

발간등록번호

11-1543000-001722-01

생강나무 유래 심혈관 질환 치료제 후기 임상개발

(Herbal medicine derived from *Lindera obtusiloba blume* for the Treatment of Cardiovascular Diseases into Late-stage Clinical Development)

양지화학(주)

농림축산식품부

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “생강나무 유래 심혈관 질환 치료제 후기 임상개발”(개발기간 : 2013. 12. ~ 2016. 12.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2016 . 12. 16.

주관연구기관명 : (대표자) 김 경 락 (인)

주관연구책임자 : 문 홍 식

협동연구기관명 : (대표자) 김 경 락 (인)

협동연구책임자 : 김 중 훈

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의 합니다.

보고서 요약서

과제고유번호	313041-3	해 당 단 계 연구 기 간	1단계 (2013-12~20 16.12)	단 계 구 분	1/1
연구 사업명	중 사업명	농림축산식품연구개발사업			
	세부 사업명	농생명산업기술개발사업			
연구 과제명	대 과제명				
	세부 과제명	생강나무 유래 심혈관 질환 치료제 후기 임상개발			
연구 책임자	문홍식	해당단계 참여 연구원 수	총: 42명 내부: 42명 외부: 0명	해당단계 연구 개발비	정부: 690,000천원 민간: 230,100천원 계: 920,100천원
		총 연구기간 참여 연구원 수	총: 42명 내부: 42명 외부: 0명	총 연구개발비	정부: 690,000천원 민간: 230,100천원 계: 920,100천원
연구기관명 및 소속부서명	양지화학/연구소			참여기업명 : 양지화학/한화제약	
위탁 연구	연구기관명:			연구책임자:	
요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다) - 임상 2상 시험 종료 - 원생약 소재에 대한 안전성 평가 자료 확보 - 지표성분 도출 및 기시법 개발 - 원생약에 대한 우수농산물 인증(GAP) 획득 - 임상시험용 의약품 신제형 개발 - 임상 3상 프로토콜 개발				보고서 면수 : 179	

요 약 문

I. 제 목

생강나무 유래 심혈관 질환 치료제 후기 임상 개발

II. 연구개발 목적 및 내용

본 연구과제에서는 YJP-14(생강나무 추출물)에 대한 혈관내피세포 기능이상 개선을 통한 심혈관 질환 치료제(혈압, 동맥경화증, 당뇨병, 혈관질환 등)로서 proof of concept을 확인하고자 임상2상 시험을 완료하고, 국내 임상3상 IND를 승인 받는 것을 과제의 목표로 함.

향후 참여기업의 자체 연구비로 임상3상을 수행하여 국내시장에 출시하는 것을 최종 목표로 함.

III. 연구개발성과

1. 임상 2상 시험 완료[13.12~16.12, 서울대병원의 7기관, 115명/138명(완료/등록)]

2. 임상시험결과 유효성 평가 지수인 FMD 측정변화(8주, 12주)를 통한 통계적인 유효성은 확인 되지 않았음.(결과: 각 75, 150, 300mg/day 시험군내 초기 측정치에 비해 유의적인 변화는 있었으나, 위약군 대비 유의성이 확인되지 않음. 임상 2차 유효성 평가 및 탐색적 평가 결과 위약 대비 우월한 효과가 확인되지 않았음: 인슐린 저항성(HOMA-IR), 혈압변화, 지질, 혈당개선(HbA1C).

3. 심혈관 환자들에 대한 약물의 안정성은 확인함(75-300mg/day, 12주)

4. 중간분석 실시 및 결과(1차: 15.10, 2차: 16.2)

임상완료 50%이상 data에 대한 유효성/안전성을 평가하여 임상진행여부 결정 결과: 유효성은 임상시험을 중단할 수 있는 기각역에 도달하지 못하였고, 안전성은 중단할 정도 안정성에 우려가 없음->임상완료 후 유효성 및 안전성평가를 실시하기를 권고함(독립적인 안전성 검토위원회, DSMB).

5. 비임상 연구

- 비설치류(dog) 13주 반복독성시험을 통한 안전성 확보(GLP 기관, 캡온)
- 무독성량(NOEL)은 암수 모두 1,000mg/kg/day

6. CMC(Chemistry Manufacturing and Control) 연구

- 유효성분:Catechin, Epicatechin 및 Procyanidin trimer의 이성질체 4종 규명
- 원생약 대량재배 연구: 재배지 연구를 통한 GAP(우수농산물 인증) 획득
- 임상 의약품 장기 안정성시험 및 임상 의약품 시제품 생산 완료
(24개월 안정성 결과 확보 및 임상 의약품 생산완료 3 lot)

7. 임상 3상 Protocol 개발 및 IND 신청

- 적응증 협의(식약처, 15.5):혈관내피세포 기능이상-> 향후 적응증 추가 임상
- 말초동맥질환(PAD) 적응증 협의(식약처, 16.5): 3상 연구자임상(III) 진행 요청
- 말초동맥질환으로 임상 3상 프로토콜 개발(C&R) 및 IND 신청(17.2)

IV.연구개발성과의 활용계획(기대효과)

1. 기술적 측면

- 천연물 추출물로서 혈관내피세포 기능이상 치료를 적응증으로 하는 약물개발은 국내에서는 유일하고, 세계적으로도 몇 건 되지 않음(Ginkgo Biloba Ext).
- 천연물기반 후보물질 발굴에서 임상시험을 통한 제품화까지 자체기술 확보
- 글로벌 기준에 맞는 원생약 재배, 추출 및 표준화 개발 경험 축적

2. 경제·산업적 측면

- 천연물 소재를 이용한 심혈관 치료제 개발 성공시 경제적 파급 효과는 매우 크며, 국내 산림자원을 활용에 의한 산업화 하는 효과가 클 것으로 기대됨

I. Title

Herbal medicine derived from *Lindera obtusiloba blume* for the Treatment of Cardiovascular Diseases into Late-stage Clinical Development

II. Purpose & Contents

In this study, we conducted a P II trial to demonstrate the proof of concept of YJP-14 (*Lindera obtusiloba* extract) as a therapeutic agent for cardiovascular disease (blood pressure, arteriosclerosis, diabetes, vascular disease, etc.) through improvement of vascular endothelial dysfunction. The goal of the project is to approve the domestic P III clinical IND. In the future, the final goal will be to launch the product in the domestic market after conducting P III trials with the own research fund of participating companies.

III. Results

1. Clinical P II trials were completed (115 completed, 138 registered)
2. No statistical validity was confirmed by FMD measurement change (8,12 weeks, primary & secondary outcomes): There was a significant change compared to the initial measurements in the 75, 150, and 300 mg/day of the test groups, but no statistical significance was observed compared to the placebo group. Secondary efficacy and exploratory outcomes: No significant effect of placebo was observed: Insulin resistance (HOMA-IR), blood pressure changes, lipid changes, HbA1C.
3. The safety of the drug for CV patients was confirmed (300 mg/day, 12-W)
4. Interim analysis and results (Oct. 2015, Feb. 2016, by DSMB): To evaluate the efficacy/safety of clinical trial results at 50% of clinical outcome and decide whether to continue or stop the clinical trial. Results: The efficacy did not reach the rejection point where the trial could be discontinued & No concern about the safety of stopping safety.
5. 13-W repeated Toxicity study (dog, GLP): NOAEL=1,000mg/kg/day
6. Chemistry manufacturing and control (CMC) research
 - Active ingredients: Identification of 4 isomers of catechin, epicatechin and

procyanidin trimer

-Mass production of herbal medicines: Acquisition of GAP(Good Agricultural Products) certification through field research

-Completion of long-term stability test of clinical drug product(24 months stability result and clinical drug production completed 3 lots).

7. Development of phase 3 protocol and application for IND

-Discussion of Indications for Peripheral Artery Disease(PAD, MFDS, May . 2015, May.2016): Request for P III trial of Investigator-initiated trial(IIT)

-Development of P III protocol(C&R) and IND application for PAD(Feb.17)

IV. Expected Contribution

1. Technical aspects

Drug development with indications for vascular endothelial dysfunction as a natural product is unique in Korea and few in the world(eg, Ginkgo). Acquired own technologies from the discovery of candidate substances based on natural products to the commercialization through clinical trials(raw herbal medicine cultivation, extraction, standardization, etc.).

2. Economic and industrial aspects

Successful development of a cardiovascular treatment system using natural materials is very effective and it is expected that the effect of industrialization will be great by utilizing domestic forest resources.

CONTENTS

Chapter 1 Introduction	9
Chapter 2 Status of Technology Development at Domestic & Foreign ·	18
Chapter 3 Contents and Results of R&D Performance	21
Chapter 4 Achievement of Objectives & Contribution to Related field	86
Chapter 5 Results and Application Plans	89
Chapter 6 Overseas science and Technology Information Collected	
During the Research Process	90
Chapter 7 Primary Research Achievement	91
Chapter 8 Performance Result of Safety Management at Laboratory ·	92
Chapter 9 Reference	93

1. 연구개발과제의개요	9
2. 국내외 기술개발 현황	18
3. 연구수행 내용 및 결과	21
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	86
5. 연구결과의 활용계획 등	89
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	90
7. 연구개발과제 수행에 따른 연구실 등의 안전조치 이행실적	91
8. 연구개발과제의 대표적 연구실적	92
9. 참고문헌	93

<별첨> 자체평가의견서

제 1 장. 연구개발과제의 개요

제 1 절. 연구개발 목적

본 연구과제에서는 YJP-14(생강나무 추출물)에 대한 혈관내피세포 기능이상 개선을 통한 심혈관 질환 치료제(혈압, 동맥경화증, 당뇨병, 혈관질환 등)로서 proof of concept을 확인하고자 임상2상 시험을 완료하고, 국내 임상3상 IND를 승인 받는 것을 과제의 목표로 함. 향후 참여기업의 자체 연구비로 임상3상을 수행하여 국내시장에 출시하는 것을 최종 목표로 함.

제 2 절. 연구개발의 필요성

1. “생강나무 유래 심혈관 질환 치료제” 요약

가. 자생식물로 알려진 생강나무 추출물을 통해 다인자성 질환으로 유발되는 복합질환인자들을 억제하여 기존 심혈관 질환치료제들의 “Unmet Needs를 개선한 혁신적인 치료제 개발”을 목표로 진행하고 있으며 글로벌 천연물 신약 후보물질로서, 다음과 같은 특징점을 가지고 있음.

나. 생강나무 유래 천연물을 통해 다인자성 질환으로 유발되는 복합질환인자들을 억제 가능성을 다양한 전임상 동물 모델시험에서 확인 함(당뇨모델 동물시험결과, 우수한 혈관이완, significant Glucose level 감소 및 항산화 효능을 보임).

심혈관질환은 생활습관·비만 등이 원인으로, 매년 꾸준히 증가하고 있다. 미국심장협회에 따르면, 2014년 기준 심혈관질환으로 사망한 환자는 1년에 1730만 명 정도로, 암에 이어 두 번째로 높다. 심혈관질환의 75% 이상은 생활습관개선으로 예방 가능하다고 한다. 심혈관질환의 원인을 제대로 알면 예방하는데 도움이 될 것이다. Astra Zeneca 보고서에 의하면 다인자성 복합질환인 심혈관계 질환은 세계 최대의 사망원인으로 매년 1,700만 명의 인구가 이로 인해 사망하며, 전체 제약시장의 1/4정도 차지한다고 알려져 있다. 또한, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 등의 단일 치료제로서 우수한 효능을 보이는 약물들이 많이 출시되었으나, 대표적 만성질환인 당뇨병의 경우 심혈관 질환과 깊은 연관성을 갖고 있기 때문에 질환이 장기화될수록 심혈관 질환을 동반하는 경우가 많아진다. 기존 만성질환으로 동반된 심혈관 질환 환자의 경우 병용투여에 따른 부작용, 내성 문제, 난치성 심혈관 질환 치료제에 대한 개발 필요성 있으며, 그 결과, 다국적 제약사들이 만성질환 치료제에 대한 동반 질환을 어떻게 하면 조절할 수 있는 연구개발을 하고 있다(당뇨병 인슐린 치료제인 란투스 와 항응고제 플라빅스, 고지혈증 리피토를 이용한 심혈관 질환 연관성 연구).

2. Mechanism 연구

가. 생강나무 extract는 NO(nitric oxide)를 생성을 활성화하여 smooth muscle에 작용하고 endothelium-dependent 혈관 이완 효과를 *in vitro* 및 *in vivo* 시험을 통해 확인하였으며, 그 결과를 국제논문에도 발표하였다. 결과로 확인 혈관이완은 혈관을 확장시켜 혈관의 혈액의

흐름을 원활하게 하여 더 많은 피가 순환하게 함으로 심장에 과도한 부담을 줄이게 됨.

이중에서도 혈관이완인자로 알려진 NO와 혈관수축인자로 알려진 안지오텐신 II(Angiotensin II)의 변화가 혈관내피세포 기능이상에서 수반된다. NO는 arginine으로부터 NO synthase(NOS)에 의해 합성되는 물질로 내피세포 유도 이완인자(Endothelium-derived relaxing factor, EDRF)라고 알려져 있으며, 혈관 이완작용을 통해 혈관 긴장도를 조절할 뿐만 아니라 혈관 평활근세포의 증식과 이동의 억제작용, 염증세포의 혈관내피로의 부착을 억제하는 작용 등이 있는 것으로 알려져 있다.

그림 1. 코코아의 폴리페놀에 의한 혈관내피세포 의존 효과(Endothelium-dependent effect of cocoa polyphenols, Ref. Corti R et al. Circulation 2009;119:1433-1441)

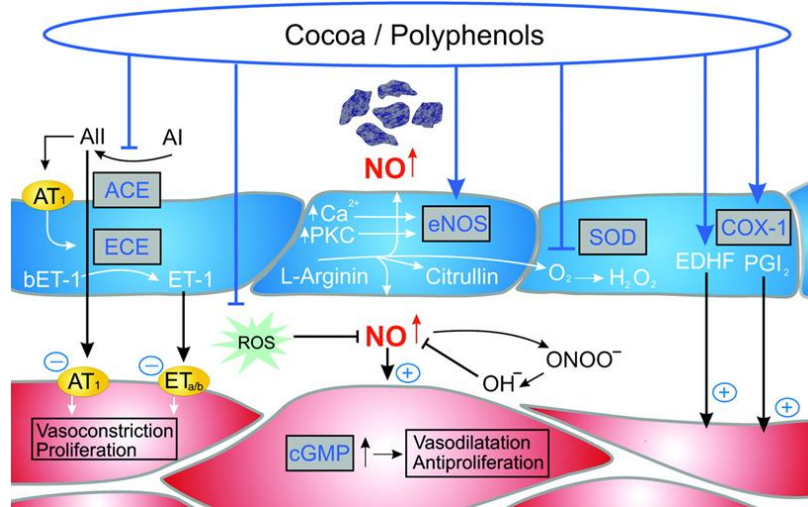


그림 1. 코코아의 폴리페놀에 의한 혈관내피세포 의존 효과

코코아 폴리페놀의 Endothelium 의존 효과는 NO는 주로 순환 혈액에 의해 유발 된 전단응력 또는 아세틸 콜린, 브래디키닌 또는 세로토닌과 같은 수용체 조작 물질에 반응하여 내피 세포로부터 방출된다.

NO는 보조인자 인 테트라히드로비오테린(Tetrahydrobiopterin)의 존재하에 L-아르기닌으로부터 eNOS에 의해 합성된다. 활성화는 Ca²⁺의 증가 또는 PI3- 키나제(Phosphoinositide 3-kinase) 및 Akt 경로에 의한 eNOS의 인산화로 인한 것일 수 있습니다. 코코아는 또한 체외에서 인간 내피 세포에서 혈관 아르기나제 활성을 낮추어, L-아르기닌의 국소 수준을 증가시킵니다.

일단 방출되면, NO는 세포 내 cGMP 농도를 증가시키고, 차례로 혈관 평활근 세포의 이완을 유도합니다. NO는 혈관 확장을 유도 할뿐만 아니라 백혈구의 부착 및 이동, 평활근 세포 증식 및 혈소판 응집 및 응집을 방지합니다. 다른 NO 매개 메커니즘으로는 항산화 효과가 있는데, 항산화 효과는 반응성 산화제 종의 생성을 감소 시켜서 내피 기능 향상에 기여할 수 있습니다. 코코아 폴리페놀은 내피 유래 과민성 인자(EDHF)를 활성화 시키거나, 내피 프로스타글린 방출을 증가 시키거나, 엔도텔린 -1(ET)의 합성을 억제 할 수 있다. 또한, 폴리페놀은 안지오텐신 전환 효소(ACE)를 직접 억제 할 수 있다.

생강나무 추출물(LOE, *Lindera Obtusiloba* extract)의 작용 메커니즘 확인을 위하여 PI3K의 저해제인 wortmannin 또는 LY294002를 이용하고, eNOS의 억제제인 N^ω-nitro-L-arginine를 이용한 실험을 실시하였음. 랫드의 대동맥내 PI3K을 wortmannin과 LY294002(PI3 kinase inhibitor)로 억제시켰을 때 그 효력이 나타나지 않았으며, eNOS를 N^ω-nitro-L-arginine(L-NA, eNOS inhibitor)로 억제하였을 때도 역시 그 효력이 나타나지 않았음(Ref. LOE causes

NO-mediated endothelium dependent relaxations in rat aortic rings and prevents angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction in rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2011, 383, 635-645).

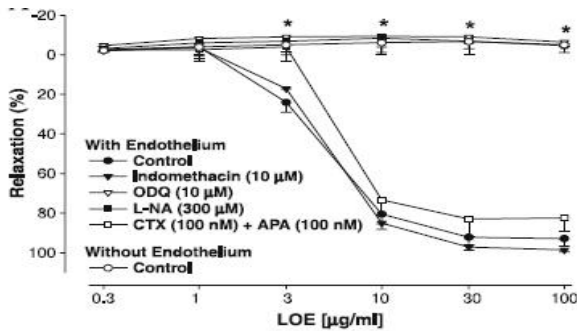


그림 2. 추출물의 혈관이완능 시험 결과

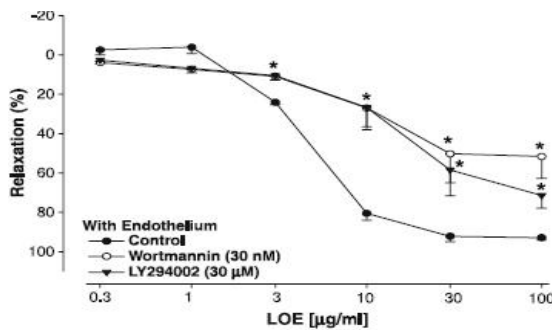
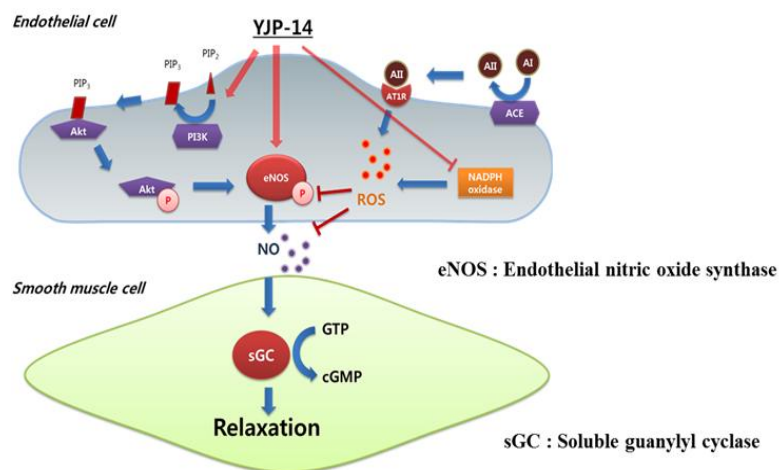


그림 3. PI3 kinase를 억제한 후 추출물의 혈관이완능 시험 결과

생강나무의 추출물(LOE, *Lindera Obtusiloba* extract)은 NO의 내피 형성을 자극하고 산화 스트레스를 억제함으로써 혈압 보호 및 항 고혈압 성질을 가질 가능성이 가장 높습니다. YJP-14 (LOE)의 혈관내피세포 이완능 기전을 아래와 같이 도식화 할 수 있음.



4. YJP-14

나. 심혈관 질환은 혈액순환이 방해받는 증후군으로 죽상경화, 심근경색, 뇌졸중 등의 복합질환

으로 진행되기 때문에 gold standard 동물모델은 없는 상황임(참고: *in vitro* & *in vivo* 연구 결과).

3. Discovery 연구결과

가. 기존 수재 한약서, 민간요법 등을 고려하여 자생식물 중심으로 심혈관 개선 가능성 있는 천연물 500종 이상 screening(항산화, NADPH oxidase, etc) 통해 활성이 있는 생강나무소재를 발굴하였고, 생강나무에 대한 연구 결과 생강나무 가지 추출물(2.5 cm 이하)에서 *in vitro/in vivo* 약효시험에 탁월한 효력을 보임.

4. 전임상 연구

가. 약효 유효성 연구(동맥경화 동물모델, ApoE knockout mice): 동맥경화 마우스모델에서 동맥경화반 염증감소 및 진행 억제효과 검증 평가로서 ApoE knockout mice에 약물을 8주 투여 후 대동맥 내 동맥경화반의 염증과 진행 개선효과 확인함(vs. Angiotensin II receptor blocker 인 Losartan 비교). 대동맥근 염색 후 IP Lab imaging program(Ver, 3.9.9, Scan analytics Inc.)으로 분석하였음[평가지표: *ex vivo* fluorescence reflectance imaging of aorta, 동맥경화반 크기, 대동맥근 동맥경화반 크기 등].

나. 일반독성 연구: 설치류(SD rat)을 이용한 단회투여 독성시험 결과(LD50 = 5,000 mg/kg, No death)를 얻었으며, 설치류/비설치류(rat/dog)에서의 DRF(dose range finding) study 결과 NOAEL(No observed adverse effect level) = 2,000 mg/kg(rat), MTD(maximum tolerable dose) = 1,500 mg/kg(dog)의 결과들을 보면 매우 안전한 약물임.

비설치류(Beagle dog)에 대한 13주 반복독성 경구투여(160, 400 및 1,000mg/kg/day) 및 4주 회복 시험 결과, 체중변화, 혈액생화학적 검사 및 조직병리학적 검사에서 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다. YJP-14의 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 1,000mg/kg/day로 확인되었으며, 표적 장기는 관찰되지 않았다(GLP 시험기관; 켄온). 비설치류(dog)에서도 독성학적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았으며, 상기 시험결과를 근거한 임상예정용량(1,600mg/man, 사람체중 60kg 기준)의 약 38배인 1,000mg/kg/day를 고용량으로 설정한 결과에서도 매우 안전한 약물임.

다. 유전독성 연구: 복귀돌연변이, 소핵시험, 염색체이상시험 결과 모두 음성으로 유전독성 문제가 없는 것으로 판단됨.

라. 안전성 약리시험 연구: 행동 및 체온, 호흡기 시험, hERG/Telemetry 시험(심혈관 기능이상)에서 모두 영향이 없는 것으로 확인됨[Telemetry 시험(dog): 최대 1,500 mg/kg 경구 투여시 영향 없음].

5. 원료 물질의 표준화 및 규격화(CMC: Chemistry, Manufacturing and Controls)

가. 원료물질 시료 추출 및 계통분획, 성분분리, 구조 동정, 지표물질 성분 확보 및 분석함. 산

지, 시기별 시료의 지표물질 표준화함(by HPLC를 이용하여 지표물질 함량분석 표준화). 성분 분리/ 구조규명은 chromatography 및 prep HPLC/1-D, 2-D NMR, LC/MS/MS등의 기기를 사용하여 진행 하였고, micro-encapsulation기술을 이용하여 시료의 안정화 연구, 미량 성분 구조 규명/ 식약처 제품 허가서 발행에 필요한 기준 및 시험법 설정함(각 연도별 샘플 및 제품에 대한 validation 등).

나. 원료 생약으로부터 원료엑스의 생산에서 생산요소별 투입량과 생산량과의 관계 및 매개 변수로부터 최적의 생산 공정을 확립하여 scale-up 진행(bGMP 기관인 성일바이오엑스에서 원료물질을 확보 후 GMP 기관인 한화제약에서 임상 2상 시료 제품(capsule제형)을 생산 완료하였음(최종 제형은 capsule in blister).

6. 제제 연구

가. 최적화된 생체이용률 및 안전성, 생산성을 가진 생강나무 extract 신제형 개발을 목표로, preformulation(물리화학적 성상, 흡습성, 안정성, 용해도, 등) 및 formulation(임상2상, capsule 제형) 연구를 진행했음(용해도, 붕해도, 경도, 유동성, 용출율/단순 과립, 정제로의 제형검토, 등).

나. 2008년 조성물특허를 최초 출원하여 2010년 “생강나무 가지의 추출물을 포함하는 심혈관계 질환의 예방과 치료용 조성물” 이 특허등록 하였고(0989093, KR2009-0079584A), “생강나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 혈행개선 조성물” 또한 등록하였음(1039628, KR 2011-0055872 A). 두 특허는 양지화학과 한화제약이 공동 출원인임.

다. KFDA IND승인: 2012년 6월 최초 IND 승인을 득한 후 임상 성공률을 높이기 위해 2차례 걸쳐 임상계획서 변경하여 최종 임상승인(2013년1월29일) 받아, 6개 임상기관과 investigator meeting을 가짐. 현재 임상기관으로부터 IRB 승인 받아 임상을 진행하고 있음. 2013년 7월에 임상 의사들의 의견을 받아 일부 임상 protocol변경을 하였고, 식약처로부터 2013년 9월에 IND 승인을 받아 임상을 진행하고 있음.

라. 임상의약품 제조 및 안정성시험 진행

추가로 임상 의약품 50mg, 위약(Placebo)을 capsule-in-bottle을 각각 제조(15.3, 15,000 capsules)및 안정성 시험 진행. Capsule 제형[270mg; 주성분: 50mg, 부형제: 190mg(셀룰로오스, 전분), 붕해제 및 활택제: 30mg]에 대한 제제에 대한 장기보존 시험(PE bottle, capsule-in bottle, 25도, 60% RH, 2년) 및 가속보존 시험(PE bottle, capsule-in bottle, 40도, 75% RH, 6개월) 완료 및 진행.

7. 경제, 사회 및 산업적 필요성

가. 현대 사회는 고령화 사회 진입 및 식습관의 서구화로 인하여 당뇨, 심혈관질환, 비만 등 만성 대사성 질환의 발생 위험률이 급격히 증가를 하고 있음. 이들 질환은 상호 연관성을 가지는 것으로 알려져 있으며, 당뇨 및 비만 환자들은 심혈관질환의 발병 가능성이 높은 것으로

알려져 있음.

나. 당뇨병 환자의 80% 이상은 심혈관계 합병증이 필수적으로 동반되나 유효한 예방 및 치료제는 부재함. 당뇨병의 합병증은 급성 합병증과 만성 합병증으로 나눌 수 있음. 급성 합병증은 일시적으로 혈당이 지나치게 높아지거나 낮아짐으로써 나타나며 생명이 위험한 치명적인 합병증임. 반면 만성 합병증은 장기간에 걸쳐 오랫동안 고혈당이 지속될 경우에 나타남. 만성 합병증 중 가장 치명적이며 높은 사망률에 기여하는 질환은 심혈관질환임.

다. 당뇨병 환자에서 발생하는 심혈관 질환은 당뇨병이 없는 경우와 비교하여 특징적인 차이점들을 가지는데, 첫째로 더 젊은 나이에 심혈관 질환이 생기고, 둘째로 증상이 없거나 비특이적인 경우가 많으며, 셋째로 대부분의 병변이 다발성이고 광범위하고 비만성임. 이와 같이 오랜 기간의 투여가 필요하므로, 기전상 효과적이고 안전성이 확보된 천연물 의약품이 활용 가치가 높을 것임.

라. 심혈관질환은 혈관내피세포 기능이상을 반드시 수반하며, 이로 인해 질환이 더욱 심화됨. 혈관내피세포는 맥관 구조의 내층을 구성하는 유일한 구조로서 순환혈액과 여러 기관 사이에 접촉면을 형성함.

마. 대부분의 심혈관질환 환자들은 예외 없이 혈관내피 의존성 혈관이완 장애를 보임. 이것은 부분적으로 고혈압, 비만 및 고지혈증과 같은 다른 심혈관 위험요인과의 빈번한 연관성 때문임. 더욱이, 당뇨 및 비만환자는 보통 영양이 풍부한 고열량의 식사를 소비하며 그 자체로도 혈관이상을 유발 할 수 있음.

바. 따라서 혈관내피세포이상을 예방 또는 치료하는 약물은 만성 대사성 질환 환자의 심혈관계 위험성을 줄여줌으로서, 경제적 산업적 효과를 거둘 수 있음.

사. 2020년 당뇨환자는 420만 명으로 예상(당뇨학회 자료) 되는데, 이 환자들의 5%가 심혈관 위험성을 인지하여 개발 약물을 6개월 정도 복용한다고 가정하면(1일 투약 비용 600원 계상), 최대 약 230억 원의 매출을 기대할 수 있음. 따라서 출시하면 연 매출 100억원 이상의 블록버스터 약물이 될 것임.

8. 천연물 신약의 필요성

가. 식물추출물 함유 신약 연구는 최소의 투자로 최대의 성과를 얻을 수 있는 투자효율성이 높은 분야임. 상품화에 십여 년 이상 걸리는 화합물 약품에 비해 국내에서 천연물 신약의 개발은 상품개발 기간이 짧기 때문에 기업의 투자규모가 적어지고 개발 기간이 보다 단축될 수 있어 부가가치가 큼.

나. 식물추출물을 이용한 의약품 개발은 국내에서 최근 급격히 증가추세에 있으며, 장기적인 관리 및 예방이 필요한 성인병 치료제와 같은 분야에서 개발이 활발하게 이루어지고 있음.

정부 역시 ‘천연물신약 연구개발 촉진법’을 제정하고 ‘천연물신약 한약제제 허가제도’를 개선하는 등 천연물 신약의 연구개발을 촉진하기 위한 각종 지원에 나서고 있어 천연물신약에 대한 투자 연구 및 제품개발은 산업적인 측면에서 이익을 가져다 줄 것임.

다. 천연물(식물)로부터 심혈관질환의 예방 치료에 활성을 보이는 생체활성물질의 탐색은 만성 질환으로 알려진 심혈관계 질환(심근허혈, 관상동맥질환, 고지혈증, 동맥경화증 등)은 일단 발병하면 완전한 치료는 대단히 어렵다는 점을 감안할 때, 약물 독성이 없으며 안전하게 장기간 복용이 치료제의 개발의 가능성이 매우 높다고 볼 수 있음.

표 1. 천연물신약 개발 현황(2016년)

제약사	개발코드 및 제품명	적응증	개발단계
동아ST	DA-9701	기능성소화불량	국내출시, 미국2상
	DA-9801	당뇨병성신경병증	국내/미국 2상 완료
	DA-9805	파킨슨병	미국2상 예정
아피메즈	아피톡스	관절염	3상 완료
영진약품	YPL-001	만성폐쇄성폐질환	미국2상
대화제약	DHP-1401	치매	임상2상
녹십자	신바로	골관절염	4상 완료
녹십자 웰빙	BST-204	항암보조제	독일2상 예정
SK케미칼	SID-132	골관절	임상3상
	SID-142	만성동맥폐색증	임상1상
안국약품	시네츄라	진행거담제	국내출시, 미국2상 예정
	NRF803	당뇨병성신경병증	임상2상
	AG-1301	호흡기	비임상

글로벌 천연물 시장은 의약품·건강기능식품을 비롯해 약 1,000조원 규모로 추정되며, 연간 8~10%의 성장률을 기록하고 있습니다.

국내에서 천연물신약을 연구개발 중인 기업은 약 20여 곳으로, 전체 238개의 신약 파이프라인 가운데 천연물신약은 55개로 21.6%의 비중을 차지하고 있습니다. 지난 12일 바이오기업 아피메즈는 관절염 치료 천연물신약 아피톡스(꿀벌의 독을 정제, 아피톡신으로 2003년 국내 제품명 허가 받음)가 미국 식품의약국(FDA)의 임상시험 3단계를 마치고 신약 신청 단계에 들어갔다고 밝혔습니다.

동아에스티는 위장운동 촉진제 모티리톤(DA-9701)의 미국 임상 2상을 진행하고 있으며, 당뇨병

성신경병증 치료제 DA-9801은 미국에서 3상 진입 예정 및 파킨슨병 치료제 DA-9805도 미국에서 2상 임상을 준비 중에 있음.

영진약품은 만성폐쇄성폐질환 치료제 YPL-001의 미국 임상 2상을 진행하고 있으며, 안국약품은 자사의 천연물신약 시네츄라의 미국 현지 2상을 진행 중임.

녹십자는 지난 8월 관절염치료제 신바로가 무릎골관절염뿐 아니라 수지골관절염에도 효과가 있다는 4상 연구 결과를 국제학술지를 통해 발표하면서 주목을 받았습니다. 계열사인 녹십자웰빙을 통해서도 항암보조제 BST-204의 독일 2상을 진행할 예정임.

미국 FDA가 지난 2004년 천연물의약품 가이드라인을 제정한 이후 지난해까지 400여 개 천연물신약 후보가 미국에 임상을 신청했습니다. 2006년 허가받은 미국 천연물신약 1호인 생식기 사마귀 치료제 베러젠은 연간 1,700만 달러, 2012년 허가받은 설사치료제 폴리작은 연간 1,800만달러 매출을 올리고 있습니다. 유럽에서는 다발성 경화증 치료제 사티백스가 지난 2012년 기준 1,100만 달러 매출을 올렸습니다.

천연물의약품 시장 규모 및 비중은 미국의 경우 전체의 0.01%인 175억 달러, 유럽은 1.1%인 21억 달러로 아직 미미한 수준이며, 중국은 23%인 186억 달러 규모로 가장 많은 비중을 차지하고 있음.

제 3 절. 연구개발 범위

1. 1차년도(13.12 ~ 14.12)

가. 국내 6개 임상기관에서(IRB 승인완료) 심혈관질환 환자를(n=136) 대상으로 약효 및 안전성/내약성 수준을 확인하는 임상2상을 진행(다가관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조).

나. 원생약 대량 재배 연구(재배지, 방법, 등).

다. 임상시험용의약품(임상2상) 장기안정성시험

2. 2차년도(14.12 ~ 15.12)

가. 임상 2상 시험 진행(interim report: 15.10)

[임상 등록을 강화를 위한 Catch-up(임상기관 관리, 추가/조정, call center 운영 등)]

나. 임상 2상 중간 분석 결과 해석을 통해 심혈관계 질환(동맥경화증, 말초동맥질환 등) 분야 결정, 제품의 차별성 및 상업성 검토

다. 비임상연구(비설치류 13주 반복투여 독성) 진행(GLP 기관, 15.11~): 식약처 협의 완료

라. 천연물 신약 개발을 위한 CMC, 표준품 확보, 최종 제형, 시제품생산/안정성 연구

마. 의약품의 상업적 제형 및 labeling 연구

바. 생산방법 최적화 연구 및 시생산 연구

3. 3차년도(15.12 ~ 16.12)

가. 국내 임상3상 IND 신청 및 승인

[임상3상은 한화제약(참여기관)의 연구비로 수행함]

나. 비임상연구(비설치류 13주 반복투여 독성) 완료(16.7)

다. 시험약의 추가 CMC 연구(추가적인 유효/지표 물질 분리, 확인 및 정량, impurity 등)

라. 비임상연구: 임상진입을 위한 약동학(유효/지표물질), 약물상호작용/대사체 규명

마. 원생약 연구: 채취 생강나무와 재배 생강나무의 원료 비교 연구

바. 임상 3상 의약품 생산

제 2 장. 국내외 기술개발 현황

1. 국내 현황

가. 우리나라는 2000년 65세 노인인구 비율이 7%를 넘어서면서 고령화 사회가 되었고, 2026년 노인인구 비율이 20%가 넘어서는 초고령화 사회에 진입할 것으로 예상하고 있다. 이런 고령화 속도는 세계에서 가장 빠른 속도이며, 따라서 심뇌혈관 질환에서 신규 환자가 증가 예측에는 이견이 없음.

나. 심뇌혈관질환은 우리나라 인구의 주요 사망원인으로 인구 10만명 당 103.6명이며, 암(악성신생물)에 의한 사망 150.8명에 이어 2, 3위의 사인으로 나타나고 있음. 뿐만 아니라, 심뇌혈관질환과 관련된 질환인 당뇨병과 고혈압성 질환을 인한 사망자는 20.7명과 9.9명으로 보고됨(2015년 사망원인통계 결과보고서, 통계청 자료)

표 2. 사망원인 순위 추이(2005년-2015년)

(단위: 인구 10만 명당, 명, %)

순위	2005년		2014년		2015년					
	사망원인	사망률	사망원인	사망률	사망원인	사망자수	구성비	사망률	'05 순위 대비	'14 순위 대비
1	악성신생물	133.8	악성신생물(암)	150.9	악성신생물(암)	76,855	27.9	150.8	-	-
2	뇌혈관 질환	64.1	심장 질환	52.4	심장 질환	28,326	10.3	55.6	↑+1	-
3	심장 질환	39.3	뇌혈관 질환	48.2	뇌혈관 질환	24,455	8.9	48.0	↓-1	-
4	고의적 자해(자살)	24.7	고의적 자해(자살)	27.3	폐렴	14,718	5.3	28.9	↑+6	↑+1
5	당뇨병	24.2	폐렴	23.7	고의적 자해(자살)	13,513	4.9	26.5	↓-1	↓-1
6	간 질환	17.2	당뇨병	20.7	당뇨병	10,558	3.8	20.7	↓-1	-
7	운수 사고	16.3	만성 하기도 질환	14.1	만성 하기도 질환	7,538	2.7	14.8	↑+1	-
8	만성 하기도 질환	15.5	간 질환	13.1	간 질환	6,847	2.5	13.4	↓-2	-
9	고혈압성 질환	9.3	운수 사고	11.2	운수 사고	5,539	2.0	10.9	↓-2	-
10	폐렴	8.5	고혈압성 질환	10.0	고혈압성 질환	5,050	1.8	9.9	↓-1	-

(참고자료 : 2015년 사망원인 통계 결과보고서, 통계청 2015년)

다. 심혈관질환 치료를 위한 연구의 중요성이 인식되어 있음에도 불구하고 국내 심혈관질환 관련 치료제 연구에 대한 투자는 해외 주요 제약회사에 비해 매우 미흡한 실적임.

라. 국내 심혈관질환 예방 및 치료약품의 개발은 총 5개 제약회사의 6품목으로 동아제약의 PDE 저해용의 강심제, 유한양행의 Ca²⁺ 길항작용의 고혈압치료제, 유유제약의 주사용은

행잎 엑스제인 순환개선제와 허혈성 뇌졸중 예방 및 치료제에 사용한 YY 280, 부광약품의 아스파라톤 순환개선제, 한올바이오의 고혈압치료제이며 세계의 약물치료 예방 조류에 따르지 못하고 있는 실정임.

표 3. 천연물신약(심혈관 질환) 개발 현황(2015년)

제약사	약품명(성분명)	적응증	개발단계
유유제약	Tanamin Inj (Ginkgo biloba ext.)	말초혈관확장제 뇌기능개선제	허가(2008년)
SK 케미칼	기넥신(은행잎)	혈액순환	허가(1991년)
SK케미칼	SID-142	만성동맥폐색증	임상1상
안국약품	NRF803	당뇨병성신경병증	임상2상
동아ST	DA-9801	당뇨병성신경병증	임상2상
대원제약	DW-3102	고지혈증	임상2상

(참고, 2015년, 신약개발조합 제약산업 연구개발 백서)

마. 국내외 천연물 추출물을 이용한 “혈관내피세포 기능이상의 심혈관질환” 치료제 개발 현황을 보면 종합병원 및 대학에서 소규모 임상 연구를 통해서 약효를 확인하려는 임상연구가 진행되고 있다.

표 4. 혈관내피세포 기능이상의 심혈관질환 개발 동향(FDA의 Clinicaltrials.gov)

개발사	성분	적응증	개발단계
Taipei 보훈종합병원	Ginkgo biloba ext.	당뇨병 2형 및 관상동맥질환	임상4상
Florida state Univ.	Watermelon ext.	고혈압	임상1상/2상
Univ. of Zurich	Pycnogenol (French maritime pine tree ext)	만성동맥질환	임상

2. 국외 현황

가. 미국 레먼브라더스사의 예측에 의하면 21세기에 초베스트셀러의 약물로는 고혈압 또는 협심증 치료제로 쓰이는 Ca^{2+} 채널 억제제인 화이자사의 아미로디핀, 고혈압치료제로 ACE 저해제인 머크사의 Enalapril 약물이 예상된다.

