycle 1	Day 1, Cycle 2

Part A (Dose escalation)	Pre-dose (0 h), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 60 hrs post-dose	Each pre-dose (0 h)	Pre-dose (0 h), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 hrs post-dose
Part B (Dose expansion)	-	Each pre-dose (0 h)	Pre-dose (0 h), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 hrs post-dose
Part C (Dose extension)	-	Each pre-dose (0 h)	-
Part D*(Patients outside Korea)	Pre-dose (0 h), 1, 2, 4, 10, 24, 48 hrs post-dose	Each pre-dose (0 h)	Pre-dose (0 h), 1, 2, 4, 10, 24 hrs post-dose

* 제3주기부터 Primary 데이터 베이스 잠금까지 매 2주기마다 주기의 제 1일에 추가 혈액 샘플이 수집될 것이다.

채혈 시간에 대한 허용오차는 채혈 0.5, 1시간째에 ± 5 분, 2-12시간째에 ± 10 분, 24시간째에 ± 1 시간, 48, 60시간째에 ± 2 시간으로 설정한다. 또한 제 0주기와 제 1주기의 제 1일 투여 전 채혈은 -2시간, 제 1주기의 제 8, 15일 및 제 2주기의 제 1일 투여 전 채혈은 -15분으로 설정한다. 각각의 투여 전 채혈은 반드시 해당일의 투여 전에 시행한다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨).

시간에 따른 혈장 농도 변화 양상을 적절히 평가하기 위하여, PK 채혈시간은 수집되는 정보에 따라 임상시험 기간 중에 조정될 수 있다. 각 시험대상자 별 샘플 수 및 총 채혈량은 6.6.1에서 명시된 것을 초과하지 않는다. 남은 샘플은 탐색적 생체표지자 분석에 사용될 수 있다.

Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 PK 혈액 샘플은 수집되지 않을 것이다.

PK 검체의 수집, 관리, 운송, 저장 및 처리에 대한 상세한 내용은 실험실 메뉴얼에 기록된다.

6.3.2. 약동학 검체에서 약물 농도 결정 [Determination of Drug Concentration in Pharmacokinetic Samples]

혈장 및 뇌척수액에서의 YH25448과 M7을 포함한 잠재적인 대사체의 농도는 적절한 검체분석법을 사용하여 분석될 것이다. 검체분석법에 대한 상세한 내용은 별도의 검체분석 결과보고서에 작성될 것이다.

모든 검체는 분석물질 (YH25448과 M7을 포함한 잠재적인 대사체)이 안정하다고 확인된 기한 내에 분석될 것이다.

의뢰자는 PK 검체로 추가적인 대사체의 확인 및 분석을 할 수 있고, 해당 분석 결과는 임상시험 결과보고서와는 별도로 보고될 것이다. PK 분석 후 남은 혈장은 비소세포폐암의 발생 및/또는 YH25448에 대한 반응에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 탐색적 연구를 위해 사용될 수 있다.

검체 처리, 관리, 운송 및 보관에 대한 상세한 내용은 실험실 매뉴얼에 작성될 것이다.

6.4. 탐색적 연구 [Exploratory Research]

6.4.1. 탐색적 생체 표지자 연구 [Exploratory Biomarker Research]

시험대상자가 탐색적 생체표지자 연구 참여에 동의하는 경우, 생물학적 검체(예, 혈장, 혈청, 보관되어 있던 종양 검체, 임상시험 중 수집하는 종양 검체)를 수집할 것이며 이 검체는 질환활성, 시험약의 효과 및 임상적 결과 간 상관 관계를 평가하기 위한 탐색적 생체표지자 분석에 사용될 수 있다.

이러한 탐색적 생체표지자 연구의 결과는 별도로 보고되며, 임상시험 결과보고서에 포함되지 않을 것이다.

향후 연구를 통해 검정할 가설을 세우기 위해 본 탐색적 생체표지자연구의 결과를 이 시험약에 대한 다른 연구의 생체표지자 데이터와 취합할 수 있다.

Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 탐색적 연구를 위한 검체는 수집되지 않을 것이다.

6.4.1.1. 종양 검체의 수집 [Collection of Tumor Samples]

가장 최근 치료를 받고 질병이 진행된 이 후 검체를 수집해야 하고, T790M

돌연변이 상태는 중앙검사에서 YH25448 치료 시작 전 28일 이내에 확인되어야 한다(파트 D는 제외). 스크리닝 시 위의 조건에 맞는 검체가 있는 경우 보관된 검체를 제출할 수 있다. (단, 파트 A 용량 증량 단계에서는 최근 치료 여부와 상관없이 EGFR TKIs 치료를 받고 질병 진행이 된 이 후 수집되어 보관된 검체가 있는 경우 돌연변이 검사용 검체로 사용 가능). 이 경우, 제공된 각 생검 검체에 대해 시험대상자의 이전 치료정보를 자세히 확인해야 한다. 파트 C 용량 확대 단계의 1차 치료군의 경우 시험약 치료 시작 전에 수집된 종양 조직 검체를 중앙검사를 위해 제출하고 돌연변이 검사는 이 후 확인 할 수 있고, 파트 C 2차 치료군의 경우 T790M 돌연변이 기관 검사 결과로 등록 진행할 경우 시험약 치료 시작 전에 수집된 종양 조직 검체를 중앙검사를 위해 제출해야 한다.

선택적 추가 생검에 대해 시험 대상자의 동의를 받을 것이다(파트 D는 제외). 수집된 생검 샘플은 진단용 분석개발과 향후 탐색적 연구를 위해 사용될 것이다.

스크리닝 시 T790M 돌연변이 상태를 확인하기 위한 필수적 생검과 선택적 스크리닝 생검 검체 수집이 동시에 진행될 것이다.

종양 검체는 가능하면 포르말린 고정 파라핀 포매 블록(종양 최초 진단 시 또는 전이 부위에서 수집한 조직) 형태의 검체가 선호된다. 이것이 불가능한 경우에는 보관된 종양 검체에서 염색하지 않은 절편 슬라이드를 새로 제작할 수 있다.

검체 처리, 취급, 운송 및 보관에 관한 상세한 내용은 실험실 메뉴얼에 명시되어 있다.

6.4.1.2. 탐색적 혈액 유래 생체표지자 검체의 수집 [Collection of Exploratory Blood-borne Biomarker]

YH25448 활성 예측력이 있을 수 있는 유전자 변이 (EGFR 변이 및 이에 제한하지 않음.)를 평가하기 위해 약 20mL의 혈액 검체를 수집한다. 그러나 시험대상자의 상태를 고려하여 혈액량은 10mL까지 줄일 수 있다. 검체 수집

일정은 임상시험 계획(표 8, 9, 10 및 11)을 참조 한다.

검체 처리, 취급, 운송 및 보관에 관한 상세한 내용은 실험실 메뉴얼에 기술되어 있다.

6.4.1.3. cfDNA 분석을 위한 혈장 검체 수집 [Collection of Plasma for cfDNA analysis]

cfDNA 분석을 위한 혈장 검체 수집은 Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 모든 시험대상자(파트 D는 제외)에게 스크리닝 시 및 질병 진행 시점까지 매 2 주기마다 (RECIST 1.1 평가에 해당) 필수적으로 시행될 것이다. 이 검체는 혈중 유리형 종양 DNA(cfDNA)의 추출과 분석에 사용될 것이다. 이 cfDNA 검체는 PK 와 혈액 유래 상체표지자 간 상관관계를 정밀 조사하기 위해 사용될 수 있다.

약 20mL의 전혈이 혈장을 채취하기 위해 수집될 것으로, 시험대상자의 상태를 고려하여 10mL까지 혈액량을 줄일 수 있다.

혈장 검체는 다음 시점에 수집한다:

- 스크리닝
- 시험약 투여 전 제 1 일
- 질병 진행 시점까지 매 2 주기마다 (RECIST 1.1 평가에 해당)
- 치료 종료 시점

약물 반응과 상관 관계가 있을 수도 있는 다양한 종양 생체표지자들에 대해 분석할 것이다.

검체 처리, 취급, 운송 및 보관에 관한 상세한 내용은 실험실 메뉴얼에 명시되어 있다.

6.4.1.4. 뇌척수액(CSF)의 수집 [Collection of cerebrospinal fluid]

CSF 검체 수집에 동의한 경우 제 2 주기 제 1일 시점으로부터 언제든지 1회 검체(최소 2 mL에서 5 mL까지)를 수집할 것이다. 수집한 날짜, 시간 및 수집된 날에 임상시험용 의약품을 투여한 시간을 기록한다. 검체는 실험실 매뉴얼에 기술된 대로 수집, 라벨, 보관 및 운송한다.

PK 분석 후 남은 CSF 검체는 NSCLC 진행상태 및 YH25448의 반응에 영향을 주는 요인을 찾아내는 탐색적 연구를 위해 사용될 수 있다. 파트 D에서 CSF 검체는 수집되지 않는다.

6.4.2. 약물 유전학 검체의 수집 [Collection of Pharmacogenetics Samples]

시험대상자가 약물유전학 연구 부분에 참여하기로 동의하는 경우, 혈액 검체를 수집한다. 본 약물유전학 연구의 결과는 별도로 보고되며 임상시험 결과보고서에 포함되지 않을 것이다.

파트 A, B, C에서 YH25448의 최초 용량투여 직전에 시험대상자로부터 유전학 연구를 위한 혈액 10 mL을 수집한다. 파트 D에서 GSTM1의 유전적 변형 평가를 위한 10mL 혈액 샘플을 스크리닝 기간 중 수집하는 것이 선호되며, 시험 기간 중 언제라도 수집할 수 있다. PK 혈액 샘플은 이 과정을 위해 사용할 수 있다. 유전형이 안정적인 파라미터이기는 하지만, 이상반응으로 인해 중도 탈락될 수 있는 시험대상자를 제외함으로써 비뚤림이 도입되는 것을 피하기 위해 초기에 검체를 수집하는 것이 선호된다. 중도 탈락된 시험대상자들도 모든 유전학 분석에 포함되는 것이 중요하다. 어떤 사유로든 시험약 투여 전에 검체를 수집하지 못한 경우, 마지막 시험 방문 이전의 어느 방문에서든 수집할 수 있다. 유전학 분석을 위해 임상시험 기간 동안 시험대상자당 1회만 수집한다. 검체는 실험실 매뉴얼에 기술된 대로 수집, 라벨, 보관 및 운송한다.

6.5. 환자 보고 결과 [Patient Reported Outcomes, PROs]

본 시험에는 Primary 데이터 베이스 잠금 이전까지 다음의 PRO 를 작성 할 것이다: EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 및 QLQ BN-20.

EORTC QLQ-C30, QIQC-LC 13, QLQ-BN20

EORTC QLQ-C30 은 EORTC Quality of Life Group 1993 에 의해 개발된 도구로서 30개 항목으로 구성되어 있으며 암 환자의 기능 수행 (건강 관련 삶의 질, HRQoL)과 증상을 평가한다¹⁰. EORTC QLQ-BN20(뇌 전이 환자만 해당)은 다양한 치료법 (즉, 수술, 화학요법, 방사선요법 등)을 사용하는 여러 병기의 뇌종양 환자를 위해 개발된 도구이다. 이 도구는 언제나 QLQ C-30와 함께 작성해야 한다¹¹. QLQ BN-20의 주요 증상 관련 질문을 토대로 CNS 증상의 개선도를 탐색할 것이다. QLQ LC-13은 폐암 관련 증상과 화학요법과 방사선요법으로 인한 부작용을 평가하기 위한 보완 모듈이다¹².

환자보고결과(PRO) 작성

이들 질문지는 서면 용지를 이용하여 작성한다. 시험대상자는 임상시험 계획(표 8, 9 및 10 참고)에 명시된 예정된 방문 시점인 스크리닝 시점, 매 2주기 간격 반복 투여의 최초 투여일, 질병 진행 시점에 질문지를 작성해야 한다. 시험대상자는 반드시 질병 진행 시점 질문지를 작성해야 한다. 예정된 PRO 평가가 완수되지 않은 경우, 그 사유를 기록해야 한다.

시험 기관 방문 시 임상시험 관련 절차를 시작하기 전에 PRO를 작성한다. PRO를 스스로 작성하도록 시험대상자를 지도한다. 이를 위해 시험대상자가 질문지를 작성할 만한 조용한 공간이 시험기관에 마련되어야 한다. 각 시험기관은 PRO 평가를 전담하는 담당자(예: 연구 간호사)를 지정해야 한다. 시험대상자가 데이터 수집에 최대한 협조할 수 있도록 건강관련 삶의 질 (HRQoL) 데이터의 가치와 중요성을 시험대상자에게 자세히 설명해야 한다. 연구간호사 또는 임명된

담당자는 이 정보가 기밀 정보임을 강조해야 한다. 따라서, 만약 시험대상자에게 의학적 문제가 생기면 시험대상자는 이를 시험자 또는 HRQoL 평가에 관여하지 않는 다른 연구 간호사에게 알려야 한다.

질문지 작성법 지침은 다음과 같다:

- 연구 담당자와 함께 시험대상자의 질환상태에 대한 검사나 대화를 하기 전에 작성해야 한다.
- 가족, 친구, 병원 직원 등 타인의 도움을 받지 않고 시험대상자가 스스로 작성해야 한다.
- 시험대상자가 맹인이거나 문맹인 경우는 예외로 한다. 이 경우에는 시험대상자에게 질문지의 내용을 쓰인 그대로 읽어 줘야 하고, 의미를 해석해주거나 답변을 고르는데 도움을 주어서는 안 된다.
- 각 질문에 답을 1 개씩만 표시해야 한다.
- 연구 담당자는 시험대상자나 다른 병원 직원과 함께 질문지 답변을 검토해서는 안 된다.

질문지 작성이 완료되면 연구 담당자는 신속하게 질문지 작성의 완결성을 검토하고 질문지가 제대로 작성되었음을 시험대상자에게 알려 주어야 한다.

6.6. 생물학적 검체 수집 절차 [Biological sampling procedures]

6.6.1. 채혈량 [Volume of blood]

임상시험 중에 YH25448에 대한 새로운 정보에 따라 수집해야 할 검체 수와 각 분석에 필요한 검체량이 변경될 수 있다. 본 시험에서 각 시험대상자로부터의 수집할 채혈량은 표 14과 같다.

실험실적 안전성 평가는 각 시험기관의 실험실에서 해당 기관의 표준방침에 따라 실시한다. 따라서 이를 위한 검체의 수/채혈량은 시험기관의 특정 기준에 따라

달라질 수 있다.

표 14. 채혈량

평가항목					
방문	혈액 생체표지자 및 약물 유전학 검사 ³	cfDNA	안전성 (hematology and chemistry)	PK for Parts A, B and C ²	PK for Part D ⁴
스크리닝	(20 mL ¹ +10mL)	20mL	15mL	-	-
제 0 주기 제 1일	-	RECIST 평가와 동 일 시점에 매 2 주기 간격으로 20 mL 채 취 ¹ .	15mL	81 mL (9 mL x 9)	30 mL (6 mL x 5)
제 0 주기 제 2일	-		-	9 mL	6 mL
제 0 주기 제 3일	-		15mL	18 mL(9 mL x 2)	6 mL
제 1 주기 제 1일	-		15mL	9 mL	6 mL
제 1 주기 제 8일	-		-	9 mL	6 mL
제 1 주기 제 15일	-		15mL	9 mL	6 mL
제 2 주기 제 1일, 제 2 주기 제 2일 및 매 2주기 간격	-		15mL	Cycle 2, Day 1: 81 mL (9 mL x 9) Cycle 2, Day 2: 9 mL Every other cycle from Cycle 3 onwards, Day 1: 6mL	Cycle 2, Day 1: 30 mL (6 mL x 5) Cycle 2, Day 2: 6 mL
예상치 못한 방문	-		(15mL)	-	-
종료 방문	-		15mL	-	-

- 시험대상자의 상태를 고려하여 혈액 생체표지자와 cfDNA를 위한 혈액량은 각 10 mL까지 채취량을 줄일 수 있다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨).
- 파트 A의 제 0 주기, 파트 A, B & C의 제 1 주기, 파트 A & B의 제 2주기만 해당된다. 1회 약 9 mL씩 채취한다.
- 선택적인 채취이다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨).
- 파트 D에서는 약 6mL의 혈액 샘플이 수집될 것이다.

6.6.2. 생물학적 검체의 취급, 보관 및 폐기 [Handling, Storage and

Destruction of Biological Samples]

검체는 아래 기술된 대로 사용하거나, 분석 후 폐기하거나, 향후 이용을 위해 보관한다.

YH25448과 그 대사체의 분석 후 남은 PK 검체는 M7을 포함한 잠재적 대사체들을 포함하여 탐색적 생체표지자 분석을 위해 사용될 수 있다. 이들 분석은 의뢰자에서만 사용되며 임상시험 결과보고서에 분석 결과가 포함되지 않는다.

향후 연구를 위한 생물학적 검체는 의뢰자 또는 위탁업체에서 임상시험 결과보고서 최종화 이후 최대 15년 동안 보관할 수 있다. 향후 분석의 결과는 임상시험 결과보고서에 포함되지 않지만 생물분석법 뱸리데이션 보고서에 별도로 보고 될 것이다.

6.6.3. 약동학 검체 [Pharmacokinetic Samples]

검체 재현성 분석이 필요하면 검체의 생물 분석과 함께 시행하고 별도의 생물분석 보고서에 보고한다.

대사체 확인 및/또는 분석을 위한 검체는 의뢰자를 대신하는 위탁 업체에서 임상시험 결과보고서 최종화 후 최대 5 년 동안 보관 할 것이다. 이 분석의 결과는 임상시험 결과보고서에 포함되지 않고, 별도로 보고할 것이다.

6.6.4. 탐색적 연구를 위한 검체 [Samples for Exploratory Research]

검체의 수집, 처리, 운송 및 보관에 대한 상세 내용은 실험실 매뉴얼에 기술되어 있다.

각 검체는 임상시험 번호와 시험대상자 등록 번호로 식별된다. 이러한 방식으로 탐색적 생체표지자 데이터와 유전학 데이터를 임상 데이터와 연결하고, 시험대상자 등의 철회 시 검체의 폐기와 규제 당국의 점검이 가능하도록 할

것이다.

유전학 분석을 시행하는 경우, 시험대상자의 비밀을 유지하기 위해 검체 코드화 및 보관에 적용되는 절차를 엄격히 할 것이다. 부가적인 주의 조치로 검체의 유형과 상관없이 DNA 검체에 고유번호를 배정하여 검체 시험관에 기재된 정보를 대체하여, DNA 검체는 고유 DNA 번호로만 식별가능하도록 할 것이다. DNA 번호는 의뢰자 또는 지정된 위탁 업체에서 검체와 해당 데이터를 식별하는데 사용된다. 시험대상자를 식별하는 개인 정보는 DNA 검체를 다루는 어느 누구 (의뢰자 직원 또는 위탁 업체 직원)에게도 공개되지 않는다.

본 임상시험의 유전학 분석을 위한 검체와 데이터는 1차로만 코딩 된다. 시험대상자 등록코드와 DNA 번호의 연결 목록이 작성되어 안전하게 보관될 것이며, 의뢰자 또는 지정된 위탁 업체의 실험실로 열람이 제한될 것이다. 연결 목록은 분석을 위한 해당 DNA 검체를 식별하고, 유전형 분석 결과와 임상 데이터와의 관련성을 평가하고, 규제 당국의 점검 시 열람이 허용되고, 시험대상자가 동의 철회하여 아직 분석되지 않은 검체의 폐기를 요청한 경우 폐기 대상 검체를 추적하는데 사용된다.

6.6.5. 생물학적 위험물질 검체의 라벨 및 운송 [Labeling and shipment of biohazard samples]

시험책임자는 검체가 실험실 매뉴얼 및 생물학적 물질, 카테고리 B (카테고리 A 기준을 만족하지 않는 감염성 물질을 함유하고 있거나 함유하는 것으로 의심되는 물질)에 따라 라벨 표기되고 운송되고 있는지 확인한다. 본 임상시험계획서 [부록 C](#)의 ‘국제 항공운송 협회 (IATA) 6.2 지침서(IATA 6.2 Guideline Documents)’를 참고한다.

감염성 물질 카테고리 A로 표시된 검체는 운송할 수 없고, 의뢰자의 동의 하에 적절한 라벨표기, 운송 및 포장 규정이 승인되지 않는 한 더 이상 검체를 수집하지 않는다.

모든 보관용 종양 검체는 실험실 매뉴얼에 따라 실온 상태에서 의뢰자가 지정한 위탁업체로 운송해야 한다.

6.6.6. 생물학적 검체의 추적 관리 [Chain of custody of biological samples]

모든 검체는 폐기 전까지 상세히 추적 관리 되어야 한다.

시험책임자는 수집된 생물학적 검체 운송 또는 (해당되는 경우) 폐기할 때까지 해당 내용을 상세히 기록하고 수령 확인 문서를 보관한다.

검체를 수령한 담당자는 검체를 사용하거나 폐기할 때까지 또는 그 이후로 운송할 때까지 보관하고 사용하는 동안 해당 내용을 상세히 기록하고 수령 확인서 문서를 보관한다.

의뢰자는 폐기 전 전체 기간 동안 내부 절차, 시험기관모니터링 및 위탁 업체의 점검을 통해 감독을 유지한다.

향후 사용을 위해 보관된 검체는 폐기 전까지 의뢰자 또는 지정된 위탁 업체에 등록된다.

6.6.7. 제공된 생물학적 검체에 대한 시험대상자 동의철회 [Withdrawal of informed consent for donated biological samples]

시험대상자가 제공한 생물학적 검체 사용에 대해 자발적으로 동의를 철회하는 경우, 검체를 폐기하고 해당조치를 기록해야 한다. 검체가 이미 분석된 경우, 의뢰자는 해당 결과를 폐기할 의무는 없다. 해당 사항에 대해 동의를 철회하더라도 시험대상자는 본 임상시험 참여를 지속할 것이다.

시험책임자는:

- 시험대상자가 생물학적 검체의 사용에 대한 시험대상자 동의 철회 사실을 의뢰자에게 즉시 알려야 한다.

- 생물학적 검체가 시험기관에 보관되어 있다면 즉시 확인하여 폐기하고, 이에 대한 내용을 기록해야 한다.
- 검체를 보관하는 실험실에 시험대상자의 동의 철회 사실을 즉시 알리고 검체가 폐기되고, 이에 대한 조치가 기록되고, 기록이 시험기관에 반납되도록 해야 한다.

6.7. 항암 작용 [Anti-tumor activity]

6.7.1. 종양 평가 [Tumor assessments]

측정 가능 병변, 측정 불가능 병변, 표적 병변(TL), 및 비표적 병변(NTL)에 대한 RECIST 1.1 가이드라인과 측정가능한 뇌 병변의 객관적 종양반응 기준은 본 임상시험 계획서의 [부록 F](#)에 수록되어 있다.