나. 일본의 산쿄제약은 미생물로부터 HMG-CoA 환원효소의 활성을 억제하여 혈중 콜레스테롤을 저해하는 작용을 하는 compactin을 보고하였으며, 독일은 은행잎의 ginkgo-glavonoid 성분을 혈액순환 장애 치료제로 개발하였음.

다. 다국적 회사인 Horphag Research Ltd.에서는 프랑스 남부 해안지방에 서식하는 해송의 소피로부터 향산화물 Pycnogenol을 추출 개발하여 유럽, 북미, 일본 등 전 세계에 공급하

면서 치매, 뇌졸중, 심근경색, 동맥경화 등 노화방지 식품으로 개발하고 있음.

표 5. 글로벌 제약사의 연구중인 심혈관질환 치료제 현황

제품명	회사	Target 질환	작용기전	현재 Status
TREDAPTIVE	MSD	원발성고콜레스테롤증, 혼합형 이상지질혈증		
Otamixaban	Sanofi-Aventis	ACS treatment (short-term anticoagulation)	Direct Xa inhibitor	Phase 3 (SEIA-ACS 2 planned)
Semuloparin sodium	Sanofi-Aventis	VTE prevention (short-term & mid-term anticoagulation)	indirect Xa/IIa inhibitor (Ultra low molecular heparin)	Phase 3 (OS surgery, GS surgery, medical cancer)
XRP0038 (Temusi®)	Sanofi-Aventis	Critical Limb Ischemia (CLI, late stage of PAD)	NVIGF(Nonviral 1 Fibroblast Growth Factor → angiogenesis)	Phase 3 (TAMRIS ongoing)
SAR407899	Sanofi-Aventis	Erectile dysfunction, neuropathic pain	Rho-kinase inh.	Phase 1
DB-772d	Daiichi Sankyo	Anti-coagulants	Anti Factor Xa inh.	Phase 1
Edoxaban	Daiichi Sankyo	Anti-coagulants : 심방세동, 정맥혈전색전	Selective direct Factor Xa inh.	Phase 3
Prasugrel	Daiichi Sankyo/Lilly	Anti-coagulants : ACS-MM	P2Y12 receptor antagonist	Phase 3
CS-8635	Daiichi Sankyo	Antihypertention	Combination of amlodipine besylate, Olmesartan medoxomi and hydrochlorothiazide	Phase 3
Rivaroxaban	Bayer	Anti-coagulants : 심방세동, 정맥혈전색전	Anti Factor Xa inh.	
Alliskiren	Novartis	Antihypertention		
760634-26-5	MSD	Antiplatelet Therapy	PAR 1 Antagonist	Phase 3
Fondaparinux	GlaxoSmithkline	항혈전제 : 1. DTV prevention 2. Treatment of Acute Coronary Syndromes	selective on coagulation factor Xa, despite of LMWH and UFH act on several activated coagulation factor	Launching (DTV prevention) : 08.12 Launching (ACS treatment) : 10.1

(출처 : 국가생명공학정책연구센터, “질병별 기술개발”, 2009년)

제 3 장. 연구수행 내용 및 결과

제 1 절. 연구수행 내용

1. 임상 2상 시험

가. 개요

본 임상연구는 YJP-14의 의도하는 유효성과 안전성을 입증함으로써 당뇨병성 혈관내피세포 기능이상 개선 치료제를 개발하고자 시행함

나. 시험기관

(1) 임상시험은 서울대, 서울보라매, 서울대분당, 세브란스, 삼성서울, 서울성모의 총 6개 기관에서 임상시험 시험대상자 등록을 시작하였으나, 임상진행이 부진한 서울성모(14.9) 및 서울보라매(15.9)를 종료하고, 가천대(14.10), 을지대(14.11), 경북대(15.4)를 추가하여 총 7개 기관에서 임상 시험을 진행함.

(2) 을지대 임상등록(20명) 완료로 추가 계약(15.3, 16.1 각 20명, 누계 60명)하였으며, 가천대 등록(20명) 완료 시 추가계약(30명, 누계 50명)을 진행하였음.

다. 임상2상 시험대상자 등록 완료

총 317명을 모집 하였으며, 그 중 138명이 등록되었으며, 23명은 시험도중 탈락하였음.

(1) CI(Coordinating investigator): 서울대학교 오병희 교수(서울대병원장)

(2) 최종 등록완료: 115명 시험 완료(16.9)

표 6. 임상진행 현황

기관 등록목표 (명)	Screening		Treatment			비고
	Screening	S/F	Enroll	D/O	Completed	
서울대병원 (30)	32	15	17	4	13	CI: 오병희교수
분당서울대 (20)	68	55	13	3	10	
세브란스 (20)	35	33	2	0	2	
삼성서울 (30)	29	16	13	0	13	
을지병원 (60)	91	31	60	13	47	추가계약
가천길병원 (50)	43	11	32	3	29	추가계약
경북대병원 (20)	8	7	1	0	1	
서울보라매(20)	11	11	0	0	0	중단(15.9)
서울성모(20)	0	0	0	0	0	중단(14.9)
Total	317	179	138	23	115	

라. 초기 임상지연 분석 및 전략 수립을 통한 실행

항목	주요 내용	비고
임상기관 집중관리	<ul style="list-style-type: none"> 보라매병원: 등록 실적 부진으로 임상시험 중단(15.9) 	조기 종료
	<ul style="list-style-type: none"> 경북대: 신규기관 추가(15.4) 을지병원: Catch-up 전략에 따라 추가계약(20명, 15.3) 가천대: 임상 speed up 전략으로 추가계약(계획 30명, 15.10) 	기관 추가 및 추가계약
광고/콜센터 운영	<ul style="list-style-type: none"> 지하철(1, 7호선 200량) 및 버스광고(병원근접 11노선, 총 81대) 콜센터 운영(헤밀턴 CS) 	15.4~5
메르스 사태	<ul style="list-style-type: none"> 중등호흡기 질환 발병으로 임상시험 일시적 중단 및 지연 월별 분석(15.1~5월, 6월~8월, 9월 이후) 및 임상완료 simulation을 통한 임상등록 speed up 전략 실행 	15.6~8
중간분석	<ul style="list-style-type: none"> 중간분석 실시 결정(15.7.13) 및 진행 -50% 완료시점에 중간분석 평가로 임상성공 가능성 검토 -결과 분석을 통한 유효성/안전성 확인 임상 3상 indication 결정 -2상 중간분석을 통한 임상 유효성 자료에 근거하여 결정 -연구자 임상으로 3상 IND승인 후 3상 indication 확대전략 	식약처 사전 상담 진행

(1) 임상기관 추가 및 변경

- (가) 부진기관인 서울보라매 종료(15.9 중단, 11월 중 IRB 심의 완료)
- (나) 신규 임상기관으로 FMD 임상 경험 있는 경북대 추가(15.4)
- (다) 등록률이 높은 을지병원과 임상등록 완료 후 추가계약(15.3, 16.1 40명, 누계 60명)
- (라) 초기 등록 목표 완료한 가천대와 추가계약(30명, 누계 50명)하여 진행함

(2) 임상등록 강화를 위한 원외 광고 실시

- (가) 광고 및 콜센터 운영(15.4-5): 40건 콜 중 13건을 기관에 전달
- (나) 지하철(1, 7호선, 200량) 및 병원 근접 운행 노선버스(11노선, 총 81대)
- (다) Online 광고(16.5-6): Medi25 홈페이지 및 인터넷 당뇨병 환우회 카페 광고 시행, 24명 기관 전달



지하철 광고

버스 광고

서울 지하철 1호선 전동차내 광고 부착 현황
(한화계약 1호선 액자형 100매)

NO	1량	2량	3량	4량	5량	6량	7량	8량	9량	10량	수량
1	1001	1101	1201	1301	1401	1501	1601	1701	1801	1901	10
2	1002	1102	1202	1302	1402	1502	1602	1702	1802	1902	10
3	1004	1104	1204	1304	1404	1504	1604	1704	1804	1904	10
4	1005	1105	1205	1305	1405	1505	1605	1705	1805	1905	10
5	1007	1107	1207	1307	1407	1507	1607	1707	1807	1907	10
6	1011	1111	1211	1311	1411	1511	1611	1711	1811	1911	10
7	1012	1112	1212	1312	1412	1512	1612	1712	1812	1912	10
8	1014	1114	1214	1314	1414	1514	1614	1714	1814	1914	10
9	1015	1115	1215	1315	1415	1515	1615	1715	1815	1915	10
10	1016	1116	1216	1316	1416	1516	1616	1716	1816	1916	10
											100

1호선 광고 현황

7호선 서내 광고 개점 현황															
711번성문	712번성문	713번성문	714번성문	715번성문	716번성문	717번성문	718번성문	719번성문	720번성문	721번성문	722번성문				
7107	1	7108	1	7109	1	7110	1	7111	1	7112	1	7113	1	7114	1
7207	1	7208	1	7209	1	7210	1	7211	1	7212	1	7213	1	7214	1
7307	1	7308	1	7309	1	7310	1	7311	1	7312	1	7313	1	7314	1
7407	1	7408	1	7409	1	7410	1	7411	1	7412	1	7413	1	7414	1
7507	1	7508	1	7509	1	7510	1	7511	1	7512	1	7513	1	7514	1
7607	1	7608	1	7609	1	7610	1	7611	1	7612	1	7613	1	7614	1
7707	1	7708	1	7709	1	7710	1	7711	1	7712	1	7713	1	7714	1
7807	1	7808	1	7809	1	7810	1	7811	1	7812	1	7813	1	7814	1
7907	1	7908	1	7909	1	7910	1	7911	1	7912	1	7913	1	7914	1
7101	1	7102	1	7103	1	7104	1	7105	1	7106	1	7107	1	7108	1
7201	1	7202	1	7203	1	7204	1	7205	1	7206	1	7207	1	7208	1
7301	1	7302	1	7303	1	7304	1	7305	1	7306	1	7307	1	7308	1
7401	1	7402	1	7403	1	7404	1	7405	1	7406	1	7407	1	7408	1
7501	1	7502	1	7503	1	7504	1	7505	1	7506	1	7507	1	7508	1
7601	1	7602	1	7603	1	7604	1	7605	1	7606	1	7607	1	7608	1
7701	1	7702	1	7703	1	7704	1	7705	1	7706	1	7707	1	7708	1
7801	1	7802	1	7803	1	7804	1	7805	1	7806	1	7807	1	7808	1
7901	1	7902	1	7903	1	7904	1	7905	1	7906	1	7907	1	7908	1

7호선 광고 현황

설치위치	매체명/수량	구역
지하철 1호선	액자형 100량	
지하철 7호선	액자형 100량	
강남 05번	중앙문 4대, 천정 7대	삼성서울
서대문 03번	천정 6대	세브란스
서대문 05번	창문 9대	세브란스
종로 08번	창문 5대	서울대
성남 07번	창문 5대	분당서울대
성남 7-1번	창문 3대	분당서울대
성남 111번	창문 2대	분당서울대
인천 532	중앙문 19 대	가천대
인천 534	중앙문 3 대	가천대
인천 536	중앙문 14 대	가천대
인천 537	중앙문 4 대	가천대

버스 광고 현황

(3) 중간분석실시: 중간분석을 통한 유효성 및 안전성 중간평가

(가) 50% 완료시점의 중간분석 평가로 의약품 개발 성공 가능성 검토

(나) 독립적 자료모니터링을 위한 안전성 검토 위원회(DSMB: Data & Safety Monitoring Board) 구성, 임상 50% 완료시점(> 완료 54명)에 DSMB 통한 중간분석 결정(15.7.13)

(다) 안전성 검토 위원회(DSMB): 해당 임상시험과 관련 없는 3인(임상의사, 약리학교수, 통계학교수)으로 구성, 임상 결과를 review하여 유효성 및 안전성을 평가함.

(라) 중간분석 실시를 위한 진행 Process

- ① 안전성 검토 위원회 meeting을 통해 중간분석시 발생할 수 있는 통계적 방법(적절한 임상 자료 통계 분석 방법 논의, 유효성 부족시 조기종료를 위한 stopping rule 설정)에 대한 사전협의
- ② 중간분석에 따른 식약처와 사전 상담 및 보완자료 제출 : 임상2상 protocol 상 IRB 및 식약처 승인 없이 중간분석 실시 가능함을 확인, 안전성 검토 위원회 구성 자료 제출
- ③ 중간분석 자료 확보(15.10.2): 임상 CRO(ADM Korea)를 통한 임상 >50% 완료 시점의 1차/2차 유효성 및 안전성 통계 자료 확보
- ④ 안전성검토 위원회(DSMB) 1차 review meeting 실시(15.10.13): 중간분석 자료 검토 결과(부적절한 이유)로 인하여 통계자료 보완 후 추가 meeting 권고함.

⑤ DSMB 2차 review meeting(16.2.16) 실시: 중간분석 권고안 전달받음(16.2.27).

(마) 중간분석 결과

- ① 안전성의 평가를 위한 safety군(76명), 유효성의 평가를 위한 Full analysis set(FAS, 64명) 및 임상시험계획서에 정의된 Per protocol set(PPS, 53명)의 분석을 실시하여 YJP-14의 안전성 및 유효성을 평가함.
- ② 안전성 평가: YJP-14의 안정성은 대체로 양호하며 우려되는 이상반응의 발현을 보이지 않음
- ③ 유효성 평가: Haybittle-Peto의 집단축차검정법에 따라 설정된 중간분석 기각역 ($Z1 > 3.00$)에 도달하지 못함. 임상시험을 중단할 수 있는 기각역에 도달하지 못하였으므로, 임상을 완료하여 목표대상자 수를 충족한 후 유효성 평가 재실시 권고.
- ④ 임상시험 완료 후 결과분석보고 시 시험기관별 유효성(1차/2차평가지표) 평가지수인 Flow mediated dilation(FMD)의 측정이 객관적으로 이루어졌는지 검증을 요함.

FMD변화량 (% , FAS)		시험군A (75mg)	시험군B (150mg)	시험군C (300mg)	위약군	Total
		N=15	N=17	N=17	N=15	N=64
Screening	mean±std	4.08±1.92	4.67±1.51	3.46±1.81	4.49±1.40	4.17±1.70
12주	mean±std	6.12±2.96	7.39±3.22	6.33±2.96	6.78±3.46	6.67±3.12
12주-screening	mean±std	2.04±3.15	2.72±3.68	2.86±2.27	2.29±3.26	2.50±3.07
p-값(군내), #: Paired t-test		0.0252#	0.0076#	<0.0001#	0.0163#	<0.0001#
p-값(군간), *: t-test		0.8302*	0.7301*	0.5652*		

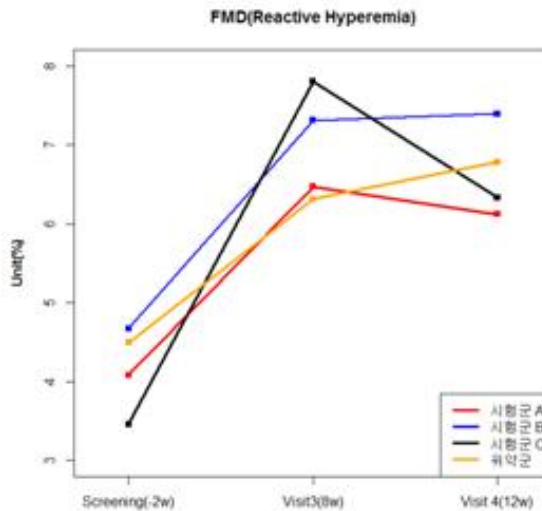


표 7/그림 6. 1차 유효성 평가 결과(중간평가, FAS: Full Analysis Set, N=64명)

(바) 임상3상 적응증 결정 Process

- ① 개발 사례 조사 분석과 더불어 임상2상 중간분석을 통한 임상 유효성 자료 분석을 근거로 YJP-14의 적응증 결정을 하려고 했으나, 중간분석 결과 임상완료시 유효성 평가 실시 권고로 임상3상 design에 해당 유효성 자료 반영 불가.
- ② 비임상시험 결과 분석, 혈관내피세포 기능이상 문헌조사, 주 유효성 평가지수로서의 FMD 타 임상사례조사등을 바탕으로 말초동맥 질환(Peripheral artery disease, PAD)의

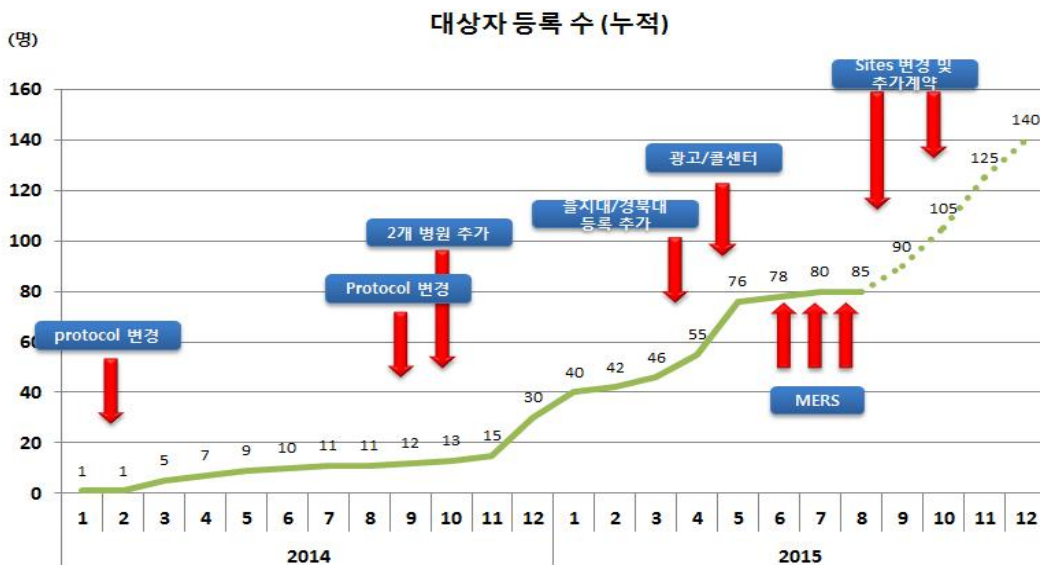
임상3상 적응증 적용 가능성에 대한 식약처 사전상담을 진행하였으며(16.5), 그 결과 식약처는 추가 비임상시험(약효) 결과 및 임상 protocol을 제시할 경우 재검토 가능성을 제시함.

- ③ 임상2상 지연(환자의 모집의 어려움, Mers사태로 인한 6개월 이상 임상지연)으로 16년 12월 말경 적응증 결정을 위한 유효성 자료 확보가 가능함에 따라 정부과제 진행 일정을 고려하여 임상 유효성 자료 대신 식약처 사전상담, Case study등을 검토하여 말초동맥질환(PAD)으로 임상 3상 protocol을 개발 착수함.
- ④ 개발 중인 Protocol에 16.12월 확보 된 임상2상 결과를 반영한 말초동맥질환(PAD)으로 임상 3상 protocol을 완성하여 IND 신청 진행예정.
- ⑤ 임상3상으로 IND 신청 후 추가 보완 issues에 따라 진행 또는 연구자 임상을 통한 IND 승인 후 임상 3상 적응증 확대 전략을 추진하고자 함.

마. 중동호흡기증후군 발병 메르스(Mers)으로 인한 임상지연

(1) 임상지연 영향 최소화 및 Catch-up 전략 실행

- (가) 메르스 사태로 임상시험의 일시적 중단 및 지연(15.5~8)
- (나) 월별 임상완료 simulation 분석을 통한 현실적인 임상완료 목표 수정
- (다) 기관 추가(을지, 경북대) 및 광고/콜센터 운영으로 임상시험 등록이 가속화되었으나 (15.1~5), Mers사태로 인한 환자급감 및 병원 폐쇄로 임상시험 일시중단(15.6~8: 3개월)
- (라) 임상기관 집중관리, 부진기관 변경 및 추가계약 전략으로 임상을 완료하고자 함 (15.8 이후)[가천대: 임상 speed up 전략으로 추가계약(30명, 15.10), 보라매: 임상 부진으로 인한 조기종료]
- (마) 기존 임상기관 서울대 외 6 곳에 대한 임상 독려로 임상 완료



바. 임상 2상 Protocol

(1) 임상시험연구 요약

(가) 시험명: 당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상 치료에 대한 YJP-14 캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 2상 임상 시험

(나) 임상시험기관 및 시험책임자: 서울대 병원외 6개 병원

(다) 임상시험용 의약품: YJP-14 capsule blister(250mg size), 1일 3회, 1회 2 캡슐 복용, 4-arm study(위약군, 75mg/day, 150mg/day, 300mg/day)

(라) 유효성분: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)

(마) 대상질환 및 피험자 수: 당뇨병성 혈관내피세포 기능이상(Diabetic Endothelial Dysfunction), 총 136명 A군: 34명, B군: 34명, C군: 34명, 위약군: 34명)

(바) 시험 목표: 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 YJP-14캡슐을 투여하는 3개 용량의 시험군과 위약을 투여하는 위약군의 Baseline 대비 투약 8주, 12주 후의 혈관내피 세포 기능개선 지표인 상완 FMD의 수치 변화를 비교(pooled mean change difference)하여 시험군의 위약대비 우월함 입증

① 일차 유효성 평가: 시험약 투여 후 12주 때의 FMD 변화량

② 이차 유효성 평가:

- 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량
- 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량
- 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압 변화량

③ 탐색적 평가:

- Baseline 대비 시험약 투여 후 12주 때의 serum lipids(LDL, HDL, TG) 변화량
- 시험약 투여 후 12주 때의 HbA1c 변화량

(사) 안정성 평가: 3개 용량의 시험군과 위약군의 이상반응을, 중증도별 이상반응 발생률의 차이를 비교한다. 활력징후와 실험실적 검사치(biochemistry, hematology, urinalysis)는 기준시점 대비 12주에서의 결과치의 차이를 비교 함

(아) 통계 분석방법: 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용

(자) 피험자 적격성:

① 선정기준:

- 만 18세 이상의 남녀
- 당뇨병성으로 진단받은 자
- 혈관내피세포 기능 이상을 진단 받은 환자: FMD 측정 결과 값이 6.7% 미만인 자
- LDL cholesterol level less than 140 mg/dl
- 피험자 동의서에 서명한 환자

② 제외기준:

- 스크리닝 방문 전 6개월 내에 다음 심혈관계 병력이 하나라도 있는 자
- NYHA 3 이상의 심부전 환자
- 고혈압(수축기>139mmHg 또는 이완기>90mmHg) 환자 혹은 저혈압 환자(수축기

<80mmHg 또는 이완기<50mmHg)(세부사항은 별첨 참고)

(2) 임상시험연구 계획서

시험명	당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상 치료에 대한 YJP-14 캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 2상 임상시험			
의뢰사	양지화학(주)			
임상시험기관 및 시험책임자	[임상시험 실시기관 및 시험자, 의뢰자] 참조.			
임상시험용 의약품	YJP-14 캡슐			
	시험약	제품명	투여 용량	YJP-14 성분 함량
	시험약 1	YJP-14-25mg 캡슐	1캡슐(250mg)	25mg
	시험약 2	YJP-14-50mg 캡슐	1캡슐(250mg)	50mg
	시험약 3	YJP-14-50mg 캡슐	2캡슐(500mg)	100mg
	위약	YJP-14 캡슐(Placebo)	1캡슐(250mg) 또는 2캡슐(500mg)	미함유
유효성분명	생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스(YJP-14)			
대상질환	당뇨병성 혈관내피세포 기능이상(Diabetic Endothelial Dysfunction)			
피험자 수	총 136명			
	시험군 A	시험군 B	시험군 C	위약군
	n = 34	n = 34	n = 34	n = 34
임상시험 기간	임상시험 개시일로부터 2년으로 예상된다.			
임상시험 목적	<p>일차적 목적 : 본 시험의 일차적 목적은 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐을 투여하는 3개 용량의 시험군과 위약을 투여하는 위약군의 Baseline 대비 투약 12주 후의 혈관내피세포 기능개선 지표인 상완 FMD의 수치 변화를 비교(pooled mean change difference) 하여 우월함을 입증하는 것이다.</p> <p>이차적 목적 : 1) 본 시험의 이차적 목적은 Baseline 대비 투약 후 8주의 내피세포 기능개선</p>			

	<p>지표인 상완 FMD의 수치 변화를 비교(pooled mean change difference)하여 혈관내피세포 기능이상에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하고, 2) Baseline 대비 투약 후 4주, 8주, 12주의 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR의 변화값을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 인슐린저항성에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 한편, 3) Baseline 대비 투약 후 4주, 8주, 12주의 혈압의 변화량을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 것이다.</p> <p>탐색적 목적 :</p> <p>1) 본 시험의 탐색적 목적은 Baseline 대비 투약 후 12주의 혈당변화를 지표인 HbA1c을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 혈당에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 한편, 2) Baseline 대비 투약 후 12주의 혈관 경화 주요 지표인자인 LDL, HDL, TG의 변화량을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 혈청지질에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가한다.</p>													
<p>임상설계</p>	<p>무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 대기관 제 2상 임상시험으로서 혈관내피세포 기능이상을 가지는 당뇨병성 환자를 대상으로 3개 용량의 시험약 YJP-14 캡슐 또는 위약을 투여하는 것이다.</p> <p>108명의 목표 피험자 수를 설정하고 탈락율 20%를 고려하여, 136명의 피험자가 등록되고 시험군 A 34명은 회당 YJP-14-25mg 1캡슐 + 위약 1캡슐, 시험군 B 34명은 YJP-14-50mg 1캡슐 + 위약 1캡슐, 시험군 C 34명은 YJP-14-50mg 2캡슐, 위약군 34명은 위약 2캡슐을 1일 3회 경구 투약 받을 것이다.</p> <p>피험자는 각 3개 시험군 또는 위약군에 1:1:1로 무작위 배정되며, 기관별로 블록 무작위배정법으로 배정한다.</p>													
<p>임상시험용 의약품 투여 방법</p>	<p>구분</p>	<p>투여량</p> <table border="1" data-bbox="550 1458 1262 1955"> <tr> <td data-bbox="550 1458 919 1552"> <p>시험약 YJP-14 캡슐</p> </td> <td data-bbox="919 1458 1262 1552"> <p>위약 YJP-14 캡슐(Placebo)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1552 919 1646"> <p>시험군A 1 캡슐 [YJP-14 25mg 캡슐]</p> </td> <td data-bbox="919 1552 1262 1646"> <p>1 캡슐</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1646 919 1740"> <p>시험군B 1 캡슐 [YJP-14 50mg 캡슐]</p> </td> <td data-bbox="919 1646 1262 1740"> <p>1 캡슐</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1740 919 1834"> <p>시험군C 2 캡슐 [YJP-14 50mg 캡슐]</p> </td> <td data-bbox="919 1740 1262 1834"> <p>해당사항 없음</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 1834 919 1955"> <p>위약군 해당사항 없음</p> </td> <td data-bbox="919 1834 1262 1955"> <p>2 캡슐</p> </td> </tr> </table>		<p>시험약 YJP-14 캡슐</p>	<p>위약 YJP-14 캡슐(Placebo)</p>	<p>시험군A 1 캡슐 [YJP-14 25mg 캡슐]</p>	<p>1 캡슐</p>	<p>시험군B 1 캡슐 [YJP-14 50mg 캡슐]</p>	<p>1 캡슐</p>	<p>시험군C 2 캡슐 [YJP-14 50mg 캡슐]</p>	<p>해당사항 없음</p>	<p>위약군 해당사항 없음</p>	<p>2 캡슐</p>	<p>투여 방법</p> <p>1회2캡슐, 1일3회 식후 복용</p>
<p>시험약 YJP-14 캡슐</p>	<p>위약 YJP-14 캡슐(Placebo)</p>													
<p>시험군A 1 캡슐 [YJP-14 25mg 캡슐]</p>	<p>1 캡슐</p>													
<p>시험군B 1 캡슐 [YJP-14 50mg 캡슐]</p>	<p>1 캡슐</p>													
<p>시험군C 2 캡슐 [YJP-14 50mg 캡슐]</p>	<p>해당사항 없음</p>													
<p>위약군 해당사항 없음</p>	<p>2 캡슐</p>													
<p>피험자</p>	<p>선정기준 :</p>													

	<p>다음 기준에 모두 적합한 경우에 본 임상시험의 피험자로 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 만 18세 이상의 남녀 2) 당뇨병성으로 진단받은 자 : adult-onset DM(defined as fasting glucose greater than 125 mg/dl or by ongoing treatment with an oral hypoglycemic agent) 3) 혈관내피세포 기능 이상을 진단 받은 환자 : FMD 측정 결과 값이 6.7% 미만인 자 4) LDL cholesterol level less than 140 mg/dl 5) 피험자 동의서에 서명한 환자
<p>적격성</p>	<p>제외기준 :</p> <p>다음 조건의 어느 하나라도 해당되는 환자는 연구대상에서 제외한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 스크리닝 방문 전 6개월 내에 다음 심혈관계 병력이 하나라도 있는 자 : 입원을 요하는 불안정 협심증, 심근경색, 관상동맥우회술, 경피성 관상동맥중재술(진단적 혈관조영은 허용된다), 심부전, 심방 또는 심실 부정맥(예를 들어, 심방세동, 심실빈맥, 긴QT증후군), 심박조율기 또는 제세동기 이식, 일과성 허혈발작, 또는 뇌혈관 사고(뇌졸중) 2) NYHA 3 이상의 심부전 환자 3) 악성 질환(malignant disease)의 기왕력이 있는 자 4) 중증의 당뇨병 합병증이 있는 자: 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 혈관합병증 5) 고혈압(수축기>139mmHg 또는 이완기>90mmHg) 환자 혹은 저혈압 환자(수축기<80mmHg 또는 이완기<50mmHg) 6) 시험자가 판단하기에 심전도검사 상 다음과 같이 진단받은 자 <ul style="list-style-type: none"> • 심장질환(QTc[Bazett] 간격 : 남성>450msec, 여성>470msec인 경우) • 이상, 차단 또는 손상 전파(PR간격>220msec) • 허혈성 심장질환의 임상적으로 유의한 징후 7) 임상시험 기간 중 알코올/불법 약물을 통제 할 수 없는 자 8) SC 시점에서 Serum Creatinine or BUN > 정상상한치 x 2인 신기능장애 9) 현재 임신 중이거나 피임 계획이 없는 가임기 여성 또는 수유중인 여성 10) SC 시점에서 AST or ALT > 정상상한치 x 2인 간기능장애 11) 지시 이행이 어려울 것으로 시험자에 의해 판단되는 심신미약자 12) 본 임상시험용의약품(시험약, 위약)에 알려지반응의 과거력을 가진 환자 13) HIV 양성으로 확인한 자(Patient is known) 14) 스크리닝 방문 전 30일 이내에 스테로이드 약물을 14일 이상 복용(oral)한 적이 있는 자 15) 중증의 흡연자(하루 20개피 이상) 16) 스크리닝 시점을 기준으로 다음의 약물을 복용하는 자 :

	<p>Statins, 여성호르몬제(estrogen), glucocorticoids, 아스피린, 항산화비타민제, 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB, 은행잎추출물 제제, 산사자추출물 제제, anti TNK-α 계열 약물(류마티스 관절염 치료제), GLP-1 제제, nitrate 제제, beta-blocker, sildenafil 및 tadalafil 정기 복용</p> <p>(단, statins, aspirin(1일 복용량 325mg 이하), 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB는 스크리닝 12주 이전부터 복용을 개시한 경우, 임상시험 기간 동안 용법/용량 변경 없이 유지할 경우 임상시험 참여가능)</p>
<p>유효성 평가</p>	<p>1. 일차 유효성 평가 변수 시험약 투여 후 12주 때의 FMD 변화량</p> <p>2. 이차 유효성 평가 변수</p> <p>1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량 2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량 3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량</p> <p>3. 탐색적 평가 변수</p> <p>1) 시험약 투여 후 12주 때의 serum lipids(LDL, HDL, TG) 변화량 2) 시험약 투여 후 12주 때의 HbA1c 변화량</p>
<p>안전성 평가</p>	<p>3개 용량의 시험군과 위약군의 이상반응을, 중증도별 이상반응 발생률의 차이를 비교한다. 활력징후와 실험실적 검사치(biochemistry, hematology, urinalysis)는 기준시점 대비 12주에서의 결과치의 차이를 비교한다.</p>
<p>통계 분석방법</p>	<p>1. 일차 유효성 평가변수 ; 시험약 투여 후 12주 때의 FMD 변화량 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용한다.</p> <p>2. 이차 유효성 평가변수</p> <p>1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용한다.</p> <p>2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용한다.</p> <p>3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압 변화량 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용한다.</p> <p>3. 탐색적 평가 변수</p> <p>1) 시험약 투여 후 12주 때의 serum lipids(LDL, HDL, TG) 변화량 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용한다.</p> <p>2) 시험약 투여 후 12주 때의 HbA1c 변화량 각 시험군의 효과를 대조군과 비교하기 위해 t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용한다.</p>

(3) 임상시험 절차 도식

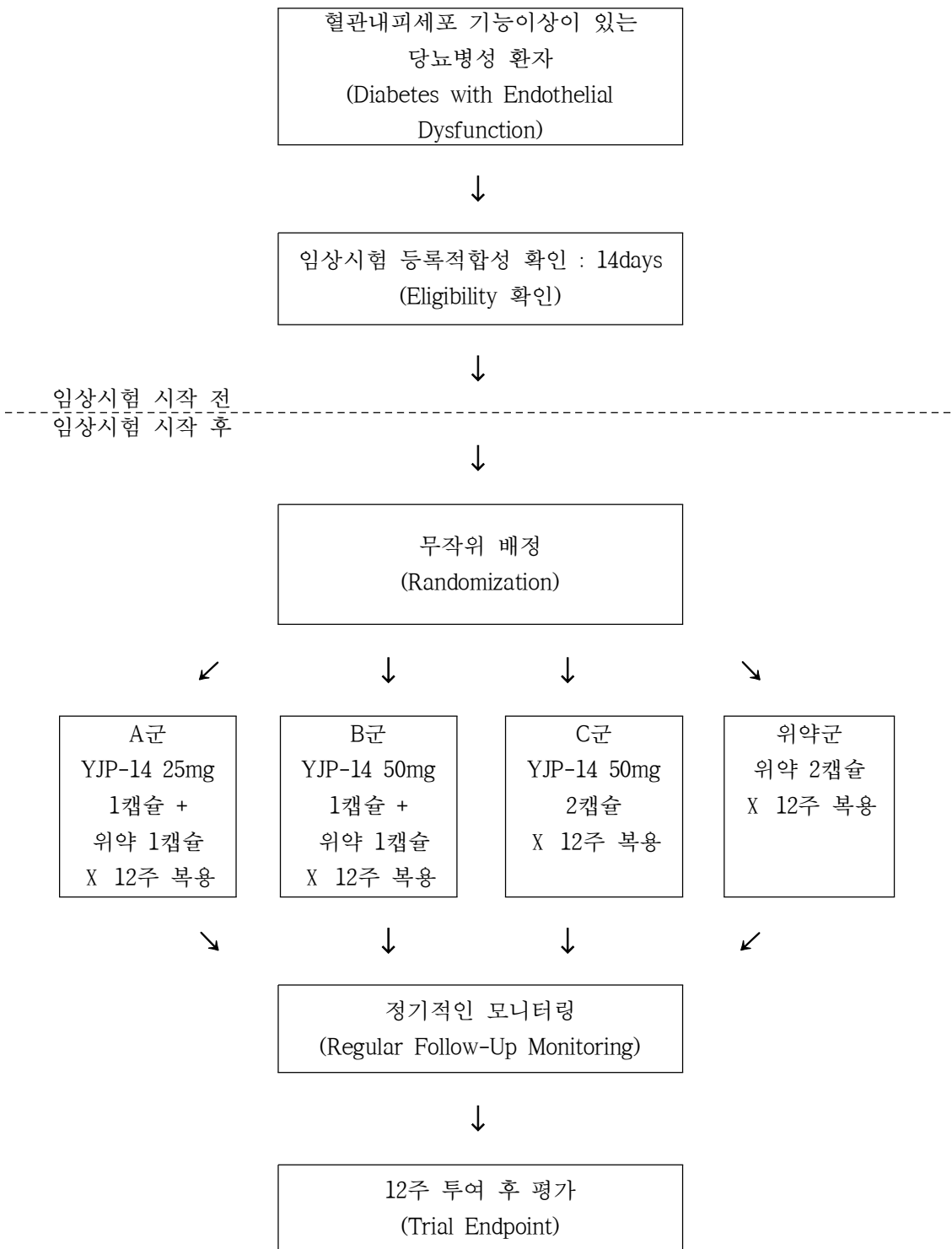


그림 8. 임상시험 도식도

사. 임상 2상 시험 결과(별첨3. 임상시험 결과보고서)

(1) 임상시험 결과 요약

3개 용량 시험군을 위약군과 비교하여 baseline 대비 투약 12주 후 혈관내피세포 기능 개선 지표 FMD의 수치 변화를 비교함으로써 혈관내피세포기능 개선효과가 우월한지 확인하고자 실시함. Baseline 대비 투약 12주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량이 위약군 대비 시험군 B와 시험군 C에서 크게 나타났으나, 통계적으로 유의미하지 않았음.

이와 더불어 인슐린 저항성(HOMA-IR) 수치 감소 및 수축기/이완기 혈압 강하도 위약군 대비 3개 시험군에서 4주째 시험군 A를 제외하고 통계적으로 우월한 효과가 확인되지 않음

안전성 측면에서는 이상반응 및 약물이상반응 발현율이 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과 인과관계가 없는 것으로 나타나, 이를 통해 임상시험용의약품의 안전성을 확인할 수 있었음.

혈관내피세포 기능이상을 가진 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐 복용 후 혈관내피세포 기능 개선 효과에 대해 유효성 측면의 효과를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료됨.

(가) 일차 유효성 평가

FAS에서 FMD(Reactive Hyperemia) 결과를 살펴보면, baseline 대비 투약 12 주 후 FMD(Reactive Hyperemia)수치 변화량은 각각 시험군 A $1.90 \pm 3.36\%$, 시험군 B $2.85 \pm 3.51\%$, 시험군 C $2.86 \pm 2.62\%$, 위약군 $2.67 \pm 3.56\%$ 로 위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음(시험군 A $p=0.0051$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$, 위약군 $p=0.0004$).

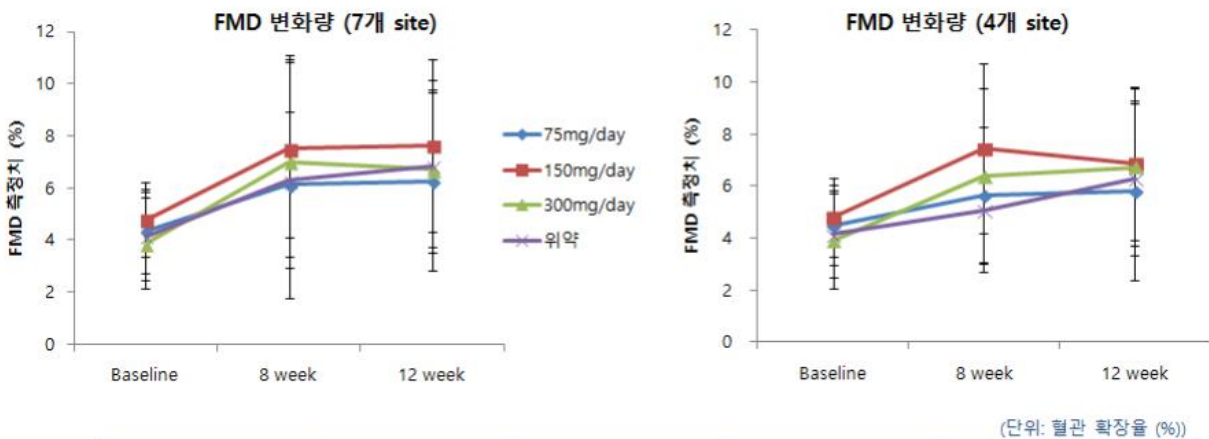
FMD(NTG) 결과를 살펴보면, baseline 대비 12 주 후 FMD(NTG) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.31 \pm 4.53\%$, 시험군 B $0.90 \pm 4.40\%$, 시험군 C $0.13 \pm 3.78\%$, 위약군 $-1.78 \pm 4.74\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었음.(시험군 A $p=0.0460$ 시험군 B $p=0.0157$, 시험군 C $p=0.0433$). 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

PPS에서 baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(Reactive Hyperemia) 변화량은 시험군 A $2.04 \pm 3.58\%$, 시험군 B $3.26 \pm 3.64\%$, 시험군 C $3.08 \pm 2.70\%$, 위약군 $3.08 \pm 3.46\%$ 로, 시험군 B가 위약군 보다 변화량이 높았으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음(시험군 A $p=0.0075$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$, 위약군 $p=0.0003$).

Baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(NTG) 변화량은 시험군 A $1.35 \pm 4.79\%$, 시험군 B $0.74 \pm 4.61\%$, 시험군 C $0.19 \pm 3.29\%$, 위약군 $-2.53 \pm 4.85\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음(시험군 A $p=0.0227$, 시험군 B $p=0.0111$, 시험군 C $p=0.0109$). 군내 비교에서는 위약군($p=0.0205$)에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었음.

① 1차 및 2차 유효성 평가 지수 FMD 결과 분석

FMD 측정이 기관별 차이가 있다는 임상 case study 결과들이 많이 알려져 있어, YJP-14 결과에 대한 기관별 차이 유무 확인을 위하여 모든 기관에 대한 통계분석을 실시함. 그 결과 서울대(임상례 13 명)의 위약군에 대한 FMD변화 정도가 타 기관 대비 매우 높았으며, 임상 사례가 1~2명인 경북대병원(1명), 세브란스(2명)를 제외한 4개 기관(임상례 103명)에 대한 통계분석을 실시한 결과는 아래와 같음.



(단위: 혈관 확장율 (%))

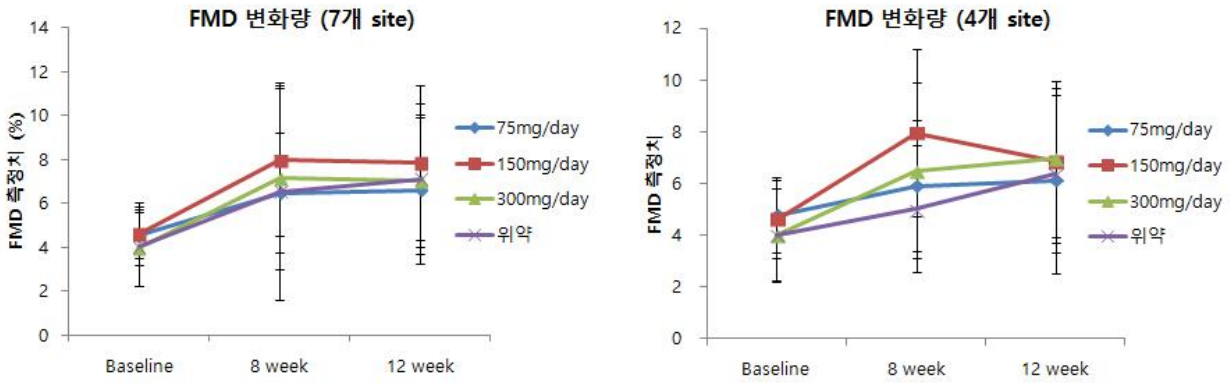
군 (mg/day)		시험군 A (75mg/day)	시험군 B (150mg/day)	시험군 C (300mg/day)	위약군
구분	FMD (FAS) 7개 site	$1.90 \pm 3.36^*$	$2.85 \pm 3.51^*$	$2.86 \pm 2.62^*$	$2.67 \pm 3.56^*$
	FMD (FAS) 4개 site	$0.75 \pm 1.31^*$	$1.32 \pm 1.88^*$	$2.64 \pm 1.47^*$	$1.98 \pm 1.47^*$

▪ $\Delta FMD = FMD (12주) - FMD (Screening, Baseline)$

*: $P < 0.05$, within Group, *: $P < 0.05$, vs. Placebo

그림 9. FMD 변화량(FAS: Full Analysis Set)

결론적으로, 1차 유효성 평가($\Delta FMD(12주) = FMD(12주) - FMD(Baseline)$)는 군내 비교에서는 모든 투약군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음(7개 sites & 4 sites).



(단위: 혈관 확장율 (%))

구분	군 (mg/day)	시험군 A (75mg/day)	시험군 B (150mg/day)	시험군 C (300mg/day)	위약군	
		FMD	7개 site	2.04±3.58*	3.26±3.64*	3.08±2.70*
		4개 site	1.33±3.35*	2.34±3.07*	2.94±2.76*	2.35±2.95*

▪ ΔFMD = FMD (12주) - FMD (Screening, Baseline)

*: P<0.05, within Group, *: P<0.05, vs. Placebo

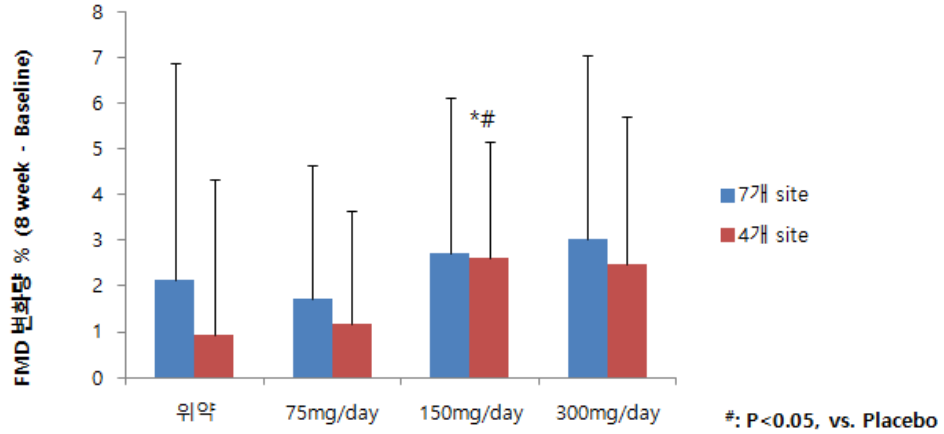
그림 10. FMD 변화량(PPS: Per Protocol Set)

(나) 이차 유효성 평가

① 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량

Baseline(스크리닝) 대비 투약 후 8주(방문 3) 시점 FMD 변화량을 살펴보면, FMD(Reactive Hyperemia)는 시험군 A 1.71±2.94%, 시험군 B 2.73±3.40%, 시험군 C 3.04±4.01%, 위약군 2.13±4.73%으로 위약군에 비해 시험군 B와 시험군 C의 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 군내 비교에서는 3개 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음(시험군 A p=0.0040, 시험군 B p=0.0002, 시험군 C p<0.0001).

FAS군의 8주의 FMD변화를 별도로 분석해 본 결과 Placebo 효과가 일반적으로 보고된 임상례와 비슷하게 나왔으며, 그 결과 FAS군의 8주의 FMD 변화에 대한 비교 분석결과, 1차 유효성 평가(ΔFMD(8주) = FMD(8주) - FMD(Baseline))는 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음(7개 sites & 서울대, 세브란스, 경북대 제외한 4 sites), 4개 기관의 변화량 분석 결과 “위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으며, 위약군 대비 시험군 B(150mg/day)에서 통계적으로 유의한 차이는 있음을 확인” 할 수 있었음(그림 11).



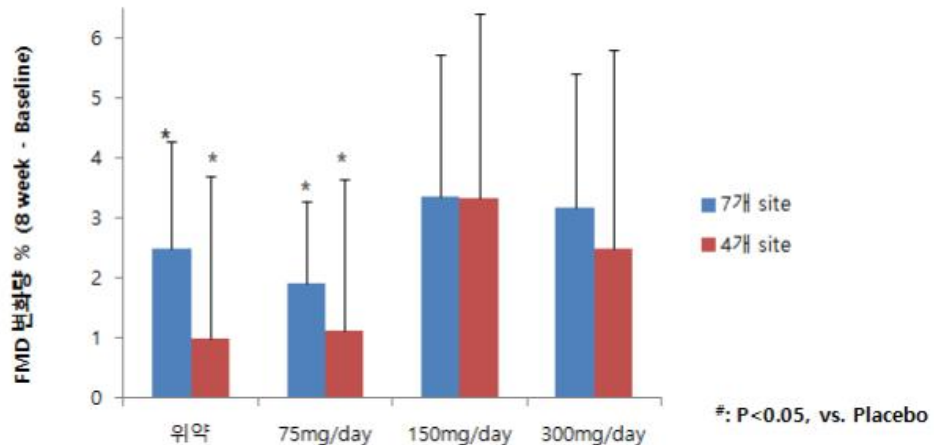
(단위: 혈관 확장율 (%))

구분		군 (mg/day)			
		시험군 A (75mg/day)	시험군 B (150mg/day)	시험군 C (300mg/day)	위약군
FMD	7개 site	1.71±2.94*	2.73±3.40*	3.04±4.01*	2.13±4.73
	4개 site	1.17±2.46*	2.63±2.54*#	2.49±3.23*	0.92±3.41

▪ ΔFMD = FMD (8주) - FMD (Screening, Baseline)

*: P<0.05, within Group, #: P<0.05, vs. Placebo

그림 11. 8주 FMD 변화(FAS)



(단위: 혈관 확장율 (%))

구분		군 (mg/day)			
		시험군 A (75mg/day)	시험군 B (150mg/day)	시험군 C (300mg/day)	위약군
FMD	7개 site	1.92±1.36*	3.35±2.37*	3.17±2.24*	2.50±1.77*
	4개 site	1.15±2.52*	3.28±3.07*#	2.50±3.29*#	0.99±2.71

▪ ΔFMD = FMD (8주) - FMD (Screening, Baseline)

*: P<0.05, within Group, #: P<0.05, vs. Placebo

그림 12. 8주 FMD 변화(PPS)

또한 PPS군의 8주의 FMD 변화에 대한 비교 분석결과, 결론적으로, 1차 유효성 평가

$\Delta\text{FMD}(8\text{주}) = \text{FMD}(8\text{주}) - \text{FMD}(\text{Baseline})$ 는 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(7개 sites & 4 sites). 4개 기관의 변화량이 결과는 “위약군에 비해 시험군 B(150mg/day)와 C(300mg/day)에서 변화량이 컸으며, 위약군 대비 B와 C군에서 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 있음을 확인” 할 수 있었다(그림 12).

향후 추가 임상시 위약효과를 최소화하기 위한 기관별 FMD측정에 대한 최적화, 측정시기 및 환자군 분석에 대한 재 분석 결과를 반영하여 임상연구를 진행하는 것이 바람직함.

② 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A 0.59 ± 5.16 , 시험군 B -0.13 ± 1.84 , 시험군 C -1.67 ± 5.50 , 위약군 -0.64 ± 5.17 으로, Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.25 ± 2.07 , 시험군 B -0.67 ± 2.72 , 시험군 C -0.88 ± 4.67 , 위약군 -0.42 ± 6.83 으로, Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.14 ± 2.74 , 시험군 B 0.28 ± 2.41 , 시험군 C -0.84 ± 5.16 , 위약군 -0.65 ± 7.06 이었으며, 각 시점 모두 HOMA-IR 변화량의 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

③ 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압 변화량에서 시험군 A -4.73 ± 11.33 mmHg, 시험군 B 2.56 ± 12.30 mmHg, 시험군 C 2.23 ± 15.06 mmHg, 위약군 1.90 ± 12.74 mmHg, 이완기 혈압에서 시험군 A -1.43 ± 6.95 mmHg, 시험군 B 2.41 ± 10.60 mmHg, 시험군 C -0.16 ± 9.41 mmHg, 위약군 -0.10 ± 8.05 mmHg 이었음. 수축기 및 이완기혈압 모두 시험군 A에서 가장 많이 감소하는 것으로 나타났음. 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서는 군내($p=0.0296$) 및 군간($p=0.0195$) 통계적으로 유의한 차이가 있었음.

Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -6.20 ± 11.92 mmHg, 시험군 B 2.86 ± 13.760 mmHg, 시험군 C 1.03 ± 17.90 mmHg, 위약군 -4.14 ± 16.00 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.27 ± 8.84 mmHg, 시험군 B 2.46 ± 8.23 mmHg, 시험군 C -1.45 ± 9.74 mmHg, 위약군 -2.55 ± 8.63 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 군내 비교시 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음($p=0.0080$).

Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -4.60 ± 13.27 mmHg, 시험군 B 0.61 ± 13.00 mmHg, 시험군 C 1.22 ± 12.74 mmHg, 위약군 -3.38 ± 12.88 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.03 ± 8.87 mmHg, 시험군 B 3.25 ± 10.65 mmHg, 시험군 C -1.78 ± 9.42 mmHg, 위약군 -3.10 ± 7.36 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 군내 비교에서 위약군($p=0.0311$)의 이완기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음.

(다) 탐색적 평가

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 serum lipids(LDL-C, HDL-C, TG) 변화량을 살펴본 결과, 모든 항목에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 군내 비교는 LDL-C의 위약군($p=0.0327$), HDL-C의 시험군 C($p=0.0281$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였음

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 HbA1c 변화량은 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음

(라) 안전성 평가

Safety set 134명 중 39명(29.10%)의 대상자에서 58건의 이상반응이 발생하였으며, 각 군별로 이상반응 발현율은 시험군 A 40.00%(14/35명), 시험군 B 31.25%(10/32명), 시험군 C 23.53%(8/34명), 위약군 21.21%(7/33명) 이었음. 이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음. PT에 따라 확인 했을 때, ‘Nasopharyngitis’ 4.48%(6/134명)에서 6건, ‘Constipation’ 2.99%(4/134명)에서 4건, ‘Dyspepsia’, ‘Nausea’, ‘Back Pain’, ‘Headache’, ‘Pruritus’, ‘Palpitations’, ‘Pain’ 각각 1.49%(2/134명)에서 2건 이었으며, 이 외에는 모두 1건으로 조사되었음. 이 중, 2% 이상에서 발생한 이상반응은 ‘Nasopharyngitis’, ‘Constipation’ 은 시험약(YJP-14 캡슐) 복용시 예측 가능한 이상반응(예측 부작용 중 상기도감염과 변비)이었음.

약물이상반응은 총 9명(6.72%)에서 9건 발생하였으며, 각 군별로 약물이상반응 발현율은 시험군 A 2.86%(1/35명), 시험군 B 12.50%(4/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명), 위약군 9.09%(3/33명) 이었다. 약물이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음. PT(Preferred Term)에 따라 확인했을 때, ‘Constipation’, ‘Dyspepsia’, ‘Nausea’ 각각 1.49%(2/134명)에서 2건, ‘Vomiting’, ‘Palpitations’, ‘Chest Discomfort’ 각각 0.75%(1/134명)에서 1건으로 조사되었음. 중대한 이상반응은 총 4명(2.99%)에서 9건으로, 각 군별로 중대한 이상반응 발현율은 시험군 A 5.71%(2/35명), 시험군 B 3.13%(1/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명) 이었으며, 위약군에서는 발현되지 않았음. 중대한 이상반응의 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT별로는 ‘Ligament Sprain’ 5건, ‘Bundle Branch Block Right’, ‘Supraventricular Tachycardia’, ‘Lumbar Spinal Stenosis’, ‘Suicide Attempt’ 각각 1건 이었음. 이상의 중대한 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과의 인과관계가 ‘관련 없음(Not related)’, ‘관련성이 없을 가능성이 큼(Unlikely)’ 으로 확인되었으며, 본 임상시험에서 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음.

그 외 안전성 평가 변수인 활력징후, 실험실 검사, 복약 순응도에서 특이할 만한 사항은 없었음.

(2) 임상시험 결과보고서

(가) Title Page

임상시험제목	당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상의 치료에 대한 YJP-14 캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 2상 임상시험																							
임상시험용의약품	YJP-14 캡슐																							
Protocol No.	HW2012-YJP002																							
시험대상질환	당뇨병성 혈관내피세포 기능이상(Diabetic Endothelial Dysfunction)																							
임상시험 의뢰자	양지화학 주식회사																							
임상시험 단계	제 2상																							
임상시험 디자인	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조																							
식품의약품안전처 승인 및 변경	<table border="1"> <thead> <tr> <th>승인/변경</th> <th>계획서 버전</th> <th>승인일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>최초 승인</td> <td>V.01</td> <td>2012.06.11</td> </tr> <tr> <td>변경 승인</td> <td>V.02</td> <td>2012.12.05</td> </tr> <tr> <td>변경 승인</td> <td>V.03</td> <td>2013.01.29</td> </tr> <tr> <td>변경 승인</td> <td>V1.8</td> <td>2013.09.02</td> </tr> <tr> <td>변경 승인</td> <td>V2.0</td> <td>2014.01.23</td> </tr> <tr> <td>변경 승인</td> <td>V2.2</td> <td>2014.08.04</td> </tr> </tbody> </table>			승인/변경	계획서 버전	승인일	최초 승인	V.01	2012.06.11	변경 승인	V.02	2012.12.05	변경 승인	V.03	2013.01.29	변경 승인	V1.8	2013.09.02	변경 승인	V2.0	2014.01.23	변경 승인	V2.2	2014.08.04
승인/변경	계획서 버전	승인일																						
최초 승인	V.01	2012.06.11																						
변경 승인	V.02	2012.12.05																						
변경 승인	V.03	2013.01.29																						
변경 승인	V1.8	2013.09.02																						
변경 승인	V2.0	2014.01.23																						
변경 승인	V2.2	2014.08.04																						
연구기간	임상시험용의약품 12주 투여(1일 3회)																							
임상시험 시작일	2013.07.18																							
임상시험 종료일	2016.09.21																							
임상시험 조정자	서울대학교병원 순환기내과 교수 오병희																							
임상시험관리기준 준수	본 임상시험과 essential documents의 보관은 임상시험관리기준(KGCP)에 따라 실시되었다.																							
결과보고서 작성일	2016.12.26																							

(나) 요약 (Synopsis)

임상시험 제목:			
당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상의 치료에 대한 YJP-14 캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 2상 임상시험			
임상시험 실시기관 및 임상시험책임자:	서울대병원	순환기내과	교수 오병희
	서울특별시 보라매병원	순환기내과	교수 김상현
	분당서울대병원	순환기내과	교수 조영석
	세브란스병원	심장내과	교수 하종원
	삼성서울병원	순환기내과	교수 박승우
	을지병원	내분비내과	교수 민경완
	가천대학교 길병원	심장내과	교수 고광곤
	경북대학교병원	내분비내과	교수 이인규
발표문(Publication): 없음			

임상시험기간: 2013.07.18~ 2016.09.21	임상시험단계: 제 2상
임상시험의 목적: 1. 일차적 목적: 본 시험의 일차적 목적은 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐을 투여하는 3개 용량의 시험군과 위약을 투여하는 위약군의 Baseline 대비 투약 12주 후의 혈관내피세포 기능 개선 지표인 상완 Flow mediated dilation(FMD)의 수치 변화를 비교(pooled mean change difference) 하여 우월함을 입증하는 것이다. 2. 이차적 목적: 1) 본 시험의 이차적 목적은 Baseline 대비 투약 후 8주의 내피세포 기능개선 지표인 상완 FMD의 수치 변화를 비교(pooled mean change difference)하여 혈관내피세포 기능이상에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하고, 2) Baseline 대비 투약 후 4주, 8주, 12주의 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR의 변화값을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 인슐린저항성에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 한편, 3) Baseline 대비 투약 후 4주, 8주, 12주의 혈압의 변화량을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 것이다. 3. 탐색적 목적: 1) 본 시험의 탐색적 목적은 Baseline 대비 투약 후 12주의 혈당변화를 지표인 HbA1c을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 혈당에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 한편, 2) Baseline 대비 투약 후 12주의 혈관 경화 주요 지표인자인 LDL, HDL, TG의 변화량을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 혈청지질에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가한다.	
시험방법: 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 제 2상 임상시험으로서 혈관내피세포 기능이상을 가지는 당뇨병성 환자를 대상으로 3개 용량의 시험약 YJP-14 캡슐 또는 위약을 투여하였다. 시험군 A는 회당 YJP-14-25mg 1캡슐 + 위약 1캡슐, 시험군 B는 YJP-14-50mg 1캡슐 + 위약 1캡슐, 시험군 C는 YJP-14-50mg 2캡슐, 위약군은 위약 2캡슐을 1일 3회 경구 투약하였다. 임상시험대상자는 각 3개 시험군 또는 위약군에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 기관별로 블록 무작위배정법으로 배정하였다.	
대상자 수(계획된 수 및 분석에 포함된 수): ○ 계획된 대상자 수: - 무작위배정: 136명(시험군A: 34명, 시험군B: 34명, 시험군C: 34명, 위약군: 34명) - 유효성분석: 108명(시험군A: 27명, 시험군B: 27명, 시험군C: 27명, 위약군: 27명) ○ 분석에 포함된 수: - 무작위배정: 138명(시험군A: 35명, 시험군B: 34명, 시험군C: 35명, 위약군: 34명) - Safety군: 134명(시험군A: 35명, 시험군B: 32명, 시험군C: 34명, 위약군: 33명)	

- FAS군: 119명(시험군A: 30명, 시험군B: 28명, 시험군C: 32명, 위약군: 29명)
- PPS군: 101명(시험군A: 26명, 시험군B: 24명, 시험군C: 28명, 위약군: 23명)

시험대상질환: 당뇨병성 혈관내피세포 기능이상

선정 · 제외기준:

선정기준

다음기준에 모두 적합한 경우에 본 임상시험의 임상시험 대상자로 했다.

- 1) 만 18세 이상의 남녀
- 2) 당뇨병성으로 진단받은 자: adult-onset DM(defined as fasting glucose greater than 125mg/dl or by ongoing treatment with an oral hypoglycemic agent)
- 3) 혈관내피세포 기능이상을 진단 받은 환자: FMD 측정결과 값이 6.7% 미만인 자
- 4) LDL cholesterol level less than 140 mg/dl
- 5) 임상시험대상자 동의서에 서명한 환자

제외기준

다음 조건의 어느 하나라도 해당되는 환자는 연구대상에서 제외했다.

- 1) 스크리닝 방문 전 6개월 내에 다음 심혈관계 병력이 하나라도 있는 자 :
입원을 요하는 불안정 협심증, 심근경색, 관상동맥우회술, 경피성관상동맥중재술(진단적 혈관조영은 허용된다), 심부전, 심방 또는 심실부정맥(예를 들어, 심방세동, 심실빈맥, 긴QT증후군), 심박조율기 또는 제세동기 이식, 일과성 허혈발작, 또는 뇌혈관 사고(뇌졸중)
- 2) NYHA 3 이상의 심부전 환자
- 3) 악성 질환(malignant disease)의 기왕력이 있는 자
- 4) 중증의 당뇨병 합병증이 있는 자: 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 혈관합병증
- 5) 고혈압(수축기>139mmHg 또는 이완기>90mmHg) 환자 혹은 저혈압 환자(수축기 <80mmHg 또는 이완기<50mmHg)
- 6) 시험자가 판단하기에 심전도검사 상 다음과 같이 진단받은 자
 - 심장질환(QTc[Bazett] 간격: 남성>450msec, 여성>470msec인 경우)
 - 이상, 차단 또는 손상 전파(PR간격>220msec)
 - 허혈성 심장질환의 임상적으로 유의한 징후
- 7) 임상시험 기간 중 알코올/불법 약물을 통제 할 수 없는 자
- 8) SC 시점에서 Serum Creatinine or BUN > 정상상한치x 2인 신기능장애
- 9) 현재 임신 중이거나 피임계획이 없는 가임기 여성 또는 수유중인 여성
- 10) SC 시점에서 AST or ALT > 정상상한치 x 2인 간기능장애
- 11) 지시 이행이 어려울 것으로 시험자에 의해 판단되는 심신미약자
- 12) 본 임상시험용의약품(시험약 및 위약)에 알려지반응의 과거력을 가진 환자
- 13) HIV 양성으로 확인한 자(Patient is known)
- 14) 스크리닝 방문 전 30일 이내에 스테로이드 약물을 14일 이상 복용(oral)한 적이 있는 자
- 15) 중증의 흡연자(하루 20개피 이상)

16) 스크리닝 시점을 기준으로 다음의 약물을 복용하는 자: Statins, 여성호르몬제 (estrogen), glucocorticoids, 아스피린, 항산화 비타민제, 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB, 은행잎추출물 제제, 산사자추출물 제제, anti TNK- α 계열 약물(류마티스 관절염치료제), GLP-1제제, nitrate제제, beta-blocker, sildenafil 및 tadalafil 정기 복용(단, statins, aspirin (1일 복용량 325mg 이하), 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB는 스크리닝 12주 이전부터 복용을 개시한 경우, 임상시험기간 동안 용법/용량 변경없이 유지할 경우 임상시험 참여가능)

임상시험용의약품의 용법·용량, Lot No.:

용량:

시험군A: YJP-14 25mg 1캡슐+ 위약 YJP-14 1캡슐

시험군B: YJP-14 50mg 1캡슐+ 위약 YJP-14 1캡슐

시험군C: YJP-14 50mg 2캡슐

위약군: 위약 YJP-14 2캡슐

용법: 1회 2캡슐, 1일 3회 복용

Lot No.: P002/P003/P004

투여/관찰기간: 임상시험용의약품 12주 투여(1일 3회)

평가 방법:

<유효성 평가>

1. 일차 유효성 평가 변수

시험약 투여 후 12주 때의 FMD 변화량

2. 이차 유효성 평가 변수

1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량

2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량

3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량

3. 탐색적 평가 변수

1) 시험약 투여 후 12주 때의 serum lipids(LDL, HDL, TG) 변화량

2) 시험약 투여 후 12주 때의 HbA1c 변화량

<안전성 평가>

3개 용량의 시험군과 위약군의 이상반응률, 중증도별 이상반응 발생률의 차이를 비교하였다. 활력징후와 실험실적 검사치(biochemistry, hematology, urinalysis)는 기준시점 대비 12주에서의 결과치의 차이를 비교했다.

통계분석방법:

통계분석은 단측검정, 5% 유의수준으로 검정했으며, 분석 프로그램으로 SAS Ver 9.3을 사용하였다.

유효성 평가에 대한 자료는 FAS를 주분석으로 하였고, PPS군을 추가적으로 수행하였다. FAS의 경우 LOCF(Last Observation Carried Forward) 방법에 의해 최종 평가가 이루어진

자료를 이용하여 분석하였다. 안전성 평가에 대한 자료는 safety군에 대해 실시하여 본 시험약/대조약에 대한 안전성을 평가하였다.

요약 및 결론:

(1) 유효성 평가

일차 유효성 평가

FMD(Reactive Hyperemia) 결과를 살펴보면, baseline 대비 투약 12 주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.90 \pm 3.36\%$, 시험군 B $2.85 \pm 3.51\%$, 시험군 C $2.86 \pm 2.62\%$, 위약군 $2.67 \pm 3.56\%$ 로 위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0051$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$, 위약군 $p=0.0004$).

FMD(NTG) 결과를 살펴보면, baseline 대비 12 주 후 FMD(NTG) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.31 \pm 4.53\%$, 시험군 B $0.90 \pm 4.40\%$, 시험군 C $0.13 \pm 3.78\%$, 위약군 $-1.78 \pm 4.74\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0460$ 시험군 B $p=0.0157$, 시험군 C $p=0.0433$). 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

PPS에서 baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(Reactive Hyperemia) 변화량은 시험군 A $2.04 \pm 3.58\%$, 시험군 B $3.26 \pm 3.64\%$, 시험군 C $3.08 \pm 2.70\%$, 위약군 $3.08 \pm 3.46\%$ 로, 시험군 B가 위약군 보다 변화량이 높았으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0075$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$, 위약군 $p=0.0003$).

Baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(NTG) 변화량은 시험군 A $1.35 \pm 4.79\%$, 시험군 B $0.74 \pm 4.61\%$, 시험군 C $0.19 \pm 3.29\%$, 위약군 $-2.53 \pm 4.85\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0227$, 시험군 B $p=0.0111$, 시험군 C $p=0.0109$). 군내 비교에서는 위약군 ($p=0.0205$)에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

이차 유효성 평가

이차 유효성 평가 결과는 주 분석군인 FAS의 결과에 대해서만 기술하였으며, 그 내용은 다음과 같았다.

(1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량

Baseline(스크리닝) 대비 투약 후 8주(방문 3) 시점 FMD 변화량을 살펴보면, FMD(Reactive Hyperemia)는 시험군 A $1.71 \pm 2.94\%$, 시험군 B $2.73 \pm 3.40\%$, 시험군 C $3.04 \pm 4.01\%$, 위약군 $2.13 \pm 4.73\%$ 으로 위약군에 비해 시험군 B와 시험군 C의 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서는 3개 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0040$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$).

FMD(NTG)는 시험군 A $1.64 \pm 4.19\%$, 시험군 B $0.58 \pm 4.82\%$, 시험군 C $0.91 \pm 3.84\%$, 위약군

-1.01±4.26% 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 모두 증가하였으며, 위약군 대비 시험군 A(p=0.0101)와 시험군 C(p=0.0382)에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 군내 비교에서는 시험군 A(p=0.0438)에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

(2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A 0.59±5.16, 시험군 B -0.13±1.84, 시험군 C -1.67±5.50, 위약군 -0.64±5.17으로, Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.25±2.07, 시험군 B -0.67±2.72, 시험군 C -0.88±4.67, 위약군 -0.42±6.83으로, Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.14±2.74, 시험군 B 0.28±2.41, 시험군 C -0.84±5.16, 위약군 -0.65±7.06 이었으며, 각 시점 모두 HOMA-IR 변화량의 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

(3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압 변화량에서 시험군 A -4.73±11.33 mmHg, 시험군 B 2.56±12.30 mmHg, 시험군 C 2.23±15.06 mmHg, 위약군 1.90±12.74 mmHg, 이완기 혈압에서 시험군 A -1.43±6.95 mmHg, 시험군 B 2.41±10.60 mmHg, 시험군 C -0.16±9.41 mmHg, 위약군 -0.10±8.05 mmHg 이었다. 수축기 및 이완기혈압 모두 시험군 A에서 가장 많이 감소하는 것으로 나타났다. 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서는 군내(p=0.0296) 및 군간(p=0.0195) 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -6.20±11.92 mmHg, 시험군 B 2.86±13.760 mmHg, 시험군 C 1.03±17.90 mmHg, 위약군 -4.14±16.00 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.27±8.84 mmHg, 시험군 B 2.46±8.23 mmHg, 시험군 C -1.45±9.74 mmHg, 위약군 -2.55±8.63 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교시 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0080).

Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -4.60±13.27 mmHg, 시험군 B 0.61±13.00 mmHg, 시험군 C 1.22±12.74 mmHg, 위약군 -3.38±12.88 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.03±8.87 mmHg, 시험군 B 3.25±10.65 mmHg, 시험군 C -1.78±9.42 mmHg, 위약군 -3.10±7.36 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서 위약군(p=0.0311)의 이완기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

탐색적 평가

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 serum lipids(LDL-C, HDL-C, TG) 변화

량을 살펴본 결과, 모든 항목에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교는 LDL-C의 위약군($p=0.0327$), HDL-C의 시험군 C($p=0.0281$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 HbA1c 변화량은 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

(2) 안전성 평가

Safety set 134명 중 39명(29.10%)의 대상자에서 58건의 이상반응이 발생하였으며, 각 군별로 이상반응 발현율은 시험군 A 40.00%(14/35명), 시험군 B 31.25%(10/32명), 시험군 C 23.53%(8/34명), 위약군 21.21%(7/33명) 이었다. 이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인했을 때, ‘Nasopharyngitis’ 4.48%(6/134명)에서 6건, ‘Constipation’ 2.99%(4/134명)에서 4건, ‘Dyspepsia’, ‘Nausea’, ‘Back Pain’, ‘Headache’, ‘Pruritus’, ‘Palpitations’, ‘Pain’ 각각 1.49%(2/134명)에서 2건 이었으며, 이 외에는 모두 1건으로 조사되었다. 이 중, 2% 이상에서 발생한 이상반응은 ‘Nasopharyngitis’, ‘Constipation’ 은 시험약(YJP-14 캡슐) 복용시 예측 가능한 이상반응(예측 부작용 중 상기도감염과 변비)이었다.

약물이상반응은 총 9명(6.72%)에서 9건 발생하였으며, 각 군별로 약물이상반응 발현율은 시험군 A 2.86%(1/35명), 시험군 B 12.50%(4/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명), 위약군 9.09%(3/33명) 이었다. 약물이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인했을 때, ‘Constipation’, ‘Dyspepsia’, ‘Nausea’ 각각 1.49%(2/134명)에서 2건, ‘Vomiting’, ‘Palpitations’, ‘Chest Discomfort’ 각각 0.75%(1/134명)에서 1건으로 조사되었다.

중대한 이상반응은 총 4명(2.99%)에서 9건으로, 각 군별로 중대한 이상반응 발현율은 시험군 A 5.71%(2/35명), 시험군 B 3.13%(1/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명) 이었으며, 위약군에서는 발현되지 않았다. 중대한 이상반응의 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

PT별로는 ‘Ligament Sprain’ 5건, ‘Bundle Branch Block Right’, ‘Supraventricular Tachycardia’, ‘Lumbar Spinal Stenosis’, ‘Suicide Attempt’ 각각 1건 이었다. 이상의 중대한 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과의 인과관계가 ‘관련 없음(Not related)’, ‘관련성이 없을 가능성이 큼(Unlikely)’ 으로 확인되었으며, 본 임상시험에서 중대한 약물 이상반응은 발생하지 않았다.

그 외 안전성 평가 변수인 활력징후, 실험실 검사, 복용순응도에서 특이할 만한 사항은 없었다.

(3) 결론

본 임상시험은 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 임상시험용 의약품(YJP-14 캡슐)을 투여하는 3개 용량 시험군을 위약군과 비교하여 baseline 대비 투약 12주 후 혈관내피세포 기능 개선 지표 FMD의 수치 변화를 비교함으로써 혈관내피세포기능 개

선효과가 우월한지 확인하고자 실시되었다. 그 결과 baseline 대비 투약 12주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량이 위약군 대비 시험군 B와 시험군 C에서 크게 나타났으나, 통계적으로 유의미하지 않았다. 이와 더불어 혈관내피세포 기능 개선으로 기대되는 효과인 인슐린 저항성(HOMA-IR) 수치 감소 및 수축기/이완기 혈압 강하도 위약군 대비 3개 시험군에서 4주째 시험군 A를 제외하고 통계적으로 우월한 효과가 확인되지 않았다. 안전성 측면에서는 이상반응 및 약물이상반응 발현율이 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 중대한 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과 인과관계가 없는 것으로 나타나, 이를 통해 임상시험용 의약품의 안전성을 확인할 수 있었다. 결론적으로, 혈관내피세포 기능 이상을 가진 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐 복용 후 혈관내피세포 기능 개선 효과에 대해 유효성 측면의 효과를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

임상시험 결과보고서 제출일: 2016.12.26

(3) 고찰 및 결론 (보고서)

본 임상시험은 “Helshinki 선언(인체를 대상으로 하는 생물학적 연구에 준하여 의사를 위한 권고)” 에 기초한 윤리적 원칙 및 “의약품의 임상시험관리기준(GCP)” 을 준수하여 진행되었다. 본 임상시험의 임상시험 계획서, 대상자 동의서 및 설명문, 기타 임상시험과 관련된 모든 사항은 식품의약품안전처 및 임상시험 실시기관의 임상시험심사위원회(IRB)로부터 승인을 받은 이후에 실시되었다.

본 임상시험은 YJP-14 캡슐의 특성에 근거하여 당뇨병성 혈관내피세포 기능 이상에 대한 개선효과의 탐색 및 적정용량을 설정하기 위해 실시되었으며, 결과를 요약하면 다음과 같다.

본 임상시험에 참여하기로 동의하고 스크리닝을 거쳐 무작위배정 된 대상자는 총 138명이었으며, 이 중 임상시험용 의약품을 1회 이상 복용하고, 1회 이상 안전성 평가를 실시한 대상자는 134명(Safety Set) 이었다. FAS 는 Safety Set 중 15명이 일차 유효성 평가 변수 미측정으로 제외되어 119명으로 분석되었다. 최종적으로 임상시험을 위반 없이 계획서 대로 완료한 대상자 집단 PPS는 101명으로 분석되었다.

인구학적 정보

본 임상시험에 참여한 대상자의 인구학적 특성을 파악하기 위하여 성별, 연령, 음주여부, 흡연여부, 당뇨병 유병기간 등을 조사하였으며, 조사 항목 중 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다.

일차 유효성 평가

FMD(Reactive Hyperemia) 결과를 살펴보면, baseline 대비 투약 12 주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.90 \pm 3.36\%$, 시험군 B $2.85 \pm 3.51\%$, 시험군 C $2.86 \pm 2.62\%$, 위약군 $2.67 \pm 3.56\%$ 로 위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0051$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군

C $p < 0.0001$, 위약군 $p = 0.0004$).

FMD(NTG) 결과를 살펴보면, baseline 대비 12 주 후 FMD(NTG) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.31 \pm 4.53\%$, 시험군 B $0.90 \pm 4.40\%$, 시험군 C $0.13 \pm 3.78\%$, 위약군 $-1.78 \pm 4.74\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p = 0.0460$ 시험군 B $p = 0.0157$, 시험군 C $p = 0.0433$). 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

PPS에서 baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(Reactive Hyperemia) 변화량은 시험군 A $2.04 \pm 3.58\%$, 시험군 B $3.26 \pm 3.64\%$, 시험군 C $3.08 \pm 2.70\%$, 위약군 $3.08 \pm 3.46\%$ 로, 시험군 B가 위약군 보다 변화량이 높았으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p = 0.0075$, 시험군 B $p = 0.0002$, 시험군 C $p < 0.0001$, 위약군 $p = 0.0003$).

Baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(NTG) 변화량은 시험군 A $1.35 \pm 4.79\%$, 시험군 B $0.74 \pm 4.61\%$, 시험군 C $0.19 \pm 3.29\%$, 위약군 $-2.53 \pm 4.85\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p = 0.0227$, 시험군 B $p = 0.0111$, 시험군 C $p = 0.0109$). 군내 비교에서는 위약군($p = 0.0205$)에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

이차 유효성 평가

이차 유효성 평가 결과는 주 분석군인 FAS의 결과에 대해서만 기술하였으며, 그 내용은 다음과 같았다.

(가) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량

Baseline(스크리닝) 대비 투약 후 8주(방문 3) 시점 FMD 변화량을 살펴보면, FMD(Reactive Hyperemia)는 시험군 A $1.71 \pm 2.94\%$, 시험군 B $2.73 \pm 3.40\%$, 시험군 C $3.04 \pm 4.01\%$, 위약군 $2.13 \pm 4.73\%$ 으로 위약군에 비해 시험군 B와 시험군 C의 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서는 3개 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p = 0.0040$, 시험군 B $p = 0.0002$, 시험군 C $p < 0.0001$).

FMD(NTG)는 시험군 A $1.64 \pm 4.19\%$, 시험군 B $0.58 \pm 4.82\%$, 시험군 C $0.91 \pm 3.84\%$, 위약군 $-1.01 \pm 4.26\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 모두 증가하였으며, 위약군 대비 시험군 A($p = 0.0101$)와 시험군 C($p = 0.0382$)에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 군내 비교에서는 시험군 A($p = 0.0438$)에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

(나) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A 0.59 ± 5.16 , 시험군 B -0.13 ± 1.84 , 시험군 C -1.67 ± 5.50 , 위약군 -0.64 ± 5.17 으로, Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.25 ± 2.07 , 시험군 B -0.67 ± 2.72 , 시험군 C -0.88 ± 4.67 , 위약군 -0.42 ± 6.83 으로, Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.14 ± 2.74 , 시험군 B 0.28 ± 2.41 , 시험군 C -0.84 ± 5.16 , 위약군 -0.65 ± 7.06 이었으며, 각 시점 모두 HOMA-IR 변화량의 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

(다) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압 변화량에서 시험군 A -4.73 ± 11.33 mmHg, 시험군 B 2.56 ± 12.30 mmHg, 시험군 C 2.23 ± 15.06 mmHg, 위약군 1.90 ± 12.74 mmHg, 이완기 혈압에서 시험군 A -1.43 ± 6.95 mmHg, 시험군 B 2.41 ± 10.60 mmHg, 시험군 C -0.16 ± 9.41 mmHg, 위약군 -0.10 ± 8.05 mmHg 이었다. 수축기 및 이완기혈압 모두 시험군 A에서 가장 많이 감소하는 것으로 나타났다. 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서는 군내($p=0.0296$) 및 군간($p=0.0195$) 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -6.20 ± 11.92 mmHg, 시험군 B 2.86 ± 13.760 mmHg, 시험군 C 1.03 ± 17.90 mmHg, 위약군 -4.14 ± 16.00 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.27 ± 8.84 mmHg, 시험군 B 2.46 ± 8.23 mmHg, 시험군 C -1.45 ± 9.74 mmHg, 위약군 -2.55 ± 8.63 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교시 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.0080$).

Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -4.60 ± 13.27 mmHg, 시험군 B 0.61 ± 13.00 mmHg, 시험군 C 1.22 ± 12.74 mmHg, 위약군 -3.38 ± 12.88 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.03 ± 8.87 mmHg, 시험군 B 3.25 ± 10.65 mmHg, 시험군 C -1.78 ± 9.42 mmHg, 위약군 -3.10 ± 7.36 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서 위약군($p=0.0311$)의 이완기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

탐색적 평가

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 serum lipids(LDL-C, HDL-C, TG) 변화량을 살펴본 결과, 모든 항목에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교는 LDL-C의 위약군($p=0.0327$), HDL-C의 시험군 C($p=0.0281$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 HbA1c 변화량은 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

안전성 평가

Safety set 134명 중 39명(29.10%)의 대상자에서 58건의 이상반응이 발생하였으며, 각 군별로 이상반응 발현율은 시험군 A 40.00%(14/35명), 시험군 B 31.25%(10/32명), 시험군 C 23.53%(8/34명), 위약군 21.21%(7/33명) 이었다. 이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인 했을 때, ‘Nasopharyngitis’ 4.48%(6/134명)에서 6건, ‘Constipation’ 2.99%(4/134명)에서 4건, ‘Dyspepsia’, ‘Nausea’, ‘Back Pain’, ‘Headache’, ‘Pruritus’, ‘Palpitations’, ‘Pain’ 각각

1.49%(2/134명)에서 2건 이었으며, 이 외에는 모두 1건으로 조사되었다. 이 중, 2% 이상에서 발생한 이상반응은 ‘Nasopharyngitis’, ‘Constipation’ 은 시험약(YJP-14 캡슐) 복용시 예측 가능한 이상반응(예측 부작용 중 상기도감염과 변비)이었다.

약물이상반응은 총 9명(6.72%)에서 9건 발생하였으며, 각 군별로 약물이상반응 발현율은 시험군 A 2.86%(1/35명), 시험군 B 12.50%(4/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명), 위약군 9.09%(3/33명) 이었다. 약물이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인했을 때, ‘Constipation’, ‘Dyspepsia’, ‘Nausea’ 각각 1.49%(2/134명)에서 2건, ‘Vomiting’, ‘Palpitations’, ‘Chest Discomfort’ 각각 0.75%(1/134명)에서 1건으로 조사되었다.

중대한 이상반응은 총 4명(2.99%)에서 9건으로, 각 군별로 중대한 이상반응 발현율은 시험군 A 5.71%(2/35명), 시험군 B 3.13%(1/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명) 이었으며, 위약군에서는 발현되지 않았다. 중대한 이상반응의 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

PT별로는 ‘Ligament Sprain’ 5건, ‘Bundle Branch Block Right’, ‘Supraventricular Tachycardia’, ‘Lumbar Spinal Stenosis’, ‘Suicide Attempt’ 각각 1건 이었다. 이상의 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과의 인과관계가 ‘관련 없음(Not related)’, ‘관련성이 없을 가능성이 큼(Unlikely)’ 으로 확인되었으며, 본 임상시험에서 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았다.

그 외 안전성 평가 변수인 활력징후, 실험실 검사, 복약순응도에서 특이할 만한 사항은 없었다.

결론

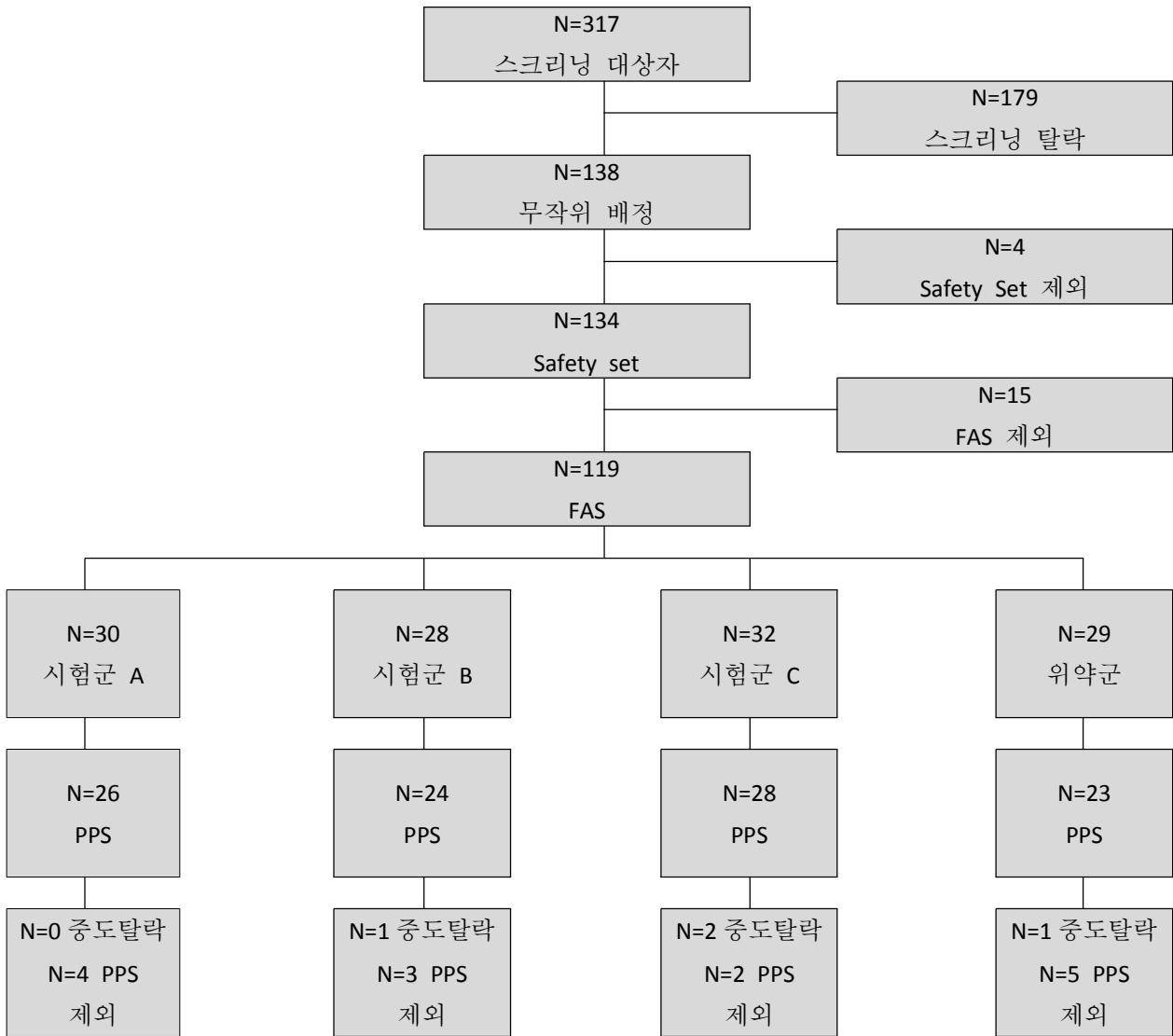
본 임상시험은 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 임상시험용의약품(YJP-14 캡슐)을 투여하는 3개 용량 시험군을 위약군과 비교하여 baseline 대비 투약 8주, 12주 후 혈관내피세포 기능 개선 지표 FMD의 수치 변화를 비교함으로써 혈관내피세포기능 개선효과가 우월한지 확인하고자 실시되었다. 그 결과 baseline 대비 투약 8주, 12주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량이 위약군 대비 시험군 B와 시험군 C에서 크게 나타났으나, 통계적으로 유의미하지 않았다. 이와 더불어 혈관내피세포 기능 개선으로 기대되는 효과인 인슐린 저항성(HOMA-IR) 수치 감소 및 수축기/이완기 혈압 강하도 위약군 대비 3개 시험군에서 4주째 시험군 A를 제외하고 통계적으로 우월한 효과가 확인되지 않았다. 안전성 측면에서는 이상반응 및 약물이상반응 발현율이 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과 인과관계가 없는 것으로 나타나, 이를 통해 임상시험용의약품의 안전성을 확인할 수 있었다. 결론적으로, 혈관내피세포 기능이상을 가진 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐 복용 후 혈관내피세포 기능 개선 효과에 대해 유효성 측면의 효과를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

임상시험에 참여하기로 동의하고 스크리닝을 거쳐 무작위배정 된 대상자는 총 138명이었으며, 이 중 임상시험용 의약품을 1회 이상 복용하고, 1회 이상 안전성 평가를 실시한 대상

자는 134명(Safety Set) 임. FAS 는 Safety Set 중 15명이 일차 유효성 평가 변수 미측정으로 제외되어 119명으로 분석되었으며, 최종적으로 임상시험을 위반 없이 계획서대로 완료한 대상자 집단 PPS는 101명으로 분석됨.

(4) 임상시험 절차 도식

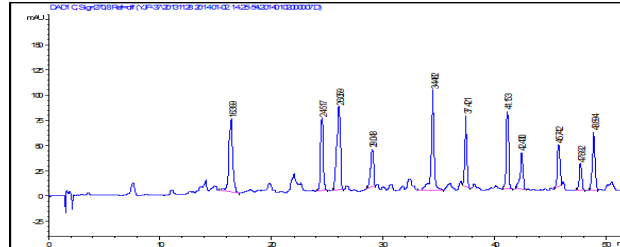
그림 13. 대상자의 임상시험 참여 상태



2. 국제 기준 표준화 위한 유효(지표)성분 동정

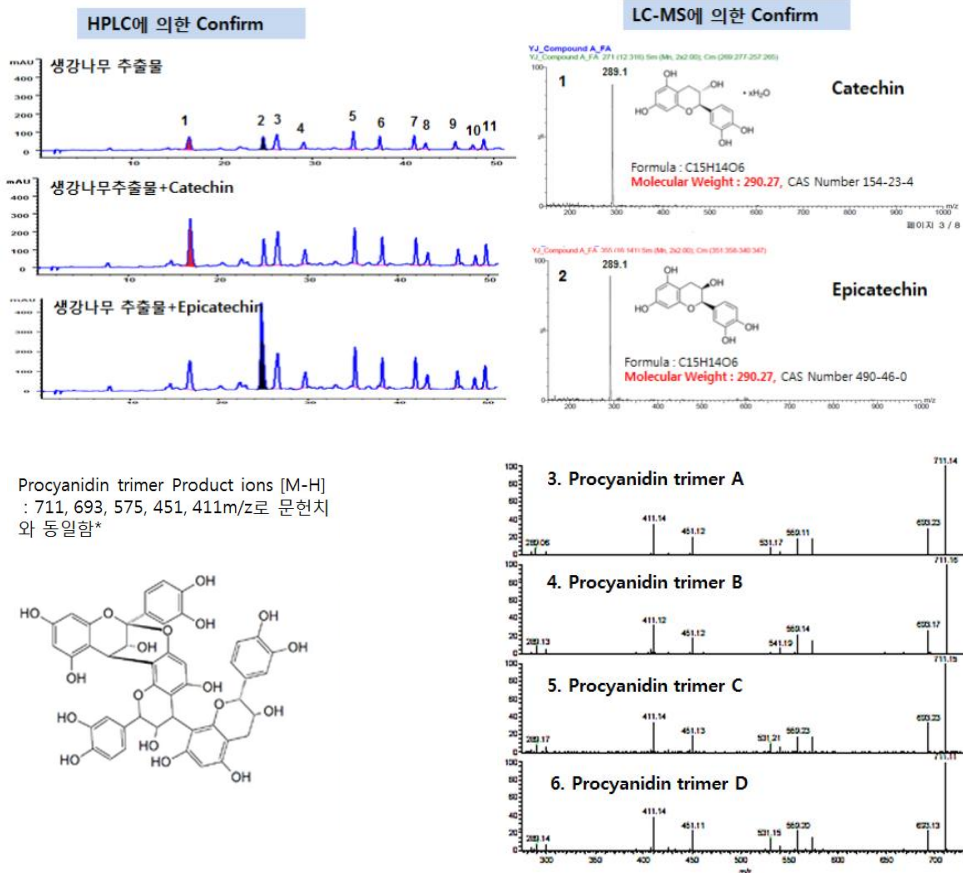
가. 주요성분 분리 가능한 LC조건 확립 및 Prep-LC 분리 조건 확립

- (1) 생강나무를 50% EtOH 추출물을 액액분배하여 Ethyl acetate 추출물을 얻고, 이를 분석 시료로 사용하여 새로운 HPLC 방법을 통해 6개의 미지물질을 분리하였음(아래 그림 참조).
- (2) Semi-Prep 기법을 이용한 6개 미지물질에 대한 분리 및 분획조건 확립.



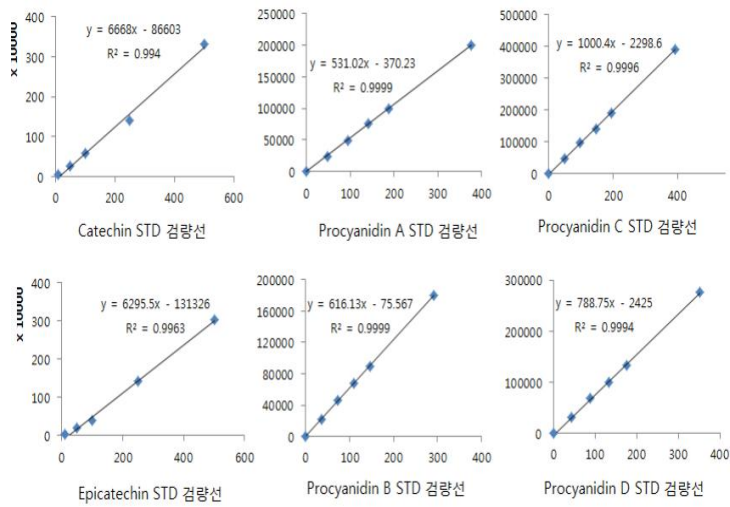
나. 주요성분 분석(Mass 분석을 위한 조건 확립 및 물질규명)

- (1) 미지물질 6개 중 Catechin, Epicatechin 2종과 Procyanidin trimer의 이성질체 4종으로 (Procyanidin trimer1, Procyanidin trimer2, Procyanidin trimer3, Procyanidin trimer4)으로 LC/MS를 통해 규명하였음.



다. 주요성분 함량분석

(1) 주요성분에 대한 검량선 작성: 생강나무에서의 주요성분 6종에 대한 검량선 작성 완료, 각 성분별 r^2 값 0.99이상 확보.



(2) HPLC를 이용한 함량분석

라. 주요 성분 표준품 확보

(1) 미지물질 6개 중 Catechin, Epicatechin 2종은 구입하여 확보하였으며, Procyanidin trimer 이성질체 4종(Procyanidin trimer A, Procyanidin trimer B, Procyanidin trimer C, Procyanidin trimer D)은 Semi-Prep으로 각각 10mg 확보함.

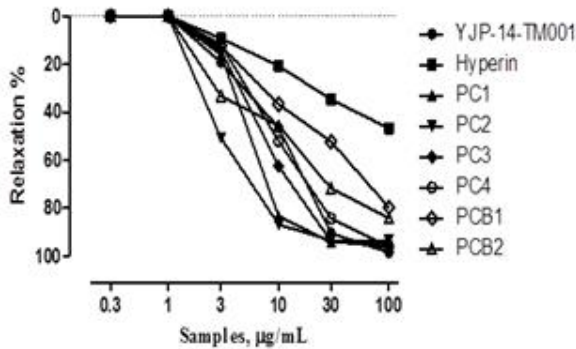
Item	Compound	순도(%)	보유량 (mg)	Maker	Lot.No.	비고
1	Catechin	99.0	10.0	Sigma-Aldrich	BCBL6259V	
2	Epicatechin	99.0	10.0	Sigma-Aldrich	BCBG5898V	
3	Procyanidine trimer A	95.9	12.9	-	-	
4	Procyanidine trimer B	94.9	10.4	-	-	
5	Procyanidine trimer C	95.9	10.7	-	-	
6	Procyanidine trimer D	97.1	8.1	-	-	

3. 주요성분에 대한 효력 연구

가. 혈관이완능시험

(1) Procyanidin trimer(PT) 이성질체 4종 (PT1=PT A, PT2=PT B, PT3=PT C, PT4=PT D)에 대해 랫드 대동맥을 이용하여 효력시험인 혈관이완능시험을 진행: PT2>PT1>PT3>PT4의 순으로 혈관 이완에 대한 효력을 나타냈으며, PT2가 ED₅₀=3.0ug/ml로 가장 우수한 효력을 보임.

(2) ED₅₀는 PT1, PT2, PT3, PT4, 원료의약품 순으로 각각 6.5, 3.0, 8.2, 9.7, 11.6로 나타남.



Vascular reactivity with rat aorta

	µ

ED₅₀(ug/ml) of PTs and YJP-14

그림 18. PT 이성질체의 혈관 이완능 시험 결과

4. 주요 성분 약물 상호작용, 약동학 및 대사안정성 연구

가. CYP-450 저해시험

(1) Procyanidin trimer(PT) 이성질체 4종에 대해 Human hepatocyte를 이용하여 Cytochrome 450 효소 7종의 Isotype(1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6)에 대한 억제효과 확인: 주요 성분 4종에 대한 CYP450(7 개 subtypes) 억제효과가 나타나지 않음.

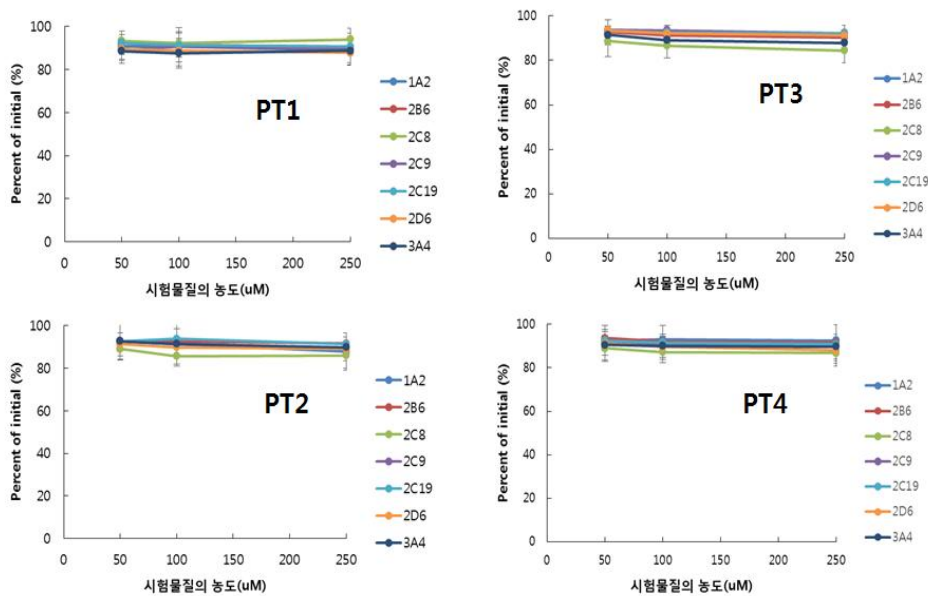
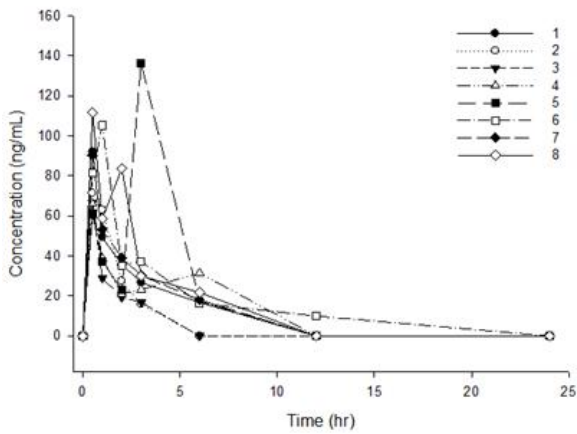


그림 19. PT 4종의 CYP-450 저해시험 결과

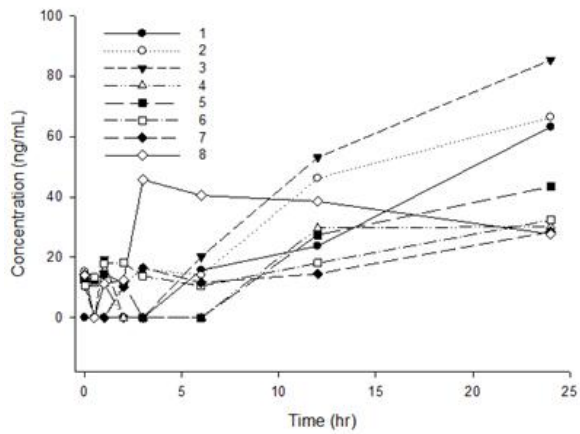
나. 약동학 연구

(1) 설치류(SD 랫드)에 대한 약물 동태를 확인

(2) 주요 대사 물질(Catechin 및 3-(4-hydroxyphenyl) propionic acid)에 대한 약물동력학 연구 진행: PT isomers는 대사과정에 분해되어 측정하기가 불가능하여 주요 대사물의 농도로 천 연물의 혈중의 농도를 예측.



plasma concentration-time profiles of catechin



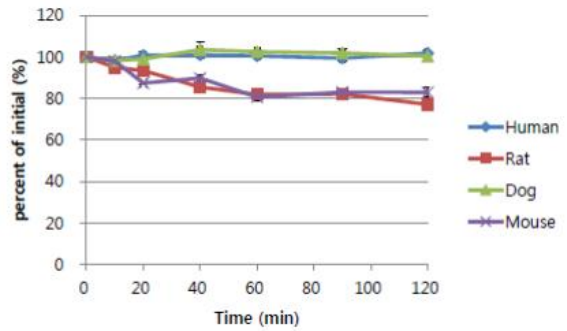
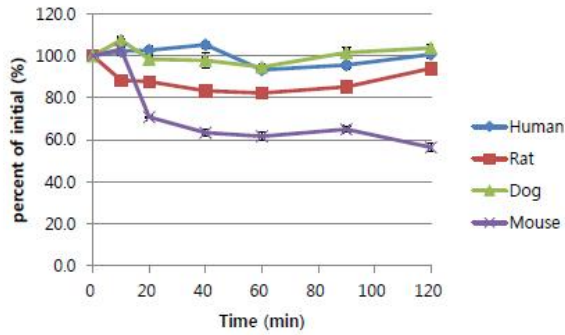
plasma concentration-time profiles of 3-(4-hydroxyphenyl) propionic acid

그림 20. PT 주요 대사물의 Plasma concentration-time profile

다. 대사 안정성 연구

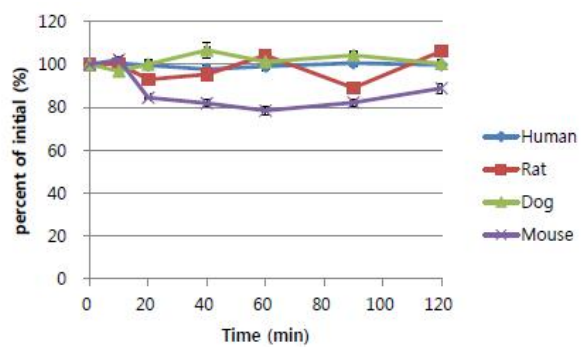
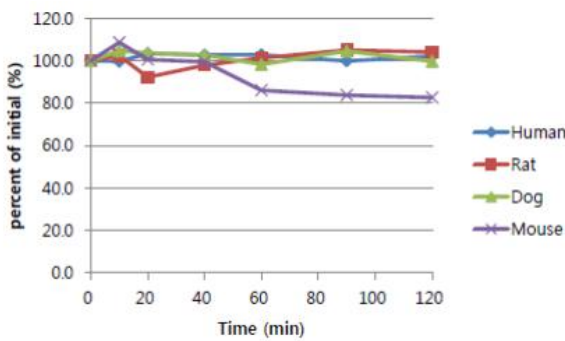
(1) PT 이성질체 4종의 사람, 개, 랫드, 마우스 마이크로솜을 이용한 대사안정성 확인

(가) 결과: PT이성질체 4종은 모두 사람과 개의 마이크로솜에서는 안정한 양상을 보였으며, PT1은 에너지 생성 시스템이 없는 경우에도 20분 이내에 마우스 마이크로솜에서 20%가 분해되었고, PT2는 에너지 생성 시스템이 있을 경우, 랫드와 마우스 마이크로솜에서 20%가 분해되었음. PT3, PT4는 에너지 생성 시스템이 있을 경우, 마우스에서 20%가 분해됨.



Percent of initial (%) of PT1 in 4 kinds of microsomes in absence of energy generation system.

Percent of initial (%) of PT2 in 4 kinds of microsomes in presence of energy generation system



Percent of initial (%) of PT3 in 4 kinds of microsomes in presence of energy generation system

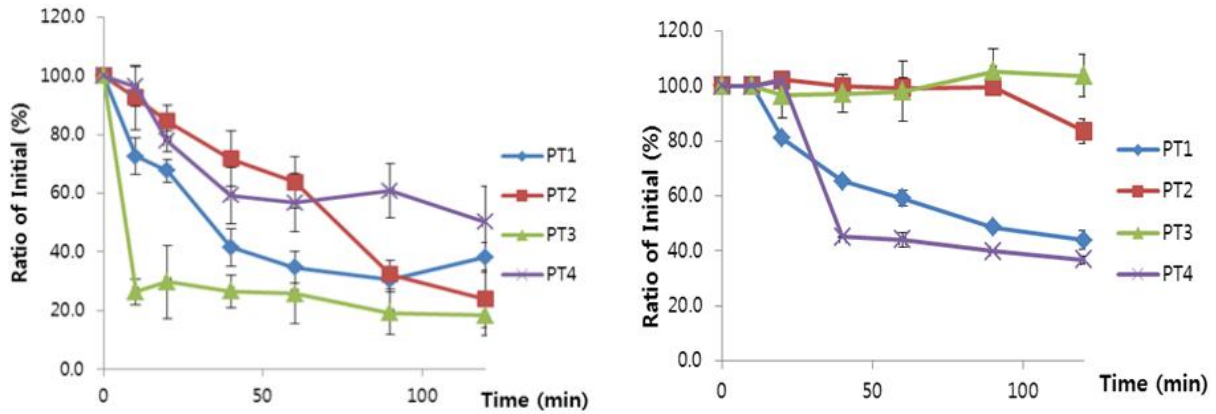
Percent of initial (%) of PT4 in 4 kinds of microsomes in presence of energy generation system

그림 21. PT 이성질체 4종의 각 동물의 microsomes에서의 시간대별 함량 변화

(2) PT 이성질체 4종의 사람, 랫드 간세포를 이용한 대사안정성 확인

(가) 사람 간세포에 대한 안정성 결과: PT4>PT2>PT3>PT1 순으로 안정하며, PT3는 10분대에 급격히 감소, 30%대를 유지함. PT1, PT2, PT4는 서서히 감소하였음. AUC는 PT1, PT2, PT3 및 PT4가 각각 5391.7, 6981.1, 3139.2 및 7791.0임.

(나) 랫드 간세포에 대한 안정성 결과: PT3> PT2>PT1>PT4 순으로 안정하며, PT2, PT3은 거의 변하지 않았으나 PT2는 120분대에 감소하는 경향을 보임. PT1은 10분 이후 서서히 감소하였음. AUC는 PT1, PT2, PT3 및 PT4가 각각 7594.2, 11746.3, 12060.8 및 6693.1로 나타남.



Percent of initial content (%) in human hepatocytes

Percent of initial content (%) in rat hepatocytes

그림 22. PT 4종의 간세포에서 시간대별 함량 변화

5. 원생약 대량 재배 연구

가. GAP(Good Agricultural Practices) 획득을 위한 재배지역 선정(춘천)

(1) 시험재배지 선정 3처(춘천 가정리, 후동리 2처) 중, 후보 예정지 결정

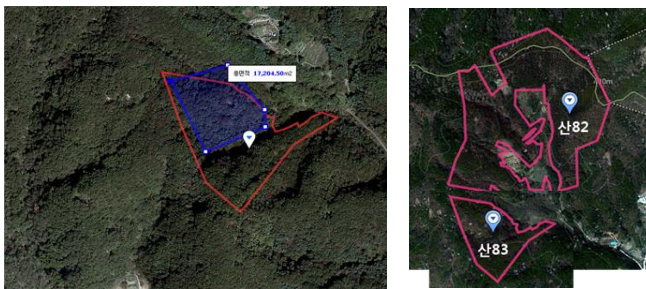


그림 23. 시험재배지 사진

(2) 16년 GAP 인증 후보지 결정(후동리 산 83번지)

(가) 토지 소재지 : 강원도 춘천시 남면 후동리 산 83번지 일부

(나) 재배지 면적 : 17,000m²(5,000평 가량)

(다) 고도 : 250~400m, 군락지 잔목 제거 완료(아래 사진 참고)

(라) 생강나무 350주 정도 군락지 형성(Red Tag 부착 완료, 아래 사진 참고)

(마) 2,000~3,000주 묘목 이식 가능



그림 24. 묘목 이식 현황 사진

(3) 후보 예정지 검토(후동리 산 82번지)

(가) 토지 소재지 : 강원도 춘천시 남면 후동리 산 82번지 일부

(나) 재배지 면적 : 151,852m²(이중 3,000평 가량)

(다) 고도 : 250~400m

(라) 생강나무 군락지 형성(White Tag 부착 완료, 아래 사진 참고)



그림 25. 재배지 내 생강나무 군락지 사진

나. 묘목재배현황(2014년부터 계속 진행 중)

(1) 씨앗 파종 완료: 2013.10.30.

(2) 위치: 강원도 홍천군 화촌면 둔덕이길 26-27

(3) 수량: 6,000립, 100 평 밭아 400주 내외(밭아율 약 6~7%)

(4) 묘종 납품일: 2016년 4월 30일, 2,000주



그림 26. 묘목 재배지 사진

다. GAP 인증 연구
(1) 인증 신청서

■ 농수산물 품질관리법 시행규칙 [별지 제1호서식]

농산물우수관리인증 (신규·갱신)신청서

접수번호	접수일	처리기간	42일 (갱신: 1개월)	
신청인	성명(단체명) 양지화학	조직원 수		
	대표자 성명 김;	25명		
	주소 경기도 수원시 영통구 광교로 147 경기바이오센터 14층	생년월일(사업자등록번호) 134-81-08304		
		전화번호(휴대전화번호) 05		
생산계획	품목(품종)	재배면적(㎡)	생산계획량(톤)	농산물우수관리시설명
	생강나무	17,000	1	

「농수산물 품질관리법」 제6조, 제7조 및 같은 법 시행규칙 제10조제1항, 제15조제1항에 따라 농산물우수관리 인증을 신청합니다.

2016년 12 월 일

신청인

김 경 락 (서명 또는 인)



(주)비씨에스코리아 대표이사 귀하

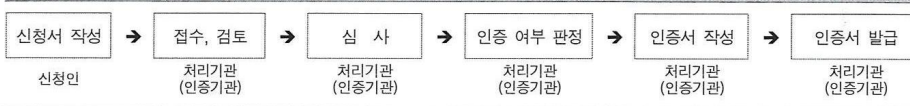
「개인정보보호법」 제18조제5항에 따라 소비자에 대한 정보제공을 위하여 등록 정보를 공개함에 동의합니다.

신청인

(서명 또는 인)

첨부서류 (신규신청 시)	1. 우수관리인증농산물의 위해요소관리계획서 1부 2. 사업운영계획서(생산자단체 또는 조직의 경우만 해당합니다) 1부	수수료 「농수산물 품질관리법 시행규칙」 제139조에 따른 수수료
첨부서류 (갱신신청 시)	신규신청 시 첨부서류 중 변경사항이 있는 서류 각 1부	

처리절차



210mm×297mm[백상지 80g/㎡]

■ 농산물우수관리인증 등에 관한 세부실시요령 【별지 제1호서식】

우수관리인증농산물의 위해요소관리계획서				
1. 신청내용				
신청인	단체명	양지화학	구성원수	25
	대표자	김경락	생년월일	134-81-08304
	주소	경기도 수원시 영통구 광교로 147번지 경기 바이오센터 14층	전화번호	031
2. 농산물우수관리팀 구성 (신청인이 농산물우수관리인증 교육을 미이수하고 공동 경영인이 이수한 경우 비교란에 명시 사유 설명)				
구분	성명	역할	교육이수여부	비고
GAP 팀장	김성준	·GAP 관리기준 준수 및재배지 관리 ·작업장 내 작업자가 GAP를 실천할 수 있도록 교육 및 지도	2016. 06.30 (이천시 농업기술센터)	

3. 농산물우수관리 인증품 생산계획서					
생산계획	품목명	재배면적(㎡)	수확예정일	출하예정일	생산계획량(톤)
	생강나무	17,000	2019.3	2019.4	1
수확후 관리시설		시설명	시설번호	주소	
		힐링네이처 농업회사 법인	10544	강원도 평창군 진부면 하송정길340-50	

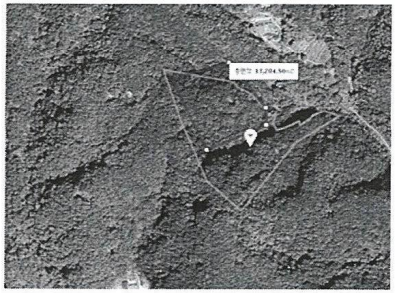
4. 품목별 재배작기													
가. 연간 재배일정													
품목	구분	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월
		상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하	상중하
품목명	생육단계	월동기				생육기				월동기			
	주요농작업	- 생강나무 묘목 이식 작업 및 재배지 확대를 위한 재배지 정리 - 자연적 재배 및 친환경적 재배 (농약 및 비료 살포 없음) - 연간 1000주 이상 묘목 이식 작업 및 재배 관리 예정 - 2019년까지 수확하지 않으며 지속적인 생육 및 재배 관리('19년 3월 수확예정)											
	병해충방	- 농약 및 비료 살포 없음(친환경적 재배)											

제

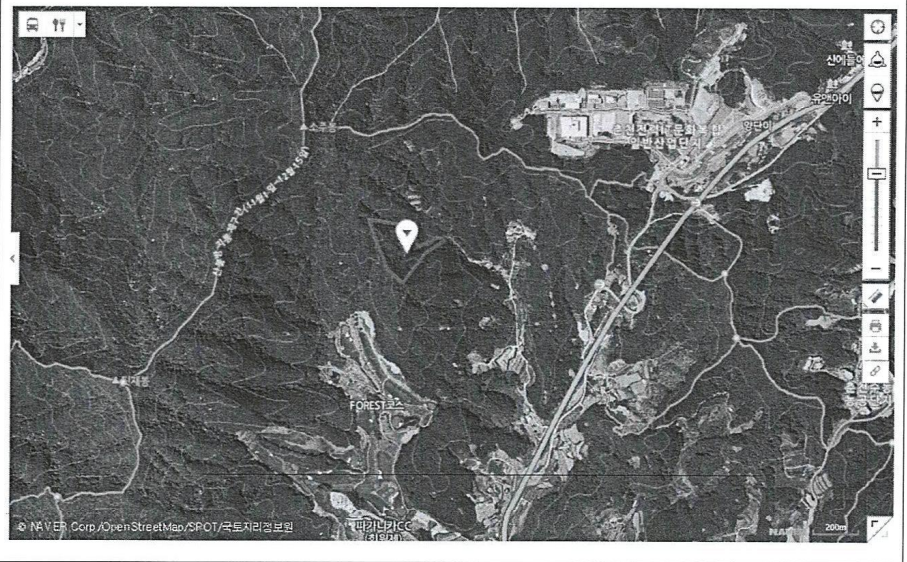
* 해당농산물의 월별, 생육단계, 주요 농작업, 병해충 방제 등 해당 기간에 "—"를 표시하고 주요사항을 간략하게 기재한다.

나. 재배포장 안내도(주 재배포장을 기재)

- 재배지 : 강원도 춘천시 내면 후동리 산 83번지 일대



- 주 포장 안내도



* 농산물우수관리인증품을 생산하는 재배포장 주변에 오염원이 있을 경우 표시

다. 수확 후 관리시설 평면도

- '19년 3월 수확 후 GAP 관리시설 (힐링네이처 농업회사법인)으로 이동하여 포장 후, 자체 원료 생산공장에서 추출공정 진행 (판매 진행 없음)

* 농산물우수관리시설로 지정되지 않은 시설에서 수확 후 관리를 하는 경우에 작성

**농산물의 이동경로, 농산물의 보관장소 및 선별장소 표시, 출입문 및 창문 등 표시

5. 위해요소 분석

5-1. 위해요소 분석표

단계 (재배환경/ 과정명)	위해요소			위해 평가			예방조치 및 관리방법
	명칭	발생원인	종류 (B/C/P)	심각성① (1~3점)	발생 가능성② (1~3점)	종합 평가 ①×②	
재배환경	토양 (병원성 미생물)	주변 야생동물 출현	B	1	1	1	
작물재배	연질 이물	사람들의 출입 등	P	1	1	1	
수확	병원성 미생물	야생동물 및 사람의 출입 오염된	B	1	1	1	
		작업도구 사용					

5-2. 중요관리점 결정표 및 한계기준 설정

단계 (재배환경/ 과정명)	위해요소 명 칭	질문1	질문2	중요관리점		중요관리점으로 결정된 위해요소의 한계기준 설정
		관리를 하지 않으면 소비 자에게 심각한 위해를 초 래하는가? (예/아니오)	확인된 위해요소를 적정 관리할 조치방법이나 이 후의 과정이 있는가? (예/아니오)	결정 (예/아 니오)	번호	
		예→질문2	아니오→중요관리점			

6. 중요관리점별 점검 방법 설정

중요관리점 번호.	위해요소 명 칭	점검					
		대상	적용기준 (한계기준)	방법	빈도	점검자	개선조치내용기록

* 중요관리점에서 위해요소의 적절한 관리여부를 점검하기 위하여 실시하는 점
검 방법을 설정한다.

7. 문서화 및 기록유지방범 설정

--

* 중요관리점별 점검 방법에 대한 문서화 및 기록유지방법이 적절하게 설정되어 있어야 한다.

8. 필지별 재배내역


성명	재배포장			이모작 여부	품목명	생 산 계 획 량	비고
	소재지	지번	면적				
김경락	강원도 춘천시 후동리	산83번지	17,000㎡	X	생강나무	1톤('19년 이후)	

※ 횡서식으로 별도 첨부 가능

(2) GAP 인증서

GAP 인증서


제 1007935 호

 **농산물우수관리인증서**

1. 생산자 (조직명) : 김경락 (양지화학) (농가수:1명)
2. 생년 월 일 (사업자등록번호) : (134-81-08304)
3. 주 소 : 경기도 수원시 영통구 광교로 147 (이의동)
4. 품 목 명 : 생강나무
5. 재 배 면 적 (m²) : 17,000.00
6. 소 재 지 : 강원도 춘천시 남면 후동리 산83-0
7. 유효 기 간 : 2017년 01월 25일 ~ 2019년 01월 24일
8. 생산자별 재배내역 : 별도 불임

「농수산물 품질관리법」 제6조 및 같은 법 시행규칙 제11조제5항에 따라
인증심사를 한 결과 농산물우수관리의 기준에 적합함을 인증합니다.

2017년 01 월 25 일

(주) 비 씨 에 스 코 리 아 대 표 

GAP 인증서

2017-01-25 10:47:45 - 0000000001 - 0



라. 원생약 비교 연구

(1) 계절 및 시기별 원료의약품 생산 및 비교 연구

생강나무 추출물은 유효(지표)성분을 hyperin(1, >0.138%), isoquercitrin(2, >0.54%)으로 설정되어 있으며, 이를 격월별(2013년 3월, 5월, 7월, 9월, 11월, 2014년 1월)로 추출하여 profile의 변화를 관찰하고 2012년 대량 생산된 원료의약품(YJP-14-TM001)과 효력비교시험을 통해 원료의약품 연내 생산 가능기간을 설정하는 연구를 진행함.