기저치의 흉부와 복부(간 및 부신 포함) CT 또는 MRI 평가는 시험치료 시작 이전 28 일 이내에 실시해야 하며 가능한 시험치료 시작 시점과 가능한 한 근접해서 실시해야 한다. 각 시험대상자의 징후와 증상에 따라 추가적 영상검사를 실시할 수 있다. 파트 D(한국 외 지역에서 등재된 대상자)의 모든 대상자는 스크리닝 진행 시 뇌 MRI를 촬영한다. 기저치에서 사용된 평가 방법은 이후의 모든 추적조사 평가에서 동일하게 사용해야 한다. 반복 투여의 최초 투여 시작 후 RECIST 1.1 에 따른 객관적 질병 진행이 발생할 때까지 또는 질병 진행 전 임상시험 동의철회까지 매 2주기 (± 7 일)마다 추적조사 평가를 실시해야 한다. Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다. 반응 여부, 질병 진행 여부를 증례기록서에 기록한다.

새로운 질환이 의심되는 경우 이에 대한 적절한 영상 검사를 실시해야 한다. 예정되지 않은 평가를 실시하고 시험대상자의 질환이 진행되지 않은 경우, 시험대상자의 시험약 투여를 유지하면서 이 후 예정된 방문을 시행하도록 모든 노력을 다해야 한다.

객관적 종양반응 평가의 분류는 RECIST 1.1 가이드라인을 기준으로 한다: CR (완전 반응, complete response), PR (부분 반응, partial response), SD (질병의 안정상태, stable disease) 및 PD (질병 진행, progression of disease). 표적 병변의 진행은 종양 부담이 최소 한도일 때 (즉, 임상시험 중에 이전에 기록된 직경의 최소 합)와 비교하여 계산한다. 진행이 없으면 치료를 시작하기 전에 수집된 기저치 종양 측정치와 비교하여 종양 반응 (CR, PR, SD)을 계산한다.

시험자가, 특히 비표적 병변에 대한 반응 또는 새로운 병변에 관하여, 질병 진행 발생 여부를 확신하지 못하는 경우 치료를 지속하고 다음 예정된 평가시점이나 임상적으로 필요한 경우 더 조기에 시험대상자의 상태를 재평가하는 것이 권장된다. 재평가 스캔에서 질병 진행이 확진 되는 경우, 첫 스캔 일을 질병 진행일로 기록해야 한다.

비표적 병변에 근거하여 ‘확실한 진행’에 도달하려면, 표적 병변에 SD 또는 PR 이 존재하더라도 치료 중단이 필요할 만큼 전반적 종양부담이 충분히 증가할 정도로 비표적 병변이 전반적으로 상당히 악화되어야 한다. 하나 이상의 비표적 병변 크기의 중등도 ‘증가’는 보통 확실한 진행 상태에 해당되기에 충분하지 않다.

뇌전이 환자 내의 두개강 외 병변 및 두개강 내 병변 평가를 위해 객관적 종양반응 기준을 [부록 F](#)에 정의하였다.

두개강 내 병변은 RECIST 1.1 기준 및 [부록 F](#)를 사용하여 CR (완전 반응, complete response), PR (부분 반응, partial response), SD (질병의 안정상태, stable disease) 및 PD (질병 진행, progression of disease)로 두개강 외 병변과 구분하여 평가할 것이다. 표적 병변의 진행은 종양 부담이 최소 한도일 때 (즉, 임상시험 중에 이전에 기록된 직경의 최소 합)와 비교하여 계산한다. 진행이 없으면 치료를 시작하기 전에 수집된 기저치 종양 측정치와 비교하여 종양 반응 (CR, PR, SD)을 계산한다.

만일 두개강 내 병변은 호전/안정된 상태이나 두개강 외 병변은 진행이 된 경우,

두개강 외 병변 평가와 상관없이 두개강 내 질병 진행 시점까지 [부록 F](#)에 따른 평가를 매 2주기마다 시행한다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨). Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 종양 평가는 요구되지 않지만 표준 치료 기준에 따른 시험자 판단에 따라 시행될 수 있다. 반응 여부, 질병 진행 여부를 증례기록서에 기록한다.

표 15. 뇌 전이 환자에서 반응에 따른 영상학적 평가 추적관찰

두개강 외 반응	두개강 내 반응	객관적 반응	영상학적 평가 추적관찰
Non-PD or NE	Non-PD or NE	Non-PD or NE	질병 진행시점까지 영상학적 평가를 지속
PD	Non-PD or NE	PD	두개강 내 질병 진행 시점까지 영상학적 평가를 지속
Non-PD or NE	PD	PD	영상학적 평가 중단
PD	PD	PD	영상학적 평가 중단

Non-PD: 완전반응, 부분반응, 질병의 안정상태

PD: 질병진행

NE: 평가불가

평가 일정을 가능한 한 정확하게 준수해야 한다. 6.1 장의 임상시험 계획과 [부록 F](#)를 참고한다.

모든 RECIST 1.1 및 [부록 F](#)에 따른 평가 영상은 중앙에서 검토될 것이다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨). 수집된 사본은 의뢰자의 지정된 위탁 업체에 의해 보관되며, 만일 적절하다고 판단되면 독립적 중앙 검토를 위해 보내질 것이다.

독립적 중앙 검토는 모든 대상자에서 시행될 것이다(파트 A, B 그리고 C만 해당됨). 독립적 중앙 검토에 관한 상세사항은 Independent Review Committee Charter에 기록될 것이다.

단, Primary 데이터 베이스 잠금 이후에는 독립적 중앙 검토는 더 이상 시행되지 않는다.

7. 이상반응 [ADVERSE EVENTS]

시험책임자는 임상시험에 참여하는 모든 관련자가 본 장의 내용을 숙지하도록 할 책임이 있다.

7.1. 이상반응의 정의 [Definitions of adverse events]

이상반응이란 의약품과의 인과관계 여부와 상관없이, 의약품 노출 후 또는 노출 동안 발생하는 바람직하지 않은 의학적 상태 또는 기존의학적 상태의 악화를 말한다. 바람직하지 않은 의학적 상태는 증상 (예: 오심, 흉통), 징후 (예: 빈맥, 간 비대), 또는 비정상적 검사수치 결과(예: 실험실적 결과, 심전도)가 될 수 있다. 임상 시험에서는 시험약 투여가 시작되지 않더라도 도입기 또는 체외 배출기를 포함하여 어느 시점에서든 발생하는 바람직하지 않은 의학적 상태가 이상반응에 포함될 수 있다.

임상시험 평가 대상 질환의 악화와 관련된 증상 또는 소견은 악화를 예상할 수 있는 한 이상반응으로 간주해서는 안 된다 (7.3.7 장 참고 참고).

이상반응이라는 용어는 일반적으로 중대한 이상반응과 중대하지 않은 이상반응 모두를 포함한다.

7.2. 중대한 이상반응의 정의[Definition of Serious Adverse Events]

중대한 이상반응 (serious adverse event, SAE) 이란 다음 기준 중 하나 이상을 의미하며 어느 임상시험 단계 (즉, 도입기, 치료기, 체외배출기, 추적조사기) 에서든 발생한 이상반응으로 정의된다:

- 사망한 경우

- 생명을 위협하는 경우 (시험대상자가 해당 이상반응으로 인하여 사망할 위험이 있는 경우를 의미하며, 해당 이상반응이 조금 더 심각할 경우 사망할지도 모른다고 가정하는 경우는 제외한다.)
- 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우 (단, 비고란의 아래와 같은 사유로 입원한 경우 중대한 이상반응으로 간주하지 않는다.)
- 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- 선천성 기형/출생 결함이 발생한 경우
- 이 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례 (사망 또는 입원을 초래하지는 않으나 의학적, 과학적 소견에 근거하여 시험대상자가 위험에 처할 수 있거나, 위에서 나열한 심각한 결과를 방지하기 위하여 약물 또는 수술적 치료를 요하는 경우를 의미한다. 그 예로, 알러지성 기관지 경련, 혈액질환, 경련 등으로 인하여 입원하지는 않았으나 응급실이나 집에서의 집중 치료를 요하는 경우 등이 포함된다.)

임신이 발생한 경우, 그 결과에 관계없이 임신 보고 양식 (Pregnancy Surveillance Form)을 작성하여 의뢰자에게 알린다. 원발암 이외의 암 발생 시 중대한 상황이 아닐지라도 중대한 이상반응에 준하여 의뢰자에게 신속히 알려야 한다.

비고:

아래와 같은 사유로 입원한 경우 의뢰자의 임상시험에서는 중대한 이상반응으로 간주하지 않는다.

- 응급실이나 병원에 방문하여 내원 시간이 24 시간을 경과하지 않는 경우 (“중요한 의학적 징후” 혹은 생명을 위협하는 징후가 아닌 경우)
- 동의서 작성 전에 계획된 예정된 수술
- 임상시험계획에 따른 계획된 치료

- 정기적 건강 검진을 위한 입원 (예: 대장내시경)
- 질병 치료 이외의 목적으로 시행한 치료나 본 임상시험에 참여하기 전에 계획된 치료. 위의 상황 발생 시 적절히 기록을 남겨야 한다.
- 기타 특정한 상황에 따른 입원으로 건강 상태와 관련이 없고 어떠한 치료도 필요하지 않은 경우 (예: 노숙, 경제적 무능, 간병, 가정 환경, 행정적인 이유)

7.3. 이상반응의 기록[Recording of adverse events]

7.3.1. 이상반응 수집 기간 [Time period for collection of adverse events]

동의서 서명 시점부터 추적조사 종료시점까지 임상시험 내내 이상 반응을 수집한다. 추적조사 기간은 시험치료를 영구 종료 후 28 일로 한다. 추적조사 기간에 발생한 중대한 이상반응은 일반적 규칙에 따라 의뢰자에게 보고해야 한다(7. 4 장 참고).

임상시험 절차와 관련이 있는 중대한 이상반응은 YH25448을 영구 종료한 이후에도 계속 수집되어야 한다.

Primary 데이터 베이스 잠금 이후에도 시험약 투여를 유지하는 시험대상자가 있을 수 있다. YH25448 투여를 지속하는 시험대상자에 대해서는 의뢰자가 (치료 기간 동안과 최종 투여 후 28일 동안) 중대한 이상반응, 사망(질병 진행으로 인한 사망 포함), 이상반응/중대한 이상반응으로 인한 영구 종료 및 시험약 수불관리 정보만 수집할 것이다.

7.3.2. 해소되지 않은 이상반응 추적조사 [Follow-up of Unresolved Adverse Events]

최종방문에서 해소되지 않은 모든 이상반응은 의학적으로 필요한 기간 동안 시험자가 추적관찰 해야 하나, 최종 방문 이후에는 증례기록서에는 기록하지

않는다. 의뢰자는 필요하다고 판단되는 경우 임상시험 종료시점에 이상반응이 지속되는 시험대상자의 추가 정보를 요청할 수 있다.

시험자는 시험대상자가 시험을 완료한 후 어느 시점에라도 사망을 포함하여 중대한 이상반응을 인지하고 해당 이상반응이 YH25448과 관련이 있다고 판단하는 경우, 이를 의뢰자에게 알려야 한다.

7.3.3. 변수[Variables]

각 이상반응에 대하여 다음의 변수를 기록한다.

- 이상반응 진단명/설명
- 이상반응의 시작과 종료 날짜
- CTCAE 등급
- 중대한 이상반응 여부
- 시험자의 임상시험용 의약품과의 인과관계 평가 (예 또는 아니오)

(Certain, Probable/Likely, Possible, Unassessable/Unclassifiable로 평가된 경우 ‘예’로 Unlikely, Not related로 평가된 경우 ‘아니오’로 명시됨.)

- 임상시험용 의약품에 대한 조치
- 결과

중대한 이상반응의 경우, 해당 이상반응에 대한 치료를 포함하여 그 외 변수도 수집한다.

중대한 이상반응과 중증 이상반응을 구분해야 한다. 중증도는 강도를 측정하는 것으로, 중증 이상반응이 반드시 중대한 것은 아니다. 예를 들어, 몇 시간 동안 지속되는 오심은 중증 오심으로 간주될 수 있지만 중대한 이상반응은 아니다.

반면, 제한적인 불능만을 초래하는 뇌졸중은 경증 뇌졸중으로 간주될 수 있지만 중대한 이상반응 이다. 중대성은 7.2 장의 기준에 따라 정의된다.

이상반응의 등급은 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute) CTCAE 4.03 버전의 등급 평가 척도를 이용할 것이다. CTCAE 등급으로 평가하지 않는 이상반응에 대해서는 CTCAE 기준의 권장사항에 따라 경증, 중등증 및 중증을 CTCAE 등급으로 환산해야 한다. CTCAE의 사본은 항암치료 평가 프로그램 (Cancer Therapy Evaluation Programme) 웹사이트 (<https://ctep.cancer.gov/>)에서 다운로드 받을 수 있다.

7.3.4. 인과관계 수집 [Causality Collection]

시험자는 임상시험용 의약품과 각 이상반응 간의 인과 관계를 평가하고 ‘이상 반응이 임상시험용 의약품에 의해 유발 되었을 수 있다는 논리적인 가능성�이 있다고 판단되는가?’라는 질문에 대해 ‘예(Certain, Probable/Likely, Possible, Unassessable/Unclassifiable가 해당됨.)’ 또는 ‘아니오(Unlikely, Not related)’로 명시 해야 한다.

중대한 이상반응의 경우 다른 약물 및 임상시험 절차에 대해서도 인과 관계를 평가해야 한다. 시험 절차와 관련이 있을 수 있는 중대한 이상반응은 인과관계가 ‘예’라고 명시해야 한다.

7.3.5. 징후와 증상에 근거한 이상반응 [Adverse Events based on Signs and Symptoms]

시험대상자 또는 의료인이 자발적으로 보고하거나 병원 임상시험 담당자의 주관식 질문 “지난 방문/지난 질문 이후로 어떠한 건강의 문제가 있었습니까?”에 대한 답변으로 보고되거나 관찰에 의해 확인된 모든 이상 반응을 수집하고 증례기록서에 기록한다. 이상반응을 수집할 때는 징후 및 증상 목록을 기록하는 것 보다는 (가능하면) 진단명을 기록해야 한다. 만약 진단명이 알려져 있으나 일반적으로 진단명에 해당하지 않는 다른 징후 또는 증상이 있는 경우, 진단명과 각 징후 또는 증상을 별도로 기록한다.

7.3.6. 측정과 검사에 근거한 이상반응 [Adverse Events based on Examinations and Tests]

계획서에 따른 의무조사 항목인 실험실적 검사, 활력 징후, ECG, 기타 안전성 평가의 결과는 임상시험 결과보고서에 요약될 것이다. 이들 파라미터의 기저치와 비교한 악화는 명확하게 임상시험 평가 대상 질환의 악화 때문이 아닌 한, 중대한 이상반응 또는 DLT의 기준에 해당하거나 기타 임상시험약 치료 중단 사유가 된 경우에만 이상반응으로 보고한다(질병 진행 참고).

실험실적 수치, 활력 징후, ECG, 또는 기타 안전성 평가의 악화에 임상 징후 및 증상이 동반되는 경우, 징후 또는 증상을 이상반응으로 보고하고 관련된 실험실적 결과 또는 기타 결과를 추가 정보로 간주한다. 가능한 한 보고를 하는 시험자는 실험실적 용어보다는 임상적 용어를 사용한다 (예: 혈액구성분 수치 감소 보다는 빈혈). 의무 조사 항목이 아닌 파라미터의 임상적으로 의미 있는 악화는 임상 징후 및 증상이 없더라도 이상반응으로 보고해야 한다.

질병 진행으로 인한 실험실적 검사 결과의 변화가 확실한 경우 이를 이상반응으로 보고하지 않는다.

신체 검사에서 기저치 대비 임상적으로 의미 있는 새로운 또는 악화된 비정상적 의학적 소견은 이상반응으로 보고되어야 한다.

7.3.7. 질병 진행 [Disease Progression]

시험 대상자의 의학적 상태가 악화된 경우 본 임상시험에서 임상시험 평가대상 질환으로 인한 질병의 진행으로 간주될 수 있고, 해당 질환의 중증도의 증가 및/또는 질환 증상의 증가로 명시할 수 있다. 임상시험 평가대상인 원발성 암의 새로운 전이 또는 기존 전이의 악화는 이상반응이 아니라 질병 진행으로 간주해야 한다. 질병 진행이 원인이라고 확실히 판단되는 이상반응은 임상시험 동안 이상반응으로 보고하지 않는다.

7.3.8. 신생암 [New Cancers]

신생암은 본 시험 참여 이후 임상시험 평가 대상인 원발성 암이 아닌 새로이 발견된 암으로, 원발성 암의 전이는 포함되지 않는다. 신생암의 발생은 이상반응으로 간주해야 하며 본 임상시험에서는 중대한 이상반응에 준하여 보고되어야 한다.

7.3.9. 사망의 취급 [Handling of Deaths]

임상시험 중에 또는 시험약의 마지막 투여 후 추적조사 기간 이내에 발생한 모든 사망은 다음과 같이 보고해야 한다:

- 명백하게 질병 진행 때문인 사망은 다음 모니터링 방문에 임상시험 모니터 요원에게 알려야 하며, 증례기록서 해당 란에 기록하되 임상시험 동안 중대한 이상반응으로 보고해서는 안 된다.
- 사망이 명백하게 임상시험 평가 대상 질환의 진행 때문이 아닌 경우, 사망을 초래한 이상반응을 중대한 이상반응으로서 24 시간 이내에 임상시험 모니터 요원에게 보고해야 한다. 보고서에는 해당되는 경우, 질병 진행의 공동 관련성에 대한 소견이 포함되어야 하며 다른 모든 기여 인자들과 함께 사망의 일차적 원인 1 가지를 지정해야 한다.
- 원인이 알려지지 않은 사망은 반드시 중대한 이상반응으로 보고해야 하며 시험자는 사망 원인을 규명하기 위해 모든 노력을 다해야 한다. 사망 원인을 확인하기 위해 부검을 하는 경우 (중요한 부분을 영어로 번역한) 부검 결과 보고서 사본을 표준 보고 기한 이내에 의뢰자에게 신속 보고 형식으로 보고해야 한다.

7.4. 중대한 이상반응의 보고 [Reporting of Serious Adverse Events]

모든 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품 또는 시험 절차와의 인과관계 여부와 상관없이 보고되어야 한다. 모든 중대한 이상반응을 증례기록서에 기록한다.

임상시험 중에 중대한 이상반응이 발생하는 경우, 시험자 또는 시험기관

담당자는 즉시 또는 이 사실을 인지한 후 24 시간 이내에 의뢰자에게 보고해야 한다.

지정된 의뢰자 위탁 업체는 시험자와 협력하여 치명적이거나 생명을 위협하는 사건의 경우와 기타 모든 중대한 이상반응에 대해 처음 접수 된지 1 달력일 이내에 안전성 데이터에 필요한 정보를 모두 제공해야 한다.

치명적이거나 생명을 위협하는 이상반응의 중요한 또는 의미 있는 정보가 누락된 경우, 즉시 면밀한 추적조사를 실시한다. 시험자 또는 기타 시험기관 담당자는 이전에 보고된 중대한 이상반응에 대한 모든 추적조사 정보를 즉시 또는 정보를 인지한 후 늦어도 24 시간 이내에 의뢰자 담당자에게 전달한다.

시험자 또는 기타 시험기관 담당자가 이상반응이 중대함으로 입력하면, 시험자 또는 기타 시험기관 담당자가 중대한 이상반응을 의뢰자 위탁 업체에게 보고한다. 의뢰자 위탁 업체는 시험자/시험기관 담당자에게 진행 방법을 조언할 것이다.

7.5. 중대한 이상반응 보고를 위한 연락 정보 [Contact Information for reporting SAE]

SAE EMAIL TRANSMISSION: QLS_YH25448@quintiles.com

SAE CONTACT

COUNTRY	Toll Free Fax-No	Toll Free Phone-No
SOUTH KOREA	00798-14-800-4270	00798-14-800-7954
OUTSIDE KOREA	855-638-1674	855-564-2229

SAE Alternative CONTACT

SOUTH KOREA: cosafety@yuhan.co.kr

OUTSIDE KOREA: QLS_YH25448@IQVIA.com

7.6. 과량투여 [Overdose]

본 임상시험은 사람을 대상으로 한 YH25448 의 최초 임상시험이므로 YH25448

의 사람을 대상으로 한 과량 투여 데이터는 없으므로, 과량 투여량과 해독제가 확립되지 않았다. 따라서, 용량 증량이 된 경우를 제외하고 시험자는 시험대상자가 본 임상시험에서 배정된 용량군인 의도된 용량보다 고용량을 투여한 경우 이를 의뢰자에게 알려야 하고, 시험대상자를 면밀히 모니터 해야 하며, 적절한 보조 치료를 행하고 전향적으로 추적 조사해야 한다.

과량 투여는 다음과 같이 기록해야 한다:

- 이상반응/중대한 이상반응을 동반한 과량투여는 증례기록서의 관련 이상반응/중대한 이상반응 란과 증례기록서의 과량투여 란에 이상반응 진단명/증상을 기록해야 한다.
- 관련 증상을 동반하지 않는 과량투여는 증례기록서의 과량투여 란에만 보고한다.

임상시험 동안 이상반응/중대한 이상반응을 동반한 시험약의 과량 투여가 발생하는 경우, 시험자 또는 시험 담당자는 즉시 또는 이 사실을 인지한 후 늦어도 24 시간 이내에 적절하게 의뢰자 담당자에게 이를 알린다.

지정된 의뢰자 담당자는 시험자와 함께 관련된 모든 정보가 의뢰자 시험대상자 안전성 데이터에 제공되도록 확인해야 한다.

중대한 이상반응을 동반하는 과량 투여의 경우, 표준 보고 기한이 적용되며, 7.4장을 참조한다.

7.7. 임신 [Pregnancy]

임상시험 동안과 YH25448 최종투여 후 28 일 이내에 발생한 임신과 그 결과 (자연유산, 인공유산, 자궁 외 임신, 정상적 출산 또는 선천성 기형)를 임신 조사 서식을 이용하여 의뢰자에게 보고해야 한다.

7.7.1. 모계 노출 [Maternal Exposure]

임상시험 중에 임신이 확인된 경우, 시험약을 즉시 중단해야 한다.

임상시험용 의약품이 피임약의 효능을 방해했을 수 있다는 의심이 있는 경우를 제외하고는 임신 자체는 이상반응으로 간주되지 않는다. 선천적 기형/출생 결함 및 자연 유산은 중대한 이상반응으로 보고되어야 한다. 합병증이 없는 인공 유산은 이상반응으로 보고하지 않는다. 시험대상자가 임상시험에서 중도 탈락했다고 하더라도, 임신에 대해 30일 이내에 추적조사하고 문서로 기록해야 한다.

임상시험 동안 또는 임상시험용 의약품 중단 후 28 일 이내에 임신이 발생하는 경우, 시험자 또는 기타 시험기관 직원은 팩스 또는 이메일로 즉시 또는 이 사실을 인지한 후 늦어도 24 시간 이내에 의뢰자 담당자에게 이를 알린다.

7.7.2. 부계 노출 [Paternal Exposure]

시험대상자의 파트너의 임신은 이상반응으로 보고하지 않는다..

그러나 가능하면 모든 임신의 결과(자연 유산, 인공 유산, 자궁 외 임신, 정상적 출산 또는 선천성 기형)를 추적조사 하고 문서화 해야 한다.

남성 시험대상자의 파트너의 임신에 관한 정보를 수집하기 위해, 남성 시험대상자의 파트너로부터 임신 및 임신 결과정보수집에 대한 동의서를 확보해야 한다. 이 경우를 위한 별도의 동의서를 사용해야 한다. 최초 투여 일부터 투여 종료 후 3 개월째 사이에 발생한 모든 임신의 결과를 추적조사하고 문서화해야 한다.

7.7.3. 임신검사 요구사항 [Requirements for Pregnancy Testing]

모든 가임 여성(WOCBP)은 임상시험용 의약품을 투여 받기 전, 스크리닝 그리고

종료 방문 시에 임신반응 검사에서 음성 결과가 확인되어야 한다(본문 4.2.1 장의 선정기준 2번 항목 참고). 만약 임신 검사 결과 ‘양성’인 경우, 시험대상자에게 시험약을 투여해서는 안되며, 시험을 중단시켜야 한다.

임신 검사는 6.1항 (임상시험 시행 흐름도 및 일정에 관한 계획)에 명시된 대로 시행되어야 하고, 모든 임신 검사결과 (양성 또는 음성)는 증례기록서에 기록되어야 한다.

또한, 모든 가임 여성은 임상시험 참여 기간 중 어떤 시점에서라도 임신이 의심 (월경이 늦어 지거나 예정된 날짜에 시작하지 않는 경우)된다면 즉시 시험자에게 이를 알리고 지시를 따라야 한다.

7.7.4. 임신의 보고 [Reporting of Pregnancy]

임상시험용 의약품 투여 이후 시험대상자가 임신하거나 임신했을 가능성이 있다는 사실이 추후에 확인된 경우 시험자는 이를 즉시 의뢰자 담당자에게 통보하고 중대한 이상반응 서식이 아닌 임신 조사 서식에 임신 사실을 기록해야 한다. 임신에 대한 초기 정보는 즉시 의뢰자에게 보고되어야 하며, 그 결과가 확인된 후 결과에 대한 정보도 제공되어야 한다. 작성 완료된 임신 조사 서식은 7.4항에 설명되어 있는 중대한 이상반응 보고 절차에 따라 의뢰자에게 송부해야 한다.

임신 시 금기되는 검사(예, X-ray 촬영)가 아니라면, 시험 중지 및 추적 조사 시 임상시험계획서에서 필요로 하는 절차들이 시험대상자에게 실시되어야 한다. 기타 적절한 임신 추적 조사 절차는 필요한 경우 고려되어야 한다. 주산기 및 신생아 결과를 포함하여 임신 기간에 대한 추적 조사 정보는 임신 조사 서식을 통해 보고되어야 한다.

남성 시험대상자의 여성 파트너에게 일어난 임신도 의뢰자에게 보고되어야 하며 해당 임신에 대한 정보 또한 임신 조사 서식을 통해 수집되어야 한다.

8. 통계적 고려사항 [STATISTICAL CONSIDERATIONS]

8.1. 시험대상자 수 산출 [Sample Size Determination]

파트 A: 용량 증량 단계 [Dose Escalation Phase]

이전에 EGFR TKI 치료를 받고 질병이 진행된 EGFRm+ 비소세포폐암을 가진 약 30명의 시험대상자가 용량 증량 단계에 등록될 것이다. 등록 되는 총 시험대상자수는 요구되는 용량 증량 횟수에 따라 달라진다. 평가 가능한 3-6명의 시험대상자가 각 용량 단계별로 요구된다.

파트 B: 용량 확장 단계 [Dose Expansion Phase]

뇌전이 유무에 관계없이 이전 EGFR TKI 치료를 받고 질병이 진행된 T790M+ 비소세포폐암을 가진 약 20명의 평가 가능한 시험대상자가 2차 치료 용량 확장 각 코호트에 등록될 것이다 (T790M 돌연변이 중앙 검사 결과 기준). 용량 확장 단계에서 특별한 중단 기준은 없으나, 새로이 수집되는 모든 자료는 SRC에 의해 정기적으로 검토 될 것이며 SRC에 의해 시험대상자 등록 중단 여부 등이 결정될 것이다.

파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

2차 치료 용량 확대 코호트 [2nd line therapy cohort]

약 60명의 시험대상자가 파트 C의 2차 치료 용량 확대 코호트에 등록될 것이다. 이는 ORR 45%(임상적으로 경쟁력 없다고 간주됨) 대비 65%(임상적으로 의미 있는 최소한의 ORR)의 차이를 단측 0.025 유의수준, 88% 검정력으로 확인할 수 있는 수이다¹³.

객관적 반응률(ORR)과 95% 신뢰구간의 예는 아래와 같다.

- 40% ORR (24/60 responses); 95% CI [27.6%, 52.4%]
- 50% ORR (30/60 responses); 95% CI [37.3%, 62.7%]
- 60% ORR (36/60 responses); 95% CI [47.6%, 72.4%]
- 70% ORR (42/60 responses); 95% CI [58.4%, 81.6%]

- 80% ORR (48/60 responses); 95% CI [69.9%, 90.1%]

1차 치료 용량 확대 코호트 [1st line therapy cohort]

약 40명의 시험대상자가 파트 C의 1차 치료 용량 확대 코호트에 등록된다. 이는 ORR 55%(임상적으로 경쟁력 없다고 간주됨) 대비 80%의 차이를 단측 0.025 유의수준, 93% 검정력으로 확인할 수 있는 수이다^{14,15,19}.

객관적 반응률(ORR)과 95% 신뢰구간의 예는 아래와 같다.

- 50% ORR (20/40 responses); 95% CI [34.5%, 65.5%]
- 60% ORR (24/40 responses); 95% CI [44.8%, 75.2%]
- 70% ORR (28/40 responses); 95% CI [55.8%, 84.2%]
- 80% ORR (32/40 responses); 95% CI [67.6%, 92.4%]
- 90% ORR (36/40 responses); 95% CI [80.7%, 99.3%]

파트 D: 한국 외 지역에서 등재된 대상자 [Patients outside Korea]

YH25448 240mg 및 320mg에서 각 용량 별로 PK 평가 가능한 최소 6명의 백인을 포함하여 약 12~15명의 한국 외 지역에서 등재된 대상자가 등록될 것이다. 등록되는 대상자는 인종에 제한을 두지는 않으나, 약 80% 환자가 백인일 것으로 기대된다. 등록되는 모든 대상자는 EGFR TKIs 치료 후 질병 진행이 확인된 환자이다.

8.2. 분석 집단 [Populations for Analyses]

데이터 분석은 분석의 목적에 따라 여러 가지 분석 집단을 기반으로 실시한다. 안전성 결과 섹션을 통틀어, 오류로 치료 받은 시험대상자 (예를 들어 용량 A mg에 배정 되었으나 실제로는 용량 B mg을 투여한 시험대상자, 선정/제외기준을 만족하지 못한 시험대상자)는 실제로 투여 받은 용량군으로 고려된다.

분석 집단은 아래와 같다.:

- **스크리닝 집단 (Screened population):** 서면 동의서에 서명하고 스크리닝 번호를 부여 받은 모든 시험대상자

- 안전성 분석 집단 (Safety Analysis Population): 임상시험용 의약품을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자
- 유효성 평가 가능 집단 (Evaluable for Response Population): 기저치 RECIST 1.1 평가를 실시한 안전성 분석 집단의 시험대상자 중 중앙 검사를 통해 EGFR 돌연변이가 확인되고, 해당 검사 결과가 배정된 코호트와 일치하는 시험대상자. 파트 D에서는 기저치 RECIST 1.1 평가를 실시한 안전성 분석 집단의 모든 시험대상자 (파트 D는 중앙 검사를 통한 EGFR 돌연변이 확인은 필요하지 않음).
- 뇌 전이 분석 집단 (Brain Metastatic Full Analysis Population): 유효성 평가 가능 집단의 시험대상자 중 베이스라인 시점에서 측정 가능 그리고 또는 측정 불가능한 두개강 내 병변이 있는 시험대상자
- 뇌 전이 유효성 평가 가능 집단 (Brain Metastatic Evaluable for Response Population): 뇌전이 분석 집단의 시험대상자 중 베이스라인 시점에서 적어도 한 개의 측정 가능한 두개강 내 병변이 있는 시험대상자
- 약동학 분석 집단 (Pharmacokinetic Analysis Population): 투여 후 측정 가능한 약물 농도 데이터가 적어도 1회 이상 수집된 시험대상자
- 탐색적 생체표지자 분석 집단 (Exploratory biomarkers analysis population): 탐색적 생체표지자 연구에 참여한 모든 시험대상자

8.3. 시험대상자 구성 [Patient Disposition]

안전성, 유효성 평가 가능, PK 분석 집단에 포함된 시험대상자 수는 용량군 및 전체, 임상시험 실시기관별로 요약하고, 스크리닝 분석 집단은 용량군, 전체, 임상시험 실시기관에 따라 요약한다. 서면 동의서에 서명 후 임상시험용 의약품을 투여 받지 않은 스크리닝 탈락 수 및 탈락 사유의 빈도를 제시한다.

등록된 시험대상자를 시험대상자 구성 표에 제시한다. 중도 탈락한 시험대상자, 중도 탈락 사유의 수 및 백분율을 전체 및 용량군별로 나타낸다. 중도 탈락

기간을 포함하여 임상시험용 의약품의 중도 탈락 사유를 용량군별로 요약한다.

중대한 계획서 위반은 요약하여 제시하고 목록화한다.

8.4. 인구학적 특성 및 기저치 특성 [Demographics and Other Baseline Characteristics]

인구학적 정보 및 기저치 특성, 질병의 정도, ECOG 활동 상태 및 흡연 상태는 각 시험대상자에 대해 목록화하고 용량군별로 요약한다.

기저치 특성(예. 의학적 그리고 외과적 병력), 이전 화학요법, 이전 방사선요법, 병용 약물(기저치 그리고 첫 용량 투여 후)은 각 시험대상자에 대해 목록화하고 용량군별로 요약한다.

인구학적 정보 및 기저치 특성 관련 통계 분석은 실시하지 않는다.

8.5. 복약 순응도 평가 [Assessment of Treatment Compliance]

임상시험용 의약품 노출, 즉, 투여된 임상시험용 의약품의 총량을 모든 시험대상자에 대해 나열한다.

총 노출과 총 시험 참여 시간(최종 투여일에서 최초 투여일을 뺀 기간)을 다음을 이용하여 요약한다: 평균, 표준편차, 최소값, 최대값, 중앙값, 및 관찰 자료 수. 또한 적어도 1회 이상 투여 일시 중단/투여 연기 그리고 적어도 1회 이상 용량을 감량한 시험대상자의 수와 백분율을 반복 투여 21일(제 1주기)로 정의된 초기 기간과 이 초기기간 이후 시점을 구분하여 제시한다.

8.6. 평가변수의 정의 [Endpoint Definition]

모든 유효성 분석은 유효성 평가 가능 집단을 대상으로 시행하며, 유효성 분석 결과의 견실성을 평가하기 위해 민감도 분석을 시행한다. 안전성 분석은 안전성 분석 집단을 대상으로 시행한다. PK 분석은 PK 분석 집단을 대상으로 시행한다.

별도로 명시되어 있지 않는 한, 유효성 평가변수의 기저치는 임상시험용 의약품 첫 투여 전 결측이 없는 가장 마지막 측정치로 정의한다.

8.6.1. 유효성 평가변수 [Efficacy Endpoints]

8.6.1.1. 일차 평가변수[Primary Endpoint, 파트 A, B 그리고 C]

- 안전성 및 내약성 (용량 증량 및 확장 단계의 1 차 변수)
- 객관적 반응률 (Objective Response Rate, ORR) (용량 확대 단계 1 차 변수, 용량 증량 및 확장 단계의 2 차 변수)

8.6.1.2. 이차 평가변수 [Secondary Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]

- 단회 혹은 반복 경구 투여 후, YH25448 과 그 대사체의 PK 파라미터
- 반응 지속 기간(DoR), 질병 조절률(DCR), 종양 수축(Tumor shrinkage)
- 무진행 생존 기간(PFS) (용량 확장 및 확대 단계)
- 전체 생존 기간(OS) (용량 확장 단계(용량 확대 단계에서 선택된 용량 코호트 한정) 및 용량 확대 단계)
- 뇌 전이 환자 (용량 확장 및 확대 단계): 객관적 두개강 내 반응률 (Objective Intracranial Response Rate, OIRR), 두개강 내 반응 지속 기간 (Duration of Intracranial Response, DoIR), 두개강 내 무진행 생존 기간 (Intracranial Progression Free Survival, IPFS)

8.6.1.3. 파트 D 의 일차 평가변수 및 이차 평가변수 [Primary and Secondary Efficacy Endpoint for Part D]

일차 평가변수[Primary Endpoints, 파트 D]:

- 안전성, 내약성 및 YH25448 의 약동학(Pharmacokinetics, PK) 프로파일

이차 평가변수[Secondary Endpoints, 파트 D]:

- 단회 경구투여 후와 항정 상태에서 M7 을 포함한 YH25448 의 잠재적 대사체의 약동학 프로파일
- 객관적 반응률 (ORR)
- 반응 지속 기간 (DoR)
- 질병 조절률 (DCR)
- 종양 수축 (Tumor shrinkage)
- 무진행 생존 기간 (PFS)
- 전체 생존 기간 (OS)

8.6.2. 안전성 평가변수 [Safety Variables]

이상반응, 신체 검사, 임상실험실적 검사, 활력 징후, ECOG 활동 상태, 심전도, 병용 치료/약물을 요약하고 표로 제시한다.

8.6.3. 약동학 평가변수 [Pharmacokinetic Endpoints]

혈장 및 뇌척수액에서 YH25448과 M7을 포함한 잠재적인 대사체의 농도를 이용하여, 시험대상자 별로 다음과 같은 PK 파라미터를 산출한다.

파트 A (용량 증량 단계) 및 파트 D (한국 외 지역에서 등재된 대상자)에서 단회 투여 후:

YH25448 및 대사체에 대한, 마지막 정량한계 이상의 농도가 관찰된 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC_t), 투여 후 무한대 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC_{inf}), 투여 후 24시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC_{0-24}), 최고 혈장 농도 (C_{max}), 최고 혈장 농도 도달 시간 (T_{max}), 겉보기 말단 소실 반감기 ($t_{1/2}$), 겉보기 말단 소실 속도 상수 (λ_z), YH25448에 대한, 겉보기 청소율(CL/F), 겉보기 분포용적(Vd/F), 대사체에 대한 대사율 (MR).

파트 A (용량 증량 단계), 파트 B (용량 확장 단계) 및 파트 D (한국 외 지역에서 등재된 대상자)에서 반복 투여 후:

YH25448 및 대사체에 대한, 항정상태에서 투여 간격 동안의 농도-시간 곡선 하면적 (AUC_{ss}), 항정상태에서의 최고 혈장 농도 ($C_{max,ss}$), 항정상태에서의 최고 혈장 농도 도달 시간 ($T_{max,ss}$), 축적율 (R_{ac}), YH25448에 대한 항정상태에서의 겉보기 청소율(CL_{ss}/F), 대사체에 대한 항정상태에서의 대사율(MR_{ss}).

충분한 자료가 있는 경우, 시간에 따른 혈장 농도 변화는 nonlinear mixed-effects modeling을 이용하여 별도의 보고서로 작성될 것이다.

파트 A (용량 증량 단계), 파트 B (용량 확장 단계) 및 파트 C (용량 확대 단계)에서 반복 투여 후:

YH25448 및 대사체에 대한, 뇌척수액에서의 농도 (C_{CSF})

4개 파트의 모든 단계에서 반복 투여 후:

YH25448 및 대사체에 대한, 제 1 주기의 제 1일, 8일, 15일에서 투여 전 최소 혈장 농도 (C_{D1}, C_{D8}, C_{D15}), 뇌척수액에서의 농도 (C_{CSF})

8.6.4. 탐색적 평가변수 [Exploratory Endpoints, 파트 A, B 그리고 C]

- 환자 보고 결과 (Patient Reported Outcome): EORTC QLQ LC-13, QLQ C-30, QLQ BN-20(노 전이 환자만 해당)
- 대사체 동정 (metabolite identification)
- 생체 표지자 자료 (Biomarker data)
- 약리유전학 (Pharmacogenetics)
- 진단용 종양샘플 (Diagnostic tumor samples)

8.7. 분석 [Analyses]

구체적인 통계 분석 계획서(Statistical Analysis Plan, SAP)는 최종 데이터 베이스 잠금 전에 완성한다. SAP에는 통계분석에 쓰이는 구체적인 방법과 보고 및 변수 도출을 포함한다.

결합될 수 있는 안전성과 PK 요약을 제외하고는 용량 증량 단계와 용량 확장 단계의 데이터를 각각 제시한다. 파트 D의 PK 결과 요약은 별도로 제시한다. 모든 요약은 용량별로 제시한다. 용량 확대 단계는 항상 별도로 제시한다. 통합 분석이 필요한 경우 SAP에 정의된다.

RD를 선정하기 위해 필요 시 데이터를 확인할 수 있다. 파트 B 마지막 환자의 2주기 완료 시, 파트 C 1st line 마지막 환자의 4주기 완료 시, 그리고 파트 C 2nd line 마지막 환자의 6주기 완료 시 데이터베이스를 중간 잠금하여 분석을 실시한다. 주요 변수를 평가하기 위해 적절한 추적조사 후 Primary 데이터 베이스 잠금을 실시하고, 임상시험 결과 보고서를 작성 한다. 이후 Overall survival 과 Safety를 확인하기 위해, 용량 확대 단계 중 2차 치료 코호트 대상자 및 용량 확장 단계 중 RP2D 해당 코호트 대상자는 적절한 추적조사 후 데이터베이스 중간 잠금을 실시하고, 파트 C 1st line의 적절한 추적 조사 후 최종 데이터베이스 잠금하며, 관련 내용은 임상시험 결과 보고서와는 별도로 보고될 수 있다.

용량 확장과 용량 확대 단계에서 모든 유효성 분석 시 중앙 검사를 통해 EGFR 돌연변이가 확인된 분석군을 대상으로 한다. 시험대상자의 중앙 검사 결과는 배정된 코호트와 일치하여야 한다 (예를 들어, 용량 확장 단계에서는 T790M+ 여야 한다.).

8.7.1. 변수의 계산 또는 도출 [Calculation or Derivation of Variables]

8.7.1.1. 종양 반응 변수 [Tumor Response Variables]

시험자 평가에 따라, 각 방문에서 베이스라인 및 이전평가와 비교한 질환 상태에 따라 시험대상자에게 CR, PR, SD 또는 PD의 RECIST 방문 반응이 배정될 것이다.

표적 병변의 진행은 종양 부담이 최소한도일 때(즉, 임상시험 중에 이전에 기록된 직경의 최소합)와 비교하여 계산한다. 진행이 없으면, 치료를 시작하기 전에 수집된 베이스라인 종양 측정치와 비교하여 종양 반응(CR, PR, SD)를 계산한다.

시험대상자가 종양평가를 실시했으나 평가 가능하지 않은 경우, 시험대상자는 진행의 증거가 있지 않은 한 방문 반응이 평가 불가능(not evaluable, NE)으로 배정되며, 진행의 증거가 있다면 반응이 PD로 배정될 것이다.

표적 병변 데이터가 결측된 경우, 방문 반응 CR은 배정될 수 없다.

독립 중앙 검토에 따른 반응 평가는, RECIST 1.1 및 [부록 F](#)에 따라 모든 영상학적 자료를 검토한다.

뇌전이 환자에서는 각 방문에서 베이스라인 및 이전 방문 평가와 비교한 질환 상태에 따라 모든 시험대상자에게 [부록 F](#)에 따라 두개강 외 RECIST 방문 반응이 배정될 것이다. 또한 두개강 내 병변이 있는 시험대상자에게는 두개강 내 방문 반응이 배정될 것이다.

전반적 방문 반응은 두개강 외 시점 반응과 두개강 내 시점 반응으로부터 도출한다 ([부록 F](#)).

뇌전이 환자의 경우 [부록 F](#)에 의한 전반적 종양 반응과 두개강 내 반응을 제시한다. 그런 다음에는 다음의 종양 반응 변수를 도출한다.

- 전반적 종양 반응- 뇌 전이 환자
 - 최고 객관적 반응/객관적 반응률/질병 조절률
 - 반응 지속 기간

- 무진행 생존 기간
- 두개강 내 병변 – 뇌 전이 환자
 - 두개강 내 최고 객관적 반응/객관적 반응률/질병 조절률
 - 두개강 내 반응 지속 기간
 - 제 6주와 제 12주의 두개강 내 종양 크기의 변화 백분율
 - 두개강 내 무진행 생존 기간

최고 객관적 반응 (Best Overall Response, BOR)

독립 중앙 검토와 시험자에 의해 평가된 각 시점 종양 반응에 근거하여 최고 반응(CR, PR, SD [including non-CR/non-PD], PD, NE, Unknown)을 분류한다. 최고 반응이 질병의 안정 상태(Stable disease, SD)인 경우, 측정 결과가 치료 시작 후 적어도 5주 (6주에서 7일 방문 범위를 뺀 기간) 이상 질병의 안정 상태의 기준을 만족해야 한다. 만약 최고 반응이 non-CR/non-PD인 경우, 해당 시험대상자의 최고 반응은 SD로 분류된다. 독립 중앙 및 시험자에 의해 평가된 각 표적, 비표적, 새로운 병변, 방문 반응은 목록화하여 제시한다.

8.7.1.2. 약동학 변수 [Pharmacokinetic Variables]

C_{max} , $C_{max,ss}$, T_{max} , $T_{max,ss}$, C_{D1} , C_{D8} , C_{D15} , C_{CSF} 는 농도-시간 양상에서 관찰된 값으로 결정한다. AUC_t , AUC_{0-24} , AUC_{ss} 는 선형사다리꼴 규칙을 사용하여 산출한다. AUC_{inf} 는 $AUC_{inf}=AUC_t+C_t/\lambda_z$ ($C_t=마지막 정량한계 이상의 농도$) 공식을 사용하여 외삽하여 산출한다. λ_z 는 농도-시간 양상의 말단구간에서 log-linear regression에 의해 산출하고 $t_{1/2}$ 는 $\ln 2/\lambda_z$ 로 산출한다. CL/F 와 CL_{ss}/F 는 각각 $dose/AUC_{inf}$, $dose/AUC_{ss}$ 로 산출한다. Vd/F 는 $dose/(\lambda_z \times AUC_{inf})$ 로 산출한다. MR 과 MR_{ss} 는 각각 AUC_{inf} of metabolite/ AUC_{inf} of YH25448, AUC_{ss} of metabolite/ AUC_{ss} of YH25448로 산출한다. R_{ac} 는 AUC_{ss}/AUC_{0-24} 로 산출한다.

PK 파라미터는 WinNonlin (Pharsight Corporation, Version 6.4 or higher)과 같은 상용 프로그램을 이용하여 비구획방법으로 산출한다. PK 파라미터 산출에는 실제 채혈시간을 사용한다. 데이터 취급절차에 대한 다른 사항들은 SAP에 명시한다.