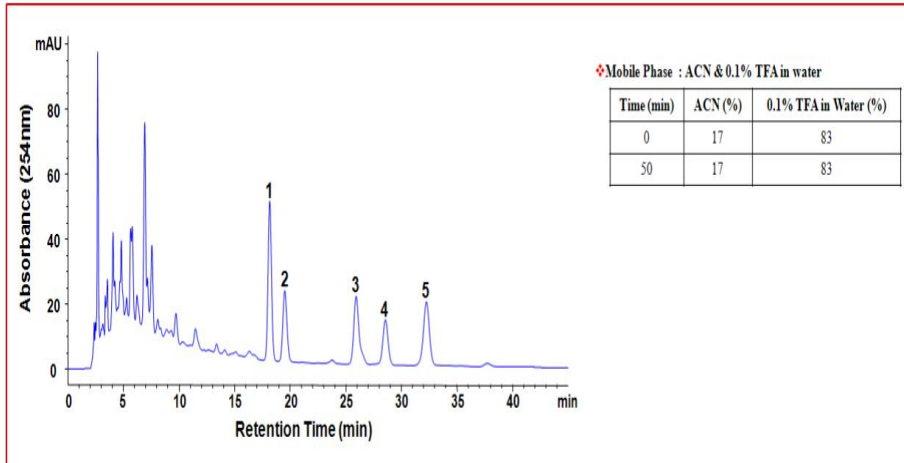


그림 27. 생강나무 추출물 주요 성분 크로마토그램

(2) 격월별 원료의 유효(지표)성분의 함량 연구

계절별 원료의 지표성분의 함량은 비슷하였으며, 혈관이완능 효력측정을 랫드 동맥에 대한 혈관이완능이 유사하여 2013년 3월~2014년 1월간 원료가 동일하다고 판단함.

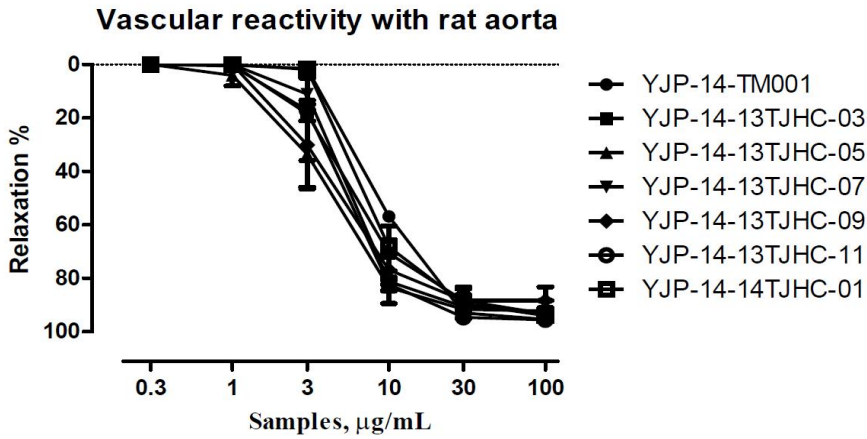


그림 28. 격월별 생강나무 추출물의 혈관이완능 효력 비교

(3) 추가 생산 Lot의 지표성분 및 혈관이완능 시험

계절 및 시기별 원료 의약품 생산 효능 비교 시험을 통해 연내 생산 가능 기간을 확립 하였으며, 이 결과를 바탕으로 원생약을 채취 및 추출하여 원료의약품(YJP-14-TM003) 을 생산하였음. 생산된 원료의약품(TM003)을 2012년 대량 생산된 원료의약품(TM001) 과의 지표물질에 대한 효력비교시험을 진행하여 임상 의약품 생산 적합 여부를 확인함.

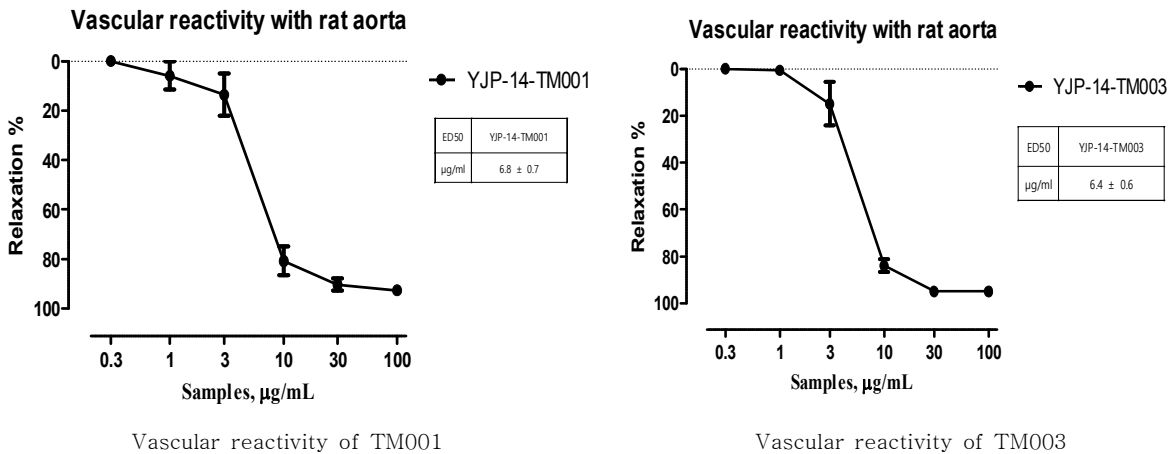


그림 29. TM001의 혈관 이완능시험 결과

마. 원생약 DNA 연구(연구기간: 16.5~17.4., 고려대 생명과학대학)

- (1) 생강나무의 유전적 특성규명 및 DNA Marker를 이용한 연구
생강나무의 지역별, 주변국가의 동종 및 근연종들과의 유전적 특성과 규명하기 위해 위탁 연구를 통해 연구결과를 확보하였음.
- (2) 생강나무와 근연종, 생강나무 중 아시아 지역(중국, 일본, 한국)의 집단을 구별, 그리고 국내의 생강나무집단 간의 유전적 차이를 구별하기 위하여 10개 이상의 marker를 개발하여 평가함. 염기서열에 의한 구별이나, 계통수에 의한 구별에 대한 연구결과를 확보함(17.1)

6. 임상약품의 장기 안정성시험

가. 개요

본 시험은 인체시험용으로 제조된 완제품을 기준 및 시험법에 준하여 정상, 확인, 중금속, 잔류농약, 수분, 회분, 함량, 미생물한도 시험을 진행하여 제품의 안정성을 확보하고자 시행 함

나. 시험기관

- (1) 명칭: 한화제약(주) 품질경영부
- (2) 소재지: 강원도 춘천시 남면 가정리 1256번지

제품명	제조일자		0,3,6,9 개월	12개월	18개월	24개월	비고
	13.02.15		13.2.15~11.28	14.2.28	14.8.28	15.2.15	
임상 시험용 완제품	Bottle	25mg	적합	적합	적합	적합	GMP
		50mg	적합	적합	적합	적합	
	PTP	25mg	적합	적합	적합	적합	
		50mg	적합	적합	적합	적합	

라. 시험 결과

- (1) 24개월 안정성까지 모두 진행되었으며, 모두 적합한 것으로 확인되었음.
- (2) 2년 안정성 결과(25mg, 50mg capsules 및 안정성 시험 성적서: 아래 표 참조).

Stability Test Report	YJP-14-25mg 캡슐 (Linderae Ramulus 50% Ethanol Extract)	문서번호 : HWST-LTR-YJP25/3-00/00
		작성일자 : 2015.07.28
		페이지 : 1/3

1. 안정성 시험 실시 개요

안정성시험 계획서 문서번호	HWST-LTP-YJP25/3-00/00 (승인일자 : 2013.05.28)
안정성시험 실시 개요	임상용으로 제조된 1Batch(포장상태 : PTP)에 대해 사용기한 설정을 위한 장기보존시험 실시
변경/일탈 관리 번호	N/A

2. 안정성 시험 현황

안정성 시험 구분	장기보존시험
안정성 시험 조건	25±2℃, 60±5%RH
안정성 시험 생략 기법	N/A
Batch No	P002
제조일자(사용기한)	2013.02.15(N/A)
시험소 입고일자	2013.05.28

4. 안정성 시험 실시일자

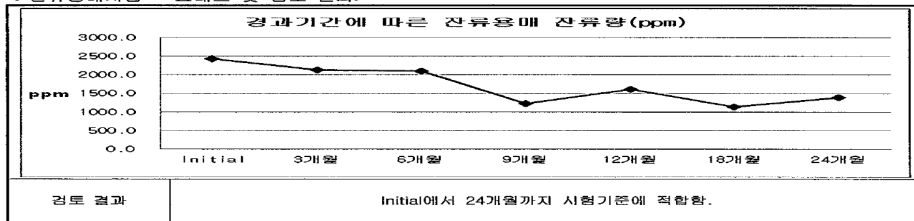
시험주기	Batch No	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
실시일자	P002	13.05.28-06.04	13.08.31-09.09	13.11.29-12.09	14.03.03-03.10	14.05.14-05.21	14.11.19-11.27	15.05.29-06.08

5. 안정성 시험 주요 시험항목별 시험결과 및 검토

5.1. 잔류용매시험 (기준 : 5000ppm 이하)

시험주기	Batch No	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
시험결과 (단위:ppm)	P002	2432.0	2128.3	2094.4	1226.4	1612.9	1137.2	1386.9

< 잔류용매시험 - 그래프 및 검토 결과 >

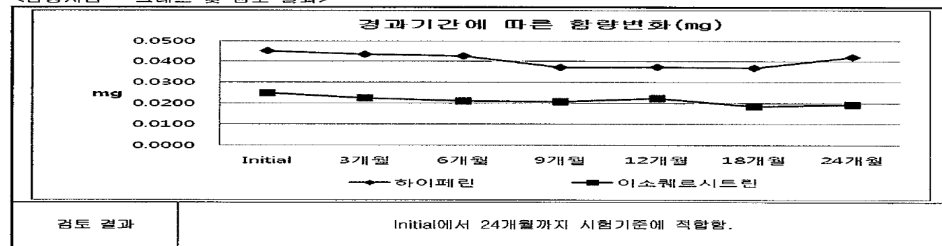


Stability Test Report	YJP-14-25mg 캡슐 (Linderae Ramulus 50% Ethanol Extract)	문서번호 : HWST-LTR-YJP25/3-00/00
		작성일자 : 2015.07.28
		페이지 : 2/3

5.2. 함량시험 (기준 : 하이페린 : 0.0345mg 이상, 아스퀘르시트린 0.0135mg 이상)

시험주기	Batch No	지표성분	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
시험결과 (단위:mg)	P002	하이페린	0.0450	0.0433	0.0425	0.0371	0.0373	0.0368	0.0420
		아스퀘르시트린	0.0250	0.0226	0.0210	0.0207	0.0223	0.0185	0.0193

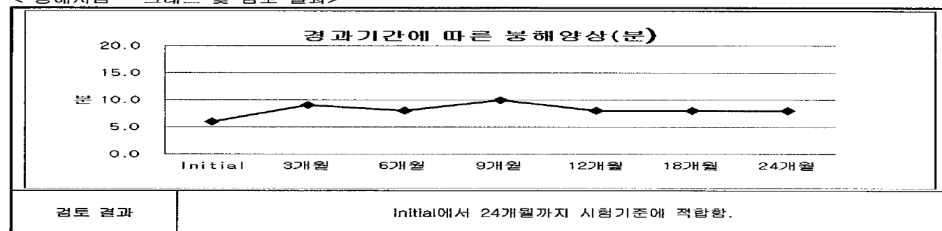
< 함량시험 - 그래프 및 검토 결과 >



5.3. 봉해시험 (기준 : 물 20분 이내)

시험주기	Batch No	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
시험결과 (단위:분)	P002	6	9	8	10	8	8	8

< 봉해시험 - 그래프 및 검토 결과 >



안정성 시험 성적서										
결	구분	담당자	품질분석팀장	품질부서장						
	서명									
재	날짜	2015.07.28	2015.07.28	2015.07.28						
제품명 (성분명)	YJP-14-25mg 캡슐 (Linderae Ramulus 50% Ethanol Extract)	제조번호	P002	제조일자	2013.02.15	입고일자	2013.05.28	사용기한		
시험항목	기준	경과기간	3M	6M	9M	12M	18M	24M		
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질캡슐	제조시(Initial)	3M	6M	9M	12M	18M	24M		
확인시험	1. 박종크로마토그래피법 검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반경을 나타내어야 한다. 2. 액체크로마토그래피법 검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	경색, 응축, 건조 유기용매는 50% 이하	경색, 응축, 건조 유기용매는 5% 이하	경색, 응축, 건조 유기용매는 5% 이하	경색, 응축, 건조 유기용매는 5% 이하	경색, 응축, 건조 유기용매는 5% 이하	경색, 응축, 건조 유기용매는 5% 이하	경색, 응축, 건조 유기용매는 5% 이하		
중금속시험	중금속: 30 ppm 이하 납: 5 ppm 이하 비소: 3 ppm 이하	30ppm이하 분류	30ppm이하 분류	30ppm이하 분류	30ppm이하 분류	30ppm이하 분류	30ppm이하 분류	30ppm이하 분류		
잔류용매	Ethanol: 5000 ppm 이하	2432.0 ppm	2128.3 ppm	2094.4 ppm	1226.4 ppm	1612.5 ppm	1139.2	1366.5 ppm		
붕해시험	을 20분 이내 녹음	6분	9분	8분	10분	8분	8분	8분		
제재균일성	평균질량 ± 10.0 %	AV332.8mg (-1.8%~+1.9%)	AV333.6mg (-1.8%~+1.8%)	AV335.0mg (-1.2%~+1.9%)	AV332.6mg (-1.3%~+1.4%)	AV332.6mg (-1.6%~+2.1%)	AV340.3mg (-2.3%~+1.8%)	AV349.9mg (-2.3%~+1.9%)		
한도시험	세균 100,000집락/g 이하 진균 100집락/g 이하 특정일생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균) 불검출	세균: 적함 진균: 적함 분류	세균: 적함 진균: 적함 분류	세균: 적함 진균: 적함 분류	적함 적함 분류	적함 적함 분류	적함 적함 분류	적함 적함 분류		
항상시험	하이페린: 0.0345 mg 이상 이소퀘르시트린: 0.0135 mg 이상	0.0440mg 0.0250mg	0.0433mg 0.0226mg	0.0425mg 0.0210mg	0.0371mg 0.0207mg	0.0372mg 0.0223mg	0.0368mg 0.0187mg	0.0400mg 0.0193mg		
시험일	2015.07.06~07.07									
시험자	최정호									
확인자	최정호									
비고										
결론										

Stability Test Report	YJP-14-50mg 캡슐 (Linderae Ramulus 50% Ethanol Extract)	문서번호 : HWST-LTR-YJP50/3-00/00 작성일자 : 2015.07.28 페이지 : 1/3
-----------------------	---	---

1. 안정성 시험 실시 개요

안정성시험 계획서 문서번호	HWST-LTP-YJP50/3-00/00 (승인일자 : 2013.05.28)
안정성시험 실시 개요	임상용으로 제조된 1Batch(포장상태 : PTP)에 대해 사용기한 설정을 위한 장기보존시험 실시
변경/일탈 관리 번호	N/A

2. 안정성 시험 현황

안정성 시험 구분	장기보존시험
안정성 시험 조건	25±2°C, 60±5%RH
안정성 시험 생략 기법	N/A
Batch No	P002
제조일자(사용기한)	2013.02.15(N/A)
시험소 입고일자	2013.05.28

4. 안정성 시험 실시일자

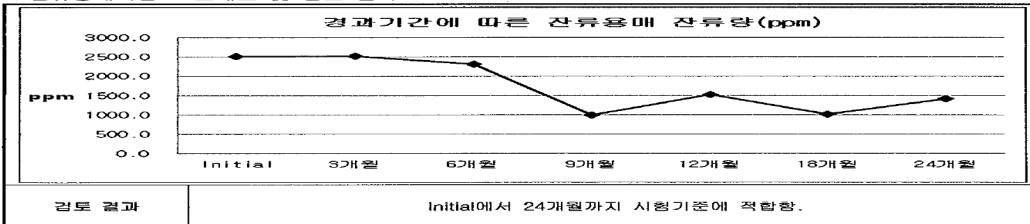
시험주기	Batch No	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
실시일자	P002	13.05.28-06.04	13.08.31-09.09	13.11.29-12.09	14.03.03-03.10	14.05.14-05.21	14.11.19-11.27	15.05.29-07.13

5. 안정성 시험 주요 시험항목별 시험결과 검토

5.1. 잔류용매시험 (기준 : 5000ppm 이하)

시험주기	Batch No	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
시험결과 (단위:ppm)	P002	2508.0	2520.1	2305.9	994.5	1518.1	1011.0	1410.2

< 잔류용매시험 - 그래프 및 검토 결과 >

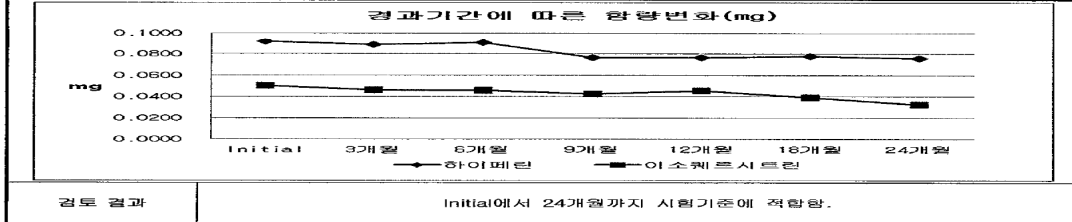


Stability Test Report	YJP-14-50mg 캡슐 (Linderae Ramulus 50% Ethanol Extract)	문서번호 : HWST-LTR-YJP50/3-00/00
		작성일자 : 2015.07.28
		페이지 : 2/3

5.2. 함량시험 (기준 : 하이페린 : 0.0690mg 이상, 이소퀘르시트린 0.0270mg 이상)

시험주기	Batch No	지표성분	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
시험결과 (단위:mg)	P002	하이페린	0.0917	0.0889	0.0905	0.0764	0.0763	0.0774	0.0757
		이소퀘르시트린	0.0502	0.0463	0.0460	0.0425	0.0454	0.0381	0.0323

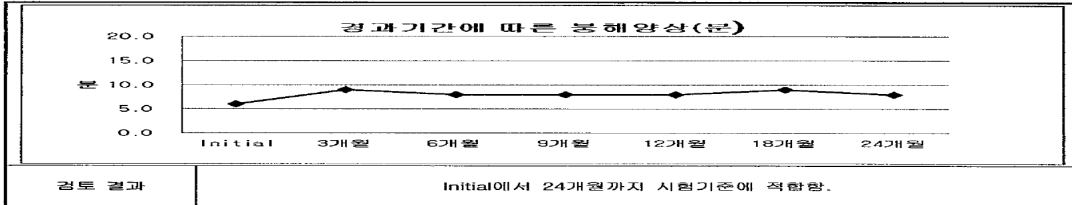
<함량시험 - 그래프 및 검토 결과>



5.3. 분해시험 (기준 : 율 20분 이내)

시험주기	Batch No	Initial	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월
시험결과 (단위:분)	P002	6	9	8	8	8	9	8

<분해시험 - 그래프 및 검토 결과>



☐ 한화제약(주)

안정성 시험 성적서		구분	담당자	품질분석팀장	품질부서장			
		서명						
		날짜	2015.07.28	2015.07.28	2015.07.28			
제품명 (성분명)	YJP-14-50mg 캡슐 (Linderae Ramulus 50% Ethanol Extract)	제조번호	P002	제조일자	2013.02.15			
		포장상태	PTP	입고일자	2012.05.28			
				보관조건	25도 60%RH			
				사용기한	시험구분			
					장기보존시험			
시험항목	기준	경과기간	3M	6M	9M	12M	18M	24M
년 상	이 약은 여하 할칼재의 가루가 든 상하부 캡슐의 불투명한 경질캡슐	제조시(Initial)						
확인시험	1. 박층크로마토그래피법 검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타내어야 한다. 2. 액체크로마토그래피법 검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.	경과기간 동안의 변화는 허용범위 내에 있다.
중금속시험	중금속 : 30 ppm 이하 납 : 5 ppm 이하 비소 : 3 ppm 이하	30ppm이하 0.5ppm 불검출.	30ppm이하 불검출	30ppm이하 불검출	30ppm이하 불검출	30ppm이하 불검출	30ppm이하 불검출	30ppm이하 불검출
잔류용매	Ethanol : 5000 ppm 이하	2500.0 ppm	2520.1 ppm	2305.1 ppm	994.5 ppm	1511.1 ppm	1011.9 ppm	1410.2 ppm
분해시험	물 20분 이내 녹음	6분	9분	8분	8분	8분	9분	8분
제제균일성	평균질량 ± 10.0 %	A0327.8mg (-1.6% ~ +0.3%)	A0327.0mg (-1.2% ~ +1.4%)	A0328.4mg (-1.3% ~ +0.4%)	A0327.8mg (-1.2% ~ +1.0%)	A0327.7mg (-1.0% ~ +1.5%)	A0324.7mg (-1.7% ~ +1.1%)	A0327.3mg (-2.1% ~ +2.1%)
한도시험	세균 100,000점락/g 이하 진균 100점락/g 이하 특정일생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균) 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출	시험: 양성 관: 양성 불검출
함량시험	하이페린 : 0.0690 mg 이상 이소퀘르시트린 : 0.0270 mg 이상	0.0917mg 0.0502mg	0.0889mg 0.0463mg	0.0905mg 0.0460mg	0.0764mg 0.0425mg	0.0763mg 0.0454mg	0.0774mg 0.0381mg	0.0757mg 0.0323mg
시험일		2015.08.06~07	2015.07.10~11	2015.11.24~12.07	2015.02.03~10	2015.05.14 ~ 15	2015.11.19 ~ 11.20	2015.07.28 ~ 07.29
시험자		김민서	김민서	김민서	김민서	김민서	김민서	김민서
확인자		김민서	김민서	김민서	김민서	김민서	김민서	김민서
비고								
결론								

7. 임상시제품 제제 연구

가. 임상2상 시제품 생산

(1) 생강나무 가지(원생약) 200kg을 추출공정에 따라 GMP 생산시설에서 19.6kg의 원료의약품 생산, 지표성분의 규격에 적합한 원료를 확보하여 임상 2상 시제품 생산(15.1)



나. 상업적 제형연구: Tablet 경구용 제제연구

- (1) Formulation 연구 및 경도, 붕해도, 마손도 시험을 통해 Tablet spec. 설정
 Dose strength: 25, 50, 100mg/T, Spec. : 두께(3.5~3.6 mm), 직경(10.0 mm), 경도(3.0~5.0 kp) 확립
- (2) 나정은 주성분 함량에 따라 색상 차이가 있어 코팅정으로 제조

나정			
코팅정			

다. 임상약품 제조지시 및 기록서(별첨 1)

(1) 제조번호 : P003(YJP-14-25mg, YJP-14-50mg, YJP-14 Placebo)

라. 임상 3상용 원료 의약품 제조 및 기록서(별첨 1)

(1) 생강나무 원료 구입(250Kg/토종약초)

(2) 생강나무 추출물 원료 생산(Lindera Obtusiloba extract, KGC 예본)

8. 비설치류 13주 반복독성시험

가. 식약처 가이드라인: 임상 3상 진행 시(1개월~3개월 이상 투여) 비설치류 13주 반복독성시험 필요 확인(식약처 고시 제 2014-136호 의약품등의 독성시험 기준, 제 2015-22호 의약품 임상시험계획승인에 관한 규정 참조).

나. 비설치류 4주 Dose Range Finding(DRF) 반복투여시험(GLP, 켐온)에서 최대내성용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)은 암, 수 공통 1,500mg/kg 임을 확인하였음.

다. 임상 3상 IND 신청을 위하여 비설치류인 비글견에서 13주 반복독성시험 일정 결정 GLP 기관인 켐온에서 진행하며, 4개군(대조군1·시험군3, 3마리/군, 암/수)및 회복군(대조군 1·시험군1, 2마리/군, 암/수)에서 투여 및 독성병리 진행(15.11~16.7)

(1) 시험군 구성

군	성 별	동물수	동 물 번 호	투여량(mg/kg/day)
G1	M / F	5 / 5	1-5 / 17-21	0
G2	M / F	3 / 3	6-8 / 22-24	160
G3	M / F	3 / 3	9-11 / 25-27	400
G4	M / F	5 / 5	12-16 / 28-32	1000

G1: 부형제대조군(경구투여용 젤라틴 캡슐)

G1 및 G4: 암수 각 끝번호 2 마리는 회복군임.

(2) 투여량의 설정

본 시험물질을 이용하여 Beagle Dog 암수 각 1 마리에 250, 500, 1000, 1500 mg/kg/day로 4 주간 반복 경구투여 DRF 독성시험[쥬캠온 시험번호: 11-DR-390]을 실시한 결과, 시험물질에 의한 변화로 500 mg/kg/day 이상 투여군 수컷에서 1 또는 2 회의 시험물질 구토가, 1000 mg/kg/day 이상 투여군 암수에서 지속적인 시험물질 색변이 관찰되었으나, 독성학적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다. 상기 시험결과를 바탕으로 본 시험에서는 시험의뢰자와 협의하여 임상예정용량(1600 mg/man, 사람체중 60 kg 기준)의 약 38 배인 1000 mg/kg/day를 고용량군으로 설정하였고, 그 아래로 공비를 2.5 로 하여 2 개 군을 두었다. 또한, 경구투여용 젤라틴 캡슐만을 투여하는 부형제대조군을 설정하였다.

(3) 본 시험은 시험물질 YJP-14를 Beagle Dog에 13 주간 반복 경구투여 하였을 때 나타나는 영향과 4 주간의 회복기간에 나타나는 변화를 확인하여, 시험물질의 독성을 평가하고자 수행하였다.

(4) 시험물질을 160, 400 및 1000 mg/kg/day로 투여하는 시험물질 투여군과 경구투여용 젤라

틴 캡슐만을 투여하는 부형제대조군을 설정하여, 군당 암수 각 3 마리에 13 주간 반복 경구투여 하였다. 또한, 회복성을 알아보기 위하여 부형제대조군 및 1000 mg/kg/day 투여군에 대하여 군당 암수 각 2 마리의 동물을 추가하여 투여종료 후 4 주간의 회복기간을 두었다. 시험항목으로 사망을 포함한 일반증상 관찰, 체중 및 사료섭취량 측정, 안과학적 검사, 심전도 검사, 요검사, 혈액 및 혈액생화학적 검사, 장기중량 측정, 부검소견, 조직병리학적 검사 결과를 부형제대조군과 비교하였고, 그 결과는 다음과 같다.

라. 비설치류 13주 반복독성시험 결과

비설치류(Beagle dog)에 대한 13주 반복독성 경구투여(160, 400 및 1,000mg/kg/day) 및 4주 회복 시험 결과, 체중변화, 혈액생화학적 검사 및 조직병리학적 검사에서 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다. YJP-14의 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 1,000mg/kg/day로 확인되었으며, 표적 장기는 관찰되지 않았다(GLP 시험기관; 캡은). 비설치류(dog)에서도 독성학적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았으며, 상기 시험결과를 근거한 임상예정용량(1,600mg/man, 사람체중 60kg 기준)의 약 38배인 1,000mg/kg/day를 고용량으로 설정한 결과에서도 매우 안전한 약물임(별첨 2, 13주 비설치류 반복독성 시험 최종보고서).

9. 임상 3상 시험계획서

가. 임상시험 제목

말초동맥질환 환자에서 YJP-14투여 시 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계, 제 3상 임상시험(A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group and phase III clinical trial to evaluate efficacy and safety of YJP-14 in patients with peripheral arterial disease)

나. 임상시험 목적

말초동맥질환 환자에서 YJP-14의 유효성과 안전성을 위약과 비교하고 우월함을 확인한다.

(1) 일차 목적

말초동맥질환 환자에서 하지통증개선에 대한 YJP-14의 유효성이 위약대비 우월함을 평가한다.

(2) 이차 목적

하지통증, 발목상완지수(ankle-brachial index, ABI), 족관절 수축기 혈압(ankle systolic pressure, ASP), 삶의 질, 최대보행거리(maximum walking distance, MWD), 무통증 보행거리(pain free walking distance, PFWD), 시험대상자 및 시험자의 전반적인 평가, 혈류매개 혈관 확장반응(flow mediated dilation, FMD)에 대한 YJP-14의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다. YJP-14의 안전성을 위약과 비교하여 평가한다.

다. 임상시험 대상자, 기간 및 용량

시험대상자: 226명(군당 113명, 탈락률 20% 포함)

시험기간: 12주(시험대상자 별 관찰 기간)

시험약: 300mg/day(YJP-14 50mg 2캡슐씩 1일3회, 대조약: YJP-14 위약 2캡슐씩 1일 3회)

라. 임상설계

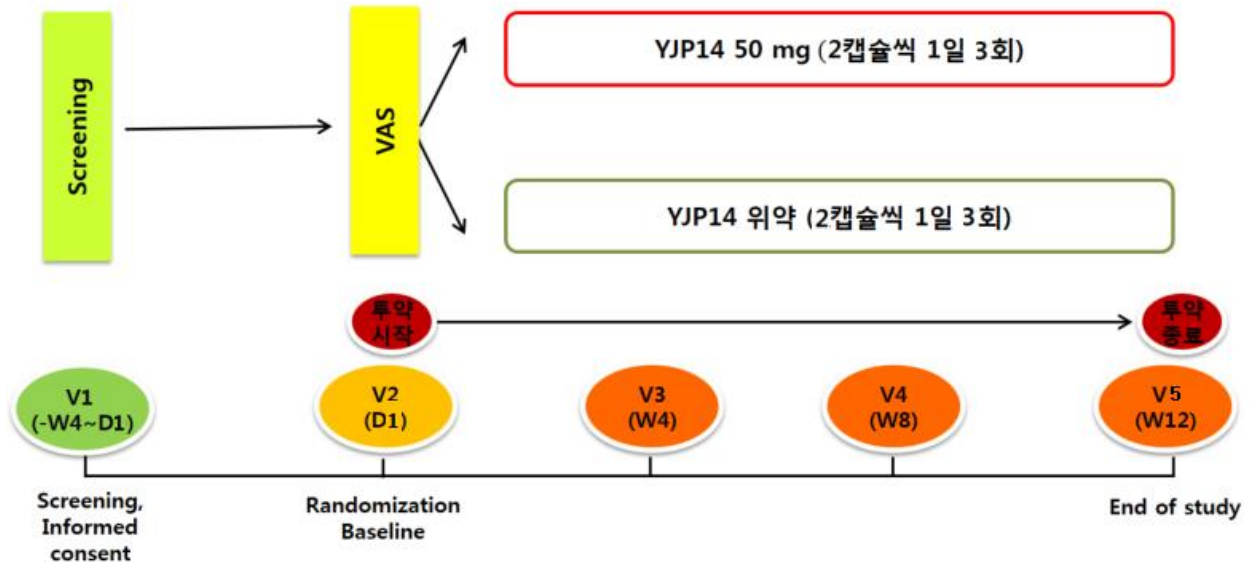


그림 31. YJP-14 임상 3상시험 모식도

마. 임상시험방법

스크리닝에 적합한 시험대상자에 한해 시험군(YJP-14) 또는 대조군(YJP-14 위약)에 1:1 비율로 무작위 배정된 시험대상자를 대상으로 시험약 또는 대조약을 12주간 투여한다. 베이스라인 방문(Visit 2)을 포함하여 4주 간격으로 4주, 8주, 12주 시점(총 4회)에 정규 방문을 실시하여 각 방문의 정해진 시점에 유효성 평가를 실시한다. 또한, 안전성 평가를 위하여 이상반응을 수집하고 실험실적 검사 및 활력징후를 수행한다

바. 평가변수

(1) 유효성 평가

(가) 일차 유효성 평가변수

- ① 기저치 대비 12주 시점의 하지 통증 VAS 변화량
(12주 시점의 하지 통증 VAS값 - 베이스라인의 하지 통증VAS값)

(나) 이차 유효성 평가변수

- ① 기저치 대비 4주, 8주 시점의 하지 통증(VAS) 변화량
- ② 기저치 대비 8주, 12주 시점의 상완 dilation(FMD) 변화량
- ③ 기저치 대비 12주 시점의 변화량
- ④ 기저치 대비 12주 시점의 ankle systolic pressure(ASP) 변화량
- ⑤ 기저치 대비 12주 시점의 삶의 질 평가지표(short form-36, SF-36)의 변화량
- ⑥ 기저치 대비 12주 시점의 maximum walking distance(MWD)의 변화량
- ⑦ 기저치 대비 12주 시점의 pain free walking distance(PFWD)의 변화량
- ① 4주, 8주, 12주 시점의 시험자의 전반적인 평가
- ② 4주, 8주, 12주 시점의 시험대상자의 전반적인 평가

(2) 안전성 평가

- 이상반응
- 실험실적 검사
- 활력징후(혈압, 맥박)

사. 분석방법

(1) 일차 유효성 평가

기술통계량을 제시하고, 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample *t*-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로 분석한다.

(2) 이차 유효성 평가

치료군별 기술통계량을 제시하고, 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample *t*-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로 분석하고, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.

(3) 안전성 평가

(가) 이상반응

이상반응의 요약 및 분석은 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(treatment-emergent adverse events, TEAEs)에 대해서 분석한다. 치료군별 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응, 약물이상반응(Adverse Drug Reactions, ADRs) 및 중대한 이상반응(Serious adverse events, SAEs) 발생여부에 대한 빈도와 백분율을 제시하고, Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.

(나) 실험실적 검사 및 활력징후

치료군내 및 치료군간 비교를 실시한다. 치료군내 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired *t*-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로, 범주형 변수는 McNemar's test로 분석한다. 치료군간 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample *t*-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.

아. 질환에 대한 배경

말초동맥질환(peripheral arterial disease, PAD)은 넓게는 관상동맥과 대동맥을 제외한 전신의 말초동맥에 발생하는 폐색질환을, 좁게는 하지동맥의 동맥경화성 폐색질환을 말한다. 말초동맥질환의 주원인은 죽상경화반(atherosclerotic plaque)으로, 혈관내피세포에 콜레스테롤 침착이 일어나고 혈관내피세포의 증식이 일어나 혈관이 좁아지거나 막히게 되어 말초로의 혈류장애를 일으키게 된다. 가장 중요한 위험인자인 혈중 콜레스테롤의 상승이 다른 인자들(예: 지질 대사장애, 혈소판 활성화, 혈전증, 혈관내피 기능 이상, 염증, 산화적 스트레스, 혈관 재형성 등)과 함께 염증반응을 통하여 죽상동맥경화를 유발하고 만성폐쇄성동맥질환으로 진행시킨다. 말초 동맥의 저관류(hypoperfusion)로 인한 임상적 특성의 정도에 따라 Fontaine과 Rutherford 분류 등급은 다음과 같으며, 간단히 무증상, 운동 시 파행, 안정 시 통증, 궤양 혹은 궤저로 증상의 정도가 악화된다.

Fontaine분류보다는 Rutherford 분류가 좀더 세부적으로 나뉘며, 파행(claudication)은 좁아진 하지동맥혈관의 혈류량이 보행 등 운동 시 필요한 근육의 활동적인 대사성 요구에 미치지 못해, 사지 근육의 피로, 불편감, 통증 등을 나타내는 것을 말한다. 파행은 휴식 시 완화되지만, 말초 저관류가 계속되면 휴식기 통증이 발생하고, 증상이 더 악화되면 궤양 또는 괴저 등이 동반되는 임계하지허혈(critical limb ischemia)에 도달하게 된다.

표 8. 말초동맥질환에 대한 Fontain과 Rutherford 분류 등급

Fontain 분류	임상적 특성	Rutherford 분류
I	무증상	0
IIa	경증의 파행(claudication)	1
IIb	중등증의 파행(claudication)	2
	중증의 파행(claudication)	3
III	허혈성 휴식기 통증(ischemic rest pain)	4
IV	경미한 조직소실(minor tissue loss)	5
	궤양 또는 괴저	6

진단방법에 따라 역학조사결과의 차이가 있으나, 미국 성인 인구의 총 12%(8백만~1천만명)가 말초동맥질환이며, 말초동맥질환의 가장 중증단계인 임계하지허혈의 유병률은 1.3%였다. 여성보다는 남성에서, 고령일수록 유병률이 높고, 70세 이상의 인구에서의 유병률은 거의 20%였다. 말초동맥질환의 연간 발병률은 대략 2.4%이며, 임계하지허혈의 발병률은 0.4%였다. 한편, 말초동맥질환의 증상별 분포는 무증상 20~50%, 간헐성 파행 10~35%, 비전형적 통증 40~50%, 임계하지허혈 1~2%이다. 말초혈관질환을 가진 대상자의 10~25%는 5년 내에 심각한 사지 허혈상태로 진행되고 3~8%는 사지절단을 경험할 수 있다. 연간사망률과 관련된 말초동맥질환의 진단은 4~6%였다. 또한, 죽상경화성 말초동맥질환에 기인한 하지절단은 급성 사망률을 대략 30%까지 올리고, 5년 생존율을 30% 미만으로 떨어뜨린다. 한편 일차의료기관 외래환자 고위험군(70세 이상, 흡연 또는 당뇨병이 동반된 50세 이상)을 대상으로 한 연구에서는 말초동맥질환 유병률이 29%였다. 국내에서 2010년에 지역사회 거주 65세 이상의 노인을 대상으로 수행된 역학연구에서는 말초동맥질환의 위험군(ABI ≤0.9)이 오른쪽 하지의 경우 14.1%, 왼쪽 하지의 경우 12%였다. 대부분의 환자에서 증상이 없거나 비전형적 증상을 보이기 때문에 실제 말초동맥질환 질환자는 더 많을 것으로 생각되며, 유병률이 고령화 사회로의 변화와 만성질환을 가진 노인의 증가에 따라 극적으로 증가하고 있다.

파행 환자는 보행 및 운동이 제한되어 환자의 기능감소와 삶의 질의 저하를 가져온다. 또한, 말초동맥질환이 진행되어 허혈성 휴식기 통증, 조직 소실, 궤양 또는 괴저의 증상이

나타날 경우, 일상생활이 힘들어지고, 심각한 사지 허혈 및 사지절단에 이를 수 있다. 따라서, 증상성, 가능하다면 비증상성 말초동맥환자의 치료가 요구되며, 임계하지허혈로의 진행을 막아야 한다. 또한, 말초동맥질환은 치명적 전신 질환 -죽상 경화증-의 국소적 표현이며, 뇌혈관질환이나 관상동맥질환의 위험을 2-6배 증가시켜 심/뇌혈관 사고에 대한 예방적 치료로도 중요하다.

자. 기존 치료법에 대한 배경

말초동맥질환의 발생과 진행에 있어 가장 중요한 병태생리는 혈소관 활성화와 혈전생성이며, 저밀도지질단백의 증가와 고밀도지질단백의 감소, 혈관내피세포의 기능부전, 산화스트레스, 흡연이나 비만 등이 이 질환을 진행시키는 요인으로 작용한다. 이러한 요인들에 의해 말초동맥질환의 주요원인인 죽상경화증이 발생한다.

특히, 혈관내피세포는 혈관의 수축과 이완을 조절함으로써 조직으로의 혈액 공급을 원활히 하여 조직과 장기에 적절한 양의 산소와 영양분이 제공되도록 도와준다. 혈관내피세포에서 생산되는 산화질소(Nitric Oxide, NO)는 대표적인 혈관 항상성 유지 인자로 혈관내피세포내의 endothelial nitric oxide synthase(eNOS)라고 하는 단백질에 의해 생산된다. 산화질소는 혈관평활근 세포(vascular smooth muscle cell)로 확산되어 혈관 평활근 세포의 이완을 유도하여 혈관을 확장시킨다. 산화질소는 혈관내피세포에서 단백질들의 s-nitrosylation을 유도하여 혈관의 이완을 유도한다. 또한 혈소관의 부착을 저해함으로써 혈액응고를 억제하고 다양한 염증성 인자에 대한 혈관내피세포의 저항성을 증가시킨다. 정상적인 상황에서의 혈관내피세포는 혈관긴장도, 면역 세포 부착, 혈전 억제, 평활근세포 성장 및 혈관벽 염증을 조절하는 다양한 인자들에 의해 유도되는 물리적, 화학적 자극을 인지하고 반응하면서 몸 전체의 순환계 항상성을 유지시켜주고 있다. 일반적으로 혈관내피세포는 휴지기 상태에 있다고 정의되지만 외부의 다양한 요인들에 의해 자극을 받으면 우리 몸을 보호하고자 하는 방향(염증 반응의 증가, 부착 단백질 증가로 인한 면역 세포의 침윤 등)으로 그 성질이 변하게 된다. 하지만 이러한 변화가 장시간 지속되거나 비정상적으로 진행될 때 지속적인 염증과 혈관내피세포가 사멸되면서 혈관 벽이 손상되고 정상적인 혈관의 항상성 유지가 불가능하게 된다. 혈관내피세포의 기능 저하는 동맥경화의 초기 단계로 죽상경화반(atherosclerotic plaque) 형성을 촉진한다.