8.7.2. 유효성 분석 [Efficacy Analyses]

8.7.2.1. 일차 분석 [Primary Analysis]

파트 A, B 및 D: 용량 증량, 용량 확장 단계 및 한국 외 지역에서 등재된 대상자[Dose Escalation, Dose Expansion Phase and Patients outside Korea]

이상반응, 신체 검사, 임상실험실적 검사, 활력 징후, ECG 변화의 관점에서 안전성과 내약성을 평가한다. YH25448을 적어도 한 번 이상 투여 받은 모든 시험대상자는 안전성 평가를 위해 포함된다 (안전성 분석 집단). 안전성 평가 결과는 적절히 요약되고 목록화된다.

파트 C: 용량 확대 단계 [Dose Extension Phase]

객관적 반응률 (Objective response rate, ORR)

객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)이란 질병 진행의 증거가 나타나기 전에 확증된 반응이 (RECIST 1.1 및 [부록 F](#) 정의에 따라) 적어도 1회 이상 완전 반응 (Complete Response, CR) 또는 부분 반응 (Partial Response, PR) 이었던 시험대상자의 백분율로 정의된다.

방문 반응 CR은 기저치에서 확인된 모든 표적 병변과 비표적 병변이 소실되고 (10mm 미만의 림프절은 예외로 비 병리학적인 것으로 간주함) 기저치 이후로 새로운 병변이 발생하지 않은 경우로 정의된다. 방문 반응 PR은 (진행의 증거가 없으면서) 표적 병변의 직경 합이 기저치와 비교하여 30% 이상 감소하고 새로운 병변의 증거가 없으면서 비표적 병변이 적어도 안정화된 경우로 정의된다. 확증된 반응 PR 혹은 CR은 한 방문에서 반응이 PR 혹은 CR로 기록되고 확증

방문 사이에 질병 진행의 증거가 없으면서 적어도 4주 이후에 반복 실시한 영상검사 상으로 CR/PR 반응이 재확인된 경우로 정의된다.

질병의 안정 상태(Stable disease, SD)의 경우, 측정 결과가 치료 시작 후 적어도 5주 (6주에서 7일 방문 범위를 뺀 기간) 이상 질병의 안정 상태의 기준을 만족해야 한다.

어떠한 사유에서라도 종양 평가를 시행하지 못한 시험대상자의 경우 비반응자(Non-responder)로 고려되며, 객관적 반응률 계산 시 분모에 포함된다. 질병의 진행이 발생하거나 진행 없이 마지막으로 실시한 평가 시점까지 수집된 데이터를 토대로 객관적 반응률을 평가한다. 하지만, 후속 항암치료를 시작한 이후 관찰된 CR 혹은 PR의 경우 객관적 반응률 계산 시 분자에 반영되지 않는다. 객관적 반응률은 양측 95% 신뢰구간(정규 분포 가정 하)으로 제시된다.

객관적 반응률은 **유효성 평가 가능 집단**을 대상으로 요약한다.

독립 중앙 검토 및 시험자에 의해 평가된 자료로 분석이 실시되며, **객관적 반응률**의 주 분석은 **독립 중앙 검토**를 기반으로 한다.

8.7.2.2. 이차 분석 [Secondary Analyses]

파트 A와 파트 B: 용량 증량과 용량 확장 단계

반응 지속 기간 (Duration of Response, DoR)

반응 지속 기간(Duration of Response, DoR)이란 추후에 확증되는 반응이 첫 번째로 기록된 날로부터 질병 진행이 기록된 날 또는 사망 (PFS 사건 발생일과 동일) 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 반응의 시작은 첫 방문 반응 PR 또는 CR로 확인된 가장 최근 방문일로 정의된다. 시험대상자가 반응에 도달한 후 질병 진행이 발생하지 않은 경우, 반응 지속 기간은 PFS 중도 절단 시점을 사용하여 계산한다.

치료에 반응한 시험대상자에 대해 반응 지속 기간을 요약하고 반응 지속 기간이 3개월 초과, 6개월 초과, 9개월 초과, 12개월 초과인 시험대상자의 수를 제시한다. Kaplan Meier 그래프와 반응 지속 기간 중앙값(Kaplan Meier 그래프로 계산)을 전체 및 용량군 별로 제시한다.

무진행 생존 기간 (Progression Free Survival, PFS)

무진행 생존 기간(Progression Free Survival, PFS)은 시험대상자가 임상시험용 의약품 최초 투여일로부터 RECIST 1.1 혹은 부록 F에 근거하여 **독립 중앙 검토 및 시험자에 의해 평가된 객관적 질병 진행이 발생한 날 또는 원인 불문의 사망 중 먼저 발생한 시점**으로 정의된다. 분석 당시 질병 진행 또는 사망이 발생하지 않은 시험대상자는 마지막으로 실시한 평가가능 RECIST 1.1 평가의 가장 최근 측정일에 중도 절단된다. 전반적으로, PFS 중도 절단 규칙과 질병 진행일에 대한 정의는 미국 식품의약국(Food and Drug Administration; FDA)의 “Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (2007)”를 따른다.

만약 시험대상자가 두 차례 이상 방문을 누락한 후 질병 진행이 발생하거나 사망한 경우, 가장 최근의 RECIST 1.1 평가가능 측정일을 기준으로 중도 절단한다. RECIST 1.1 평가 가능한 방문이 없거나 베이스라인 데이터가 없는 시험대상자는 베이스라인으로부터 2회 방문 이내에 사망하지 않은 한 제 0일에 중도 절단된다. 두 차례 이상 누락한 방문은 임상시험용 의약품 투여 혹은 이전 평가 가능한 방문 후 14 주 (98일) 이내 평가가 없는 것으로 정의한다.

만약 질병의 진행 혹은 후속 치료를 받기 전 중도 탈락한 경우 시험대상자는 RECIST 1.1에서 정의한 객관적 질병의 진행의 증거까지 추적한다.

표 16. 평가 결과의 정의 [The definition of outcome]

Situation	Data of Progression or Censoring	Outcome
No baseline tumor assessments	First administrated date	Censored
Progression documented between scheduled visits	Earliest of - Date of radiological assessment showing new lesion (if progression is based on new lesion);	Progressed

	Or - Date of last radiological assessment of measured lesions (if progression is based on increase in sum of measured lesions)	
No progression	Date of last radiological assessment of measured lesions	Censored
Treatment discontinuation for undocumented progression		
Treatment discontinuation for toxicity or other reason		
New anticancer treatment started		
Death before first PD assessment	Date of death	Progressed
Death between adequate assessment visit		
Death or progression after two or more missed assessments	Date of last radiological assessment of measured lesions	Censored

Note: PFS includes documented progression only

무진행 생존 기간은 용량 확장 및 확대 단계에서 안전성 분석 집단을 대상으로 요약한다. 무진행 생존 기간은 Kaplan-Meier 그래프로 제시된다. 제 6개월, 12개월, 18개월에 사건 수, 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산) 및 사건이 발생하지 않은 시험대상자의 비율을 요약한다.

질병 조절률 (Disease Control Rate, DCR)

질병 조절률(Disease Control Rate, DCR)이란 최우수 전반적 반응(Best Overall Response, BOR), 두개강 외 및 두개강 내 반응이 CR, PR, 혹은 SD 인 시험대상자의 백분율로 정의된다.

질병의 안정 상태(Stable disease, SD)의 경우, 측정 결과가 치료 시작 후 적어도 5주 이상 질병의 안정 상태의 기준을 만족해야 한다.

질병 조절률은 양측 95% 신뢰구간(정규분포 가정 하)과 함께 전체 및 용량별로 제시된다.

종양 수축 (Tumor shrinkage)

종양 크기는 RECIST 1.1 및 [부록 F](#)에 따라 표적 병변의 최장 직경의 합으로 정의된다. 종양 크기 변화의 백분율은 기저치에 측정 가능한 병변이 있는

시험대상자에 대하여 각 방문에서 표적 병변 직경합이 기저치와 비교한 변화 백분율로 계산한다.

질병 진행이 발생하거나 후속 항암 치료를 시작하기 전의 모든 평가에 종양 크기의 최우수 변화(베이스라인 대비 최대 감소 또는 감소 없이 베이스라인 대비 최소 증가로 정의됨) 데이터를 사용한다. 각 방문에서 결측된 표적 병변 데이터는 적절한 대용 규칙에 따라 대용할 수 있다.

뇌전이 환자에서 종양 크기 변화는 두개강 외 병변과 두개강 내 병변을 구분하여 보고한다.

종양 크기 변화는 유효성 평가 가능 집단을 대상으로 분석한다.

종양 크기 변화를 요약하고 기저치부터 6주째, 12주째까지의 표적 병변 직경의 합의 변화 백분율을 하나의 막대로 표시하고 waterfall 그래프를 이용하여 제시한다. 다만 자료가 제한적인 경우 종양 크기 변화의 백분율을 목록화만 할 것이다.

두개강 내 객관적 반응률 (Objective Intracranial Response Rate , OIRR)

두개강 내 객관적 반응률(Objective intracranial response rate, OIRR)은 뇌전이 환자에서 진행의 증거가 나타나기 전에 **두개강 내 병변에서 부록 F**에 따라 확증된 반응이 적어도 1회 이상 완전 반응 또는 부분 반응이었던 시험대상자의 백분율로 정의된다.

두개강 내 객관적 반응률은 **뇌 전이 유효성 평가 가능 집단 및 뇌 전이 분석 집단**을 대상으로 요약한다.

두개강 내 객관적 반응률은 양측 95% 신뢰구간(Clopper-Pearson interval)과 함께 전체 및 용량별로 제시된다.

두개강 내 반응 지속 기간 (Duration of Intracranial Response, DoIR)

두개강 내 반응 지속 기간(Duration of Intracranial Response, DoIR)이란 **뇌전이 환자에서 추후에 두개강 내 병변에서 확증되는 반응이** 첫 번째로 기록된 날로부터 질병 진행이 기록된 날 또는 사망 (부록 F에 따른 두개강 내 PFS 사건 발생일과 동일) 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 두개강 내 반응의 시작은 첫 방문 반응 PR 또는 CR로 확인된 가장 최근 방문일로 정의된다. 시험대상자가 반응에 도달한 후 질병 진행이 발생하지 않은 경우, 반응 지속 기간은 PFS 중도 절단 시점을 사용하여 계산한다.

두개강 내 반응 지속 기간은 **뇌 전이 유효성 평가 가능 집단**을 대상으로 분석한다.

치료에 반응한 시험대상자에 대해 두개강 내 반응 지속 기간을 요약하고 반응 지속 기간이 3개월 초과, 6개월 초과, 9개월 초과, 12개월 초과인 시험대상자의 수를 제시한다. Kaplan Meier 그래프와 반응 지속 기간 중앙값(Kaplan Meier 그래프로 계산)을 전체 및 용량군 별로 제시한다.

두개강 내 무진행 생존 기간 (Intracranial Progression Free Survival, IPFS)

두개강 내 무진행 생존 기간(Intracranial Progression Free Survival, IPFS)은 **뇌전이 환자에서 임상시험용 의약품 최초 투여일로부터** 부록 F에 근거하여 **독립 중앙 검토 및 시험자에 의해 평가된 객관적 질병 진행이 발생한 날** 또는 원인 불문의 사망 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 분석 당시 질병 진행 또는 사망이 발생하지 않은 시험대상자는 마지막으로 실시한 평가가능 RECIST 1.1 평가의 가장 최근 측정일에 중도 절단된다.

두개강 내 무진행 생존 기간은 **뇌 전이 분석 집단**을 대상으로 요약한다.

두개강 내 무진행 생존 기간은 Kaplan-Meier 그래프로 제시된다. 제 6개월, 12개월, 18개월에 사건 수, 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산) 및 사건이 발생하지 않은 시험대상자의 비율을 요약한다.

전체 생존 기간(Overall Survival, OS)

전체 생존 기간(Overall Survival, OS)은 첫 번째 임상시험용 의약품 투여일과 분석 시점에서의 생존 상태에 근거하여 평가된다.

전체 생존 기간은 첫 번째 임상시험용 의약품 투여일로부터 원인을 불문한 사망일까지의 기간으로 정의된다. 시험 분석을 위한 데이터 마감 시점에 여전히 생존 중이거나 추적관찰이 실패한 시험대상자의 경우, 시험대상자 생존이 알려져 있는 마지막 기록일 시점에서 중도 절단한다.

전체 생존기간은 안전성 분석 집단을 대상으로 분석한다. 전체 생존 기간은 용량 확장 단계(용량 확대 단계에서 선택된 용량 코호트)와 용량 확대 단계에서만 요약한다. 전체 생존 기간은 Kaplan-Meier 그래프로 제시된다. 제 6개월, 12개월, 18개월에 사건 수, 중앙값 (Kaplan Meier 그래프로 계산) 및 사건이 발생하지 않은 시험대상자의 비율을 요약한다. 사망, 생존 추적, 추적 실패, 동의 철회한 시험대상자 수 및 비율이 적절히 요약된다.

8.7.3. 안전성 분석 [Safety Analyses]

YH25448을 적어도 1회 이상 투여한 모든 시험대상자가 안전성 프로파일 평가에 포함될 것이다 (안전성 분석 세트). 임상시험 종료 시점에, 아래 정의된 대로 모든 안전성 데이터의 적절한 요약을 제시한다.

안전성 평가항목은 이상반응, 임상실험실검사, 활력징후, 심전도이다. 각각의 안전성 분석을 위해 임상시험용 의약품 투여 전 결측이 없는 마지막 평가 결과를 기저치로서 이용한다. 연속형 변수는 시험대상자수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값으로 요약하고, 범주형 변수는 빈도와 백분율로 요약한다.

8.7.3.1. 이상반응 [Adverse Events]

처음 치료의 모든 주기의 데이터를 취합하여 안전성 데이터로 제시한다.

이상반응은 시험대상자 및 용량군 별로 나열한다. 용량을 조정한 시험대상자의 경우 (시험약에 의한 또는 그 외) 모든 이상반응을 최초 용량군에 배정한다.

첫 번째 임상시험용 의약품 투여 전(즉, 제 1일 이전)에 발생한 모든 이상반응은 데이터 목록에는 포함되지만, 이상반응 요약표에는 포함되지 않는다.

임상시험용 의약품 중단 후 28일 추적조사 기간 이내에 발생한 모든 이상반응이 이상반응 요약에 포함된다. 이 기간 중에 (시험약 중단 후) 시험대상자가 다른 항암치료를 받은 후에 발생한 모든 이상반응은 데이터 목록에 표시한다. 임상시험용 의약품 중단 후 28일 추적조사 기간 이후에 발생한 이상반응은 별도로 나열하되, 요약에는 포함되지 않는다.

모든 이상반응은 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)를 이용하여 표준화한다. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급은 시험자가 평가한다. 모든 이상반응의 중증도는 CTCAE 버전 4.0에 따라 평가된다.

각 용량군에서 이상반응이 발생한 시험대상자의 수 및 비율은 SOC (system organ class)와 PT(preferred term)별로 제시하고, SOC, PT, 중증도와 SOC, PT, 임상시험용 의약품과의 인과관계 별로 제시한다. 만약, 동일한 시험대상자에서 동일한 PT의 이상반응이 2건 이상 발생한 경우, **가장 심각한 중증도와 가장 임상시험용 의약품과의 인과관계가 높은 이상반응 1건으로 분석에 포함한다.**

중증도와 임상시험용 의약품과의 인과관계 별 이상반응은 용량군 별로 요약한다.

중대한 이상반응, 중도 탈락을 야기한 이상반응, 사망을 야기한 이상반응의 시험대상자를 목록화하여 제시한다.

8.7.3.2. 임상 실험실 검사 [Clinical Laboratory Parameters]

임상 실험실 검사의 각 항목(국제단위 기준)에 대한 각 평가시점에서의 기술통계량과 기저치 대비 변화량을 치료군별로 나타낸다.

현행 CTCAE 버전에 포함되는 모든 실험실적 변수에 대해서는 CTCAE 등급을 분류한다. 평균, 중앙값, 표준편차, 최소값, 최대값 및 관찰 자료 수의 요약 통계를 제시한다.

모든 정량적 평가 데이터는 음성, 흔적량, 또는 양성 결과를 나타낸 시험대상자의 수를 이용하여 모든 시험대상자에 대해 요약한다.

기저시점 이후 임상적으로 유의한 변화를 보인 시험대상자의 수와 비율을 용량군별로 제시한다. 기저시점 이후 임상적으로 유의한 변화를 보인 시험대상자에 대해 시험대상자 번호, 실시기관, 기저치 및 임상시험용 의약품 투여 후 결과치를 포함하여 목록화하고, 임상적으로 유의한 변화를 가진 시험대상자에서 발생한 관련 이상반응을 목록화하여 제시한다.

8.7.3.3. 활력징후 [Vital Signs]

활력징후의 각 항목에 대한 각 평가시점에서의 기술통계량(맥박, 수축기/이완기 혈압, 체온, 키, 몸무게, 체온)과 기저치 대비 변화량(키 제외)를 용량군 별로 나타낸다.

8.7.3.4. 심전도 [12-lead Electrocardiogram]

심전도 검사상 기저시점 이후 임상적으로 유의한 변화를 보인 시험대상자 수 및 비율을 용량군 별로 나타낸다.

기저시점 이후 심전도 검사상 임상적으로 유의한 변화를 보인 시험대상자에 대해 시험대상자 번호, 실시기관, 기저치 및 임상시험용 의약품 투여 후 결과치를 포함하여 목록화하고, 임상적으로 유의한 변화를 가진 시험대상자에서 발생한 관련 이상반응을 목록화하여 제시한다.

8.7.3.5. 신체검사 [Physical Examination]

신체검사상 기저시점 이후 임상적으로 유의한 변화를 보인 시험대상자 수 및 비율을 용량별로 별로 나타낸다.

기저시점 이후 신체검사상 임상적으로 유의한 변화를 보인 시험대상자에 대해 시험대상자 번호, 실시기관, 기저치 및 임상시험용 의약품 투여 후 결과치를 포함하여 목록화한다. 스크리닝 시의 신체검사 결과를 과거병력(medical history)로 목록화하고, 각 방문 또는 중도탈락 방문 시 새롭게 나타난 신체검사 상 비정상 결과 또는 스크리닝 시보다 더 악화된 신체검사 결과를 이상반응에 포함하여 목록화한다.

8.7.4. 약동학 분석 [Pharmacokinetic Analyses]

YH25448과 그 대사체의 혈장 농도는 계획된 채혈시간 별로 요약한다. 혈장 농도, 노척수액 농도, PK 파라미터는 용량에 따라 다음과 같은 요약통계량으로 요약한다: 시험대상자수, 산술평균, 표준편차, 산출평균의 변동계수, 중앙값, 최소값, 최고값, 기하평균, 기하평균의 변동계수. PK 파라미터는 단회 투여와 반복 투여별로 구별하여 요약한다.

YH25448의 용량비례성은 로그변환한 AUC_t , C_{max} , AUC_{ss} , $C_{max,ss}$ 를 종속변수, 로그변환한 투여용량을 독립변수로 한 power model을 사용하여 평가한다.

YH25448 240mg 및 320mg를 단회 및 반복 투여한 후, 한국 외 지역에서 등재된 대상자와 한국인 대상자 간의 약동학적 특성을 비교한다. 각 용량 별로 1차 평가변수인 C_{max} , AUC_{last} , $C_{max,ss}$ 그리고 AUC_{ss} 의 로그변환치를 분산분석을 통해 검정하고, 각 비교평가 항목치의 기하평균 비(한국 외 지역에서 등재된 대상자/한국인 대상자) 및 90% 신뢰구간을 산출한다.

8.7.5. 탐색적 분석 [Exploratory Analyses]

다음 변수는 기술적으로 요약되며 적절하다고 인정되는 경우 추가 분석될 수

있으며 통계적 방법의 세부 사항은 통계분석계획서에 기술한다.

- 환자 보고 결과 (Patient Reports Outcomes)

탐색적 분석 결과는 본 연구를 위한 임상연구보고서와는 별도로 보고될 수 있다.

- 대사체 동정 (Metabolite identification)
- 생체 표지자 자료 (Biomarker data)
- 약리유전학 (Pharmacogenetics)
- 진단용 종양샘플 (Diagnostic tumor samples)

8.8. 기타 분석 [Other Analyses]

8.8.1. 하위 그룹 분석 [Subgroup Analyses]

하위 그룹 분석(Subgroup analyses)는 1차 유효성 평가 변수 및 기타 유효성 평가변수에 대해 인구학적 정보 및 기저 특성을 기반으로 시행한다. 구체적인 내용은 통계분석계획서에 기술한다.

8.8.2. 노출-반응 관계 분석 [Analyses to Characterize the Exposure-Response Relationship]

집단 약동학/약력학 분석은 PK과 선정되는 효과/약력학/안전성 평가변수와의 상관성을 살펴보기 위하여 시행한다. 이에 대한 분석 결과는 임상시험결과보고서와 별도로 보고될 것이다.

8.9. 중간 분석 [Interim Analyses]

해당 사항 없음

8.10. 민감도 분석 [Sensitivity analysis]

시험자에 의해 평가된 RECIST 1.1 자료를 기반으로 ORR, DoR, DCR, 종양 수축, 무진행 생존 기간을 동일 방법으로 분석한다. 용량 확대 단계에서는 EGFR 돌연변이 상태가 중앙검사 혹은 기관검사에서 양성으로 확인된 전체 환자의 YH25448 항암효과(객관적 반응률 (ORR), 반응 지속 기간 (DoR), 질병 조절률 (DCR), 종양 수축 (Tumor shrinkage))를 동일 방법으로 분석한다.

9. 행정적 사항 [ADMINISTRATIVE SECTION]

9.1. 임상시험의 준수 [Compliance]

9.1.1. 임상시험 계획서 및 계획서 변경의 준수 [Compliance with the Protocol and Protocol Revisions]

본 임상시험은 승인된 임상시험 계획서에 명시되어 있는 대로 시행될 것이다. 임상시험계획서의 모든 변경은 의뢰자와 논의되고 의뢰자에 의해 마련되어야 한다. 시험자는 변경에 대한 IRB의 사전 검토와 서면 승인서 없이 임상시험 계획서를 이탈(deviation)하거나 변경해서는 안 된다. 단, 시험대상자에게 직접적인 위험을 제거하기 위해 필요한 경우는 예외이다. 중대한 이탈은 증례기록서에 기록되어야 한다.

IRB의 승인을 얻기 전에 직접적인 위험을 제거하기 위해 임상시험 계획서를 이탈(deviation)하거나 변경하게 되는 경우에는, 가능한 빨리 그 내용을 다음의 기관에 제출해야 한다:

- 임상시험 심사위원회
- (주)유한양행 (파트 A, B 그리고 C)
- Janssen Research & Development, LLC (파트 D)
- 해당국가의 규제기관 (국내 법규 및 규정에 따라 요구될 경우)

IRB 위원장 또는 대리인이 서명한 서면 승인서가 의뢰자에게 송부되어야 한다.

변경 사항이 시험 설계를 상당히 변화시키거나 시험대상자에 대한 잠재적 위험을 증가시킬 경우: (1)시험대상자 설명문 및 동의서가 개정되고, 검토 및 승인을 위해 IRB에 제출되어야 한다; (2)변경된 내용이 시험대상자에게 영향을 끼칠 경우, 현재 시험에 등록되어 있는 시험대상자로부터 개정된 시험대상자 설명문 및 동의서를 사용하여 동의를 취득해야 한다; (3)등록되기 전의 새로운 시험대상자로부터 동의를 취득할 때는 개정된 시험대상자 설명문 및 동의서 양식을 사용해야 한다.

9.1.2. 모니터링 [Monitoring]

자료의 질과 임상시험 자료의 완전성 평가를 위해 의뢰자 또는 의뢰자의 대리인이 정기적으로 시험기관을 방문하는 것이 허용되어야 한다. 이들은 시험기관에서 시험 기록을 검토하고 근거 문서 기록을 직접 비교하며 시험자와 함께 시험의 시행에 대해 논의한다. 또한, 시험 시설들이 허용 가능한 상태인지 확인한다.

또한, 임상시험은 의뢰자 또는 의뢰자 위탁 업체의 점검자와 보건 당국의 실태조사자(inspector)에 의해 평가를 받게 되는데, 이들에게 증례기록서, 근거 문서, 기타 시험 파일, 시험 시설의 열람을 허용해야 한다. 의뢰자의 점검보고서는 기밀로 유지될 것이다.

시험자는 허가 당국에 의해 예정된 모든 실태조사에 대해 즉시 의뢰자에 알려야 하며, 실태조사 보고서 사본을 의뢰자에게 즉시 전달하여야 한다.

9.1.3. 임상시험 실시기관 교육 [Investigational Site Training]

의뢰자는 시험 개시 전에, 자격을 갖춘 연구진에게 교육을 실시할 것이다. 교육 주제는 다음을 포함하여, 이에 국한되지는 않는다: ICH-GCP, 이상반응 보고, 시험 세부내용 및 절차, 시험 문서화, 시험대상자 동의 및 등록 절차.

의뢰자가 제공하는 전자 자료 수집 도구에 자료를 입력 및/또는 수정하는 각 시험자는 의뢰자 또는 의뢰자의 위탁 업체가 제공하는 교육을 받고 의뢰자 또는 의뢰자의 위탁 업체에 의해 제공된 특정 사용자 계정을 사용하여 전자 자료 수집 도구에 접속해야 한다. 사용자 계정은 다른 사람과 공유하거나 기타 다른 사람에게 재 배정될 수 없다.

전자증례기록서의 경우, data가 수정되면 날짜와 timestamp, 수정 및 처음 입력한 사람의 이름을 포함하는 자동화된 점검 기록(audit trail)을 생성한다. 또한 전자증례기록서 사용자에게 점검 기록(audit trail)에 저장되는 변경 사유를 기록하도록 주지시킨다.

전자 증례기록서에 전자 서명하는 각 개인은 의뢰자 또는 의뢰자의 위탁 업체가 제공하는 교육을 받아야 하고, 의뢰자 또는 의뢰자의 위탁 업체로부터 제공된 특정 계정을 사용하여 의뢰자의 전자 자료 수집 도구에 접속해야 한다. 사용자 계정은 타인과 공유되거나 재 배정될 수 없다.

9.2. 기록 보관 [Records Retention]

시험자는 해당 관련 규정, 지침 혹은 임상시험 실시기관의 절차에 따라 최대한의 기간 혹은 의뢰자에 의해 명시된 기간 동안 임상시험용 의약품의 불출 기록, 증례기록서의 사본 (혹은 전자문서)을 보존해야 한다. 시험자는 임상시험 관련 문서를 파기하기 전에 의뢰자에게 알려야 하며, 의뢰자에서는 임상시험 자료의 보관이 더 이상 필요하지 않다고 판단되면 시험자에게 알려야 한다.

만약 시험자가 임상시험에 더 이상 참여하지 않는 경우 (예: 이직, 퇴직) 인계된 자 (예: 다른 시험자, IRB)에게 상호 합의하여 전달되어야 한다. 상호 합의된 내용은 서면으로 의뢰자에게 전달하여야 한다.

9.2.1. 증례기록서 [Case Report Forms]

시험자는 임상시험용 의약품으로 치료 받은 시험에 참여한 각 개인에 대한 모든 관찰 및 연구와 관련된 기타 자료를 기록하기 위해 고안된 적절하고 정확한 증례 기록 이력을 마련하고 보관해야 한다. 증례기록서 상 보고되는 자료들은 근거 문서들을 기반으로 하는 것이기 때문에, 근거 문서와 일치해야 하며 불일치한 점은 설명되어야 한다.

전자 데이터 수집 도구를 이용하는 시험기관의 경우, 모든 데이터 수집 필드에 대한 전자 증례기록서를 작성하되, 중대한 이상반응 및 임신에 대한 특정 필드는 예외이며, 이 경우 임신 조사 서식을 통하여 보고될 것이다. 시험대상자는 생년월일 및 해당하는 경우 시험대상자 번호에 의하여 식별되어야 한다. 요구되는 모든 정보는 증례기록서 상의 제공된 공간에 입력되어야 한다. 만약 항목이 없거나, 해당하지 않는 경우, NA(not applicable) 또는 ND(not done)을 기록해야 한다; 공간을 비워 두어서는 안 된다. 의뢰자에 의하여 제공된, 시험과 관련된 특정 증례기록서 작성 지침에 의하여 허용되는 경우에만 공간을 비워 둘 수 있다. 전자 데이터 전송은 허용 가능하다.

시험대상자를 식별할 수 있는 기록의 비밀 보장은 해당 규제 요건을 준수하여 개인 정보 및 기밀 유지를 존중하며 보호되어야 한다.

시험자는 증례기록서에 입력을 하거나 그리고/또는 수정을 하도록 승인을 받은 모든 사람의 서명 및 이니셜을 기록하기 위한 서명 문서를 유지할 것이다.

지면 중대한 이상반응 보고서 및 Pregnancy Surveillance Forms 을 포함하여 작성된 모든 증례기록서는 자격이 있는 담당 의사인 시험자에 의하여 신속하게 검토되고, 서명되며, 날짜가 기재되어야 한다. 전자 증례기록서의 경우, 검토 및 승인/서명은 전자 데이터 수집 도구를 통하여 전자적으로 실시된다. 시험자는 변경 및 수정에 대한 기록을 포함하여 증례기록서를 보관해야 한다.

9.2.2. 임상시험용 의약품의 기록 [Investigational Product Records]

임상시험용 의약품이 보관되고 교부되는 각 시험기관에서 임상시험용 의약품 현황에 대한 최신 기록이 제대로 이루어지고 있는지 확인하는 것은 시험책임자의 책임이다. 기록지 또는 로그지(logs)는 해당 허가 규정 및 지침에 따라 다음의 내용을 포함해야 한다:

- 수령 및 보관 장소에 배치된 수량
- 현재 보관 장소에 있는 수량
- 라벨 ID 번호 또는 배치 번호 및 사용기한 또는 재검사일자
- 임상시험용 의약품의 입고/운반에 대한 일자와 책임자의 서명 및 서명일자
- 특정 시험대상자 식별표지를 포함하여 각 시험대상자에게 교부되고 시험대상자로부터 회수된 수량
- 교부 또는 보관을 위해 다른 지역/기관으로 이송된 수량
- 투여가 아닌 사용 (분실, 소모, 파손 등)
- 의뢰자에게 반환된 수량

임상시험 실시기관의 연구진이 이러한 요건을 만족하는 시스템을 마련하지 못한 경우, 의뢰자는 재고 관리(inventory control)를 용이하게 할 수 있는 양식을 제공해야 한다.

9.3. 임상시험용 의약품의 반납 및 폐기 [Return and Destruction of Investigational Product]

9.3.1. 임상시험용 의약품 반납 [Return of Investigational Product]

시험이 완료되거나 종료되면, 모든 미사용 및/또는 부분적으로 사용된 임상시험용 의약품은 의뢰자로 반납되어야 한다.

필요 시, 해당 국가 또는 기관 관련 규정에 따라 임상시험용 의약품은 해당 국가

또는 기관에서 폐기될 수 있다. (파트 D)

의뢰자로 회수된 모든 임상시험용 의약품에 대해 적절한 기록을 남겨야 하며, 맨 바깥쪽 용기에 임상시험계획서 번호가 명확하게 표시되어야 한다. 회수된 물품은 원래 용기 (예, 임상 라벨이 부착된 바이알)에 들어 있어야 한다. 미 사용된 임상시험용 의약품의 반납은 시험 담당 모니터에 의해 주선되어야 한다.

9.3.2. 임상시험용 의약품 폐기 [Destruction of Investigational Product]

임상시험 종료 시점에 의뢰자는 모든 사용/미사용된 임상시험용 의약품을 SOP와 관련 규정에 따라 폐기할 것이다. 임상시험 실시 기관들은 모든 라벨과 포장을 포함하여 사용/미사용된 시험약을 의뢰자에게 반납하여야 한다. 완료된 시험약 수불기록서 사본이 의뢰자에게 제공될 것이다.

9.4. 연구 결과의 발표 [Publications]

본 시험 기간 동안 수집된 데이터는 기밀이며, 의뢰자의 소유이다. 본 시험으로부터 기인하는 어떠한 발표 또는 초록이라도 발표 또는 공개 전에 의뢰자의 승인이 요구되며, 승인된 임상시험계약서 (clinical trial agreement; CTA)에 명시된 의뢰자의 발표 요건을 준수해야 한다. 초록 또는 상세한 요약을 포함하여 어떠한 제안된 발표에 대해서라도, 모든 발표용 초안은 임상시험 계약서에 달리 명시된 경우를 제외하고, 현실적으로 가장 빠른 시점에, 그러나 어떠한 상황에서라도 제출 또는 발표로부터 30일 이내에 검토를 위하여 의뢰자에게 제출되어야 한다. 의뢰자는 모든 제안된 발표 또는 초록에 포함된 어떠한 기밀 또는 소유 정보라도 삭제할 권리를 가질 것이며, 특히 신청의 목적을 위하여 발표를 연기할 수도 있다.

10. 용어 [GLOSSARY OF TERMS]

Term	Definition
이상반응 [Adverse Event]	임상시험용 의약품을 투약한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(Sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함), 증상(Symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
이상약물반응 [Adverse Drug Reaction]	용량이 확정되지 않은 신약의 임상시험단계 또는 새로운 사용 시 임상임상시험용 의약품의 임의 용량과 관련성이 있는 모든 유해하고 의도하지 않은 반응을 의미한다. 관련성이 있다는 것은 임상시험용 의약품과 이상반응과의 인과관계가 타당한 가능성 또는 그 이상이라는 것이다.
긴급 이상반응보고서 [Expedited Safety Report(ESR)]	의뢰자에 의해 보고되는 중요한 발견이다: <ul style="list-style-type: none"> • SUSAR, 임상적으로 유의한 예측된 중대한 이상반응의 발생 빈도가 증가된 경우 • 시험 절차(시험약이 아닌)와 인과 관계가 있는 중대한 이상반응으로 인해 시험 절차의 수정이 필요하게 된 경우 • 시험에 참여하는 시험대상자에게 중대한 위해를 가하는 유효성 부족 • 비임상(예, 동물)시험에서 임상적으로 유의한 안전성 소견이 확인된 경우 • 데이터 모니터링 위원회로부터의 중요한 안전성 권고 • 또는 안전성의 이유로 임상시험을 종료하거나, 일시적으로 중단하기로 한 의뢰자의 결정
중대하고 예상치 못한 이상약물반응 [SUSAR]	임상시험용 의약품과의 인과관계가 의심되며 (certainly, probably, possibly), 예상하지 못한 중대한

	이상약물반응을 의미한다.
예상치 못한 이상약물반응 [Unexpected Adverse Drug Reaction]	이상약물반응 중, 이용 가능한 의약품 관련 정보와 비교하여 그 양상(nature)이나 중증도(severity)의 차이가 있는 것을 의미한다. (예: 허가 전 임상시험용 의약품의 시험자 자료집 또는 허가 받은 약물의 사용상의 주의사항 및 SMPC (summary of product characteristics))

약어 [LIST OF ABBREVIATIONS]

용어	정의
AE	이상반응
ALT	알라닌 아미노기전이효소
AST	아스파라진산 아미노기전이효소
AUC ₀₋₂₄	0시간부터 24시간까지 혈장 농도 시간 곡선하면적
AUC _{inf}	0시간부터 무한대 시간까지 혈장 농도 시간 곡선하면적
AUC _{ss}	항정상태에서 단위투여 간격 동안의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적
AUC _t	0시간부터 마지막 정량 가능농도 시간까지 혈장 농도 시간 곡선하면적
BAD	생물학적 활성 용량
BBB	혈액뇌관문
BrM	뇌전이
C _{CSF}	뇌척수액에서의 농도
C _{DX}	X일에서의 투여 전 최소 혈장 농도
cfDNA	혈중 유리형 종양 데옥시리보핵산
CL/F	경구투여 후 혈장에서 약물이 소실되는 겉보기 청소율
CL _{ss} /F	항정상태에서 경구투여 후 혈장에서 약물이 소실되는 겉보기 청소율
C _{max}	최고 혈장 농도
C _{max,ss}	항정상태에서의 최고 혈장 농도
CNS	중추신경계
CR	완전 반응
CRF	(전자/서면) 증례기록서
CSF	뇌척수액
CT	컴퓨터 단층촬영

CTCAE	이상반응에 대한 공통 용어 기준
DCR	질병 조절률
DLT	용량 제한 독성
DNA	데옥시리보핵산
DoR	반응 지속 기간
ECG	심전도
ECOG	동부 암 협력연구 그룹
EGFR	상피세포 성장인자 수용체
EGFR m+	상시세포 성장인자 수용체 단일 활성화 돌연변이 양성
EORTC	유럽 암 연구 및 치료기구
FDA	미국 식품의약국
GCP	의약품 임상시험 관리기준
HED	인체동등용량
HNSTD	최대 고독성 비유발 용량
HRQoL	건강관련 삶의 질
IATA	국제항공운송협회
IB	임상시험자자료집
IP	임상시험용 의약품
ICH	국제조화회의
MAD	최대 흡수 용량
MR	단회투여 후 대사체의 대사율
MR _{ss}	항정상태에서 대사체의 대사율
MRI	자기공명영상
MRSD	최대추천시작용량

MTD	최대내약용량
NE	평가불가능
NOEL	무영향량
NSCLC	비소세포폐암
NTL	비표적 병변
ORR	객관적 반응률
OS	전체 생존율
PD	질병 진행
pEGFR	인산화 EGFR
PFS	무진행 생존 기간
PK	약물동태학
PR	부분반응
PRO	환자보고결과
QCP	정량적 임상약리학
QD	1 일 1 회
QT	QRS 복합과 발현 시점부터 T 파 종료 시점까지 측정한 심전도 간격
QTc	심박수에 대해 보정한 QT 간격
Rac	축적비
RECIST	고형암 반응 평가기준
SAE	중대한 이상반응
SD	안정 병변
SRC	안전성 검토 위원회
STD10	설치류의 10%에서 고독성을 일으키는 용량

$t_{1/2}$	겉보기 말단 소실 반감기
TKI	티로신 키나제 저해제
T_{max}	최대 혈장농도 도달 시간
$T_{max,ss}$	항정상태에서 최고 혈장농도 도달 시간
ULN	정상상한치
Vd/F	겉보기 분표용적
λ_z	겉보기 말단 소실 속도상수

참고 문헌 [REFERENCES]

1. Hesborn W et al 2013

Hesborn Wao, Rahul Mhaskar, Ambuj Kumar, Branko Miladinovic, Benjamin Djulbegovic. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev, 2013;2:1-11

2. AF Gazdar 2009

AF Gazdar. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitor. Oncogene, 2009 Aug;28(Suppl 1):S24-S31

3. Julian E et al 2016

Julian Engel, Christian Becker, Jonas Lategahn, Marina Keul, Julia Ketzer, Thomas Mihlenberg, Laxmikanth Kollipara, Carsten Schultz-Fademrecht, Ren| P. Zahedi, Sebastian Bauer, Daniel Rauh. Insight into the Inhibition of Drug-Resistant Mutants of the Receptor Tyrosine Kinase EGFR. Angew Chem Int Ed, 2016, 55, 10909-10912

4. Deepa R et al 2015

Deepa Rangacharia, Norihiro Yamaguchia, Paul A. VanderLaanb, Erik Folcha,c, Anand Mahadevand, Scott R. Floydd, Erik J. Uhlmanne, Eric T, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer, 2015; 88:108-111

5. Grommes C et al 2011

Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, Miller VA, Pao W, Holodny AI, Clarke JL, Lassman AB. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. Neuro Oncol, 2011; 13(12):1364-9.

6. Jackman DM et al 2006

Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borras AM, Bailey C, de Jong F, Janne PA, Johnson BE. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. J Clin Oncol, 2006; 24(27):4517-20.

7. ICH S9

ICH Harmonized Tripartite Guideline. Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9.

<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/safety-single/article/nonclinical-evaluation-for-anticancer-pharmaceuticals.html>.

8. FDA Guidance 2005

FDA. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM078932.pdf>

9. Jackman et al 2010

Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MH, Janne PA et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-smallcelllung cancer. Jounal of Clinical Oncology, 2010, 28(2): 357-360.

10. Aaronson NK et al 1993

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 1993; 85: 365-76

11. Taphoorn MJ et al 2010

Taphoorn MJ, Claassens L, Aaronson NK, Coens C, Mauer M, Osoba D, et al. An International Validation Study of the EORTC Brain Cancer Module (EORTC QLQ-BN20) for Assessing Health-Related Quality of Life and Symptoms in Brain Cancer Patients. Eur J Cancer, 2010; 46:1033-40.

12. Bergman B et al 1994

Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality ofLife Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Qualiy of Life. Eur J Cancer, 1994; 30A (5):635-42.

13. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s)

Center for Drug Evaluation and Research; Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s), Application Number: 208065Orig1s000

14. James W et al 2013

James W. Welsh, Ritsuko Komaki, Arya Amini, Mark F. Munsell, Wyatt Unger, Pamela K. Allen, Joe Y. Chang, Jeffrey S. Wefel, Susan L, ea al. Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol, 2013; 31: 895-902

15. Martin S et al 2015

Martin Schuler, Yi-Long Wu, Vera Hirsh, Kenneth O'Byrne, Nobuyuki Yamamoto,, Tony Mok, Sanjay Popat, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. Thorac Oncol, 2015; Vol.11 No. 3: 380-390

16. Petra H et al 2015

Petra Hoffknecht, Amanda Tufman, Thomas Wehler, Theo Pelzer, Rainer Wiewrodt, et al, Efficacy of the Irreversible ErbB Family blocker Afatinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-Pretreated Non-Small-Cell Lung Cancer

Patients with Brain Metastases or Leptomeningeal Disease. J Thorac Oncol, 2015; 10: 156-163

17. FDA Guidance for Industry (issued July 2009)

'Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation':
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

18. Eisenhauer et al 2009

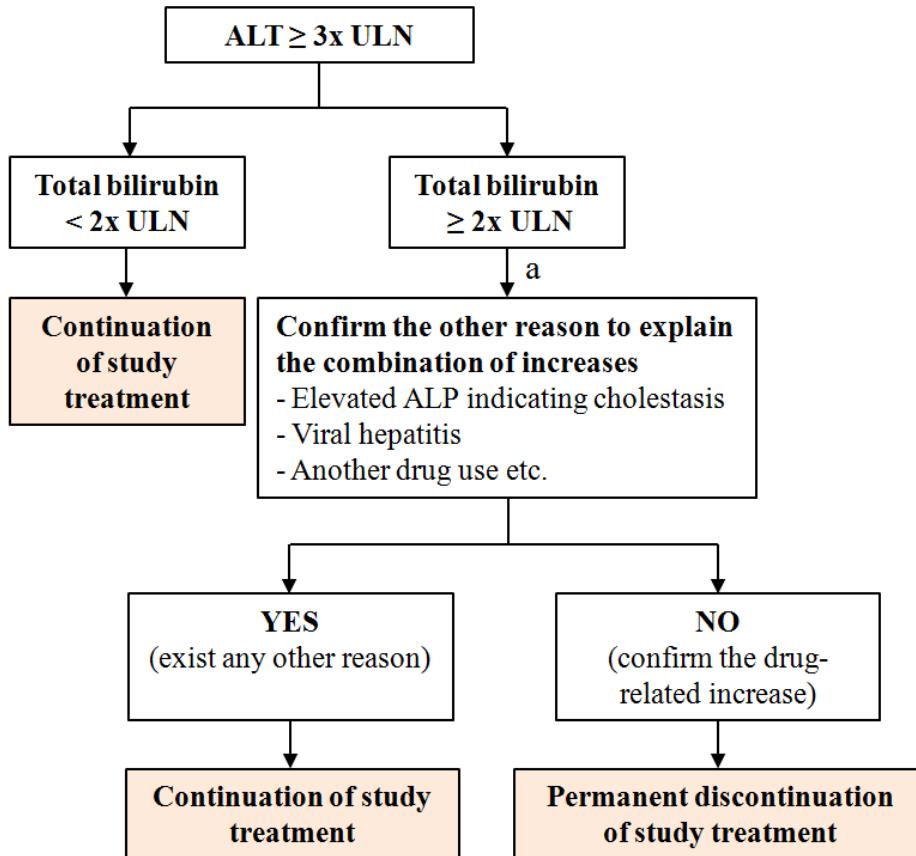
Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 45 (2009) 228-247

19. Tony S Mok et al 2017

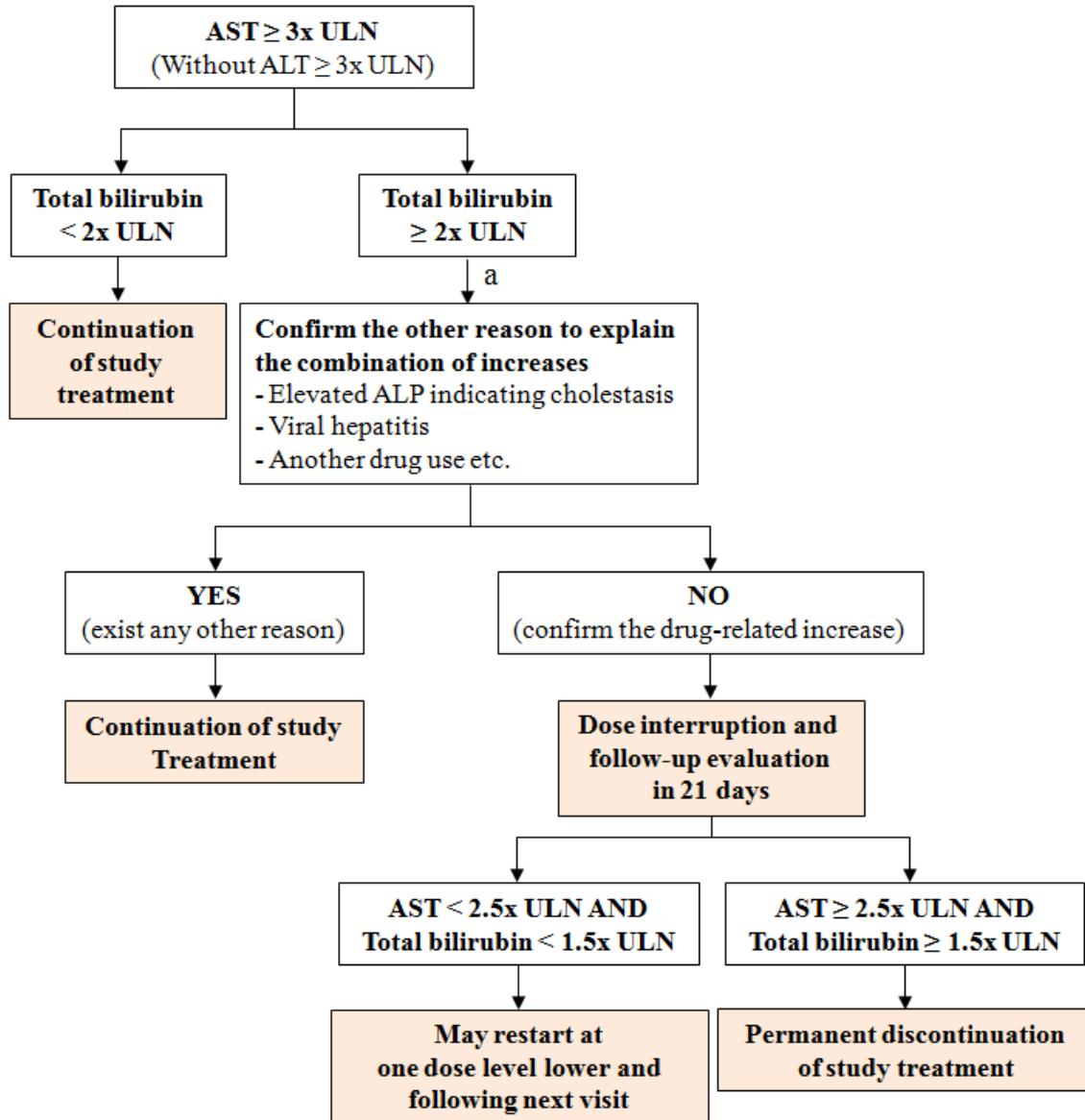
Mok, T. S., Wu, Y. L., Ahn, M. J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., Lee, C. K. et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. New England Journal of Medicine, 2017; 376(7), 629-640.