말초동맥질환의 치료는 위험인자의 교정, 심/뇌혈관 사고 예방, 증상치료 및 삶의 질 개선으로 이루어진다. 위험인자의 교정으로 콜레스테롤 조절, 혈압조절, 당뇨병 치료, 금연, 발 관리, 운동 등이 있다. 그 중, 고혈압 약제는 안지오텐신 전환효소 길항제(ACE inhibitor)의 사용이 우선 권장되고, 과거 말초동맥질환에 상용이 금기시 되어오던 베타차단제는 최근 여러 연구에서 증상 악화가 일어나지 않는 것으로 밝혀져, 적응증이 되는 환자에는 사용한다. 또한, 심/뇌혈관 사고 예방을 위해서, 항 혈소관제제와 항혈전제가 투여된다. 1일 75~325 mg의 아스피린을 안전하고 효과적으로 사용할 수 있으며, 아스피린이 금기거나 복용할 수 없는 경우에는clopidogrel을 1일 75 mg 사용할 수 있다. 증상을 동반한 말초동맥질환의 치료로는 중증에는 적극적인 치료(침습적 치료)를 선택하지만, 빈도가 높은 간헐성 파행에서는 일반적 처치, 물리치료, 운동요법, 약물요법, 혈관내치료(percutaneous transluminal angioplasty, PTA), 외과적 치료 등이 있다. 하지 허혈에 대한 치료는 중증에서 보다 적극적

으로 수술 적응을 고려하나, 허혈 증상, 병변 부위 정도 및 환자의 희망을 고려하여 삶의 질 개선을 위한 방침을 세운다. 물리치료, 약물요법, 혈관내치료(PTA) 및 우회술 등에서 비교적 저침습인 치료법부터 시작하고, 안정시 통증, 궤양이 있으면 재관류요법(수술 적응)에 의해 사지를 보존한다. 파행의 치료에 사용되는 약물로는 pentoxifylline, phosphodiesterase(PDE) 저해제인 cilostazol, naftidrofuryl 등이 있으며, 운동요법과 병행하기도 한다. 그 외 국내에서 말초동맥질환의 증상개선에 승인된 약물은 혈관확장 작용, 혈소판 응집억제 작용을 하는 prostaglandin E₁(alprostadil), prostacyclin I₂(beraprost), serotonin(5HT₂) 수용체 길항제 sarpogrelate, adenosine diphosphate(ADP) 저해제 ticlopidine과 은행엽(Ginkgo biloba) 추출물 등이 있다.

Defibrotide, NM-702, mesoglycan 등의 약제를 이용한 소규모 연구에서 보행거리를 증가시키는 것으로 보고하였으나 대규모 임상시험이 필요하며, 성장 인자(growth factor)나 줄기세포(stem cell)를 이용한 신생혈관형성 유도 치료(therapeutic angiogenesis)가 임계 하지허혈 환자에서 이루어지고 있으나 아직은 초기 임상연구 단계이다.

차. 임상시험 설계의 근거

(1) 시험대상자 선정의 근거

족관절상완지수(ABI)는 하지동맥질환의 선별 및 진단에 사용되는 표준검사로 비침습적이며 시행이 쉽고, 경제적이다. ABI는 족관절 수축기 혈압을 상완 수축기 혈압으로 나눈 값으로 1.0 이상을 정상으로 간주하지만 혈압의 변동 가능성으로 ACC/AHA 등에서 0.9 이하를 하지혈류 저하, 즉 하지동맥 협착성 질환의 진단기준으로 간주한다. 따라서 본 임상시험에서는 ABI 0.9 이하의 말초동맥질환 진단기준을 적용했다.

(2) 용법·용량 설정의 근거

본 연구의 주성분인 YJP-14의 임상초기용량 설정은, 단일화합물의 경우 설치류 및 비설치류의NOAEL(no observed adverse effect levels) 값을 바탕으로 HED(human equivalent doses)를 구해 safety factor를 고려하여 MRSD(maximum recommended starting dose)를 설정하고 임상실험dose를 결정하는 것을 고려하여, 이에 따라 YJP-14의 MRSD는 다음과 같이 결정되었다:

$$2,000 \text{ mg/kg in rats(NOAEL)} \times 0.16(\text{HED 변환 factor}) = 320 \text{ mg/kg(HED)}$$

$$\text{Patient}(60 \text{ kg}): (320 \text{ mg/kg} \times 60 \text{ kg}) \div 10(\text{safety factor}) = 1920 \text{ mg/patient}$$

1920 mg이 부작용이 나타나지 않는 최대내성용량으로 볼 수 있다. 즉, 임상시험 시 최대용량으로 선택할 수 있다.

동물실험에서 주요 혈관내피세포 기능 이상 치료 효과를 확인 할 수 있는 안지오텐신 II(angiotensin II) 유발 고혈압 동물모델에서 YJP-14 100 mg/kg 투여군에서 대조약물로 쓰인 losartan (10 mg/kg) 대비 동등이상의 효과를 보였고 제2형 당뇨병동물모델에서 YJP-14 100 mg/kg 투여군에서 대조약물로 쓰인 pioglitazone(30 mg/kg) 대비 우수한 효과를 보이므로 하루 임상최대용량을 100 mg(t.i.d) 으로 설정하는 것이 바람직한 것으로 사료되었다. 이외 안지오텐신 II(angiotensin II) 유발 고혈압 동물모델에서 YJP-14 25, 50 mg/kg 투여군에서 대조약물로 쓰인 losartan(10 mg/kg) 대비 동등이상의 효과를 보였으므로 임상 용량 75, 150

mg/day군도 정하는 것이 바람직한 것으로 사료되었다. 기타 한의학문헌을 참조하면, 생강나무의 경우, 단방 및 복방 쓰일 경우 생약 기준으로 1일 복용량이 20 ~ 70 g (한국본초도감)으로 기재되어 있고 빈용 용량이 약 50 g/day이다. 이에 대한 YJP-14 수율 4%를 적용하면 약 2,000 mg/day의 하루용량이 설정되는데 이를 최대용량으로 설정할 수 있다. 이를 바탕으로 실질적으로 임상에서 편리하게 이용될 수 있고 동물실험에서 최대효과를 나타낸 1일 복용량을 300 mg으로 설정할 수 있다. 이 경우 처방생약이 7.5 g (수율4%)으로 상용량 이내이다. 이에 대한 1/2인 YJP-14의 1 일복용량을 150 mg 일 경우 처방생약이 약 3.8 g(수율 4%)으로 상용량 이내이다. 300 mg/day에 대한 1/4인 YJP-14의 1일 복용량을 75 mg 일 경우 처방생약이 약 2 g(수율 4%)으로 상용량 이내이다. 그러므로 위와 같이 동물실험 결과 및 한의학 문헌의 자료를 바탕으로 하루 3 번 복용하는 것으로 최대효과 유효용량은 300 mg/day으로, 최대 유효용량을 기준으로(300 mg/day), 위약군을 설정하여 이 시험을 진행하였다.

또한 당뇨병성 혈관내피세포 기능이상을 적응증으로 한 2상 임상시험에서 하루 YJP-14 75 mg, 150 mg, 300 mg 및 위약을 투여 했을 때, 유효성 측면에서 시험군에서 통계적으로 유의미하지는 않았지만 혈관이완능이 증가하는 경향을 나타냈고, 안전성 측면에서는 이상반응, 약물이상반응이 군간 통계적으로 유의미하지 않았으며, 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과는 인과관계가 없어, 본 임상시험에서는 유효성을 최대로 간주 할 수 있을 것이라고 예상되는 1일 300 mg을 시험약의 용량으로 설정하였다.

(3) 유효성 평가변수 설정의 근거

본 임상시험의 목적은 말초동맥질환 증상개선에 대한 평가로서 이를 입증하기 위한 평가도구로 답차시험(treadmill test)을 이용한 보행거리, visual analogue scale(VAS), 말초동맥질환을 가진 환자의 전반적인 건강상태를 평가하는 설문지 peripheral artery questionnaire (PAQ) 와 말초동맥질환으로 인한 보행장애 정도를 평가하는 데 많이 사용되어 온 walking impairment questionnaire(WIQ) 및 일반형 건강조사 설문지(예, SF-36) 가 있다.

간헐성 파행 환자를 대상으로 할 경우 답차시험이 우선적으로 권유되나 대상자에게 통증 발생시나 통증 발생 후에도 보행을 지속하도록 하는 점이 비윤리적으로 생각될 수 있고, 휴식기 통증 환자나 비전형적 증상 환자의 평가로는 부적절하다. 또한, 답차시험의 수행시간에 걸리는 시간이 상당하고, 절차도 복잡하여, 실제 임상시험 수행 시 어려움이 존재한다. 질병 특이적 설문지로 국외 연구에서 많이 사용된 WIQ는 검증된 국문본이 부재하다.

(가) 일차 유효성 평가변수

말초동맥질환 환자들은 활동 시, 혹은 안정 시 하지의 허혈을 주증상으로한다. 허혈 증상은 하지의 불편감, 육신거림, 저림, 당김, 무감각, 묵직함, 냉감 등으로 통증을 시사한다. 허혈 증상은 시험대상자가 느끼는 주관적 판단으로 이를 완전히 객관적으로 측정하는 것은 불가능 하나, 100 mm VAS는 주관적 증상을 평가하는 표준도구로 일반적으로 사용되고 있고, 높은 신뢰도와 타당도를 가지고 있다. 따라서 본 임상시험에서는 말초동맥질환의 주요 허혈 증상인 통증을 일차 평가변수로 계획하였다.

(나) 이차 유효성 평가변수

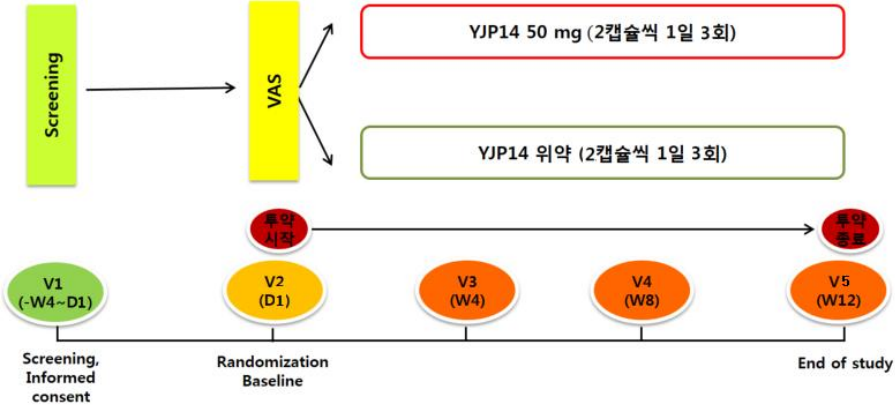
하기 평가변수들이 말초동맥질환 환자에 대한 선행연구들에서 평가되었다.

- ① 시험대상자의 전반적 평가 및 개선율: 증상개선에 대한 범주형 결과를 제시한다.
- ② SF-36: 타당성이 검증된 건강조사 설문으로 영역별 척도와 신체적 및 정신적 건강 요약치를 평가할 수 있다.
- ③ ABI: 혈액학적(hemodynamic) 변화에 대한 객관적 평가지수를 제시한다.
- ④ 시험자의 시험대상자에 대한 전반적 평가: 시험대상자의 전반적인 상태를 평가한다.
- ⑤ 최대보행거리/무통증보행거리: 답차시험이 가능하다고 동의한 시험대상자를 대상으로 평가한다.
- ⑥ 혈류매개 혈관 확장반응(FMD): 혈관내피세포 이완능을 확인하기 위해서 측정한다.

카. 임상 3상 시험 계획서(별첨 4)

(1) 임상시험 계획서 요약

<p>임상시험 제목</p>	<p>말초동맥질환 환자에서 YJP-14투여 시 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계, 제 3상 임상시험</p> <p>A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group and phase III clinical trial to evaluate efficacy and safety of YJP-14 in patients with peripheral arterial disease</p>
<p>의뢰자</p>	<p>양지화학(주)</p>
<p>시험기관 및 시험책임자</p>	<p>미정</p>
<p>임상시험 기간</p>	<p>식품의약품안전처 및 임상시험심사위원회 승인일로부터 약 36개월 (단, 시험대상자 등록률이나 보고서 작성 기간에 따라 연장될 수 있다.)</p> <p>1) 시험대상자 모집 기간: 약 25개월</p> <p>1. 시험대상자 별 관찰 기간: 12주</p> <p>2. 자료 관리, 통계 분석, 보고서 작성: 약 5개월</p>
<p>임상시험용 의약품</p>	<p>1) 시험약: YJP-14 50mg 2캡슐씩 1일3회</p> <p>2) 대조약: YJP-14 위약 2캡슐씩 1일 3회</p>
<p>대상질환</p>	<p>말초동맥질환</p>
<p>목적</p>	<p>말초동맥질환 환자에서 YJP-14의 유효성과 안전성을 위약과 비교하고 우월함을 확인한다.</p> <p><u>일차 목적</u></p> <p>말초동맥질환 환자에서 하지통증개선에 대한 YJP-14의 유효성이 위약대비 우월함을 평가한다.</p> <p><u>이차 목적</u></p> <p>1) 하지통증, 발목상완지수(ankle-brachial index, ABI), 족관절 수축기 혈압(ankle systolic pressure, ASP), 삶의 질, 최대보행거리(maximum walking distance, MWD), 무통증보행거리(pain free walking distance, PFWD), 시험대상자 및 시험자의 전반적인 평가, 혈류매개혈관 확장반응(flow mediated dilation, FMD)에 대한 YJP-14의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.</p> <p>2) YJP-14의 안전성을 위약과 비교하여 평가한다.</p>

시험대상자 수	226명(군당 113명, 탈락률 20% 포함)
임상시험 설계	<p>다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계</p>  <p style="text-align: center;">임상시험 모식도]</p>
임상시험 방법	<p>스크리닝에 적합한 시험대상자에 한해 시험군(YJP-14) 또는 대조군(YJP-14 위약)에 1:1 비율로 무작위 배정된 시험대상자를 대상으로 시험약 또는 대조약을 12주간 투여한다. 베이스라인 방문(Visit 2)을 포함하여 4주 간격으로 4주, 8주, 12주 시점(총 4회)에 정규 방문을 실시하여 각 방문의 정해진 시점에 유효성 평가를 실시한다. 또한, 안전성 평가를 위하여 이상반응을 수집하고 실험실적 검사 및 활력징후를 수행한다.</p>
선정기준	<p>가. 선정기준</p> <p>시험대상자들은 다음의 모든 기준에 적격하여야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 만 40세 이상 남녀 2) Rutherford 분류 1~4 또는 Fontaine stage II/III 말초동맥질환 환자 3) 활동 시 혹은 안정 시 하지의 통증(다리 당김, 저림, 감각이 없음 (numbness), 묵직함 등과 같은 통증을 시사하는 증상)을 느끼는 환자로 관련 증상이 최소 24주 이전에 발생하였으며 참여 전 최소 12주 동안 증상에 유의한 변화가 없었던 자 4) PAD의 진단을 받은 자 <ul style="list-style-type: none"> - 다음 조건 중 하나 이상의 조건을 만족하는 것으로 한다. (1) ankle-brachial index(ABI) ≤ 0.9 인 자 (2) 동맥 협착률 > 50% 인 경우 5) 본 임상시험 참여에 자발적으로 동의하고 서면 동의서에 서명한 환자 6) 스크리닝 시 visual analogue scale(VAS)로 평가한 하지 통증의 강도가 40mm 이상인 자 <p>제외기준</p> <p>다음 조건 어느 하나라도 해당되는 시험대상자는 본 임상시험에 참여할</p>

수 없다.

- 1) 스크리닝 방문 시, 하지의 허혈성 궤양 및 괴저
- 2) 스크리닝 전 24주 이내 불안정형 협심증(unstable angina pectoris), 심근경색, 증상성 부정맥 진단을 받았거나 관상동맥중재술 시행한 자
- 3) 스크리닝 전 12주 내의 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT) 진단 환자
- 4) 스크리닝 전 12주 내의 하지동맥재건술(수술적 또는 혈관내) 또는 교감신경절제술을 시행한 자
- 5) 스크리닝 방문 시, 하기 병력 또는 동반질환이 있는 자
 - (1) 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기혈압 \geq 180 mmHg 또는 이완기혈압 \geq 110 mmHg)
 - (2) 신기능 장애 환자(creatinine $>$ 3.0 mg/dL)
 - (3) 간기능 이상(aspartate aminotransferase(AST) 또는 alanine aminotransferase(ALT) $>$ 정상 수치 2배)
 - (4) 조절되지 않는 당뇨병(HbA1c 9% 이상) 환자
 - (5) 5년 내 악성종양(malignancy)의 병력이 있는 환자
 - (6) 고도 비만
- 6) 본 임상시험용 의약품의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
- 7) 시험약의 효과에 영향을 줄 수 있는 약물을 베이스라인을 기준으로 4주 이내에 사용한 경험이 있거나 임상시험 기간 중 사용하여야 하는 자 {예, 아스피린(단, 100 mg/day 이하의 저용량인 경우, 허용한다), 항응고제, 항혈전제, 항혈소판제, 혈전용해제, 말초혈관확장제, 프로스타글란딘 E1 제제 및 그 유도체 및 비스테로이드성 항염증제 (1일 최대 1200mg Ibuprofen의 사용은 허용한다)}
- 8) 베이스라인 방문 전 4주 이내 하기 약물 투여력 혹은 임상시험 기간 중 투여가 필요할 것으로 예상되는 자 {예: Statins, 여성호르몬제(estrogen) glucocorticoids, 혈압약 중 angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor 혹은 angiotensin receptor blockers (ARB), 은행엽추출물 제제, 산사자추출물 제제, 비타민제제, 제제의 정기복용(단, statins, 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB는 스크리닝 12주 이전부터 복용을 개시한 경우, 임상시험 기간 동안 용법/용량 변경 없이 유지할 경우 임상시험 참여 가능)}
- 9) 임부 및 수유부, 임상시험 기간 동안 임신 계획이 있거나 피임(자궁 내장치, 콘돔, 살정제 등)에 동의하지 않는 가임 여성
- 10) 스크리닝 전 4주 이내에 다른 임상시험에 참여한 자
- 11) 계획서의 준수사항과 진행 절차를 이행할 수 없거나 참여에 부적합한 의학적 상태로 시험자가 판단한 자

<p>임상시험용 의약품 투여 용량 및 방법</p>	<p>임상시험용 의약품은 배부 받은 당일부터 1일 3회 식후에 총 12주 동안 경구 투여한다.</p> <p><u>시험군</u> 12주간 YJP-14 50mg 2정씩 1일 3회 식후 경구 투여</p> <p><u>대조군</u> 12주간 YJP-14 위약 2정씩 1일 3회 식후 경구 투여</p>
<p>평가 변수</p>	<p>[유효성 평가]</p> <p>1.1. 일차 유효성 평가변수</p> <p>1)기저치 대비 12주 시점의 하지 통증 VAS 변화량 (12주 시점의 하지 통증 VAS값 - 베이스라인의 하지 통증VAS값)</p> <p>2.1. 이차 유효성 평가변수</p> <p>1)기저치 대비 4주, 8주 시점의 하지 통증(VAS) 변화량 2)기저치 대비 8주, 12주 시점의 상완 dilation(FMD) 변화량 3)기저치 대비 12주 시점의 변화량 4)기저치 대비 12주 시점의 ankle systolic pressure(ASP) 변화량 5)기저치 대비 12주 시점의 삶의 질 평가지표(short form-36, SF-36)의 변화량 6)기저치 대비 12주 시점의 maximum walking distance(MWD)의 변화량 7)기저치 대비 12주 시점의 pain free walking distance(PFWD)의 변화량 8)4주, 8주, 12주 시점의 시험자의 전반적인 평가 9)4주, 8주, 12주 시점의 시험대상자의 전반적인 평가</p> <p>[안전성 평가]</p> <p>1)이상반응 2)실험실적 검사 3)활력징후(혈압, 맥박)</p>
<p>분석 방법</p>	<p>[유효성 평가]</p> <p>1.1 일차 유효성 평가</p> <p>기술통계량을 제시하고, 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.</p> <p>1.2 이차 유효성 평가</p> <p>치료군별 기술통계량을 제시하고, 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석하고, 범주형 변수는 Pearson' s chi-square test 또는 Fisher' s exact test로 분석한다.</p>

	<p>[안전성 평가]</p> <p>1)이상반응</p> <p>이상반응의 요약 및 분석은 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(treatment-emergent adverse events, TEAEs)에 대해서 분석한다. 치료군별 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응, 약물이상반응(Adverse Drug Reactions, ADRs) 및 중대한 이상반응(Serious adverse events, SAEs) 발생여부에 대한 빈도와 백분율을 제시하고, Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.</p> <p>2)실험실적 검사 및 활력징후</p> <p>치료군내 및 치료군간 비교를 실시한다. 치료군내 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로, 범주형 변수는 McNemar's test로 분석한다. 치료군간 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.</p>
--	---

(가) 통계분석방법

① 분석의 일반적인 원칙

본 임상시험은 기본적으로 특별한 명시가 없는 경우, 통계적 검정의 유의수준은 5%로 설정하며 양측검정을 원칙으로 한다. 유효성 평가변수에 결측치가 발생하는 경우, 베이스라인 이후에 반복측정 되는 평가변수의 경우에는 Last Observation Carried Forward(LOCF) 방법을 적용하여 분석을 시행한다. 안전성 평가 변수는 결측치를 대체하지 않는다.

② 대상자 기초정보 및 질환 기초정보

시험대상자의 인구학적 정보 및 질환 기초정보를 치료군별로 요약한다. 연속형 변수는 기술 통계량(관측 대상 수, 평균±표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)으로 제시하고, 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시한다.

③ 일차 유효성 평가변수: **기저치 대비 12주 시점의 하지 통증(VAS) 변화량**하지 통증점수(VAS)에 대하여 기저치, 12주 및 기저치 대비 12주 시점의 변화량(12주 시점의 VAS 값 - 기저의 VAS 값)을 치료군 별로 기술 통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로 분석한다.

④ 이차 유효성 평가변수:

a) **기저치 대비 4주, 8주 시점의 하지 통증(VAS) 변화량**

하지 통증점수(VAS)에 대하여 기저치, 4주, 8주 및 기저치 대비 4주 시점의 변화량, 기저치 대비 8주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술 통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로 분

석한다.

b) 기저치 대비 8주, 12주 시점의 상완 Flow Mediated Dilation(FMD) 변화량

FMD에 대하여 기저치, 8주, 12주 및 기저치 대비 8주 시점의 변화량, 기저치 대비 12주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술 통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.

c) 기저치 대비 12주 시점의 Ankle/Brachial Index(ABI) 변화량

ABI에 대하여 기저치 및 기저치 대비 12주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.

d) 기저치 대비 12주 시점의 Ankle systolic pressure 변화량

Ankle systolic pressure에 대하여 기저치 및 기저치 대비 12주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.

e) 기저치 대비 12주 시점의 삶의 질 평가지표(Short Form-36, SF-36)의 변화량

SF-36에 대하여 기저치 및 기저치 대비 12주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.

f) 기저치 대비 12주 시점의 Maximum Walking Distance(MWD)의 변화량

MWD에 대하여 기저치 및 기저치 대비 12주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.

g) 기저치 대비 12주 시점의 Pain Free Walking Distance(PFWD)의 변화량

PFWD에 대하여 기저치 및 기저치 대비 12주 시점의 변화량을 치료군 별로 기술통계량으로 제시하고, 변화량에 대한 두 군간 비교는 정규성 만족 여부에 따라 two sample *t*-test 또는 Wilcoxon' s rank sum test로 분석한다.

h) 4주, 8주, 12주 시점의 시험자의 전반적인 평가

4주, 8주, 12주 시점의 시험자의 전반적인 평가의 각 항목에 대하여 치료군 별로 빈도와 백분율을 제시하고, Pearson' s chi-square test 또는 Fisher' s exact test로 분석한다.

h) 4주, 8주, 12주 시점의 시험대상자의 전반적인 평가

4주, 8주, 12주 시점의 시험대상자의 전반적인 평가의 각 항목에 대하여 치료군 별로 빈도와 백분율을 제시하고, Pearson' s chi-square test 또는 Fisher' s exact test로 분석한다.

⑤ 안전성 평가변수

a) 이상반응

이상반응의 요약 및 분석은 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응 (treatment-emergent adverse event, TEAE)에 대하여 분석한다(TEAE란 임상시험용의약품 투여 전에는 없었으나 투여 후 발생한 이상반응 또는 임상시험용의약품 투여 전에 있던 증상이 투여 후 악화된 이상반응을 말한다).

임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(TEAE), 약물이상반응(ADR) 및 중대한 이상반응 (SAE) 발생여부에 대한 빈도와 백분율을 제시하고, Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.

이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응에 대해서 Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)를 이용하여 system organ class(SOC)와 preferred term 에 따라 코드화 하고, 코드화된 이상반응의 발생 시험대상자 수, 발생률 및 발생 건수 등을 치료군별로 제시한다.

b) 실험실적 검사, 심전도 검사, 활력징후

실험실적 검사 및 활력징후에 대하여 치료군내 비교와 치료군간의 비교를 실시한다.

치료군내 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired *t*-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로, 범주형 변수는 McNemar's test로 분석한다. 치료군간 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample *t*-test 또는 Wilcoxon's rank sum test로, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석한다.

(나) 판정기준

본 임상시험은 두 가지 가설을 모두 입증(양측 *p*-value가 모두 0.05 미만)해야 대조군 대비 시험군의 우월성을 입증한 것으로 판단할 것이다.

제 4 장. 목표달성도 및 관련분야 기여도

제 1절. 연구목표의 달성도

연구목표	성과지표	중요도 (%)	성과목표치		달성도 (%)	연구개발 수행내용
			계획	실적		
임상 2상 연구	등록 완료	30	108	115	106	시험용량에서 통계적 유의성 없음
	유효성 평가	10	여부	부	30	시험용량에서 통계적 유의성 없음
	안전성 평가	5	여부	여	100	약물이상 및 이상반응 없음
	중간 평가	5	여부	여	100	임상진행 50% 진행시점에 실시
안전성 시험	비설치류 13주 반복독성시험	8	1000mg/kg/D <	좌동	100	Beagle Dog을 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험 및 회복시험
유효 성분 연구	유효성분 확인	8	4개<	6개	150	Catechin, Epicatechin 및 Procyanidin trimer 이성질체 4종
	약물상 CYP-450 제해시험	2	확인	여	100	PT(Procyanidin trimer) 4종: Human hepatocyte를 이용하여 Cytochrome 450 효소에 대한 억제 확인
	약동학연구	3	확인	여	100	설치류(SD랫드)에 대한 약물동태 확인
	대사안정성 연구	2	여부	여	100	PT(4종)의 사람, 개, 랫드, 마우스 마이크로솜을 이용한 대사안정성 확인
대량재배 연구	재배 연구	5	여부	여	100	생강나무 재배지 확보(2,500평)
	GAP 인증	2	여부	여	100	인증 획득(17.01)
장기 안정성 연구	기시법 확립	3	여부	여	100	기시법 확립
	안정성 확보	2	여부	여	100	24개월 장기 안정성 자료 확보
임상의약품 제조	임상의약품 생산	5	여부	여	100	임상의약품 3 lot 생산
임상 3상 IND	프로토콜 개발	2	여부	여	100	임상 CRO를 통한 프로토콜 개발 완료 (PDA)
	IND 승인	8	여부	부	50	IND 신청(17.02)
총계		100				

제 2 절. 관련 분야 기여도

1. 천연물 소재를 사용한 Global 신약개발

최근 제약산업은 한·미 FTA 체결로 국가 경쟁력 강화를 위한 글로벌신약개발의 필요성이 대두 되고 있고, 다양한 질병유발인자들에 기인한 복합질환의 경우 적절한 치료제가 없어 천연물 소재를 이용한 신약개발 성공 사례들이(국내: 조인스, 시네츄라, 신바로, 국외: 기관지염 치료제 칼로바, 설사치료제 폴리작, 다발성 경화증 치료제 사티벡스 등) 많이 발표되었다.

미국 FDA가 2004년 천연물의약품 가이드라인을 제정한 이후 400여 개의 천연물신약 후보가 미국에 임상을 신청하거나 진행 중이며, 2006년 미국 천연물신약 1호인 생식기 사마귀 치료제 베러젠(매출 \$1,700만/년)을 시작으로 폴리작(2012년 FDA 승인, \$1,800만/년), 사티벡스(2012년, EMA 승인, \$1,100만/년)이 출시되었다. 특별히 영국 GW제약(GW Pharmaceuticals)이 정부의 허가를 얻어서 재배한 마리화나를 원료로 개발한 사티벡스(Sativex)라는 이 액체 추출물은 다발성 경화증과 심한 통증을 치료하는 데 유용하게 쓰일 것으로 보인다. 허 밑에 분사하는 방식으로 개발된 사티벡스는 대마초의 수십 가지 다양한 성분을 함유한 첫 번째 약이다(주요 성분 tetrahydrocannabinol, cannabidiol에 대한 복합제 성분 비율, 제제연구, 용량에서 표준화를 통해 개발됨).

YJP-14(*Lindera obtusiloba* extract, 생강나무 추출물)의 개발을 통해서, 향후 개발되는 의약품은 기존 화합물 의약품의 가치는 한계를 넘어서는 다중 타겟과 새로운 패러다임을 갖는 신개념 의약품을 요구 하고 있고, 이런 상황에서 천연물 의약품은 시장요구에 가장 부합된 의약품으로 글로벌신약으로 가능성을 제시하고자 한다. 또한 글로벌천연물신약 개발 시 고려되어야 하는 원료 생약부터, 천연물의약품의 표준화, 비임상 시험, 임상시험 전략, 허가 후 약가 산정까지 전반적인 개발 전략과 Know-how를 국내 제약 산업에 공유하고자 한다.

2. 천연물 소재에 대한 표준화 및 GAP(Good Agricultural Practice) 획득

천연물이라는 한계 때문에 재배, 산지, 기후조건과 기원식물, 명확한 학명 등 기초부터 정확한 자료를 확보하는 것이 중요하며, 특별히 천연물신약은 재배시기, 채취시기, 원료의 산지, 기원식물의 변종여부 등 원료 자체의 연구가 Global 기준에 따라 연구개발 되어야 한다.

최근 국내에서 불거진 천연물신약의 벤조피린 등 발암물질 검출건도 제조업체는 물론 의료인들까지 천연물체제의 한계와 문제점을 제대로 파악하지 못한데서 비롯됐다는 지적이 있었으며, 또한 천연물 신약의 개발 및 국제화와 관련, 전 세계에 나가 인정받으려면 국내 시장에서 입증의 선행되어야 한다고 한다. GAP 가이드라인에 따라 천연물 재배, 산지, 관리가 체계적으로 진행되고, 천연물의 추출물을 원료를 확보하기 위한 천연물원료의약품 GMP(Good Manufacturing Practice), 생약(천연물)등의 품질관리 규정 및 ICH Q7 API(Active Pharmaceutical Ingredient, 원료의약품) GMP가이드라인에 연계할 필요가 있다.

3. 천연물 소재의 특허권 획득 전략 및 나고야 의정서 발효에 따른 대응 전략

제약산업에서 바이오 의약품의 중요성이 커지고 있고, 바이오 의약품의 경우 그 출발점은

천연물에 있다고 할 수 있다. 천연물에는 식물, 미생물, 동물유래의 천연물이 있으며, 이들에 대해 국내외에서의 특허권을 획득하는 것은 중요한 문제이며, 천연물 관련 국내외에서의 특허권의 획득 전략, 천연물관련 신약 개발전략에 대한 Know-how를 세미나 및 학회 발표를 통해 공유하고자 한다. 자생식물 확보를 위한 특허전략과 나고야 의정서 발효에 따른 원료소재 확보는 천연물의약품 개발 성공시 원료가격이 또 다른 시장진입 장벽이 될 수 있다. 약가 결정시 해외 당국의 승인과 가격결정은 국내 승인가격을 참조 기준으로 책정하고 있기 때문이다(예, 중국은 약가 산정 시 국내 시판가격을 기준으로 함). 국산 신약의 해외시장 진출을 염두해 둔다면 약가 책정에서 고부가 가치성이 확보될 수 있도록 고가화 정책이 필요할 수도 있다.

최근, 천연물의약품의 국내개발 및 해외진출에 대한 노력이 증가하고 있다. 합성화합물과 달리, 천연물의약품은 Biomass를 이용하고, 다양한 성분이 들어있으며, 약효성분은 단일성분이 아니라는 점이 특징이다. 이러한 점을 고려하여 천연물의약품의 허가자료 작성 시 전략적 접근이 필요하며, 천연물의약품의 미국, 유럽 허가기관 승인을 위해 필요한 자료의 요건과 자료를 Global 기준에 따라 준비해야 할 것이다(미국, 유럽의 천연물의약품 인허가기관의 조직구성 현황, 규제방식, 요구서류, 인허가 절차, Scientific Guideline 입수방법, 미국과 유럽에서의 IND승인).

제 5 장. 연구결과의 활용계획

1. “혈관내피세포 기능이상” 을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 임상2상 시험결과 baseline 대비 투약 8주, 12주의 FMD(Flow mediated dilation, 유효성 평가지수)수치 변화량이 시험군내 유의적인 변화는 있었으나, 군간 위약군 대비 유의성이 확인되지 않았음. FMD를 평가지수로 진행한 타 임상사례를 보면 “위약 효과“가 크지 않았으나, 본 임상에서는 특정 기관에서 위약 효과가 너무 크게 나타남. 혈관내피세포 기능이상을 가진 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐 고용량 복용 후 유효성 측면의 효과를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요함.
2. 말초동맥질환 환자를 대상으로 YJP-14(용량 300mg/day) 복용 후 FMD를 유효성(2차) 평가지수로 임상3상 시험연구를 통해서 향후 결과에 따라 천연물 의약품을 출시하고자 함.
3. 천연물 추출물(YJP-14)에 대한 정제 process를 통해 확보된 고순도 추출물을 확보하여 효력 측면에서 더 강화된 API(Active Pharmaceutical Ingredient)를 통해 심혈관계(말초동맥질환 등) 임상개발을 하고자 함. 그 결과에 따라 제품화를 하고자 하며, 향후 유럽(독일 등)에도 진출하고자 함.
4. 녹내장 진행 환자들 대상으로 안압 및 시신경 보호 효과를 측정하여, 임상2상의 결과에 따라 그 결과에 따라 의약품의 제품화를 추진하고자 함.
5. 임상2상 결과와 비임상 자료를 활용하여 혈행개선 건기식 개발을 통해 사업화를 우선 고려함

제 6 장. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

1. 천연물 대마 추출물 중 카나비디올 제제(Epidiolex, GW pharmaceuticals) 이용한 뇌전증 치료제(소아 중증 간질환자, Lennox-Gastaut syndrome)에 효과가 있음을 임상3상에 확인함. GW의 에피디오렉스를 드라벳 증후군에 대해 시험한 이번 연구는 뇌전증에 대해 진행되고 있는 최종단계 임상 3상 시험 4건 중에 첫 임상시험이며 GW는 마리화나에서 나온 활성성분인 대마의 치료적 효과가 입증되길 기대하고 있음. 시장분석가들은 이 약물이 2021년까지 최대 11억 달러에 연매출을 기록할 수 있을 것이라고 예상하고 있음.
2. GW는 1998년에 설립된 기업이며 정신활성 효과를 피하도록 정제된 대마의 의료적 효과를 활용하는데 중점을 두고 있음. GW의 천연물 대마 추출물을 이용하여 출시한 다발성 경화증 치료제 사티벡스(Sativex)는 현재 20개 이상의 국가에서 승인됐지만 미국에서는 아직 승인되지 않았음.
3. 대화제약은 천연물 치매치료제(DHP1401, 산대추나무 씨인 산조인 추출물, 주성분 Spinosin, C-glycoside flavonoid)의 임상2b상 시험의 첫 대상자가 등록되어 본격적으로 임상시험이 개시되었음(2년간 180명 대상환자, 임상시험은 경증 내지 중등증의 알츠하이머성 치매환자, 2017.1). 사전연구 결과 DHP1401은 그 동안 다양한 치매 동물 모델에서 유효성이 확인되었음. 특히, 사람의 치매 유발 유전자를 가지고 있는 치매모델(5XFAD transgenic mouse)에서 치매 유발 물질인 베타 아밀로이드 생성을 현저하게 억제하고 신경세포 보호 효과와 감퇴된 기억력이 회복됨을 확인하였으며, 장기간 투여에 의한 독성시험에서 안전성이 입증되었음. 임상시험을 통해 대화제약은 DHP1401 치매치료제로써의 유효성과 안전성을 확인하고 투여에 적합한 용량을 결정한 후, 결과에 따라 유럽, 미국 등 해외 임상도 추진할 계획으로 보고되고 있음.
4. 말초 혈관 부전의 치료제로 Pentoxifylline 사용 되었지만 부작용으로 졸음, 두통, 현기증, 위장 자극 등이 있었으며, 약물의 방출시간이 문제가 되어, 자연 선택과 성공적인 대안은 Gingko biloba 추출물(GBE)이 연구개발 되었음. GBE는 현재 독일과 프랑스의 주요 처방 의약품 중 하나이며, 이 추출물은 독일과 프랑스의 총 처방 매출의 1.0 %와 1.5 %를 차지함. GBE는 뇌 혈관 부족 치료에 가장 광범위하게 연구되고 활용되었지만 말초 혈관 부전의 치료에도 큰 도움이 되어 처방되고 있음.

제 7 장. 연구개발과제 수행에 따른 연구실 등의 안전조치 이행실적

		코드번호	D-11
○ 사업내 안전 및 보건 교육 : 산업안전보건법 제 33조 제1항 준수			
- 정기 교육 : 매분기 3시간 이상			
- 채용교육 : 8시간 이상			
- 작업내용 변경시 교육 : 2시간 이상			
○ 안전점검 등 실시 현황			
점검 구분	실시 기준	실시자	비고
일상 점검	매일 1회	연구활동 종사자	
정기 점검	매년 1회	외부기간(대한산업안전협회)	'16.09
특별안전 점검	필요하다고 인정시	-	-
정밀안전 진단	2년 1회 이상	외부기간(대한산업안전협회)	'15.09

제 8 장. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문/ 특허/ 기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지/ 특허등록국 가	코드번호		D-12	
						Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사시여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1	특허		양지화학 /한화제약	공동	미국			X	
2	특허		양지화학 /한화제약	공동	유럽		2016.00.00	X	
3	논문	and	한화제약 /양지화학	공동	대한민국	2.12	2016.11.01	X	SCI급

제 9 장. 참고문헌

1. Jung-Ok Lee, Cyril Auger, Dong Hyun Park, Moonkyu Kang, Min-Ho Oak, Kyoung Rak Kim and Valérie B. Schini-Kerth (2013) An Ethanolic Extract of *Lindera obtusiloba* Stems, YJP-14, Improves Endothelial Dysfunction, Metabolic Parameters and Physical Performance in Diabetic db/db Mice. *PLOS ONE*, 3;8(6), e65227
2. Aline P Jarrete, Angelina Zanesco, and Maria Andréia Delbin (2016) Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients: Effects of physical exercise. *Motriz, Rio Claro*, 22(1), 3-11
3. Jung-Ok LEE, Chulyoung KIM, Seung-Woo LEE, and Min-Ho OAK (2010) Antiplatelet and Antithrombotic Activities of *Lindera obtusiloba* Extract *in vitro* and *in vivo*. *The Korean Society of Applied Pharmacology*, 18(2), 205-210
4. Sang-Hyun Ihm, Jung-Ok Lee, Su-Jin Kim, Ki-Bae Seung, Valérie B. Schini-Kerth, Kyuk Chang, Min-Ho Oak, 2009 Catechin prevents endothelial dysfunction in the prediabetic stage of OLETF rats by reducing vascular NADPH oxidase activity and expression. *Atherosclerosis*, 206(1), 47-53
5. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED (2001) Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 37, 1053-1059.
6. Allan, R. B., Delaney, C. L., Miller, M. D., & Spark, J. I. (2013). A comparison of flow-mediated dilatation and peripheral artery tonometry for measurement of endothelial function in healthy individuals and patients with peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 45(3), 263-269.
7. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, et al. (1999) Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100, 1134-1146
8. Lee JO, Oak MH, Jung SH, Park DH, Auger C, Kim KR, Lee SW, Schini-Kerth VB (2011) An ethanolic extract of *Lindera obtusiloba* stems causes NO-mediated endothelium-dependent relaxations in rat aortic rings and prevents angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 383(6), 635-45
9. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW (1996) Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes*

Care, 19, 1243-1248

10. Selvin E, Erlinger TP (2004) Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110, 738-743.
11. Capellini VK, Celotto AC, Baldo CF, Olivon VC, Viaro F, et al. (2010) Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities. *Curr Vasc Pharmacol.*, 8, 526-544
12. Schalkwijk CG, Stehouwer CD (2005) Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*, 109, 143-159.
13. Henry RM, Ferreira I, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. (2004) Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis*, 174, 49-56.
14. Sallam N, Fisher A, Golbidi S, Laher I (2011) Weight and inflammation are the major determinants of vascular dysfunction in the aortae of db/db mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 383: 483-492.
15. Park Y, Capobianco S, Gao X, Falck JR, Dellsperger KC, et al. (2008) Role of EDHF in type 2 diabetes-induced endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 295, H1982-1988
16. Gao L, Mann GE (2009) Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. *Cardiovasc Res.*, 82, 9-20
17. Chen W, Druhan LJ, Chen CA, Hemann C, Chen YR, et al. (2010) Peroxynitrite induces destruction of the tetrahydrobiopterin and heme in endothelial nitric oxide synthase: transition from reversible to irreversible enzyme inhibition. *Biochemistry*, 49, 3129-3137
18. Schmidt TS, Alp NJ (2007) Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin Sci (Lond)*, 113, 47-63.
19. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM (2010) Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. *Curr Hypertens Rep.*, 12, 267-275.
20. Liang W, Tan CY, Ang L, Sallam N, Granville DJ, et al. (2008) Ramipril improves oxidative

stress-related vascular endothelial dysfunction in db/db mice. *J Physiol Sci.*, 58, 405-411

21. Jimenez R, Lopez-Sepulveda R, Kadmiri M, Romero M, Vera R, et al. (2007) Polyphenols restore endothelial function in DOCA-salt hypertension: role of endothelin-1 and NADPH oxidase. *Free Radic Biol Med*, 43, 462-473.