부록 A. 간 생화학 수치 상승에 기반한 YH25448의 투여지속, 용량변경 또는 시험 중단에 관한 알고리즘 (Hy 법칙¹⁷⁾)

A. ALT 및 총 빌리루빈의 증가



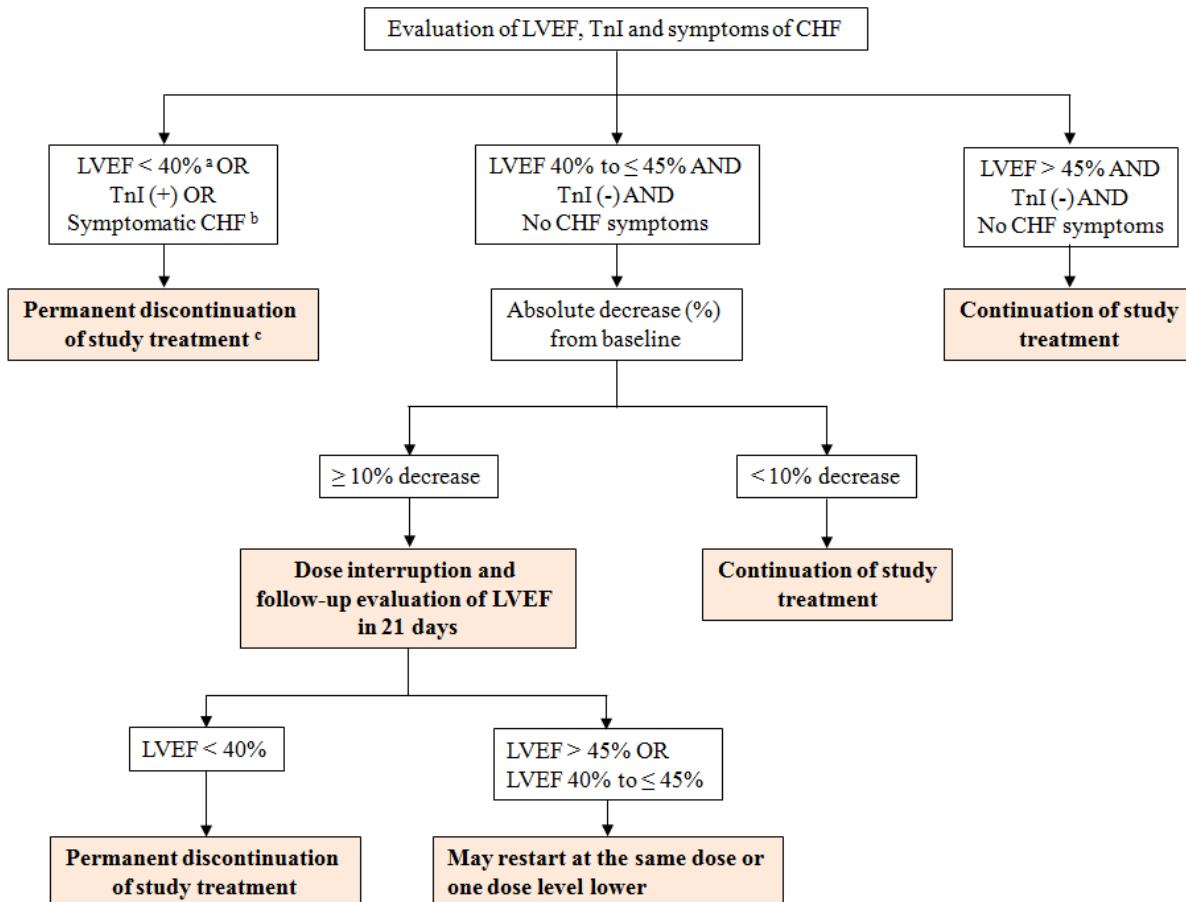
B. AST 및 총 빌리루빈의 증가



AST = Aspartate Aminotransferase; ALT = Alanine Aminotransferase; ULN = Upper Limit of Normal;
 ALP = Alkaline Phosphatase

^a 시험자는 24시간 내에 증례기록서 해당란의 작성을 완료하고 모니터링 팀에 통보하여야 한다.

부록 B. 시험대상자의 LVEF 와 TnI 평가에 기반한 YH25448의 투여지속, 용량변경 또는 시험중단에 관한 알고리즘



CHF = congestive heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; TnI = Troponin I

^a LVEF < 40% 인 경우 21일 이내에 재평가 될 수 있고, 재평가 결과가 나올 때까지 YH25448 투여는 중단될 것이며, 재평가로 LVEF < 40% 가 확정되면 YH25448은 영구 투여 중단 될 것이다.

^b Class ≥ 3 as defined by New York Heart Association (NYHA) classification (2014)

Class I	No limitations. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, dyspnoea or palpitations (asymptomatic LV dysfunction).
Class II	Slight limitation of physical activity. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnoea or angina pectoris (mild CHF)
Class III	Marked limitation of physical activity. Less than ordinary physical activity leads to symptoms (moderate CHF).
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of CHF present at rest (severe CHF)

◦ TnI 가 양성으로 확인된 경우 시험약의 영구 중단이 결정되기 앞서 3일 이내에 중앙에서 재평가 될 것이다. TnI 양성은 각 실시 기관 또는 중앙 실험실의 정상 상한치를 초과한 경우를 의미한다.

부록 C. 국제항공운송협회 (IATA) 6.2 지침서

생물학적 위험 검체의 라벨링 및 선적

국제 항공운송협회 (IATA)에서는 생물학적 위험 물질을 3 개의 범주로 분류한다 (http://www.iata.org/whatwedo/cargo/dangerous_goods/infectious_substances.htm). 운송 시 위험군에 따른 전염성 물질의 분류는 제 46 판 위험물 규정 (Dangerous Goods Regulations (DGR)) (2005) 에서 삭제 되었다. 전염성 물질은 이제 Category A, Category B 또는 면제 (Exempt)로 분류된다. 위험군과 categories A 및 B 간에 직접적인 관계는 없다.

Category A 전염성 물질은 이 물질에 노출될 때 건강한 사람이나 동물에서 영구적인 불구, 생명에 위협적인 질환 또는 치명적인 질환을 초래할 수 있는 형태의 전염성 물질이다. Category A 병원체의 예는 에볼라, 라사열 바이러스이다:

- 이는 IATA 지침 6.2 에 따라 포장 및 선적해야 한다.

Category B 전염성물질은 Category A 에 대한 기준에 부합되지 않는 전염성 물질이다. Category B 병원체는 예를 들어 A, B, C, D, 및 E 형 간염 바이러스, 사람 면역결핍 바이러스 (HIV) types 1 및 2 이다. 여기에는 다음의 UN 번호 및 적절한 shipping name 이 배정된다:

- UN 3373 – Biological Substance, Category B
- 이는 UN3373 및 IATA 650 에 따라 포장해야 한다.

면제 – 병원체가 포함될 위험이 최소인 다른 모든 물질

- 임상시험 검체는 IATA 규정 하에서 Category B 또는 면제에 해당된다.
- 임상시험 검체는 일상적으로 IATA 650 포장에 포장하여 실온에서 포장 및 운송된다.

- 드라이 아이스와 함께 운반되는 생물학적 검체는 드라이아이스 내용물에 대한 부가적인 위험물(dangerous goods) 기준이 요구된다.
- 포장 및 운반에 IATA 준수 운송회사 및 포장 재료가 사용되어야 하며 포장은 해당되는 경우 IATA 에서 인증한 사람에 의해 수행 되어야 한다.
- 도로 또는 철도로 일상적으로 운반되는 검체 역시 항상 승인된 운송회사 및 포장/봉쇄 물질 (containment material)을 이용하여 감염이나 오염 위험을 봉쇄하는 안전하고 적절한 방법으로 포장 및 운반되어야 한다는 국내 규정을 따라야 한다. 도로 또는 철도 운송이 이용될 때 가능한 경우에는 언제나 IATA 650 생물학적 검체 봉쇄 기준(containment standard)이 권장된다.

부록 D. 윤리적 고려 및 규제 요건

임상시험의 윤리적인 수행

본 임상시험은 헬싱키 선언에 기원을 두고 있고 국제조화회의(ICH)/임상시험 관리기준 (GCP) 가이드라인, 해당 규제 요건 및 생명 윤리 및 인간의 생물학적 검체에 대한 의뢰자의 정책과 일치하는 윤리적 원칙에 따라 실시될 것이다.

윤리위원회 및 규제 당국의 검토

윤리위원회는 최종 버전의 시험대상자 동의서 서식과 대상자에게 제공되는 기타서면 정보 및/또는 자료를 포함한 최종 임상시험 계획서를 승인해야 한다. 탐색적 생체 표지자 및 약물유전학 연구와 이와 관련된 동의서도 승인 대상에 포함된다. 시험자 및 시험기관의 장은 해당 윤리위원회와 시험기관 담당자에게 이들 문서가 제공되도록 보증해야 한다.

윤리위원회의 의견은 서면으로 제공되어야 한다. 시험자는 시험대상자가 임상시험에 등록되기 전에 서면 승인서를 의뢰자에게 제출해야 한다. 해당되는 경우, 이 승인서에 탐색적 생체 표지자와 약물 유전학 연구를 승인한다는 사실이 분명하게 명시되어 있어야 한다.

임상시험에서 시험대상자를 모집하기 위해 사용되는 모든 광고물은 윤리위원회의 승인을 받아야 한다.

의뢰자는 지역 요건을 만족하기 위해 필요한 시험대상자 동의서에 대한 모든 개정을 승인해야 한다.

지역 규정에 따라 요구되는 경우, 매년 윤리위원회로부터 임상시험 계획서를 재승인 받아야 한다.

국가 규제당국에 이들 문서를 제출하는 것은 의뢰자가 담당할 것이다.

의뢰자는 해당되는 경우 지역 요건에 따라 의심되는 예상하지 못한 중대한 이상약물반응 (SUSAR) 을 포함하여 안전성 업데이트/보고서를 규제당국, 윤리위원회, 및 시험책임자에게 제공할 것이다.

시험책임자는 본 임상시험용 의약품에 대해 시행된 다른 임상시험의 예상하지 못한 중대한 이상약물반응 보고서를 윤리위원회에 제공해야 한다. 의뢰자는 이 정보를 시험책임자에게 제공하여 이러한 보고 요건을 준수할 수 있도록 할 것이다.

시험대상자 동의서

임상시험에 참여하는 시험대상자에게 제공되는 상여나 임상시험 참여의 결과로 해를 입은 시험대상자에게 제공되는 보상은 윤리위원회에서 승인한 시험대상자 동의서에 기술되어야 한다.

각 시험기관의 시험책임자는 다음 사항을 보증한다:

- 각 시험대상자에게 임상시험과 선택 사항인 탐색적 생체표지자 및 유전학 연구부분의 특성, 목적, 발생 가능한 위험 빛 이득에 대하여 충분하고 적절한 구두 및 서면 정보를 제공한다.
- 시험대상자는 언제든지 임상시험 또는 연구 부분을 중단할 수 있음을 각 시험대상자에게 알린다.
- 각 시험대상자에게 질문을 할 기회와 제공된 정보를 생각 할 시간을 제공한다.
- 임상시험과 관련된 어떠한 절차도 실시하기 전에 각 시험대상자가 서명 및 날짜를 기입한 시험대상자 동의서를 획득한다.
- 서명된 원본 시험대상자 동의서 각각을 시험자 임상시험 파일/의료기록에 보관한다.
- 서명된 사본 시험대상자 동의서 각각을 시험대상자에게 제공한다.

본 임상시험의 탐색적 생체표지자 및 유전학 연구 부분에 대한 참여는 자발적이며 시험대상자는 본 임상시험의 탐색적 생체표지자 및/또는 유전학 연구부분에 참여하지 않고서도 주 시험에 참여할 수 있다. 임상시험의 탐색적 생체표지자 및/또는 유전학 연구부분에 참여하려면, 시험대상자는 주 임상시험의 동의서와, 해당되는 경우 탐색적 생체표지자 및/또는 유전학 연구부분에 대한 별도의 동의서에 서명 및 날짜를 기입해야 한다.

임상시험계획서 및 시험대상자 동의서의 변경

시험책임자와 의뢰자 간의 상호 합의 없이는 시험 절차가 변경되지 않을 것이다.

임상시험 계획서에 중요한 변경사항이 있으면 그 변경사항은 임상시험 계획서 개정본과 필요한 경우 새로운 버전의 임상시험 계획서 (개정된 임상시험 계획서)에 문서화 될 것이다.

개정된 임상시험 계획서는 그 내용을 이행하기 전에 각 윤리위원회와 해당되는 경우 국가 규제 당국에도 승인을 받아야 한다. 개정된 임상시험 계획서에 대한지역 요건을 준수하여야 한다.

의뢰자는 각 시험책임자에게 이후 모든 개정 및 새로운 버전의 임상시험 계획서를 제공할 것이다. 윤리위원회에 대한 제출은 1.2 장을 참조한다.

임상시험 계획서 개정으로 시험기관의 시험대상자 동의서를 변경해야 한다면, 개정된 시험대상자 동의서는 사용 전에 의뢰자와 시험기관의 윤리위원회의 승인을 받아야 한다.

지역 규정에 의해 요구된다면, 모든 행정적 변경을 각 윤리위원회에 전달하거나 승인을 받을 것이다.

점검 및 실태조사

권한을 위임 받은 의뢰자의 대표 규제 당국 또는 윤리위원회는 시험기관에서

근거문서 확인을 포함한 점검 및 실태조사를 시행할 수 있다. 점검 또는 실태조사의 목적은 임상시험과 관련된 모든 활동과 문서를 조직적이고 독립적으로 조사하고, 이들 활동이 시행되었는지, 자료가 임상시험 계획서, 임상시험관리기준 (GCP), 국제조화회의 (ICH) 가이드라인, 및 해당되는 규제 요건에 따라 기록, 분석되고 정확하게 보고되었는지 여부를 확인하기 위함이다. 규제당국이 시험 기관 실태조사에 대해 연락할 경우 시험자는 즉시 의뢰자에게 연락한다.

부록 E. 데이터 및 임상시험 관리

시험 대상자 데이터 보호

시험대상자 동의서에는 관련 데이터 보호 및 개인정보보호 법률을 준수하는 문구가 포함 될 것이다 (또는 어떤 경우에는 별도의 문서로 첨부될 것이다).

생체표지자 및 유전학 연구는 탐색적 성격 때문에, 이들 결과를 의무적으로 시험대상자에게 제공하지는 않을 것이다. 의뢰자는 법률상으로 요구되지 않는 한 개별 결과를 시험대상자, 보험 회사, 고용주, 가족, 일반 의사 또는 제 3 자에게 공개하지 않을 것이다.

기밀성을 유지하고 유전학 데이터가 시험대상자의 신원과 연결되지 않도록 극도의 주의를 기울여야 한다. 하지만 예외적인 상황에서는 특정 개인이 유전학 데이터와 시험대상자의 개인 식별 정보 모두를 열람할 수도 있다. 예를 들어, 의학적 응급상황에서 의뢰자 의사 또는 시험자는 시험대상자의 신원을 알게 되고 시험대상자의 유전학 데이터를 열람하게 될 수도 있다. 또한, 규제 당국이 관련 파일을 열람해야 할 수도 있는데, 이 경우에 시험대상자의 의학적 정보와 유전학 파일은 물리적으로 분리된 채로 유지 될 것이다.

시험 전 활동

첫 번째 시험대상자가 시험에 참여하기 전에 다음의 목적을 위해 의뢰자 대표가 시험기관에 방문해야 한다:

- 시설의 적절성을 확인하다.
- 임상시험을 시행하기에 적절한 환자가 있는지 확인한다.
- 임상시험계획서 순응 책임과 의뢰자 또는 그 대표의 책임에 대하여 시험자 (및 임상시험에 참여하는 기타 시험기관 직원) 와 상의한다. 이는 의뢰자와 시험자간의 임상시험 계약서의 형태로 문서화 될 것이다.

시험기관 직원의 교육

첫 번째 시험대상자가 시험에 참여하기 전에 임상시험계획서 및 관련문서의 요건을 임상시험 직원과 검토 및 논의하고 검체 수집 및 활용되는 WBDC 시스템을 포함하여 시험 특정 절차에 대하여 이를 직원을 교육하기 위해 의뢰자 대표가 시험 기관을 방문할 것이다. 탐색적 생체표지자 및 유전학 연구를 위해 시험대상자 검체를 수집하는 추가적 요건도 확정될 것이다. 책임 시험자는 모든 시험 직원에게 임상 시험과 관련된 적절한 교육이 제공되고 본 임상시험의 시행에 관한 새로운 정보가 발생하면 관련 직원에게 전달되도록 할 것이다.

시험책임자는 임상시험에 참여하는 모든 담당자 (의사, 간호사, 및 기타 직원) 의 기록을 유지할 것이다.

근거 데이터

근거 데이터의 보관 장소는 임상시험 계약서를 참고한다.

임상시험 모니터링

임상시험 동안 의뢰자 대표는 다음을 위한 방문을 포함하여, 임상시험 방문으로서 정기적 연락을 취할 것이다:

- 시험자에게 정보와 지원을 제공한다.
- 시설이 여전히 적합한지 확인한다.
- 임상시험팀이 생체표지자 및 유전학 연구의 특정 요건을 포함하여 임상시험계획서를 준수하고 있는지, 데이터가 정확하고 시기 적절하게 증례기록서에 기록되는지, 임상시험용 의약품 수불관리 확인이 시행되고 있는지를 확인한다.
- 참여하는 시험대상자의 대상자 동의서 확인을 포함하여, 근거 데이터와 대조하여 확인한다 (증례기록서의 데이터를 병, 의원의 의료기록 및 임상시험

관련 기타 기록과 비교함). 이를 위해 각 시험대상자의 모든 원본기록 (예: 병원 차트) 을 직접 열람할 수 있어야 한다.

- 해당되는 경우, 시험대상자의 생물학적 검체 사용에 대한 동의 철회를 보고하고 생물학적 검체를 그에 따라 식별하여 폐기하고, 취해진 조치를 기록하고, 시험대상자에게 보고한다.

시험자 또는 기타 시험기관 직원이 임상시험 시행에 대한 정보와 조언을 필요로 하는 경우, 방문 사이에도 의뢰자 대표에게 연락을 취할 수 있다.

의뢰자/위임자의 데이터 관리

데이터 관리는 Cognizant Data Management Centre에서 수행될 것이다.

WBDC 시스템에 입력된 데이터 또는 전자적으로 수집된 데이터는 해당 데이터베이스에 즉시 저장되며 점검 추적을 통해 변경 사항이 추적된다.

제 3 의 출처를 통해 수집된 데이터는 취득하여 시험데이터와 조화시킬 것이다.

이상반응과 병력/수술력은 최신 버전의 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 용어에 따라 분류한다. 약물은 Yuhan Drug Dictionary 에 따라 분류한다. 모든 코딩은 Yuhan Data Management Centre/다른 파트의 Medical Coding Team 에 의해 수행될 것이다.

일관적이지 않거나, 불가능하거나, 결측된 데이터에 대해 데이터 질의 (query)가 발생될 것이다. 임상시험 데이터베이스에 대한 모든 입력 사항은 점검 추적 시 열람할 수 있다.

데이터는 데이터 관리 계획에 명시된 대로 검증될 것이다. 모든 데이터가 신뢰할 수 있고 올바르게 처리되었음을 보증하기 위해 각 데이터 취급단계에 품질 관리 절차가 적용될 것이다.

모든 데이터가 코딩 되고, 검증되고, 서명되고, 고정되면 파일이 명료함이 선언될 것이다. 그 이후에는 치료를 드러내는 모든 데이터가 추가되고 최종 데이터베이스가 고정 될 것이다.

본 임상시험에서 생성된 유전형 데이터는 의뢰자 해당 데이터베이스 및/또는 주 임상시험에 대해 사용되는 데이터베이스와 별개의 적절히 보안된 시스템에 보관될 것이다.

임상시험 데이터베이스와 별개의 적절히 보안된 환경 하에서 주 시험의 임상시험 데이터세트 중 일부 또는 전부가 유전학 데이터와 통합될 수도 있다. 이러한 유전학 연구의 결과는 주 시험의 임상시험 결과보고서와 별개로 보고될 것이다.

임상시험 계약서

각 시험기관의 시험책임자는 본 임상시험의 임상시험 계약서 또는 이와 동등한 효력의 문서 상의 모든 용어, 조건 및 의무 조항을 준수해야 한다. 본 임상시험계획서와 임상시험계약서 간에 불일치가 있는 경우, 임상시험 수행과 시험대상자 치료의 측면에서는 임상시험 계획서가 우선하며 그 외 측면에서는 임상시험 계약서가 우선한다.

본 선택적 생체 표지자 및 유전학 연구와 관련된 요건의 특정 기준이 임상시험 계약서에 기재될 것이다.

어떠한 시험 관련 절차도 시행되기 전에 또는 시험대상자가 등록되기 전에 의뢰자와 시험책임자간의 계약을 체결해야 한다.

임상시험 문서의 보관

시험자는 임상시험 계약서에 개괄된 원칙을 준수한다.

임상시험 종료

임상시험 종료란 임상시험에 참여하는 최종 시험대상자의 최종 방문으로 정의된다.

임상시험 절차가 임상시험 관리기준(GCP)에 따라 수행되지 않거나 시험대상자 모집이 지체되면 개별 시험기관의 임상시험이 종료될 수 있다. 또한 의뢰자는 본 임상시험이나 다른 YH25448 임상시험에서 안전성의 우려가 제기되면 전체 임상시험을 조기에 종료할 수 있다.

부록 F. 두개강 내 및 두개강 외 질환 평가를 위한 RECIST 1.1 (고형암 반응 평가기준)에 따른 객관적 종양반응 평가 가이드라인¹⁸

서론

본 부록에서는 본 임상시험의 계획서 특정 요건을 포함하여, 임상시험자가 이 임상시험에서 종양 부담을 평가하는 데 있어 RECIST(고형암 반응 평가기준) 1.1 지침을 적용하는 방법에 대해 세부적으로 기술한다. 해당 기준은 측정 가능한 뇌 전이 병변을 가진 대상자의 중추신경계 및 두개강 외 질환을 분리하여 평가하도록 수정되었다.

측정 가능한 병변, 측정 불가능 병변, 표적 병변, 비표적 병변의 정의

시험대상자는 다음의 선정기준에 따라 본 임상시험의 다른 단계에 참여하게 될 것이다.

측정 가능한 뇌전이 병변이 없는 환자: (측정 가능한 뇌 전이를 가진 환자는 제외), 정확한 반복 측정에 적합한 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상으로 측정했을 때, 베이스라인 시점에 최장축 직경 $\geq 10\text{ mm}$ (림프절은 예외로, 반드시 단축이 $\geq 15\text{ mm}$ 이어야 함)이 정확하게 측정되며, 이전에 방사선을 조사한 바가 없거나 스크리닝 기간 동안 조직생검을 받은 적이 없거나 받은 경우 적어도 14일 이상이 경과한 한 개의 측정 가능한 두개강 외 병변.

뇌 전이 환자: (측정 가능한 뇌전이 환자), 정확한 반복 측정에 적합한 자기공명영상으로 측정했을 때, 베이스라인 시점에 최장축 직경 $\geq 10\text{ mm}$ 이 정확하게 측정되며, 이전 방사선 치료에 반응이 없거나 진행된 적어도 한 개의 측정 가능한 두개강 내 병변.

질병의 진행은 두개강 외 및/또는 두개강 내 질환의 진행이 있다면 방문 반응으로 평가될 것이다. 전반적 방문 반응은 두개강 내 그리고 두개강 외 질환의 시점 반응을 결합하여 도출해 낼 수 있다.

측정 가능 병변:

두개강 외 병변: 정확한 반복 측정에 적합한 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상으로 측정했을 때, 베이스라인 시점에 최장축 직경 $\geq 10\text{ mm}$ (림프절은 예외로, 반드시 단축이 $\geq 15\text{ mm}$ 이어야 함) 이 정확하게 측정되며, 이전에 방사선을 조사한 바가 없거나 스크리닝 기간 동안 조직 생검을 받지 않은 두개강 외 병변. 측정 가능한 뇌 전이를 가진 환자는 측정 가능한 두개강 외 질환을 가질 필요는 없다.

뇌 전이: 정확한 반복 측정에 적합한 자기공명영상으로 측정했을 때, 베이스라인 시점에 최장축 직경 $\geq 10\text{ mm}$ 이 정확하게 측정되며, 이전 방사선 치료에 반응이 없거나 진행된 두개강 내 병변.

측정 불가능 병변:

- 작은 병변을 포함한 다른 모든 두개강 외 병변 (베이스라인 시점에 최장축 직경 $<10\text{ mm}$ 이거나 병리학적 림프절의 단축 $\geq 10\text{ mm}$ 이면서 $<15\text{ mm}$ 인 것*).
- 작은 병변을 포함한 다른 모든 두개강 내 병변 (최장축 $< 10\text{ mm}$)
- 다음을 포함하는 진성의 측정 불가능 병변: 골 병변, 연수막낭 질환, 복수, 흉막/심막삼출, 염증성 유방질환, 피부나 폐의 림프관성 침범, CT 또는 MRI로 측정되지 않지만 신체 검사로 확인되는 복부 종괴/복부 장기비대
- 이전에 방사선을 조사 받은 두개강 외 병변**
- 이전 방사선 치료에 반응하거나 진행되지 않은, 이전에 방사선을 조사 받은 두개강 내 병변**
- 임상 검사로 평가한 피부 병변

* Node 단축 $<10\text{ mm}$ 인 림프절은 병리학적 병변이 아닌 것으로 간주하며 비표적 병변(NTL)으로 기록해서는 안 된다.

** 국소 방사선 조사 후 변화가 발생할 경우 그 크기에 영향을 받을 수 있는 병변

특별 사례:

- 확인 가능한 연조직 요소를 동반한 용해성 골 병변 또는 용해성-분아성 혼합 병변은 그 연조직 요소가 측정 가능성 정의에 부합하는 경우 측정 가능한 병변으로 간주할 수 있다. 분아성 병변은 측정 불가능한 것으로 간주한다.
- 낭성 전이는 방사선학적 측면에서 측정 가능성 기준에 부합하는 경우 측정 가능한 병변으로 간주할 수 있으나, 동일 환자에서 비 낭성 병변이 존재하는 경우, 이들 비 낭성 병변을 표적 병변으로 선정해야 한다.

표적 병변:

두개강 외 병변: 베이스라인 시점에 정확한 반복 측정에 적합한 모든 병변을 대표하는 최대 5개소의 측정 가능한 병변(장기 당 최대 2개소의 병변)을 TL로 선정해야 한다. 두개강 내 질환은 분리하여 평가할 것이다.

두개강 내 병변: 최대 5개소의 측정 가능한 병변

비표적 병변:

TL로 기록하지 않은 다른 모든 병변(또는 질병 부위)은 베이스라인 시점에 NTL로 선정해야 한다.

두개강 외 그리고 두개강 내 질환(뇌 전이)은 분리하여 평가할 것이다.

측정방법

베이스라인 시점과 추적조사 기간 동안 선정되어 보고된 각 병변의 특성을 기술할 때 동일한 평가 방법과 동일한 기술을 이용해야 한다.

RECIST 1.1 평가 방법은 아래에 요약되어 있으며, 본 임상시험의 종양 평가에서 제외되는 것들은 아래에 이론적 근거와 함께 제시되어 있다.

표 1. 두개강 외 질환: 평가방법 요약

표적 병변	비표적 병변	새로운 병변
CT (권장됨)	CT (권장됨)	CT (권장됨)
MRI	MRI	MRI
	임상 검사	임상검사
	X-선, 흉부 X -선	X-선, 흉부 X -선
		초음파
		골 스캔
		FDG-PET

표 2. 두개강 내 질환: 평가방법 요약

표적 병변	비표적 병변	새로운 병변
MRI	MRI	MRI

CT 와 MRI (두개강 외 및 두개강 내 질환)

CT와 MRI는 일반적으로 반응 평가를 위해 선정된 TL을 측정하고 NLT을 평가하며 두개강 외 질환의 새로운 병변을 확인하기 위해 현재 이용할 수 있는 방법 중 가장 재현성이 높은 방법으로 인정된다.

본 임상시험에서는 흉부와 복부(간과 부신 포함) CT 검사를 이용하는 것이 권장된다. CT 검사에는 정맥 조영제를 투여하는 것이 권장된다.

MRI는 일반적으로 반응 평가를 위해 선정된 TL을 측정하고 NLT을 평가하며 새로운 병변을 확인하기 위해 현재 이용할 수 있는 방법 중 가장 재현성이 높은 방법으로 인정된다.

임상검사 (두개강 외 질환의 경우에만)

임상검사는 TL 평가에 이용하지 않는다. 임상적으로 감지된 병변은 이후 이들이 CT나 MRI 스캔으로 평가되는 경우 TL로 선정될 수 있다. 임상검사는 다른 NTL을

평가하거나, 새로운 병변의 존재를 확인하는 데 이용할 수 있다.

X-선 (두개강 외 질환의 경우에만)

흉부 X-선

흉부 X-선은 CT나 MRI 검사로 평가할 TL 평가에 이용하지 않는다. 그러나 NTL을 평가하거나 새로운 병변의 존재를 확인하는 데 흉부 X-선을 이용할 수 있다.

단순 X-선

단순 X-선은 골 NTL 평가 방법 또는 새로운 골 병변 존재를 확인하는 방법으로 이용할 수 있다.

초음파 (두개강 외 질환의 경우에만)

초음파는 재현 가능하지 않고 종양 크기를 정확하게 평가할 수 없으며 주관적이고 수행자 의존적이라는 점에서 TL 및 NTL 평가에 이용하지 않는다. 그러나 새로운 병변의 존재를 확인하는 데에는 초음파 검사를 이용할 수 있다. 새로운 임상 증상이 발생하고 초음파 검사가 수행된 경우, 새로운 병변을 CT나 MRI 검사로 확증해야 한다.

내시경과 복강경 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

내시경과 복강경은 종양 측정의 측면에서 입증되지 않은 방법이므로 종양 평가에 이용하지 않는다.

종양 표지자 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

종양 표지자는 RECIST 1.1에 따라 종양 반응 평가에 이용하지 않는다.

세포학 및 조직학 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

조직학은 RECIST 1.1에 따라 종양반응 평가의 일부로 이용하지 않는다.

뇌척수액 세포학적 평가는 연수막 질환을 가진 환자의 임상적 반응 평가에 대해

별도로 수행되고 보고될 것이다.

치료 도중 나타나거나 악화된 신생물적 기원의 삼출물의 경우, 측정 가능 종양이 반응이나 질병의 안정 상태의 기준에 부합한다면 세포학적 확증이 필요하다. 이 경우, 반응과 질병의 안정 상태 (삼출이 치료의 부작용일 수도 있음), 질환 진행 (체액의 기원이 신생물임이 확증된 경우)사이의 감별 진단에 세포학이 필요하다. 세포학적 소견을 확인할 수 없는 경우, 시험약 투여 기간 동안 삼출이 심각하게 (흔적량에서 대규모로) 악화되거나 임상적으로 유의한 (약물치료의 변경을 요하는) 삼출이 나타나면 NTL의 진행이나 새로운 병변으로 인한 질환 진행으로 간주한다.

동위원소를 이용한 골 스캔 (두개강 외 질환의 경우에만)

베이스라인 시점에 동위원소를 이용한 골 스캔으로 확인되었거나 베이스라인 시점에 CT, MRI, 또는 X-선으로 확증된 골 병변은 NTL로 기록하고 베이스라인 평가와 통일한 방법으로 추적 조사해야 한다.

동위원소를 이용한 골 스캔은 추적 조사방문에서 새로운 골 병변의 존재를 확인하기 위한 평가 방법으로 이용할 수 있다. 임상시험 기간 중 어느 시점에서든 베이스라인 시점의 골 스캔 평가에서는 존재하지 않았던 양성의 온점이 골 스캔에서 확인되면 새로운 병변으로 기록한다. 임상시험자는 양성의 온점을 악성 질환의 유의한 새로운 병소로 간주해야 하고 새로운 병변을 기록하기 위해 진성 질환 진행으로 제시해야 한다. 골 스캔 소견이 분명치 않은 경우 CT, MRI, 또는 X-선을 이용한 확증이 권고된다.

FDG-PET 스캔(두개강 외 질환의 경우에만)

Fluorodeoxyglucose 양전자 방출 단층촬영 스캔은 다음의 알고리즘에 따라 새로운 병변을 확인하는 방법으로 이용할 수 있다: 베이스라인의 FDG-PET 스캔에서는 보이지 않았거나 동일한 추적 조사방문의 CT/MRI 상 새로운 병변에 상응하는 위치에서

FDG 흡수양성 (흡수량이 주위 조직의 2 배를 넘는 지점으로 정의됨)이 있는 경우 새로운 병변으로 기록한다. 유효한 베이스라인 FDG-PET 스캔 결과가 없고 CT/MRI 스캔 상 새로운 병변의 증거가 없는 경우, 새로운 병변을 확증하기 위해 이후 계획서 일정에 따라 또는 임상적으로 필요한 대로 추적조사 CT/MRI 평가를 지속해야 한다.

* FDG-PET 스캔의 흡수양성 병변은 흡수량이 주위 조직의 2 배를 넘는 경우에만 보고 될 것이다.

증양 반응 평가

평가일정

이미지 평가는 시험약 치료 시작 전 28일 이내의 베이스라인 시점과 객관적 질환 진행까지 매 6주 간격(\pm 1주) 또는 본 임상시험 탈락시점에 흉부와 복부(간, 부신 포함)의 CT 검사를 이용하여 수행될 것이다. 또한 모든 환자들은 베이스라인 시점에 뇌 MRI 가 수행되고, 베이스라인의 뇌 스캔에서 뇌 전이가 확증된 환자의 경우 추적관찰 될 것이다. 그 밖의 부위는 환자의 증상과 징후를 근거로 조사될 것이다. 새로운 질환이 의심되는 다른 병소가 있는 경우에도 추적 조사 시 적절한 영상 검사 기록을 남겨야 한다. 예정되지 않은 평가를 수행하였고 그 환자의 질환이 진행하지 않은 경우, 다음 평가를 예정된 방문대로 수행할 수 있도록 모든 노력을 다해야 한다.

표적 병변 (TL)

표적 병변의 기록 (두개강 외 병변)

관여된 모든 병변을 대표하는 최대 5개소의 측정 가능한 병변, 그리고 장기 당 최대 2개소의 병변을 베이스라인 시점의 TL로 선정해야 한다. 표적 병변은 그 크기(비결절 병변의 경우 최장축 직경, 결절 병변의 경우 단족)를 바탕으로 선정해야 하며 동시에 반복측정 시 재현 가능해야 한다. 때때로, 최대 병변의 측정 재현성이 없어서 재현성 있게 측정할 수 있는 다음으로 큰 최대 병변을 선택해야

하는 경우도 있을 수 있다.

각 TL의 병소와 위치, 그리고 비결절 병변의 최장축 직경(또는 림프절의 경우 단축)을 두개강 외 병변 RECIST는 증례기록서에 기록으로 남겨야 한다. 측정 결과는 모두 밀리미터 단위로 기록한다. 베이스라인 시점에 모든 TL의 직경 합을 계산하여 베이스라인 시점의 직경 합으로 보고한다. 추적 조사 방문에서는 모든 TL의 직경 합을 계산하여 추적 조사 시점의 직경 합으로 보고한다.

표적 병변의 기록 (두개강 내 병변)

최대 5개소 측정 가능한 병변은 그 크기(비결절 병변의 경우 최장축 직경, 결절 병변의 경우 단축)를 바탕으로 선정해야 하며, 동시에 반복측정 시 재현 가능해야 한다. 때때로, 최대 병변의 측정 재현성이 없어서 재현성 있게 측정할 수 있는 다음으로 큰 최대 병변을 선택해야 하는 경우도 있을 수 있다.

각 TL의 병소와 위치, 그리고 비결절 병변의 최장축 직경(또는 림프절의 경우 단축)을 두개강 내 병변 RECIST는 증례기록서에 기록으로 남겨야 한다. 측정 결과는 모두 밀리미터 단위로 기록한다. 베이스라인 시점에 모든 TL의 직경 합을 계산하여 베이스라인 시점의 직경 합으로 보고한다. 추적 조사 방문에서는 모든 TL의 직경 합을 계산하여 추적 조사 시점의 직경 합으로 보고한다.

특별 사례:

- 2 개 또는 3 개 방향에서 측정 가능한 TL 의 경우 항상 최장축 직경을 보고한다.
- 2 개 또는 3 개 방향에서 측정 가능한 병리학적 림프절의 경우 항상 단축을 보고한다.
- 사용된 CT/MRI 절편 두께 $> 5\text{mm}$ 인 경우, 베이스라인 시점의 측정가능 질환의 최소 크기는 베이스라인 시점 스캔의 절편 두께의 두 배여야 한다.

- 병변이 완전히 사라지면 최장축 직경은 0mm로 기록해야 한다.
- 하나의 TL이 둘 이상으로 분리되면 각 부분의 직경 합을 기록한다.
- 둘 이상의 TL이 합쳐지면 병합된 병변의 직경 합을 한 병변의 것으로 기록하고 나머지 병변(들)에 대해서는 0mm로 기록한다.
- TL이 존재하는 것으로 추정되고 희미하게 보이지만 너무 작아 측정할 수 없는 경우 디폴트 값인 5mm로 기록해야 한다. 정확한 측정치가 확보되면 그 값이 5mm 미만이라도 이를 기록해야 한다.
- TL의 크기가 너무 커서 정확하게 측정할 수 없는 경우 해당 병변 크기의 추정치를 기록한다.
- 임상시험 동안 TL에 방사선요법, 색전술, 수술 등의 중재가 실시되는 경우에도 가능한 한 그 TL의 크기를 기록해야 한다.

표적 병변의 평가 (두개강 외, 두개강 내 병변)

이 섹션에는 TL에 대한 객관적 종양 방문 평가를 위한 기준의 정의가 제시되어 있다.

표 3. 표적 병변에 대한 전반적 방문 반응

완전 반응 (CR)	베이스라인 시 점 이후 모든 TL의 소실. TL로 선정된 모든 병리학적 림프절은 반드시 단축이 < 10mm로 감소해야 한다.
부분 반응 (PR)	베이스라인 시점의 TL 직경 합을 기준으로 했을 때 직경 합의 최소 30% 이상감소
질병의 안정 상태 (SD)	PR 기준을 충족할 만큼 충분히 축소되지도, PD 기준을 충족할 만큼 충분히 증가하지도 않음

질환 진행 (PD)	임상시험에서 TL의 직경 합 최소치(베이스라인 시점의 합계가 최소치인 경우를 포함함)를 기준으로 했을 때 직경 합의 최소 20% 이상증가. 20% 이상의 상대적 증가와 동시에 직경 합 절대치도 적어도 5mm 이상 증가해야 한다.
평가 불가능 (NE)	해당 방문에서 하나의 TL이라도 평가하지 않거나 평가 불가능하거나 병변에 대한 중재가 가해진 경우에 한한다. 비고: 직경 합이 질환진행의 기준에 부합하는 경우, 질환 진행은 TL 반응을 평가할 수 없는 경우에 우선한다.

비표적 병변 (NTL)

비표적 병변의 평가 (두개강 외 병변)

베이스라인 시점에 TL로 기록되지 않은 다른 모든 병변(또는 질환 부위)은 NTL로 선정해야 한다. 이들 병변에 대한 측정은 필요하지 않지만 이후 방문들에서 그 상태를 추적 조사해야 한다. 각 방문에서 임상시험자는 NTL 반응에 대한 전반적 평가를 기록해야 한다. 이 섹션에서는 각 방문에서 시험기관에서 NTL에 대한 객관적 종양 반응을 결정하고 기록하기 위한 기준의 정의가 제시되어 있다.

비표적 병변의 평가 (두개강 내 병변)

베이스라인 시점에 TL로 기록되지 않은 다른 모든 병변(또는 질환 부위)은 NTL로 선정해야 한다. 이들 병변에 대한 측정은 필요하지 않지만 이후 방문들에서 그 상태를 추적 조사해야 한다. 각 방문에서 임상시험자는 NTL 반응에 대한 전반적 평가를 기록해야 한다. 이 섹션에서는 각 방문에서 시험기관에서 NTL에 대한 객관적 종양 반응을 결정하고 기록하기 위한 기준의 정의가 제시되어 있다.

게다가 시험자는 두개강 내 반응 평가에 대한 비표적 병변의 평가와 더불어, 연수막 질환의 완전반응, 반응, 질환의 안정 또는 질환 진행에 대한 평가를

기록해야 한다.

표 4. 비표적 병변에 대한 전반적 방문 반응 (두개강 외, 두개강 내 병변)

완전 반응 (CR)	베이스라인 시점 이후 모든 NTL의 소실. 모든 림프절은 반드시 크기 상 비병리학적(단축이 < 10 mm)이어야 한다.
비 CR/비 PD	하나 이상의 NTL 이 지속적으로 존재
질환 진행 (PD)	기존 NTL의 확실한 진행. 확실한 진행은 한 개 병변 만의 중요한 진행 때문일 수도, 여러 병변에 의한 것일 수도 있다. 어떤 경우이든 질환 진행은 반드시 의사가 치료의 변경이나 중단을 고려할 만큼 임상적으로 유의해야 한다.
평가 불가능 (NE)	해당방문에서 하나 또는 여러 NTL을 평가하지 않았고 임상시험자의 의견 상 평가 가능한 전체 NTL 평가를 실시할 수 없다고 판단되는 경우에 한한다. 비고: 베이스라인 시점에 TL이 없는 환자의 경우, 이는 해당 방문에서 어떤 NTL도 평가하지 않았고 진행 기준에 부합하지 않는 경우에 한한다.

TL에서 SD 또는 PRO이 있음에도 불구하고, NTL을 바탕으로 ‘확실한 질환진행’ 기준에 부합하기 위해서는 반드시 치료중단이 요구 될 만큼 비표적 질환의 전체 종양부담이 충분히 증가하는 등 전체적인 악화수준이 상당히 커야 한다. 하나 이상의 NTL 크기가 중등도로 ‘증가’ 한 경우는 일반적으로 확실한 진행 상태 기준에 부합하기에 충분하지 않다.

새로운 병변 (두개강 외, 두개강 내 병변)

새로운 병변이 있을 경우 그 세부 내용을 평가 일과 함께 기록한다. 하나 이상의

새로운 병변의 존재는 질환 진행으로 간주한다.

추적 조사 평가에서 확인되었지만, 베이스라인 시점에서 스캔 검사를 실시하지 않은 해부학적 위치에 있던 병변은 새로운 병변으로 간주하고 질환 진행으로 간주한다.

새로운 병변의 소견은 모호하지 않아야 하는데, 즉, 스캔 기술의 차이, 영상촬영 수단의 변경, 종양 이외의 다른 것으로 생각할 수 있는 소견 등에 의한 것이 아니어야 한다.

새로운 병변이 모호한 경우, 예를 들어 그 크기의 작은 경우, 새로운 병변이 확증될 때까지 치료와 종양 평가를 지속해야 한다. 반복 스캔에서 새로운 병변으로 확증되면 최초 스캔 일을 그 진행일로 선언한다.

증상적 악화

증상성 악화가 객관적 반응을 보여주는 증거는 아니지만 시험약 투여를 중단할 이유가 된다.

해당 시점에서 질환진행에 대한 객관적 증거 없이 시험약 투여 중단을 요하는 ‘증상성 악화’가 발생한 환자는 객관적 질환 진행이 관찰될 때까지 가능한 종양 평가를 계속 수행한다.