22. Idris-Khodja N, Schini-Kerth V (2012) Thymoquinone improves aging-related endothelial dysfunction in the rat mesenteric artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 385, 749-758.

23. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW (2009) Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res*, 335, 165-189

24. Freise C, Erben U, Neuman U, Kim K, Zeitz M, et al. (2010) An active extract of *Lindera obtusiloba* inhibits adipogenesis via sustained Wnt signaling and exerts anti-inflammatory effects in the 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr Biochem*, 21, 1170-1177.

25. Ashor, A. W., Lara, J., Siervo, M., Celis-Morales, C., Oggioni, C., Jakovljevic, D. G., & Mathers, J. C. (2015). Exercise Modalities and Endothelial Function: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*, 45(2), 279-296.

26. Atkinson, G., & Batterham, A. M. (2013). The percentage flow-mediated dilation index: a large-sample investigation of its appropriateness, potential for bias and causal nexus in vascular medicine. *Vascular Medicine (London, England)*, 18(6), 354-65.

27. Atkinson, G., & Batterham, A. M. (2015). The clinical relevance of the percentage flow-mediated dilation index. *Current Hypertension Reports*, 17(2), 4.

28. Bruno, R. M., Gori, T., & Ghiadoni, L. (2014). Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry. *Vascular Health and Risk Management*, 10, 577-84.

29. Bunker, A. K., Arce-Esquivel, A. A., Rector, R. S., Booth, F. W., Ibdah, J. A., & Laughlin, M. H. (2010). Physical activity maintains aortic endothelium-dependent relaxation in the obese type 2 diabetic OLETF rat. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 298(6), H1889-901.

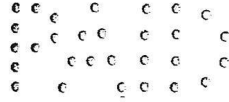
30. Versari, D., Daghini, E., Viridis, A., Ghiadoni, L., & Taddei, S. (2009). Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*, 32(suppl_2),

S314-S321.

31. Green, D. J., Jones, H., Thijssen, D., Cable, N. T., & Atkinson, G. (2011). Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Event Prediction: Does Nitric Oxide Matter *Hypertension*, 57(3), 363- 369.
32. Higashi, Y. (2015). Assessment of endothelial function. History, methodological aspects, and clinical perspectives. *International Heart Journal*, 56(2), 125-134.
33. Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2010). Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 26(6), 631-640.
34. Kwon, H. R., Min, K. W., Ahn, H. J., Seok, H. G., Lee, J. H., Park, G. S., & Han, K. A. (2011). Effects of Aerobic Exercise vs. Resistance Training on Endothelial Function in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(4), 364-73.
35. Lekakis, J., Papamichael, C., Anastasiou, H., Alevizaki, M., Desses, N., Souvatzoglou, A., ... Koutras, D. A. (1997). Endothelial dysfunction of conduit arteries in insulin-dependent diabetes mellitus without microalbuminuria. *Cardiovascular Research*, 34(1), 164-168.
36. Roberts, A. C., & Porter, K. E. (2013). Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 10(6), 472-482.
37. Thijssen, D. H. J., Black, M. a, Pyke, K. E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R. a, ... Green, D. J. (2011). Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 300(1), H2-H12.
38. Kim CJ. (2001). Atherosclerosis and Inflammation. *한국지질 동맥경화학회지*, 11(4):413-419.
39. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, et al. (2006) ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease J Am Coll Cardiol, 47(6):1239-312.
40. Lassila R, Lepäntalo M, Lindfors O. (1988) Peripheral arterial disease-natural outcome. *Acta Med Scand*, 220(4):295-301.
41. Dua A, Lee CJ. (2016) Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*, 19(2):91-95.

42. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, et al. (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 286:1317-24.
43. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, et al. (2011) American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med*, 16(6):452-476.
44. Choi SH. (2010) Current Management of Peripheral Arterial Disease. *J Korean Med Assoc*, 53(3): 228 - 235.
45. Avellone G, Mandalà V, Pinto A, Martino A, Strano A. (1986) Clinical evaluation of short-term defibrotide treatment of patients with atherosclerosis obliterans of the lower limbs. *Haemostasis*, 16 Suppl 1:55-58.
46. Brass EP, Anthony R, Cobb FR, Koda I, Jiao J, Hiatt WR. (2006) The novel phosphodiesterase inhibitor NM-702 improves claudication-limited exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*, 19;48(12):2539-2545.
47. Kim JH, Lee J, Kang S, Moon H, Chung KH, et al. (2016) Antiplatelet and Antithrombotic Effects of the Extract of *Lindera obtusiloba* Leaves. *Biomol Ther (Seoul)*, 24(6):659-664.
48. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. (1996) ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*, 22:391-8.
49. Spertus J, Jones P, Poler S, Rocha-Singh K. (2004) The peripheral artery questionnaire: a new disease-specific health status measure for patients with peripheral arterial disease. *Am Heart J*, 147(2):301-8.
50. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Criqui MH, et al. (1998) Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 28(6):1072-81.
51. 국내외 심뇌혈관 질환 연극개발 동향. KHIDI 전문가 리포트, 2016-11
52. 2015년 사망원인 통계 결과보고서, 통계청

별첨 1. CMC 자료 (임상시험의약품 제조, 원료생산 기록지)



제조지시 및 기록서

제조지시서	
제 품 명	YJP-14-25mg
제 조 번 호	P003
제 조 단 위	50,000C (12 500Kg)
제품 표준서 번호	HMC
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
발 행 일 자	2014년 10월 22일
제조 지시 번호	-
제조 지시 일자	2014년 10월 22일
제 조 일 자	2014년 10월 22일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2016년 10월 21일
제 조 지 시	제조부서책임자

작성자	박은석	품질부서 책임자	공진향	제조부서 책임자	유연휘	개정	2013년 02월 01일
						승인	2013년 02월 07일

한국화이자제약(주)



시 험 성 적 서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14-25mg 캡슐		제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P003		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2014년 11월 04일		검체채취일자 (Sampled Date)	2014년 11월 04일		
검체채취자 (Sampled by)	최광우		검체채취량 (Sampled Quantity)	297 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	2014.11.05	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타낸다.	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타냄.	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타냄.	2014.11.10	적합	최광우	한상섭
중금속시험	30ppm이하	30ppm이하	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
중금속시험	납 : 5ug/g이하	불검출	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
중금속시험	비소 : 3ug/g이하	불검출	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
잔류용매시험	에탄올 : 5000ppm이하	2679.1ppm	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
붕해시험	물 : 20분 이내	9분	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
제제균일성 시험	평균질량 ± 10%이하	Av 329.1mg (-1.3% ~ +3.0%)	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	14-Lab002		판정일자 (Date of Evaluation)	2014년 11월 11일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2024년 11월 10일		승인자 (Approved by)	공진항		

HWD02-002서식3-130408/

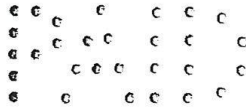
172

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A	의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)			
품명 (Name of Material)	YJP-14-25mg 캡슐	제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제재1/2팀			
제조번호 (Lot No.)	P003	규격 (Specification)	별첨규격			
접수일자 (Received Date)	2014년 11월 04일	검체채취일자 (Sampled Date)	2014년 11월 04일			
검체채취자 (Sampled by)	최광우	검체채취량 (Sampled Quantity)	297 Capsule			
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
미생물한도 시험	호기성미생물 : 100,000cfu/g이하	적합	2014.11.08	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	진균 : 100 cfu/g이하	적합	2014.11.11	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균) 불검출	불검출	2014.11.07	적합	유혜진	한상섭
함량시험	Hyperin : 0.0345mg 이상	0.0408mg	2014.11.10	적합	최광우	한상섭
함량시험	Isoquercitrin : 0.0135mg 이상	0.0238mg	2014.11.10	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합	소견 (Comment)				
성적번호 (Certificate No.)	14-Lab002	판정일자 (Date of Evaluation)	2014년 11월 11일			
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A	검토자 (Checked by)	김양배			
보존기한 (Date of Maintenance)	2024년 11월 10일	승인자 (Approved by)	공진항			


HWD02-002서식3-130408/



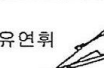
2/2



제조지시 및 기록서


제조지시서

제 품 명	YJP-14-50mg
제 조 번 호	P003
제 조 단 위	70,000C (17 500Kg)
제품 표준서 번호	HWE
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
발 행 일 자	2014년 10월 22일
제조 지시 번호	-
제조 지시 일자	2014년 10월 22일
제 조 일 자	2014년 10월 22일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2016년 10월 21일
제 조 지 시	제조부서책임자 

작성자	유윤일 	품질부서 책임자	공진항 	제조부서 책임자	유연휘 	개정	2014년 10월 17일
						승인	2014년 10월 20일

20141020/YJP-14-50/20140917

1/18

 인화제약(주)



제조 기록서(제제)

제 품 명	제 조 번 호	제 조 단 위
YJP-14-50mg	P003	70,000C (17 500Kg)

1. 원료약품 및 그 분량

원료번호	적합판정일	원료명	규격	허가량	기준량	함량	사용량	칭량자	확인자
T1001	131026	생강나무가지 50%에탄올건조엑스 (20 → 1)	별규	50mg	3 500kg		3 500kg	Y	R
321001 - 18	131026	전호화전분(Add 15%) (Pregelatinized starch 1500)	NF	87.5mg	6 125kg		7 040kg	Y	R
440203 - 112	140530	미결정셀룰로오스(Avicel#102) (Microcrystalline Cellulose)	NF	87.5mg	6 125kg		6 125kg	Y	R
441604 - 34	140519	전분글리콜산나트륨 (Sodium starch glycolate)	NF	17.5mg	1 225kg		1 225kg	Y	R
440907 - 121	140118	탈크 (Talc)	KP	7.5mg	525g		525g	Y	R
합 계 (내용물)					250mg				
-	1 1	캡슐 (Capsule)	KP	1C	70,000C		70,000C	Y	R

* 사용량 계산

Pregelatinized starch 1500 (Add 15%) = 6 125kg X 115% = 7 040kg

* 특이사항

- Pregelatinized starch 1500은 건조 후 혼합공정에서 100%(6 125kg)만 사용한다.

인	발 행 자	생산지원팀장	인	확 인 자
	2014. 10. 22.	2014. 10. 22.		2014. 10. 22.

20141020/YJP-14-50/20140917

4/18

한화제약(주)

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14-50mg 캡슐		제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P003		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2014년 11월 04일		검채채취일자 (Sampled Date)	2014년 11월 04일		
검채채취자 (Sampled by)	최광우		검채채취량 (Sampled Quantity)	297 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	2014.11.05	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타낸다.	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타낸다.	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	2014.11.10	적합	최광우	한상섭
중금속시험	30ppm이하	30ppm이하	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
중금속시험	납 : 5ug/g이하	불검출	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
중금속시험	비소 : 3ug/g이하	불검출	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
잔류용매시험	에탄올 : 5000ppm이하	2875.5ppm	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
붕해시험	물 : 20분 이내	9분	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
제제균일성 시험	평균질량 ± 10%이하	Av 327.7mg (-3.4% ~ +2.5%)	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	14-Lab003		판정일자 (Date of Evaluation)	2014년 11월 11일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2024년 11월 10일		승인자 (Approved by)	공진항		

HWD02-002서식3-130408/

1/2

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A	의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)			
품명 (Name of Material)	YJP-14-50mg 캡슐	제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀			
제조번호 (Lot No.)	P003	규격 (Specification)	별첨규격			
접수일자 (Received Date)	2014년 11월 04일	검체채취일자 (Sampled Date)	2014년 11월 04일			
검체채취자 (Sampled by)	최광우	검체채취량 (Sampled Quantity)	297 Capsule			
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
미생물한도 시험	호기성미생물 : 100,000cfu/g이하	적합	2014.11.08	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	진균 : 100 cfu/g이하	적합	2014.11.11	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균) 불검출	불검출	2014.11.07	적합	유혜진	한상섭
함량시험	Hyperin : 0.0690mg 이상	0.0844mg	2014.11.10	적합	최광우	한상섭
함량시험	Isoquercitrin : 0.0270mg 이상	0.0489mg	2014.11.10	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합	소견 (Comment)				
성적번호 (Certificate No.)	14-Lab003	판정일자 (Date of Evaluation)	2014년 11월 11일			
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A	검토자 (Checked by)	김양배			
보존기한 (Date of Maintenance)	2024년 11월 10일	승인자 (Approved by)	공진항			

HW002-002서식3-130408/

2/2



제조지시 및 기록서

제조지시서	
제 품 명	YJP-14 Placebo
제 조 번 호	P003
제 조 단 위	80,000C (20 000Kg)
제품 표준서 번호	HWE
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
발 행 일 자	2014년 10 월 22 일
제조 지시 번호	-
제조 지시 일자	2014년 10 월 22 일
제 조 일 자	2014년 10 월 22 일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2016년 10 월 21 일
제 조 지 시	제조부서책임자

작성자	유윤일	품질부서 책임자	공진항	제조부서 책임자	유연휘	개정	2014년 09월 11일
						승인	2014년 09월 17일

20140917/YJP-14/20130206

1/18

한화제약(주)

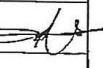
시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14 캡슐(Placebo)		제조(공급)자 (Mfg.& Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P003		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2014년 11월 04일		검체채취일자 (Sampled Date)	2014년 11월 04일		
검체채취자 (Sampled by)	최광우		검체채취량 (Sampled Quantity)	396 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	2014.11.05	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타내지 않는다.	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타내지 않는다.	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타내지 않는다.	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타내지 않는다.	2014.11.08	적합	최광우	한상섭
중금속시험	30ppm이하	30ppm이하	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
중금속시험	납 : 5ug/g이하	불검출	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
중금속시험	비소 : 3ug/g이하	불검출	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
잔류용매시험	에탄올 : 5000ppm이하	불검출	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
붕해시험	물 : 20분 이내	6분	2014.11.06	적합	최광우	한상섭
제제균일성 시험	평균질량 ± 10%이하	Av 324.2mg (-1.5% ~ +3.0%)	2014.11.07	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	14-Lab001		판정일자 (Date of Evaluation)	2014년 11월 11일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2024년 11월 10일		승인자 (Approved by)	공진형		

HW02-002서식3-130408/

1/2

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A	의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)			
품명 (Name of Material)	YJP-14 캡슐(Placebo)	제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀			
제조번호 (Lot No.)	P003	규격 (Specification)	별첨규격			
접수일자 (Received Date)	2014년 11월 04일	검채채취일자 (Sampled Date)	2014년 11월 04일			
검채채취자 (Sampled by)	최광우	검채채취량 (Sampled Quantity)	396 Capsule			
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
미생물한도 시험	호기성미생물 : 100,000cfu/g이하	적합	2014. 11. 08	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	진균 : 100 cfu/g이하	적합	2014. 11. 11	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황 색포도상구균) 불검출	불검출	2014. 11. 07	적합	유혜진	한상섭
함량시험	Hyperin : 불검출	불검출	2014. 11. 08	적합	최광우	한상섭
함량시험	Isoquercitrin : 불검출	불검출	2014. 11. 08	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합	소견 (Comment)				
성적번호 (Certificate No.)	14-Lab001	판정일자 (Date of Evaluation)		2014년 11월 11일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A	검토자 (Checked by)		김양배 		
보존기한 (Date of Maintenance)	2024년 11월 10일	승인자 (Approved by)		공진항		

HWD02-002서식3-130408/

2/2



포장지시 및 기록서

포장지시서

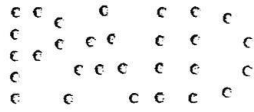
제 품 명	YJP -14 캡슐 또는 위약
임 상 시 험 번 호	HW2012-YJP002
제 조 번 호	D003
포 장 단 위	198Cap
포 장 수 량	<i>[Signature]</i> -600-FA 102EA 2014.12.15
제품표준서 번호	-
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
보 관 조 건	기밀용기, 실온보관(1~30℃)
포 장 일 자	2014년 12월 6일 ~ 12월 6일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2016년 10월 24일
포장지시 및 일자	제조부서책임자 <i>[Signature]</i> 2014년 12월 15일

작성자	최영배 <i>[Signature]</i>	품질부서 책임자	공진항 <i>[Signature]</i>	제조부서 책임자	유연휘 <i>[Signature]</i>	개정	2014년 10월 20일
						승인	2014년 10월 24일

20141024/YJP-14/20130506

1/11

한화제약(주)



제조지시 및 기록서

제조지시서

제 품 명	YJP-14-25mg
제 조 번 호	P004
제 조 단 위	50,000C (12 500Kg)
제품 표준서 번호	HWE
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
발 행 일 자	2015년 01월 14일
제조 지시 번호	-
제조 지시 일자	2015년 01월 14일
제 조 일 자	2015년 01월 15일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2017년 01월 14일
제 조 지 시	제조부서책임자

작성자	박은석	품질부서 책임자	공진항	제조부서 책임자	유연휘	개정	2013년 02월 01일
						승인	2013년 02월 07일

20130207/YJP-14-25/20120214

1/18

한화제약(주)

제조 기록서(제제)

제 품 명	제 조 번 호	제 조 단 위
YJP-14-25mg	P004	50,000C (12 500kg)

1. 원료약품 및 그 분량									
원료번호	적합판정일	원료명	규격	허가량	기준량	함량	사용량	칭량자	확인자
TK00	15/01/07	생강나무가지 50%에탄올건조엑스 (20 → 1)	별규	25mg	1 250kg		1 250kg	G	R
321001-19	14/10/21	전호화전분(Add 15%) (Pregelatinized starch 1500)	NF	100mg	5 000kg		5 750kg	G	R
440203-173	14/11/24	미결정셀룰로오스 (Avicel #102)	NF	100mg	5 000kg		5 000kg	G	R
441604-35	14/10/21	전분글리콜산나트륨 (Sodium starch glycolate)	NF	17.5mg	875g		875g	G	R
440907-121	14/01/28	탈크 (Talc)	KP	7.5mg	375g		375g	G	R
합 계 (내용물)				250mg					
440120 1101104 40202	14/11/26	캡슐 (Capsule)	KP	50,000C			50,000C	G	R

* 사용량 계산

Pregelatinized starch 1500 (Add 15%) = 5 000kg X 115% = 5 750kg

* 특이사항
- Pregelatinized starch 1500은 건조 후 혼합공정에서 100%(5 000kg)만 사용한다.

원료 확인 인	발행자	생산지원팀장	제조 확인 인	확인자
	2015.01.14.	2015.01.14.		2015.01.14.

시 험 성 적 서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14-25mg 캡슐		제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P004		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2015년 02월 06일		검체채취일자 (Sampled Date)	2015년 02월 06일		
검체채취자 (Sampled by)	최광우		검체채취량 (Sampled Quantity)	396 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타낸다.	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타냄.	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타냄.	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
중금속시험	30ppm이하	30ppm이하	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
중금속시험	납 : 5ug/g이하	불검출	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
중금속시험	비소 : 3ug/g이하	불검출	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
잔류용매시험	에탄올 : 5000ppm이하	2703.4ppm	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
붕해시험	물 : 20분 이내	6분	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
제제균일성 시험	평균질량 ± 10%이하	Av 325.1mg (-1.6% ~ +1.5%)	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	15-Lab002		판정일자 (Date of Evaluation)	2015년 02월 13일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2025년 02월 12일		승인자 (Approved by)	공진항		

HWD02-002서식3-130408/

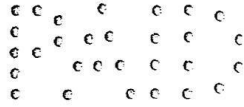
1/2

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A	의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)			
품명 (Name of Material)	YJP-14-25mg 캡슐	제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀			
제조번호 (Lot No.)	P004	규격 (Specification)	별첨규격			
접수일자 (Received Date)	2015년 02월 06일	검체채취일자 (Sampled Date)	2015년 02월 06일			
검체채취자 (Sampled by)	최광우	검체채취량 (Sampled Quantity)	396 Capsule			
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
미생물한도 시험	호기성미생물 : 100,000cfu/g이하	50cfu/g	2015.02.11	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	진균 : 100 cfu/g이하	0cfu/g	2015.02.13	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황 색포도상구균) 불검출	불검출	2015.02.12	적합	유혜진	한상섭
함량시험	Hyperin : 0.0345mg 이상	0.0807mg	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
함량시험	Isoquercitrin : 0.0135mg 이상	0.0325mg	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합	소견 (Comment)				
성적번호 (Certificate No.)	15-Lab002	판정일자 (Date of Evaluation)	2015년 02월 13일			
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A	검토자 (Checked by)	김양배			
보존기한 (Date of Maintenance)	2025년 02월 12일	승인자 (Approved by)	공진항			

HWD02-002서식3-130408/

2/2



제조지시 및 기록서

제조지시서

제 품 명	YJP-14-50mg
제 조 번 호	P004
제 조 단 위	80,000c (20,000kg) 70,000c (17,500kg) 제조단위수정 2015.01.14
제품 표준서 번호	HWE
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
발 행 일 자	2015년 01월 14일
제조 지시 번호	-
제조 지시 일자	2015년 01월 14일
제 조 일 자	2015년 01월 15일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	17 2015년 01월 14일 2015.01.15
제 조 지 시	제조부서책임자

작성자	유윤일	품질부서 책임자	공진항	제조부서 책임자	유연휘	개정	2014년 10월 17일
						승인	2014년 10월 20일

20141020/YJP-14-50/20140917

1/18

인화제약(주)



제조 기록서(제제)

제품명	제조번호	제조단위
YJP-14-50mg	D004	80,000 (30,000kg) 70,000 (17,500kg)

1. 원료약품 및 그 분량									
원료번호	적합판정일	원료명	규격	허가량	기준량	함량	사용량	칭량자	확인자
TM003	14-01-07	생강나무가지 50%에탄올건조엑스 (20 → 1)	별규	50mg	4,000 3-500kg		4,000 3-500kg	서	김
321001 - 19	14-10-21	전호화전분(Add 15%) (Pregelatinized starch 1500)	NF	87.5mg	7,000 6-125kg		8,050 7-040kg	서	김
440203 - 173	14-11-24	미결정셀룰로오스(Avicel#102) (Microcrystalline Cellulose)	NF	87.5mg	7,000 6-125kg		7,000 6-125kg	서	김
441604 - 35	14-10-21	전분글리콜산나트륨 (Sodium starch glycolate)	NF	17.5mg	1,400 1-225kg		1,400 1-225kg	서	김
440907 - 121	14-01-08	탈크 (Talc)	KP	7.5mg	600 525g		600 525g	서	김
합 계 (내용물)					250mg				
1104104 - 40202	14-11-10	캡슐 (Capsule)	KP	1C	80,000 70,000C		80,000 70,000C	서	김

* 사용량 계산

Pregelatinized starch 1500 (Add 15%) = $6,125\text{kg} \times 115\% \approx 7,040\text{kg}$

* 특이사항

- Pregelatinized starch 1500은 건조 후 혼합공정에서 100%(6,125kg)만 사용한다.

인	발행자	생산지원팀장	인	확인자
	2015. 01. 14.	2015. 01. 14.		2015. 01. 14.

20141020/YJP-14-50/20140917

4/18

인화제약(주)

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14-50mg 캡슐		제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P004		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2015년 02월 06일		검체채취일자 (Sampled Date)	2015년 02월 06일		
검체채취자 (Sampled by)	최광우		검체채취량 (Sampled Quantity)	297 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타낸다.	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타냄.	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타냄.	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
중금속시험	30ppm이하	30ppm이하	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
중금속시험	납 : 5ug/g이하	불검출	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
중금속시험	비소 : 3ug/g이하	불검출	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
잔류용매시험	에탄올 : 5000ppm이하	2857.9ppm	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
붕해시험	물 : 20분 이내	6분	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
제제균일성 시험	평균질량 ± 10%이하	Av 329.5mg (-4.5% ~ +3.0%)	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	15-Lab003		판정일자 (Date of Evaluation)	2015년 02월 13일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2025년 02월 12일		승인자 (Approved by)	공진행		

HWD02-002서식3-130408/

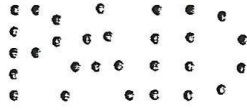
1/2

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14-50mg 캡슐		제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P004		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2015년 02월 06일		검체채취일자 (Sampled Date)	2015년 02월 06일		
검체채취자 (Sampled by)	최광우		검체채취량 (Sampled Quantity)	297 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
미생물한도 시험	호기성미생물 : 100,000cfu/g이하	0cfu/g	2015.02.11	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	진균 : 100 cfu/g이하	0cfu/g	2015.02.13	적합	유혜진	한상섭
미생물한도 시험	특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균) 불검출	불검출	2015.02.12	적합	유혜진	한상섭
함량시험	Hyperin : 0.0690mg 이상	0.1698mg	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
함량시험	Isoquercitrin : 0.0270mg 이상	0.0792mg	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	15-Lab003		판정일자 (Date of Evaluation)	2015년 02월 13일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2025년 02월 12일		승인자 (Approved by)	공진항		

HWD02-002서식3-130408/

2/2



제조지시 및 기록서

제조지시서

제 품 명	YJP-14 Placebo
제 조 번 호	P004
제 조 단 위	100,000C 25 000K5 -00,000G (20-000kg) 제조단위투입량 2015.01.06%
제품 표준서 번호	HME
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
발 행 일 자	2015년 01월 06일
제조 지시 번호	-
제조 지시 일자	2015년 01월 06일
제 조 일 자	2015년 01월 06일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2017년 01월 05일
제 조 지 시	제조부서책임자

작성자	유윤일	품질부서 책임자	공진항	제조부서 책임자	유연휘	개정	2014년 09월 11일
	승인					2014년 09월 17일	

20140917/YJP-14/20130206

1/18

한화제약(주)



제조 기록서(제제)		
제품명	제조번호	제조단위
YJP-14 Placebo	POO4	100,000C 20,000kg 80,000G (20,000kg)

1. 원료약품 및 그 분량									
원료번호	적합판정일	원료명	규격	허가량	기준량	함량	사용량	칭량자	확인자
321001 - 19	141021	전호화전분(Add 15%) (Pregelatinized starch 1500)	NF	112mg	11200 8,900kg		12800 10,300kg	g	2
440203 - 173	141124	미결정셀룰로오(Avicel#102) (Microcrystalline Cellulose)	NF	112mg	11200 8,900kg		11200 8,900kg	g	2
441604 - 35	141021	전분글리콜산나트륨 (Sodium starch glycolate)	NF	17.5mg	1750 1,400kg		1750 1,400kg	g	2
440907 - 121	140128	탈크 (Talc)	KP	7.5mg	750 600g		750 600g	g	2
441202 - 15	140523	고량색소 (Kaoliang color)	식첨	1mg	100 80g		100 80g	g	2
합 계 (내용물)					250mg				
440120 -	/ /	캡슐 (Capsule)	KP	1C	100,000 80,000G		100,000 80,000G	g	2

* 사용량 계산

$$\text{Pregelatinized starch 1500 (Add 15\%)} = \frac{11200}{8,900\text{kg}} \times 115\% = \frac{12800}{10,300\text{kg}}$$

* 특이사항
 - Pregelatinized starch 1500은 건조후 100%($\frac{11200}{8,900\text{kg}}$)만 사용한다.

인 원 번호	발행자	생산지원팀장	확인자
	2015.01.06.	2015.01.06.	

20140917/YJP-14/20130206

4/18

한화제약(주)

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A		의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)		
품명 (Name of Material)	YJP-14 캡슐(Placebo)		제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀		
제조번호 (Lot No.)	P004		규격 (Specification)	별첨규격		
접수일자 (Received Date)	2015년 02월 06일		검체채취일자 (Sampled Date)	2015년 02월 06일		
검체채취자 (Sampled by)	최광우		검체채취량 (Sampled Quantity)	296 Capsule		
세부시험항목	기준	시험결과	일자	판정	시험자	검토자
성상	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	이 약은 연한 황갈색의 가루가 든 상하부 갈색의 불투명한 경질 캡슐	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타내지 않는다.	검액은 표준액과 동일한 Rf값에서 동일한 반점을 나타내지 않는다.	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
확인시험	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타내지 않는다.	검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타내지 않는다.	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
중금속시험	30ppm이하	30ppm이하	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
중금속시험	납 : 5ug/g이하	불검출	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
중금속시험	비소 : 3ug/g이하	불검출	2015.02.11	적합	최광우	한상섭
잔류용매시험	에탄올 : 5000ppm이하	불검출	2015.02.10	적합	최광우	한상섭
붕해시험	물 : 20분 이내	6분	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
제제균일성 시험	평균질량 ± 10%이하	Av 327.6mg (-2.3% ~ +6.4%)	2015.02.09	적합	최광우	한상섭
판정 (Evaluation)	적합		소견 (Comment)			
성적번호 (Certificate No.)	15-Lab001		판정일자 (Date of Evaluation)	2015년 02월 13일		
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A		검토자 (Checked by)	김양배		
보존기한 (Date of Maintenance)	2025년 02월 12일		승인자 (Approved by)	공진항		

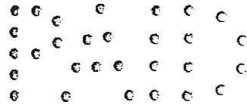
HWD02-002서식3-130408/

1/2

시험 성적서(Off-line)

코드번호 (Code No.)	N/A	의뢰구분 (Test Type)	제품(의뢰Sample)
품명 (Name of Material)	YJP-14 캡슐(Placebo)	제조(공급)자 (Mfg. & Supplied by)	한화제약 제제1/2팀
제조번호 (Lot No.)	P004	규격 (Specification)	별첨규격
접수일자 (Received Date)	2015년 02월 06일	검채채취일자 (Sampled Date)	2015년 02월 06일
검채채취자 (Sampled by)	최광우	검채채취량 (Sampled Quantity)	296 Capsule
세부시험항목	기준	시험결과	일자
미생물한도 시험	호기성미생물 : 100,000cfu/g이하	0cfu/g	2015.02.11
미생물한도 시험	진균 : 100cfu/g이하	0cfu/g	2015.02.13
미생물한도 시험	특정미생물(대장균, 살모넬라, 녹농균, 황 색포도상구균) 불검출	불검출	2015.02.12
함량시험	Hyperin : 불검출	불검출	2015.02.10
함량시험	Isoquercitrin : 불검출	불검출	2015.02.10
판정 (Evaluation)	적합	소견 (Comment)	
성적번호 (Certificate No.)	15-Lab001	판정일자 (Date of Evaluation)	2015년 02월 13일
사용(유효)기간 (Date of Expiration)	N/A	검토자 (Checked by)	김양배
보존기한 (Date of Maintenance)	2025년 02월 12일	승인자 (Approved by)	공진항

HWD02-002서식3-130408/



포장지시 및 기록서

포장지시서

제 품 명	YJP -14 캡슐 또는 위약
임 상 시 험 번 호	HW2012-YJP002
제 조 번 호	P 0 0 4
포 장 단 위	198Cap
포 장 수 량	872 -600-EA
제품표준서 번호	-
제 형 및 성 상	연한황갈색의 가루가 충전된 상하 갈색의 불투명 경질캡슐제
보 관 조 건	기밀용기, 실온보관(1~30℃)
포 장 일 자	2015년 02월 04일 ~ 2016년 04월 19일
사 용 기 한 (제조일로부터 2년)	2017년 01월 05일
포장지시 및 일자	제조부서책임자 2014년 01월 20일

* 인자부서 책임자 2014.9.20

작성자	최영배	품질부서 책임자	공진향	제조부서 책임자	유연휘	개정	2014년 10월 20일
						승인	2014년 10월 24일

20141024/YJP-14/20130506

1/11

한화제약(주)

Batch Record

제 품 명	YJP-14 (상항나무주동물)			제조단위	23kg														
				제조번호	-														
				제조일자	2016.10.25														
공정	제조방법			작업일자	작업자														
공정6. 분획	<p>1. 공비농축기의 농축액을 분획탱크로 이송 후 노말액산 약 1,500L(농축액의 5배)를 농축기에 투입하고 30분간 교반한다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%;">노말액산 투입량</td> <td style="width: 50%;">교반시간</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1500 L</td> <td style="text-align: center;">22:30 ~ 23:00</td> </tr> </table> <p>2. 50%에탄올 500L 투입 후 30분간 교반, 1시간 정치 한다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">에탄올 사용량</td> <td style="width: 25%;">교반시간</td> <td style="width: 25%;">정치시간</td> <td style="width: 25%;">상층량</td> <td style="width: 25%;">하층량</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">500 L</td> <td style="text-align: center;">23:20 ~ 23:50</td> <td style="text-align: center;">23:50 ~ 00:50</td> <td style="text-align: center;">L</td> <td style="text-align: center;">580 L</td> </tr> </table>			노말액산 투입량	교반시간	1500 L	22:30 ~ 23:00	에탄올 사용량	교반시간	정치시간	상층량	하층량	500 L	23:20 ~ 23:50	23:50 ~ 00:50	L	580 L	2016. 10.28	이명재
노말액산 투입량	교반시간																		
1500 L	22:30 ~ 23:00																		
에탄올 사용량	교반시간	정치시간	상층량	하층량															
500 L	23:20 ~ 23:50	23:50 ~ 00:50	L	580 L															
공정7. 분축	<p>1. 분획이 완료된 하층액을 공비농축기로 이송하여 농축한다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 15%;">분축온도</td> <td style="width: 15%;">농축온도</td> <td style="width: 15%;">진공도 (kpa)</td> <td style="width: 55%;">작업시간</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">55 °C</td> <td style="text-align: center;">56.7 °C</td> <td style="text-align: center;">82</td> <td style="text-align: center;">01:05 ~ 03:30</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">°C</td> <td style="text-align: center;">°C</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td style="text-align: center;">: ~ :</td> </tr> </table>			분축온도	농축온도	진공도 (kpa)	작업시간	55 °C	56.7 °C	82	01:05 ~ 03:30	°C	°C	:	: ~ :	2016. 10.29	이명재		
분축온도	농축온도	진공도 (kpa)	작업시간																
55 °C	56.7 °C	82	01:05 ~ 03:30																
°C	°C	:	: ~ :																
공정8. 중전	<p>1. 중전 담당자는 PE드럼에 중전한다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%;">중전시간</td> <td style="width: 50%;">03:45 ~ 04:00</td> </tr> <tr> <td>최종 생산량</td> <td style="text-align: center;">175 L</td> </tr> </table> <p>2. 중전 완료 후 동결건조실로 이동한다.</p>			중전시간	03:45 ~ 04:00	최종 생산량	175 L	2016. 10.29	이명재										
중전시간	03:45 ~ 04:00																		
최종 생산량	175 L																		

Batch Record

제품명	55P-14 (상상니부추출물)				제조단위	250kg		
					제조번호	-		
					제조일자	2016.10.25		
공정	제조방법				작업일자	작업자		
공정1. 원료투입	1. 생약원료 250kg를 추출모에 넣어 추출탱크에 넣는다.				2016. 10.28	이규태		
	원료명	기준량	사용량	결과				
	생약	250kg	250 kg	확인				
공정2. 추출	1. 추출탱크에 전체 원료의 약 4배에 해당하는 50%에탄올 약 1,000L를 넣고 6시간, 70℃ 순환추출 한다.				2016. 10.28	이규태		
	추출탱크	용매사용량	추출온도	작업시간				
	4	1000 L	70 ℃	04:20 ~ 10:20				
		L	℃	: ~ :				
공정3. 혼합	1. 추출원료 후 추출액을 버퍼탱크로 이송 후 40℃까지 냉각, 정제소금 100kg를 투입 하고 1.5시간 교반한다. (교반원료 후 실온으로 냉각한다.) 2. 원료 후 냉각탱크로 이송한다.				2016. 10.28	이규태		
	추출 탱크	이송시간	이송량	정제소금 투입량			냉각 온도	버퍼탱크 체적
	4	10:30 ~ 10:40	924L	100 kg	40℃	934 L	24℃	933 L
		: ~ :	L	kg	℃	L	℃	L
공정4. 배출	1. 냉각탱크의 추출액을 분획탱크로 이송, 초산에틸 약 3,000L(추출액의 약 3배) 투입 후 1시간 교반, 1시간 정지한다. (상층을 사용하며 하층은 폐기한다.)				2016. 10.28	이규태		
	이송량	초산에틸 투입량	교반시간	정지시간			상층량	하층량
	933 L	3000L	12:00-13:00	13:00-14:00	2000 L	509 L		
	L	L	~	~	L	L		
공정5. 냉각	1. 분획이 완료된 상층액을 증비냉각기로 이송하여 냉각한다.				2016. 10.28	이성철		
	냉각온도	냉매온도	진공도 (kpa)	작업시간				
	55 ℃	56.4℃	82	14:30 ~ 20:26				
	℃	℃		: ~ :				

(주)케이지씨에본

Batch Record

제품명	YJP-14 (상방상내부주출물)					제조단위	250g	
						제조번호	-	
				제조일자	2016.10.25			
공정	제조방법					작업일자	작업자	
별첨.1 동결건조 건조기록표	시간	건조온도 (40℃이하)	진공도(Torr)		ഫ드트랩온도 (-70℃이하)	비고	-	-
			램배 (100Torr)	트랩				
	18:40	-40	153	1	-73.1		2016.11.11	이명재
	03:40	-30	239	1	-71.5		2016.11.12	이규태
	15:40	-20	468	1	-73.0		2016.11.12	이규태
	09:40	-10	929	1	-72.1		2016.11.13	이상민
	03:40	0	1000	1	-71.9		2016.11.14	이규태
	09:40	10	622	1	-70.5		2016.11.14	이상민
	15:40	20	545	1	-72.4		2016.11.14	이명재
	21:40	30	403	1	-71.2		2016.11.14	이명재
	21:40	35	109	1	-70.9		2016.11.15	이명재
	08:00	35	24	1	-72	종료	2016.11.16	이상민
	/							

※ 건조기록은 작업개시 후 조건변경 시 확인한다.
 ※ 필드가 부족할 경우에는 해당페이지를 재 출력하여 사용한다.(뒷면부착 금지)

(주)케이지씨에본

별첨 2. 13주 비설치류 반복독성시험 보고서

최종보고서

YJP-14의 Beagle Dog을 이용한
13 주간 반복 경구투여 독성시험 및 4 주 회복시험

시험번호: 15-DR-775

시험의뢰자: (주)양지화학

(주)켄온 비임상연구소




Nonclinical Research Institute, Chemon Inc.
240, Nampyeong-ro, Yangji-myeon, Cheoin-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do,
17162, Republic of Korea

진술서

YJP-14의 Beagle Dog을 이용한 13 주간 반복 경구투여 독성시험 및 4 주 회복시험

본 시험은 비임상시험관리기준(제2014-67호, MFDS, 2014년 02월 12일) 및 OECD Principles of Good Laboratory Practice (1997) ENV/MC/CHEM(98)17에 따라 수행하였다.

상기 시험은 승인된 시험계획서와 ㈜켄온 비임상연구소의 SOP에 따라 수행되었고, 시험계획서에 명시된 목적을 달성하였다. 시험자료의 신뢰성을 저해할 만한 상황은 발생하지 않았다.