방문 반응의 평가

표 5에 제시된 알고리즘을 이용하여 두개강 외 그리고 두개강 내 질환에 대해 구분하여 방문 반응을 실시한다.

표 5. 방문 반응 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

표적 병변	비표적 병변	새로운 병변	전반적 반응
CR	CR	No	CR
CR	NA	No	CR

표 5. 방문 반응 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

표적 병변	비표적 병변	새로운 병변	전반적 반응
NA	CR	No	CR
CR	Non CR/Non PD	No	PR
CR	NE	No	PR
PR	Non PD or NE	No	PR
SD	Non PD or NE	No	SD
NA	Non CR/Non PD	No	SD (Non CR/Non PD)
NE	Non PD or NE	No	NE
NA	NE	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = 완전 반응, PR = 부분 반응, SD = 질병의 안정 상태, PD = 질환 진행, NE = 평가 불가능, NA = 해당되지 않음 (베이스라인 시점에 TL/NTL이 없는 경우에만 관련 됨).

전반적 방문 반응의 평가

표 6에 제시된 알고리즘을 이용하여 전반적 방문 반응을 실시한다.

표 6. 전반적 방문 반응 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

두개강 외 병변	두개강 내 병변 방문	전반적 반응
방문 반응	반응	
CR	CR	CR
CR	NA	CR
NA	CR	CR
CR	PR or SD	PR
CR	NE	PR
PR	CR/PR/SD or NE	PR
SD	CR/PR/SD or NE	SD
NA	PR/SD	SD
NE	Non PD or NE	NE

표 6. 전반적 방문 반응 (두개강 외 및 두개강 내 질환)

두개강 외 병변 방문 반응	두개강 내 병변 방문 반응	전반적 반응
NA	NE	NE
PD	Any	PD
Any	PD	PD

CR = 완전 반응, PR = 부분 반응, SD = 질병의 안정 상태, PD = 질환 진행, NE = 평가 불가능, NA = 해당되지 않음 (베이스라인 시점에 TL/NTL이 없는 경우에만 관련 됨).

반응의 확인

두개강 내 또는 두개강 외 질환에 대한 반응 확인(CR 또는 PR)을 위한 이미지는 반응에 대한 기준을 우선적으로 만족한 시점의 다음 예정된 방문(4주)에 수행될 것이다.

중앙 평가 위원회

본 임상시험의 독립적인 중앙 평가를 수행하기 위해 의뢰자에 의해 위임된 임상시험수탁기관은 표준화 된 가이드라인을 반영한 방사선 영상 프로토콜에 대한 상세한 기술 문서를 제공할 것이다. **부록 G. 병용 약물과의 상호작용 가능성에 관한 지침**

천연물 제제/약초나 기타 “민간요법” (인삼 그리고 다른 한약재)을 사용하는 것은 피해야 하지만, 이들 제제를 비롯한 모든 비타민, 영양 보조제, 및 기타 모든 병용약물의 사용 사실을 증례기록서에 기록해야 한다.

YH25448은 현재 *in vivo* 상호작용 데이터가 존재하지 않는 임상시험용 의약품이다. *In vitro* 데이터와 예측된 임상적 노출 데이터에 따르면, YH25448은 시토크롬 P450 효소 활성의 억제 또는 유도를 통해 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용을 일으킬 가능성이 거의 없는 것으로 사료된다.

In vitro 데이터에서는 YH25448의 I 상 대사에 관여하는 주요 CYP 효소가

CYP3A4/5 인 것으로 확인되었다. 그러므로 CYP3A4/5 대사를 억제하는 약물은 YH25448과의 병용을 추천하지 않는다. 또한 가능하다면, CYP3A4/5 대사를 유도하는 약물은 YH25448과의 병용을 피해야 한다.

YH25448은, 장내 P-gp 와 유방암 내성 단백질(BCRP)을 억제함으로써 P-gp, MRP4, BCRP 기질에 작용하는 병용약물에 대한 생체이용률을 증가시키는, P-gp 와 MRP4, BCRP 억제제이다. 그러므로 digoxin, P-gp 기질의 혈장 농도는 본 임상연구에서 면밀히 모니터링 되어야 하며, 이들의 용량은 적절히 조정될 수 있다. Statin의 초기 복용 용량 그리고 유지 용량은 가능한 낮게 그리고 statin 제품 라벨의 가이드에 따르기를 권고한다.

또한 LDL 콜레스테롤 수치의 모니터링도 권고된다. 만약 환자가 무력감 또는 발열을 동반한 불명의 근육통, 압통, 쇠약을 포함하여 근육 독성을 시사하는 관련 이상 반응을 보인다면, statin 복용을 중단하고 CK 수치를 확인 후, 적절한 처치가 수행되어야 한다.

Warfarin 을 복용하는 환자는 프로트롬빈 시간(PT), 국제 정상화 비율(INR)을 변경하기 위해 정기적으로 모니터링 되어야만 한다.

의뢰자가 YH25448과의 병용을 반대하는 CYP3A4/5 대사 억제 약물

I 상 대사가 YH25448의 전체 청소율에서 차지하는 비중은 현재 파악되지 않았지만, 환자의 안전을 보장하기 위해 본 임상시험에서 어떤 YH25448 투여 환자에 대해서도 다음의 CYP3A4/5 저해제를 사용해서는 안되며 하기 표에 국한되지 않는다.

표 1. CYP3A4/5 을 억제하는 약물

금지되는 약물	투약 시작 이전 체외배출기
ketoconazole, itraconazole, indinavir, saquinovir, nelfinavir, atazanavir, amprenavir, fosamprenavir, troleandomycin, telithromycin, fluconazole, nefazodone, cimetidine, aprepitant, miconazole, fluvoxamine	1 주
amiodarone	
erythromycin, clarithromycin, verapamil, ritonavir, diltiazem	27 주
	2 주

이 목록은 완전한 목록이 아니며, CYP3A4/5 의 활성을 크게 변화시키는 것으로 알려진 다른 약제들에도 비슷한 제한 규칙이 적용된다. 적절한 의학적 판단에 따라야 한다. 이 사항에 대해 궁금한 점이 있으면 의뢰자에게 연락한다.

의뢰자가 YH25448과의 병용을 반대하는 CYP3A4/5 대사 유도 약물

약물 상호작용으로 인한 잠재적인 노출량 감소를 방지하기 위해, 가능하다면 CYP3A4/5 유도제 사용은 피해야 한다.

표 2. CYP3A4/5 를 유도하는 약물

금지되는 약물	투약 시작 이전 체외배출기
phenytoin, rifampicin, St. John's Wort, carbamazepine, primidone, griseofulvin, barbiturates, troglitazone, pioglitazone, oxcarbazepine, nevirapine, efavirenz, rifabutin	3 주
Phenobarbitone	5 주

이 목록은 완전한 목록이 아니며, CYP3A4/5 의 활성을 크게 변화시키는 것으로

알려진 다른 약제들에도 비슷한 제한 규칙이 적용된다. 적절한 의학적 판단에 따라야 한다. 이 사항에 대해 궁금한 점이 있으면 의뢰자에게 연락한다.

항경련제는 필요한 경우 시험자의 판단하에 경련을 치료하기 위해 투여 될 수 있다.

뇌 부종을 경감시키기 위해 흔하게 사용되는 스테로이드 제제인 dexamethasone 은 YH25448 클리어런스를 증가시키는 약한 CYP3A4/5 유도제이다. 스테로이드는 본 임상시험에서 사용될 수 있지만, 반드시 증례기록서에 입력되어야만 한다.

QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물

이 섹션에 나열된 약물들은 Arizona Center for Education and Research on Therapeutics 와 Critical Path Institute, Tucson, Arizona and Rockville, Maryland 에서 제공한 정보를 토대로 선별된 것이다. 참조: www.arizonacert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm.

QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물

다음의 약물들은 QT 간격을 연장시키거나 Torsades de Pointes를 유도하는 것으로 알려져 있으며 YH25448과 함께 사용해서는 안 된다. 이들 약제 사용 중단 후 권장되는 체외배출 기간은 아래 표와 같다.

표 3. QT 간격을 연장시키는 약물

금지되는 약물	YH25448 투약 시작 이전 체외배출기
Clarithromycin, droperidol, erythromycin, procainamide	2 일
Cisapride, disopyramide, dofetilide, domperidone, ibutilide, quinidine, sotalol, sparfloxacin, thioridazine	7 일
Bepridil, chlorpromazine, halofantrine, haloperidol, mesoridazine	14 일

표 3. QT 간격을 연장시키는 약물

금지되는 약물	YH25448 투약 시작 이전 체외배출기
Levomethadyl, methadone, pimozide	4 주
Arsenic trioxide	6 주*
Pentamidine	8 주
Amiodarone, chloroquine	1 년

* 삼산화수은(arSENIC trioxide)의 약동학은 평가된 적이 없기 때문에 추정치임

QT 간격을 연장시킬 가능성이 있는 약물

환자가 명시된 기간 동안 치료를 안정적으로 유지하고 있다면 (다른 제외 및 제한 규칙에 해당되더라도) 다음의 약물들을 사용하는 것이 허용된다.

표 4. QT 간격을 연장시킬 가능성이 있는 약물

약물	투약 시작 이전 최소 치료기간
Alfuzosin, chloral hydrate, ciprofloxacin, dolasetron, foscarnet, galantamine, gemifloxacin, isridipine, ketoconazole, levofloxacin, mexiletine, nicardipine, octreotide, ofloxacin, ondansetron, quetiapine, ranolazine, telithromycin, tizanidine, vardenafil, venlafaxine, ziprasidone	2 일
Amantadine, amitriptyline, amoxapine, clozapine, doxepin, felbamate, flecainide, fluconazole, fosphenytoin, gatifloxacin, graniSETron, imipramine, indapamide, lithium, moexipril/HCTZ, moxifloxacin, risperidone, roxitromycin, sertraline, trimethoprin-sulfa, trimipramine, voriconazole	7 일
Azithromycin, citalopram, clomipramine, itraconazole, nortriptyline, paroxetine, solifenacin, tacrolimus	14 일

표 4. QT 간격을 연장시킬 가능성이 있는 약물

약물	투약 시작 이전 최소 치료기간
Fluoxetine	5 주
Protriptyline	6 주
Tamoxifen	8 주

부록 H. 환자보고성과 (QLQ C-30)

EORTC QLQ-C30 (버전 3)

귀하와 귀하의 건강 상태에 대하여 몇 가지 조사하고자 합니다. 모든 질문에 대한 응답은 귀하 스스로 해주시고, 각 문항마다 귀하와 가장 가깝다고 생각되는 부분에 동그라미 표시를 해 주시기 바랍니다. 본 질의서에 게재되어 있는 질문에는 정답이나 오답이 정해져 있지 않으며 귀하가 제공하는 모든 정보에 대한 비밀은 엄격히 보호됩니다.

귀하의 성명을 적어 주십시오 : ()

생년 월일 : _____년 _____월 _____일

작성일 : _____년 _____월 _____일

	전혀	약간	꽤	매우
	아니다	그렇다	그렇다	그렇다
1. 무거운 쇼핑 백이나 가방을 옮길 때처럼 힘을 쓰는 일을 할 때 곤란을 느끼십니까?	1	2	3	4
2. 오래 걷는 것이 힘이 드십니까?	1	2	3	4
3. 집 밖에서 잠깐 걷는 것이 힘이 드십니까?	1	2	3	4
4. 낮 시간 중에 자리(침대)에 눕거나 의자에 기대고 싶습니까?	1	2	3	4
5. 식사 도중 혹은 옷을 입는 동안, 세면을 할 때나 화장실을 이용할 때 누군가의 도움이 필요합니까?	1	2	3	4

지난 한 주를 기준으로 답변하여 주십시오:

전혀	약간	꽤	매우
아니다	그렇다	그렇다	그렇다

6. 일을 하거나 기타 일상생활을 영위하는데 한계를 느낀 적이 있습니까?
1 2 3 4
7. 취미생활이나 여가활동을 하는데 있어 한계를 느낀 적이 있습니까?
1 2 3 4
8. 숨이 가쁜 적이 있습니까?
1 2 3 4
9. 통증을 느껴 본 적이 있습니까?
1 2 3 4
10. 휴식이 필요하다고 생각한 적이 있습니까?
1 2 3 4
11. 숙면을 취하는데 곤란을 느낀 적이 있습니까?
1 2 3 4
12. 몸이 허하다고 느낀 적이 있습니까?
1 2 3 4
13. 식욕이 감퇴하였습니까?
1 2 3 4
14. 속이 메스꺼운 적이 있습니까?
1 2 3 4
15. 구토를 하신 적이 있습니까?
1 2 3 4
16. 변비 증세를 경험한 적이 있습니까?
1 2 3 4
17. 설사를 한 적이 있습니까?
1 2 3 4
18. 피로를 느끼셨습니까?
1 2 3 4
19. 통증으로 인해 일상생활을 영위하는데 지장을 받은 경험이 있습니까?
1 2 3 4
20. 신문을 읽거나 텔레비전을 시청할 때 집중하는 데 곤란을 겪은 경험이 있습니까?
1 2 3 4
21. 긴장감을 느끼셨습니까?
1 2 3 4

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 22. 걱정에 시달리셨습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. 짜증을 느끼셨습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. 우울함을 느끼셨습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. 기억력 감퇴를 느끼셨습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. 귀하의 건강상태나 의약치료가 귀하의 가정 생활에 어떤 곤란을 야기 했습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. 귀하의 건강상태나 의약치료가 귀하와 사회 생활에 어떤 곤란을 야기 했습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. 귀하의 건강상태나 의약치료로 인하여 경제적인 어려움을 겪으셨습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |

다음 문장을 읽고 1에서 7까지 번호 중 귀하와 가장 가깝다고 생각되는 번호에 동그라미 표시를 해 주시기 바랍니다.

- | | | | | | | | |
|---|-------|---|---|---|-------|---|---|
| 29. 지난 한 주간의 전반적인 귀하의 건강 상태를 평가하신다면 다음 중 어디에 해당합니까? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| | 매우 나쁨 | | | | 아주 좋음 | | |
| 30. 지난 한 주간의 전반적인 귀하의 삶의 질을 평가하신다면 다음 중 어디에 해당합니까? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| | 매우 나쁨 | | | | 아주 좋음 | | |

부록 I. 환자보고성과 (QLQ LC-13)**EORTC QLQ – LC13**

환자들은 때때로 다음과 같은 증상이나 문제들을 호소합니다. 지난 일주일 동안 이 증상들이나 문제들을 어느 정도 경험하는지를 표시하십시오.

귀하의 성명을 적어 주십시오 : ()

생년 월일 : _____년 _____월 _____일

작성일 : _____년 _____월 _____일

지난 1주 동안에:

전혀	약간	꽤	매우
아니다	그렇다	그렇다	그렇다

31. 얼마나 기침을 합니까?	1	2	3	4
32. 기침할 때 피가 나왔습니까?	1	2	3	4
33. 쉴 때 숨이 찼습니까?	1	2	3	4
34. 걸을 때 숨이 찼습니까?	1	2	3	4
35. 계단을 오를 때 숨이 찼습니까?	1	2	3	4
36. 입안이나 혀가 현 적이 있습니까?	1	2	3	4
37. 삼키는데 곤란한 적이 있습니까?	1	2	3	4
38. 손이나 발이 쑤신 적이 있습니까?	1	2	3	4
39. 머리카락이 빠진 적이 있습니까?	1	2	3	4
40. 가슴에 통증을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4

41. 팔이나 어깨에 통증을 느낀 적이 있습니까? 1 2 3 4

42. 몸의 다른 부위에 통증을 느낀 적인 있습니까? 1 2 3 4

만약 있다면, 어디입니까? _____

43. 통증 때문에 약을 드셨습니까?

1. 아니오 2. 예

만약 드셨다면, 얼마나 도움이 되셨습니까? 1 2 3 4

부록 J. 환자보고성과 (QLQ BN-20)**EORTC QLQ - BN20**

아래는 환자들이 자주 불편을 호소하는 증상입니다. 지난 한 주간 경험한 적이 있는 증상이나 불편이 있으면 그 정도를 표시하여 주십시오.

귀하의 성명을 적어 주십시오 : ()

생년 월일 : _____년 _____월 _____일

작성일 : _____년 _____월 _____일

지난 한 주를 기준으로 답변하여 주십시오.

전혀	약간	꽤	매우
아니다	그렇다	그렇다	그렇다

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 1. 앞날에 대해 불안을 느낀 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. 귀하의 건강 상태를 저해하는 요인이 있다고 느낀 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. 가정생활이 와해될까 바 염려한 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. 두통을 느낀 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. 앞날에 대한 전망이 나빠졌습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. 사물이 두 개로 보인 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. 시력이 흐려진 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. 시력 때문에 독서에 어려움을 느낀 적이 있습니까? | 1 | 2 | 3 | 4 |

9. 발작을 경험한 적이 있습니까?	1	2	3	4
0. 신체의 한 쪽 부분이 허약하다고 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
지난 한 주를 기준으로 답변하여 주십시오.				
	전혀 아니다	약간 그렇다	꽤 그렇다	매우 그렇다
11. 귀하의 생각을 표현하기 위한 적절한 어휘를 선택하는데 어려움을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
12. 말을 하는데 어려움을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
13. 귀하의 생각을 전달하는데 어려움을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
14. 낮 시간 동안 졸음을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
15. 귀하가 원하는 대로 여러 신체부위를 효율적으로 함께 사용하는데 어려움을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
16. 탈모로 고민하신 적이 있습니까?	1	2	3	4
17. 가려움증으로 고민하신 적이 있습니까?	1	2	3	4
18. 다리가 허약해졌다고 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
19. 똑바로 서 있는 데 어려움을 느낀 적이 있습니까?	1	2	3	4
20. 소변조절에 문제가 있었던 적이 있습니까?	1	2	3	4

부록 K. 임상시험 의뢰자 및 시험책임자 정보

[임상시험 시험책임자 정보]

(2022년 04월 08일 현재)

임상시험 실시기관	주소	성명	직명
연세대학교 의과대학 세브란스병원	[우편번호: 03722] 서울특별시 서대 문구 연세로 50-1	조병철	시험책임자
		김혜련	시험담당자
		홍민희	시험담당자
		배형원	시험담당자
		임선민	시험담당자
		가재윤	관리약사
		유예진 (유지원에서 개명함)	관리약사
		성소리	관리약사
		한예슬	관리약사
		김서림	관리약사
		김아영	관리약사
		김상미	관리약사
		최지윤	관리약사
		배채원	관리약사
		배서현	관리약사
서울아산병원	[우편번호: 05505] 서울특별시 송파 구 올림픽로 43길 88	김상위	시험책임자
		이대호	시험담당자
		윤신교	시험담당자
		박상태	관리약사
		장순옥	관리약사
		송승윤	관리약사
		정지원	관리약사
		윤지영	관리약사

		양지연	관리약사
삼성서울병원	[우편번호: 06351] 서울특별시 강남 구 일원로 81	안명주	시험책임자
		안진석	시험담당자
		선종무	시험담당자
		이세훈	시험담당자
		정현애	시험담당자
		안민지	관리약사
		임미경	관리약사
		홍수경	관리약사
		김예원	관리약사
		박효주	관리약사
		추효경	관리약사
		이승희	관리약사
국립암센터	[우편번호: 10408] 경기도 고양시 일 산동구 일산로 323 (마두 1동 809 번지)	김후현	관리약사
		한지연	시험책임자
		안병철	시험담당자
		이수현	시험담당자
		이영주	시험담당자
		이기쁨	관리약사
		김미정	관리약사
충북대학교병원	[우편번호: 28644] 충북 청주시 서원 구 1순환로 776 (개신동)	노은미	관리약사
		이기형	시험책임자
		권지현	시험담당자
		양예원	시험담당자
		김희경	시험담당자
		강남숙	관리약사
		임현수	관리약사
		박고은	관리약사
서울대학교병원	[우편번호: 03080]	김동완	시험책임자

	서울특별시 종로 구 대학로 101(연 건동 28, 연건동 28-21)	강민수 김미소 김진영 김범석 김태민 김정선 양지은 육정환 장홍원 최솔 구해민 구희원 강민정 이진아 이주연 김새미	시험담당자 시험담당자 시험담당자 시험담당자 시험담당자 시험담당자 시험담당자 시험담당자 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사
분당서울대병원	[우편번호: 13620] 경기도 성남시 분 당구 구미로 173 번길 82 (구미동) 300	이종석 김유정 서경진 하지혜 김효림 장미화	시험책임자 시험담당자 시험담당자 관리약사 관리약사 관리약사
가천대길병원	[우편번호: 21565] 인천광역시 남동 구 남동대로 774 번길 21	조은경 안희경 서정미 임유경 정영선 곽나영 이정은	시험책임자 시험담당자 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사 관리약사

경상대학교병원	[우편번호: 52727] 경상남도 진주시 강남로 79 (칠암동)	이경원	시험책임자
		박성우	시험담당자
		이효준	관리약사
		신현정	관리약사
		허유나	관리약사
		김가연	관리약사
서울특별시 보라매병원	[우편번호: 07061] 서울특별시 동작구 보라매로 5길 20 (신대방동 425 번지)	김진수	시험책임자
		박현경	시험책임자
		임지윤	관리약사
		정현숙	관리약사
		이민지	관리약사
울산대학교병원	[우편번호: 44033] 울산광역시 동구 방어진순환도로 877	민영주	시험책임자
		정희진	관리약사
		박유경	관리약사
		김효진	관리약사
차의과대학교 분당차병원	[우편번호: 13496] 경기도 성남시 분당구 야탑로 59	김주항	시험책임자
		강버들	시험담당자
		김유정	관리약사
		최지현	관리약사
		유원경	관리약사
		이민정	관리약사
인제대학교 해운대 백병원	[우편번호: 48108] 부산광역시 해운대구 해운대로 875	이성숙	시험책임자
		김일환	시험담당자
		박진한	시험담당자
		김아람	관리약사
		김소연	관리약사
		김지은	관리약사
		박주영	관리약사
고려대학교	[우편번호: 02841]	신상원	시험책임자

안암병원	서울특별시 성북구 인촌로 73	김철환	시험담당자
		최윤지	시험담당자
		김주원	시험담당자
		박창선	관리약사
		정해경	관리약사
		남지원	관리약사
		김도이	관리약사
		강민정	관리약사
		김민	관리약사
강북삼성병원	[우편번호: 03181] 서울특별시 종로구 새문안로 29	이윤규	시험책임자
		조경희	관리약사
		김수옥	관리약사
		서희남	관리약사
가톨릭대학교 성빈센트병원	경기도 수원시 팔달구 중부대로 93(지동)	심병용	시험책임자
		이혜선	관리약사
		박민영	관리약사
		남궁지선	관리약사
근가톨릭대학교 부천성모병원	경기도 부천시 원미구 소사로 327	전상훈	시험책임자
		김현진	관리약사
		정재연	관리약사
		차지혜	관리약사

[임상시험 의뢰자 정보]

임상시험 의뢰자	주소
(주)유한양행	[우편번호: 06927] 서울특별시 동작구 노량진로 74
Janssen Research & Development, LLC	920 U.S. Route 202, Raritan, NJ, 08869, United States of America