차승범 

차승범, D.V.M.

시험책임자

주 소 : ㈜켄온 비임상연구소

경기도 용인시 처인구 양지면 남평로 240, 17162

연 락 처 : 031-329-9998 (TEL), 031-329-9901 (FAX)

E-mail : bumidakk@chemon.co.kr

2016.09.12.

날 짜

시험개요

시 험 제 목	YJP-14의 Beagle Dog을 이용한 13 주간 반복 경구투여 독성시험 및 4 주 회복시험	
시 험 목 적	본 시험은 시험물질 YJP-14를 Beagle Dog에 13 주간 반복 경구투여하였을 때 나타나는 영향과 4 주간의 회복기간에 나타나는 변화를 확인하여, 시험물질의 독성을 평가하고자 수행하였다.	
시 험 지 한	의약품등의 독성시험기준(제2015-82호, MFDS, 2015 년 11 월 11 일)	
시 험 의뢰 자	㈜양지화학 경기도 수원시 영통구 광교로 147 경기바이오센터 14 층, 16229 031- <input type="text"/> TEL), 031- <input type="text"/> FAX) 의뢰책임자: <input type="text"/>	
시 험 기 관	㈜렘온 비임상연구소 경기도 용인시 처인구 양지면 남평로 240, 449-826 경기도 수원시 영통구 광교로 147 경기바이오센터 내, 443-720 031- <input type="text"/> TEL), 031- <input type="text"/> FAX) 운영책임자: <input type="text"/>	
시 험 일 정	2015 년 12 월 10 일	시험계획서 승인(시험개시일)
	2015 년 12 월 16 일	동물입수(시험개시일)
	2016 년 01 월 06 일	투여개시
	2016 년 04 월 05 일	투여종료(수컷)
	2016 년 04 월 06 일	주요군 부검(수컷)
	2016 년 04 월 06 일	투여종료(암컷)

2016 년 04 월 07 일	주요군 부검(양컷)
2016 년 05 월 04 일	회복군 부검
2016 년 06 월 13 일	조직병리학적 검사 완료(신원종료일)
2016 년 07 월 20 일	최종보고서(안) 제출
2016 년 09 월 12 일	최종보고서 제출(시험종료일)

**기록과 재료의
보 관**

시험계획서, 시험계획서 변경 기록지, 최종보고서, 시험기초자료, 시험물질 표본, 검체 및 각종 증거자료는 품목허가일로부터 3 년간 주립온 비임상연구소의 자료보관실에 보관한다.

임상병리 검체(혈청, 혈장)는 측정 종료일로부터 1 년간 보관한다.

이후의 보관에 관하여는 시험기관과 시험의뢰자가 협의하여 결정한다.

목 차

진 술 서	i
서 명	ii
신뢰성보증확인서	iii
시험개요	v
주요시험관계자	vii
요 약	1
재 료 및 방 법	2
결 과	10
고 찰 및 결 론	14
참 고 문 헌	15
단 위 및 약 호	16
TABLES	18
Table 1. Clinical signs	19
Table 2. Body weights	30
Table 3. Food consumptions	32
Table 4. Ophthalmological examination	34
Table 5. Electrocardiography test	35
Table 6. Urinalysis	37
Table 7. Urine sediments	46
Table 8. Hematological test	50
Table 9. Clinical biochemistry test	57
Table 10. Absolute and relative organ weights	64
Table 11. Necropsy findings	68
APPENDIX 1. INDIVIDUAL DATA	69
Appendix 1-1. Clinical signs	70
Appendix 1-2. Body weights	74
Appendix 1-3. Food consumptions	78
Appendix 1-4. Ophthalmological examination	82
Appendix 1-5. Electrocardiography test	86
Appendix 1-6. Urinalysis	93
Appendix 1-7. Urine sediments	100
Appendix 1-8. Hematological test	104

Appendix 1-9, Clinical biochemistry test	117
Appendix 1-10, Absolute and relative organ weights	130
Appendix 1-11, Necropsy findings	136
APPENDIX 2, PATHOLOGY REPORT	139
APPENDIX 3, PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT	208
APPENDIX 4, CERTIFICATE OF ANALYSIS	224

요 약

본 시험은 시험물질 YJP-14를 Beagle Dog에 13 주간 반복 경구투여하였을 때 나타나는 영향과 4 주간의 회복기간에 나타나는 변화를 확인하여, 시험물질의 독성을 평가하고자 수행하였다. 시험물질을 160, 400 및 1000 mg/kg/day로 투여하는 시험물질 투여군과 경구투여용 젤라틴 캡슐만을 투여하는 부형제대조군을 설정하여, 군당 알수 각 3 마리에 13 주간 반복 경구투여하였다. 또한, 회복성을 알아보기 위하여 부형제대조군 및 1000 mg/kg/day 투여군에 대하여 군당 알수 각 2 마리의 동물을 추가하여 투여종료 후 4 주간의 회복기간을 두었다. 시험항목으로 사망을 포함한 일반증상 관찰, 체중 및 사료섭취량 측정, 안과학적 검사, 심전도 검사, 요검사, 혈액 및 혈액생화학적 검사, 장기중량 측정, 부검소견, 조직병리학적 검사 결과를 부형제대조군과 비교하였고, 그 결과는 다음과 같다.

1. 사망동물은 관찰되지 않았다.
2. 일반증상 관찰 결과, 시험물질 성상의 구토가 1000 mg/kg/day 투여군 알수 일부 동물에서 투여기간 동안 간헐적으로 관찰되었으며, 시험물질색변이 1000 mg/kg/day 투여군 수컷과 160 및 1000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 투여기간 동안 일시적으로 관찰되었다.
3. 체중 측정 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
4. 사료섭취량 측정 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
5. 안과학적 검사 결과, 시험물질에 의한 이상소견은 관찰되지 않았다.
6. 심전도 검사 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
7. 요검사 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
8. 혈액학적 검사 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
9. 혈액생화학적 검사 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
10. 장기중량 측정 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
11. 부검소견 관찰 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.
12. 조직병리학적 검사 결과, 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 시험물질 YJP-14를 Beagle Dog에 13 주간 반복 경구투여하였을 때, 시험물질에 의한 영향으로 시험물질 성상의 구토가 1000 mg/kg/day 투여군 알수에서 간헐적으로 관찰되었으며, 시험물질색변이 160 mg/kg/day 투여군 암컷과 1000 mg/kg/day 투여군 알수에서 일시적으로 관찰되었으나, 독성학적으로 유해하지 않은 변화였다.

따라서, 본 시험조건하에서 시험물질 YJP-14의 무독성량(NOAEL, No Observed Adverse Effects Level)은 알수 모두 1000 mg/kg/day로 판단하였고, 표적장기는 관찰되지 않았다.

재료 및 방법

1. 시험물질 및 부형제

1) 시험물질(Appendix 4)

명 칭: YJP-14
 코드번호: C-0865
 제조번호: TM003
 입 수 일: 2015 년 11 월 24 일
 입 수 량: 12.5 kg/paok × 1 paok
 외 관: 이 약은 황갈색의 가루로 약간 특이한 냄새가 있고 맛은 약간 쓰고 떫음
 함 량: Hyperin: 0.327 %, Isoqueroitrin: 0.162 %
 유효일자: 2016 년 12 월 03 일
 보관조건: 실온
 공 급 원: ㈜양지화학

2) 부형제

명 칭: 경구투여용 젤라틴 캡슐
 제조번호: 3085, 3335
 보관조건: 실온
 공 급 원: 현대사이언스(제조사: Torpao Inc.)
 선택이유: 실험동물에 독성을 나타내지 않으며, 경구투여용으로 적합하기 때문에 선택하였다.

2. 투여시험물질의 조제 및 분석

1) 투여시험물질의 조제

(1) 조제방법

시험물질은 함량에 대한 보정 없이 중량 그대로를 사용하였고, 동물 체중에 맞게 각각의 물질을 칭량한 후 경구투여용 젤라틴 캡슐에 충전하였다. 투여 전에 미리 충전한 경우, 시험물질의 보관조건과 동일하게 보관한 후 투여 당일 반출하여 투여하였다. 단, 체중 측정일에는 당일 충전하여 투여하였다.

(2) 조제빈도

캡슐에 시험물질을 충전하는 작업은 주 1 회 이상 실시하였다.

2) 투여시험물질의 분석

투여시험물질의 분석은 실시하지 않았다.

결 과

일반증상 (Table 1; Appendix 1-1)

사망 및 빈사동물은 관찰되지 않았다.

시형물질 성상의 구토(test article-like vomiting)가 1000 mg/kg/day 투여군 암수 일부 동물에서 투여기간 동안 간헐적으로 관찰되었다 (수컷의 경우 8 회, 암컷의 경우 4 회).

시형물질색변(compound-colored stool)이 1000 mg/kg/day 투여군 수컷과 160 및 1000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 투여기간 동안 일시적으로 관찰되었다.

그 외, 사료남김(remaining of food)이 부형제대조군 및 모든 시형물질 투여군에서, 연변(soft stool)이 160 mg/kg/day 투여군 수컷과 부형제대조군 암컷에서, 설사(diarrhea)가 부형제대조군 암컷과 160 및 1000 mg/kg/day 투여군 암수에서 용량-반응 상관성 없이 산발적으로 관찰되었으며, 구토가 부형제대조군 수컷과 400 및 1000 mg/kg/day 투여군 수컷, 160 및 1000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 관찰되었으나, 이는 비글견을 이용한 실험에서 자연스럽게 관찰될 수 있는 수준이었다.

체중 (Table 2; Appendix 1-2)

[투여기간]

시형물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

[회복기간]

시형물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 회복기간 동안 체중감소가 관찰되었으나, 개체차에 의해 관찰될 수 있는 수준의 변화였다.

사료섭취량 (Table 3; Appendix 1-3)

[투여기간]

시형물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

사료섭취량이 400 mg/kg/day 투여군 수컷에서 Day 84에 유의하게 높았으나($P<0.05$), 용량-반응 상관성 있는 변화였다.

[회복기간]

시형물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

안과학적 검사 (Table 4; Appendix 1-4)

시형물질에 의한 이상소견은 관찰되지 않았다.

심전도 검사 (Table 5; Appendix 1-5)

[투여 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

400 mg/kg/day 투여군 알럿에서 QT interval이 유의하게 단축되었으나($P<0.01$), 용량-반응 상관성 없는 변화였다.

[투여 13 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

[회복 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

요검사 (Tables 6, 7; Appendices 1-6, 1-7)

[투여 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

[투여 13 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 요중 WBC가 유의하게 낮았으나($P<0.05$), 부정제대조군에서 높게 관찰되어 나타난 변화였다.

[회복 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

혈액학적 검사 (Table 8; Appendix 1-8)

[투여 4 주째]

1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 PLT 수가 유의하게 낮았으며($P<0.05$), APTT가 유의하게 단축되었다($P<0.01$).

[투여 13 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

[회복 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 LYM 백분비가 유의하게 높았으나($P<0.05$), 관련 수치의 변화

가 동반 관찰되지 않았으며, 궤궤은 historical control data⁷⁾의 정상범위 이내의 변화였다.

혈액생화학적 검사 (Table 9; Appendix 1-9)

[투여 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

160 mg/kg/day 투여군 알컷에서 ALB 농도가 유의하게 높았으나($P<0.05$), 용량-반응 상관성 없는 변화였다.

[투여 13 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

[회복 4 주째]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

장기중량 (Table 10; Appendix 1-10)

[주요군]

모든 시험물질 투여군 알컷에서 우측 난소의 상대중량이 유의하게 낮았다($P<0.05$ 또는 $P<0.01$). 그 외, 160 mg/kg/day 투여군 알컷에서 좌측 갑상선의 상대중량이 유의하게 높았으나($P<0.05$), 용량-반응 상관성 없는 변화였다.

[회복군]

1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 뇌의 상대중량이 유의하게 높았으며($P<0.05$), 알컷에서 가슴샘의 절대중량이 유의하게 높았다($P<0.05$).

부검소견 (Table 11; Appendix 1-11)

[주요군]

좌측 고환의 왜소(decreased size)가 400 mg/kg/day 투여군 수컷에서 1 례 관찰되었으며, 우측 부고환의 종대(increased size)가 1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 1 례 관찰되었다.

[회복군]

시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

조직병리학적 검사 (Appendix 2)

모든 시험물질 투여군에서 시험물질과 연관된 변화는 관찰되지 않았다.

그 외, 400 및 1000 mg/kg/day 투여군 수컷의 부검소견에서 관찰된 좌측 고환의 왜소 또는 우측 부고환의 종대는 개체별 성성숙 정도의 차이에 따른 변화였으며, 그 밖에 본 시험에 사용한 동물과 동일한 월령의 Beagle Dog에서 자연발생적으로 발생하는 소견이 관찰되었다²⁻⁶⁾.

고찰 및 결론

본 시험은 시험물질 YJP-14를 Beagle Dog에 13 주간 반복 경구투여하였을 때 나타나는 영향과 4 주간의 회복기간에 나타나는 변화를 확인하여, 시험물질의 독성을 평가하고자 수행하였다.

실험기간 동안 체중변화, 사료섭취량, 안과학적 검사, 심전도 검사, 요검사, 혈액생화학적 검사, 부검소견 및 조직병리학적 검사에서 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았다.

1000 mg/kg/day 투여군 암수 일부 동물에서 간헐적으로 관찰된 시험물질 성상의 구토는 시험물질에 의한 변화로 판단하며, 관찰된 횟수가 전체 투여기간 중 4 또는 8 회만 관찰되어 설정된 용량의 전신노출에 미치는 영향은 없는 것으로 판단한다. 일반적으로 개에서 구토는 구토중추의 발달로 인하여 독성작용 없이 경미한 위장관의 자극에 의해서 유발되기도 하고⁶⁻⁹⁾, 본 시험조건하에서 관찰된 시험물질 성상의 구토는 관찰된 횟수로 미루어 볼 때, 전신적인 독성작용에 의한 것이 아닌 시험물질 고유의 맛, 냄새 등의 물리적 특성에 의하여 나타난 변화로 사료되며, 체중변화 및 위장관의 부검소견에서 특이사항이 관찰되지 않아 독성학적으로 유해하지 않은 변화로 판단한다.

1000 mg/kg/day 투여군 수컷과 160 및 1000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 관찰된 일시적인 시험물질색변은 시험물질 또는 그 대사체가 배설되는 과정에서 나타난 변화로 사료되며, 독성학적으로 유해하지 않은 변화로 판단한다.

1000 mg/kg/day 투여군 수컷에서 투여 4 주째 관찰된 PLT 수의 감소와 APTT의 단축은 투여 13 주째에는 관찰되지 않았으며, ㉞들은 historical control data⁷⁾의 정상범위 이내의 변화로 시험물질 투여와 무관한 변화로 판단한다.

모든 시험물질 주요군 암컷에서 관찰된 우측 난소의 상대중량의 감소, 1000 mg/kg/day 회복군 수컷에서 관찰된 뇌의 상대중량 증가와 암컷에서 관찰된 가슴샘의 절대중량의 증가는 조직병리학적 검사결과, 연관된 형태학적 변화가 관찰되지 않아 시험물질과 무관한 변화로 판단하며, 난소의 상대중량 감소는 개체별 성성숙 정도의 차이에 따른 변화로 판단한다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 시험물질 YJP-14를 Beagle Dog에 13 주간 반복 경구투여하였을 때, 시험물질에 의한 영향으로 시험물질 성상의 구토가 1000 mg/kg/day 투여군 암수에서 간헐적으로 관찰되었으며, 시험물질색변이 160 mg/kg/day 투여군 암컷과 1000 mg/kg/day 투여군 암수에서 일시적으로 관찰되었으나, 독성학적으로 유해하지 않은 변화였다.

따라서, 본 시험조건하에서 시험물질 YJP-14의 무독성량(NOAEL, No Observed Adverse Effects Level)은 암수 모두 1000 mg/kg/day로 판단하였고, 표적장기는 관찰되지 않았다.

참고문헌

- 1) Xybion (2010). Lexicon, Pristima™ (Path/Tox system), Version 6.1.0 Build 31. Xybion Medical Systems. USA.
- 2) Streett, C. Spencer et al (2003). Standardized System for Nomenclature and Diagnostic Criteria – Guides for Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP, Washington, D.C.
- 3) Covance (2001). Covance Glossary, Version 5.
- 4) P Greaves (2007). Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation. Elsevier.
- 5) GA Boorman, SL Eustis, MR Elwell, CA Montgomery Jr, and WF Mackenzie (1990). Pathology of the Fischer Rat. Academic Press, Inc.
- 6) WM Haschek, CG Rousseaux, MA Wallig (2010). Fundamentals of Toxicologic Pathology 2nd. Elsevier.
- 7) Chemon Marshall historical control data (13-DO-568N report, 2014)
- 8) Yang, I.S., et al. (1996). Veterinary Physiology. 3rd ed, Gwang IL Munhwasa.
- 9) Todd R.Tams, DVM (2003). Handbook of Small Animal Gastroenterology. 2nd ed, SAUNDERS.

Clinical Study Report

당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상의 치료에 대한 YJP-14
캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정,
이중맹검, 위약대조, 제 2 상 임상시험

Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Clinical Trial
to Evaluate the Safety and Efficacy of YJP-14 Capsules for Treatment of
Endothelial Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus

의뢰자	양지화학 주식회사
임상시험용의약품(시험약)	YJP-14 캡슐
CSR Version	0.2
Protocol No.	HW2012-YJP002
단계	제 2 상
임상시험 시작일	2013.07.18
임상시험 종료일	2016.09.21
임상시험 결과보고서 작성일	2016.12.26

본 문서와 관련된 모든 정보는 기밀사항(CONFIDENTIAL)이므로,
관계자 외의 접근을 금지합니다.

1. Title Page

임상시험제목	당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상 치료에 대한 YJP-14 캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 2상 임상시험		
임상시험용의약품	YJP-14 캡슐		
Protocol No.	HW2012-YJP002		
시험대상질환	당뇨병성 혈관내피세포 기능이상(Diabetic Endothelial Dysfunction)		
임상시험 의뢰자	양지화학 주식회사		
임상시험 단계	제 2 상		
임상시험 디자인	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조		
식품의약품안전처 승인 및 변경	승인/변경	계획서 버전	승인일
	최초 승인	V.01	2012.06.11
	변경 승인	V.02	2012.12.05
	변경 승인	V.03	2013.01.29
	변경 승인	V1.8	2013.09.02
	변경 승인	V2.0	2014.01.23
	변경 승인	V2.2	2014.08.04
연구기간	임상시험용의약품 12 주 투여(1 일 3 회)		
임상시험 시작일	2013.07.18		
임상시험 종료일	2016.09.21		
임상시험 조정자	서울대학교병원 순환기내과 교수 오병희		
임상시험관리기준 준수	본 임상시험과 essential documents 의 보관은 임상시험관리기준(KGCP)에 따라 실시되었다.		
결과보고서 작성일	2016.12.26		

2. 요약 (Synopsis)

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사		결과보고서 Volume : Total 110 pages	
의약품명: YJP-14 캡슐			
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)			
임상시험 제목: 당뇨병성 환자에서 혈관내피 세포 기능이상 치료에 대한 YJP-14 캡슐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 2 상 임상시험			
임상시험 실시기관 및 임상시험책임자:	서울대병원	순환기내과	교수 오병희
	서울특별시 보라매병원	순환기내과	교수 김상현
	분당서울대병원	순환기내과	교수 조영석
	세브란스병원	심장내과	교수 하종원
	삼성서울병원	순환기내과	교수 박승우
	을지병원	내분비 내과	교수 민경완
	가천대학교 길병원	심장내과	교수 고광곤
	경북대학교병원	내분비 내과	교수 이인규
발표문헌 (Publication): 없음			
임상시험기간: 2013.07.18~ 2016.09.21		임상시험단계: 제 2상	
임상시험의 목적: 1. 일차적 목적: 본 시험의 일차적 목적은 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐을 투여하는 3개 용량의 시험군과 위약을 투여하는 위약군의 Baseline 대비 투약 12주 후의 혈관내피세포 기능 개선 지표인 상완 Flow mediated dilation (FMD)의 수치 변화를 비교 (pooled mean change difference) 하여 우월함을 입증하는 것이다. 2. 이차적 목적: 1) 본 시험의 이차적 목적은 Baseline 대비 투약 후 8주의 내피세포 기능개선 지표인 상완 FMD 의 수치 변화를 비교 (pooled mean change difference)하여 혈관내피세포 기능이상에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하고, 2) Baseline 대비 투약 후 4주, 8주, 12주의 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR 의 변화값을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 인슐린저항성에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 한편, 3) Baseline 대비 투약 후 4주, 8주, 12주의 혈압의 변화량을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 것이다.			

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p>3. 탐색적 목적:</p> <p>1) 본 시험의 탐색적 목적은 Baseline 대비 투약 후 12주의 혈당변화를 지표 인 HbA1c 을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 혈당에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가하는 한편, 2) Baseline 대비 투약 후 12주의 혈관 경화 주요 지표인자인 LDL, HDL, TG 의 변화량을 시험군 3개 용량과 위약군 간에 각각 비교하여 혈청지질에 대한 시험약의 임상적 유효성을 평가한다.</p>	
<p>시험방법:</p> <p>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 제 2상 임상시험으로서 혈관내피세포 기능이상을 가지는 당뇨병성 환자를 대상으로 3개 용량의 시험약 YJP-14 캡슐 또는 위약을 투여하였다. 시험군 A는 회당 YJP-14-25mg 1캡슐 + 위약 1캡슐, 시험군 B는 YJP-14-50mg 1캡슐 + 위약 1캡슐, 시험군 C 는 YJP-14-50mg 2캡슐, 위약군은 위약 2캡슐을 1일 3회 경구 투약 하였다. 임상시험대상자는 각 3개 시험군 또는 위약군에 1:1:1:1로 무작위 배정되었으며, 기관별로 블록 무작위배정법으로 배정하였다.</p>	
<p>대상자 수(계획된 수 및 분석에 포함된 수):</p> <p>○ 계획된 대상자 수:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 무작위배정: 136명(시험군A: 34명, 시험군B: 34명, 시험군C: 34명, 위약군: 34명) - 유효성분석: 108명(시험군A: 27명, 시험군B: 27명, 시험군C: 27명, 위약군: 27명) <p>○ 분석에 포함된 수:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 무작위배정: 138명(시험군A: 35명, 시험군B: 34명, 시험군C: 35명, 위약군: 34명) - Safety군: 134명(시험군A: 35명, 시험군B: 32명, 시험군C: 34명, 위약군: 33명) - FAS군: 119명(시험군A: 30명, 시험군B: 28명, 시험군C: 32명, 위약군: 29명) - PPS군: 101명(시험군A: 26명, 시험군B: 24명, 시험군C: 28명, 위약군: 23명) 	
<p>시험대상질환: 당뇨병성 혈관내피세포 기능이상</p>	
<p>선정·제외기준:</p> <p><u>선정기준</u></p> <p>다음 기준에 모두 적합한 경우에 본 임상시험의 임상시험대상자로 했다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 만 18세 이상의 남녀 2) 당뇨병성으로 진단받은 자 : adult-onset DM (defined as fasting glucose greater than 125mg/dl or by ongoing treatment with an oral hypoglycemic agent) 3) 혈관내피세포 기능 이상을 진단 받은 환자 : FMD 측정 결과 값이 6.7% 미만인 자 4) LDL cholesterol level less than 140 mg/dl 5) 임상시험대상자 동의서에 서명한 환자 	

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p>제외기준</p> <p>다음 조건의 어느 하나라도 해당되는 환자는 연구대상에서 제외했다.</p> <p>1) 스크리닝 방문 전 6개월 내에 다음 심혈관계 병력이 하나라도 있는 자 : 입원을 요하는 불안정 협심증, 심근경색, 관상동맥우회술, 경피성관상동맥중재술(진단적 혈관조영은 허용된다), 심부전, 심방 또는 심실부정맥(예를 들어, 심방세동, 심실빈맥, 긴QT중후군), 심박조율기 또는 제세동기 이식, 일과성 허혈발작, 또는 뇌혈관 사고(뇌졸중)</p> <p>2) NYHA 3 이상의 심부전 환자</p> <p>3) 악성 질환 (malignant disease)의 기왕력이 있는 자</p> <p>4) 중증의 당뇨병 합병증이 있는 자: 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 혈관합병증</p> <p>5) 고혈압(수축기>139mmHg 또는 이완기>90mmHg) 환자 혹은 저혈압 환자 (수축기<80mmHg 또는 이완기<50mmHg)</p> <p>6) 시험자가 판단하기에 심전도검사 상 다음과 같이 진단받은 자</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 심장질환(QTc[Bazett] 간격 : 남성>450msec, 여성>470msec인 경우) ● 이상, 차단 또는 손상 전파 (PR간격>220msec) ● 허혈성 심장질환의 임상적으로 유의한 징후 <p>7) 임상시험 기간 중 알코올/불법 약물을 통제 할 수 없는 자</p> <p>8) SC 시점에서 Serum Creatinine or BUN > 정상상한치 x 2인 신기능장애</p> <p>9) 현재 임신 중이거나 피임 계획이 없는 가임기 여성 또는 수유중인 여성</p> <p>10) SC 시점에서 AST or ALT > 정상상한치 x 2인 간기능장애</p> <p>11) 지시 이행이 어려울 것으로 시험자에 의해 판단되는 심신미약자</p> <p>12) 본 임상시험용의약품(시험약 및 위약)에 알려지반응의 과거력을 가진 환자</p> <p>13) HIV 양성으로 확인한 자 (Patient is known)</p> <p>14) 스크리닝 방문 전 30일 이내에 스테로이드 약물을 14일 이상 복용(oral)한 적이 있는 자</p> <p>15) 중증의 흡연자 (하루 20개피 이상)</p> <p>16) 스크리닝 시점을 기준으로 다음의 약물을 복용하는 자 :</p> <p>Statins, 여성호르몬제(estrogen), glucocorticoids, 아스피린, 항산화 비타민제, 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB, 은행잎추출물 제제, 산사자추출물 제제, anti TNK-α계열 약물(류마티스 관절염 치료제), GLP-1 제제, nitrate 제제, beta-blocker, sildenafil 및 tadalafil 정기 복용 (단, statins, aspirin (1일 복용량 325mg 이하), 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB는 스크리닝 12주 이전부터 복용을 개시한 경우, 임상시험 기간 동안 용법/용량 변경 없이 유지할 경우 임상시험 참여가능)</p> <p>임상시험용의약품의 용법·용량, Lot No.:</p> <p>용량:</p>	

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p>시험군 A: YJP-14 25mg 1 캡슐+ 위약 YJP-14 1 캡슐 시험군 B: YJP-14 50mg 1 캡슐+ 위약 YJP-14 1 캡슐 시험군 C: YJP-14 50mg 2 캡슐 위약군: 위약 YJP-14 2 캡슐</p> <p>용법: 1 회 2 캡슐, 1 일 3 회 복용</p> <p>Lot No.: P002/P003/P004</p>	
투여/관찰기간: 임상시험용의약품 12주 투여(1일 3회)	
<p>평가 방법:</p> <p><유효성 평가></p> <p>1. 일차 유효성 평가 변수 시험약 투여 후 12주 때의 FMD 변화량</p> <p>2. 이차 유효성 평가 변수</p> <p>1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량 2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량 3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량</p> <p>3. 탐색적 평가 변수</p> <p>1) 시험약 투여 후 12주 때의 serum lipids (LDL, HDL, TG) 변화량 2) 시험약 투여 후 12주 때의 HbA1c 변화량</p> <p><안전성 평가></p> <p>3개 용량의 시험군과 위약군의 이상반응률, 중증도별 이상반응 발생률의 차이를 비교하였다. 활력징후와 실험실적 검사치 (biochemistry, hematology, urinalysis)는 기준시점 대비 12주에서의 결과치의 차이를 비교했다.</p>	
<p>통계분석방법:</p> <p>통계분석은 단측검정, 5% 유의수준으로 검정했으며, 분석 프로그램으로 SAS Ver 9.3을 사용하였다.</p> <p>유효성 평가에 대한 자료는 FAS를 주분석으로 하였고, PPS군을 추가적으로 수행하였다. FAS의 경우 LOCF (Last Observation Carried Forward) 방법에 의해 최종 평가가 이루어진 자료를 이용하여 분석하였다. 안전성 평가에 대한 자료는 safety군에 대해 실시하여 본 시험약/대조약에 대한 안전성을 평가하였다.</p>	

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p>요약 및 결론:</p> <p>(1) 유효성 평가</p> <p><u>일차 유효성 평가</u></p> <p>FMD(Reactive Hyperemia) 결과를 살펴보면, baseline 대비 투약 12 주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량은 각각 시험군 A 1.90±3.36%, 시험군 B 2.85±3.51%, 시험군 C 2.86±2.62%, 위약군 2.67±3.56%로 위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A p=0.0051, 시험군 B p=0.0002, 시험군 C p<0.0001, 위약군 p=0.0004).</p> <p>FMD(NTG) 결과를 살펴보면, baseline 대비 12 주 후 FMD(NTG) 수치 변화량은 각각 시험군 A 1.31±4.53%, 시험군 B 0.90±4.40%, 시험군 C 0.13±3.78%, 위약군 -1.78±4.74% 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A p=0.0460 시험군 B p=0.0157, 시험군 C p=0.0433). 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.</p> <p>PPS에서 baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(Reactive Hyperemia) 변화량은 시험군 A 2.04±3.58%, 시험군 B 3.26±3.64%, 시험군 C 3.08±2.70%, 위약군 3.08±3.46% 로, 시험군 B가 위약군 보다 변화량이 높았으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A p=0.0075, 시험군 B p=0.0002, 시험군 C p<0.0001, 위약군 p=0.0003).</p> <p>Baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(NTG) 변화량은 시험군 A 1.35±4.79%, 시험군 B 0.74±4.61%, 시험군 C 0.19±3.29%, 위약군 -2.53±4.85% 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A p=0.0227, 시험군 B p=0.0111, 시험군 C p=0.0109). 군내 비교에서는 위약군(p=0.0205)에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다.</p> <p><u>이차 유효성 평가</u></p> <p>이차 유효성 평가 결과는 주 분석군인 FAS의 결과에 대해서만 기술하였으며, 그 내용은 다음과 같았다.</p> <p>(1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량</p> <p>Baseline(스크리닝) 대비 투약 후 8주(방문 3) 시점 FMD 변화량을 살펴보면, FMD(Reactive Hyperemia)는 시험군 A 1.71±2.94%, 시험군 B 2.73±3.40%, 시험군 C 3.04±4.01%, 위약군 2.13±4.73%로 위약군에 비해 시험군 B와 시험군 C의 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서는 3개 시험군에서</p>	

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p>통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A p=0.0040, 시험군 B p=0.0002, 시험군 C p<0.0001). FMD(NTG)는 시험군 A 1.64±4.19%, 시험군 B 0.58±4.82%, 시험군 C 0.91±3.84%, 위약군 -1.01±4.26%로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 모두 증가하였으며, 위약군 대비 시험군 A(p=0.0101)와 시험군 C(p=0.0382)에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 군내 비교에서는 시험군 A(p=0.0438)에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.</p> <p>(2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량 Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A 0.59±5.16, 시험군 B -0.13±1.84, 시험군 C -1.67±5.50, 위약군 -0.64±5.17으로, Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.25±2.07, 시험군 B -0.67±2.72, 시험군 C -0.88±4.67, 위약군 -0.42±6.83으로, Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.14±2.74, 시험군 B 0.28±2.41, 시험군 C -0.84±5.16, 위약군 -0.65±7.06 이었으며, 각 시점 모두 HOMA-IR 변화량의 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.</p> <p>(3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량 Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압 변화량에서 시험군 A -4.73±11.33 mmHg, 시험군 B 2.56±12.30 mmHg, 시험군 C 2.23±15.06 mmHg, 위약군 1.90±12.74 mmHg, 이완기 혈압에서 시험군 A -1.43±6.95 mmHg, 시험군 B 2.41±10.60 mmHg, 시험군 C -0.16±9.41 mmHg, 위약군 -0.10±8.05 mmHg 이었다. 수축기 및 이완기혈압 모두 시험군 A에서 가장 많이 감소하는 것으로 나타났다. 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서는 군내(p=0.0296) 및 군간(p=0.0195) 통계적으로 유의한 차이가 있었다.</p> <p>Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -6.20±11.92 mmHg, 시험군 B 2.86±13.760 mmHg, 시험군 C 1.03±17.90 mmHg, 위약군 -4.14±16.00 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.27±8.84 mmHg, 시험군 B 2.46±8.23 mmHg, 시험군 C -1.45±9.74 mmHg, 위약군 -2.55±8.63 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교시 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0080).</p> <p>Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -4.60±13.27 mmHg, 시험군 B 0.61±13.00 mmHg, 시험군 C 1.22±12.74 mmHg, 위약군 -3.38±12.88 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.03±8.87 mmHg, 시험군 B 3.25±10.65 mmHg, 시험군 C -1.78±9.42 mmHg, 위약군 -3.10±7.36 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서 위약군(p=0.0311)의 이완기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.</p>	

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p><u>탐색적 평가</u></p> <p>Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 serum lipids(LDL-C, HDL-C, TG) 변화량을 살펴본 결과, 모든 항목에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교는 LDL-C의 위약군($p=0.0327$), HDL-C의 시험군 C($p=0.0281$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.</p> <p>Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 HbA1c 변화량은 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.</p> <p>(2) 안전성 평가</p> <p>Safety set 134명 중 39명(29.10%)의 대상자에서 58건의 이상반응이 발생하였으며, 각 군별로 이상반응 발현율은 시험군 A 40.00%(14/35명), 시험군 B 31.25%(10/32명), 시험군 C 23.53%(8/34명), 위약군 21.21%(7/33명) 이었다. 이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인 했을 때, 'Nasopharyngitis' 4.48%(6/134명)에서 6건, 'Constipation' 2.99%(4/134명)에서 4건, 'Dyspepsia', 'Nausea', 'Back Pain', 'Headache', 'Pruritus', 'Palpitations', 'Pain' 각각 1.49%(2/134명)에서 2건 이었으며, 이 외에는 모두 1건으로 조사되었다. 이 중, 2% 이상에서 발생한 이상반응은 'Nasopharyngitis', 'Constipation'은 시험약(YJP-14 캡슐) 복용시 예측 가능한 이상반응(예측 부작용 중 상기도감염과 변비)이었다.</p> <p>약물이상반응은 총 9명(6.72%)에서 9건 발생하였으며, 각 군별로 약물이상반응 발현율은 시험군 A 2.86%(1/35명), 시험군 B 12.50%(4/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명), 위약군 9.09%(3/33명) 이었다. 약물이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인했을 때, 'Constipation', 'Dyspepsia', 'Nausea' 각각 1.49%(2/134명)에서 2건, 'Vomiting', 'Palpitations', 'Chest Discomfort' 각각 0.75%(1/134명)에서 1건으로 조사되었다.</p> <p>중대한 이상반응은 총 4명(2.99%)에서 9건으로, 각 군별로 중대한 이상반응 발현율은 시험군 A 5.71%(2/35명), 시험군 B 3.13%(1/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명) 이었으며, 위약군에서는 발현되지 않았다. 중대한 이상반응의 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.</p> <p>PT별로는 'Ligament Sprain' 5건, 'Bundle Branch Block Right', 'Supraventricular Tachycardia', 'Lumbar Spinal Stenosis', 'Suicide Attempt' 각각 1건 이었다. 이상의 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과의 인과관계가 '관련 없음(Not related)', '관련성이 없을 가능성이 큼(Unlikely)'으로 확인되었으며, 본 임상시험에서 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았다.</p> <p>그 외 안전성 평가 변수인 활력징후, 실험실 검사, 복약순응도에서 특이할 만한 사항은 없었다.</p>	

임상시험 의뢰자명: 양지화학 주식회사	결과보고서 Volume : Total 110 pages
의약품명: YJP-14 캡슐	
주성분명: 생강나무 가지 50%에탄올 건조엑스 (YJP-14)	
<p>(3) 결론</p> <p>본 임상시험은 혈관내피세포 기능 이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 임상시험용의약품(YJP-14 캡슐)을 투여하는 3개 용량 시험군을 위약군과 비교하여 baseline 대비 투약 12주 후 혈관내피세포 기능 개선 지표 FMD의 수치 변화를 비교함으로써 혈관내피세포기능 개선효과가 우월한지 확인하고자 실시되었다. 그 결과 baseline 대비 투약 12주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량이 위약군 대비 시험군 B와 시험군 C에서 크게 나타났으나, 통계적으로 유의미하지 않았다. 이와 더불어 혈관내피세포 기능 개선으로 기대되는 효과인 인슐린 저항성(HOMA-IR) 수치 감소 및 수축기/이완기 혈압 강하도 위약군 대비 3개 시험군에서 4주째 시험군 A를 제외하고 통계적으로 우월한 효과가 확인되지 않았다. 안전성 측면에서는 이상반응 및 약물이상반응 발현율이 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과 인과관계가 없는 것으로 나타나, 이를 통해 임상시험용의약품의 안전성을 확인할 수 있었다. 결론적으로, 혈관내피세포 기능 이상을 가진 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐 복용 후 혈관내피세포 기능 개선 효과에 대해 유효성 측면의 효과를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.</p>	
임상시험 결과보고서 제출일: 2016.12.26	

3. 결과보고서 목차

1. Title Page.....	2
2. 요약 (Synopsis).....	3
3. 결과보고서 목차.....	11
4. 약어 및 용어 정의.....	15
5. 윤리적 고려.....	16
6. 시험자 및 지원조직.....	17
6.1 임상시험책임자, 담당자의 성명.....	17
6.2 임상시험용의약품 관리약사의 성명.....	18
6.3 의뢰자.....	19
6.4 임상시험수탁기관(CRO).....	19
6.5 통계분석기관.....	19
7. 서론.....	20
8. 연구 목적.....	21
9. 임상시험 계획.....	22
9.1 전반적인 임상시험 방법.....	22
9.2 대상자의 선정.....	26
9.2.1 선정기준.....	26
9.2.2 제외기준.....	26
9.2.3 중지 및 탈락기준.....	27
9.3 임상시험의 실시.....	28
9.3.1 임상시험용의약품의 투여 방법 및 투여기간.....	28
9.3.2 임상시험에 사용되는 의약품.....	29
9.3.3 시험약의 용법·용량 설정근거.....	30
9.3.4 무작위배정.....	31
9.3.5 눈가림 및 눈가림 해제.....	31
9.3.6 병용요법 및 주의사항.....	32
9.3.7 임상시험용의약품에 대한 복약 순응도 확인.....	33
9.4 유효성 및 안전성 관련 변수.....	33
9.4.1 유효성 평가변수.....	33
9.4.2 유효성 평가방법.....	34
9.4.3 안전성 평가변수.....	35
9.4.4 안전성 평가방법.....	35
9.4.5 안전성 평가기준 및 보고방법.....	36
9.5 자료의 질 보증(Quality Assurance).....	38
9.6 통계분석방법.....	39
9.6.1 통계 분석.....	39
9.6.2 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거.....	41

9.7 임상시험의 수행 및 분석방법의 변경	43
10. 대상자	45
10.1 대상자의 임상시험 참여 상태	45
10.2 Protocol Violation 현황	46
11. 임상시험의 결과	49
11.1 분석에 포함할 대상자 군의 선정	49
11.2 대상자의 인구학적 정보 및 기타 시험 전 특성에 대한 정보	49
11.2.1 대상자 인구학적 기초자료	49
11.2.2 대상자의 병력	50
11.2.3 선행 및 병용약물	64
11.3 유효성 평가	81
11.3.1 일차 유효성 평가변수	81
11.3.2 이차 유효성 평가변수	84
11.3.3 탐색적 평가변수	90
12. 안전성 평가	94
12.1 이상반응	94
12.1.1 이상반응에 대한 요약	94
12.1.2 이상반응에 세부 발현 현황	96
12.1.3 약물이상반응	102
12.1.4 중대한 이상반응	103
12.2 기타 안전성 평가	107
12.2.1 활력징후	107
12.2.2 임상실험실 검사	107
12.2.3 복약 순응도	108
13. 고찰 및 결론	109

[부록]

- 부록1. 최종 변경 승인된 임상시험 계획서
- 부록2. 최종 변경 승인된 중례기록서
- 부록3. 대상자 동의서 및 설명문
- 부록4. IRB 명단
- 부록5. Coordinating Investigator Signature
- 부록6. Sponsor's signature
- 부록7. 무작위배정표
- 부록8. Statistical Analysis Plan
- 부록9. 분석 테이블
- 부록10. 대상자 일람표
- 부록11. 실험검사실 인증서

Confidential

부록12. Audit Certificate

부록13. Batch별 투여 시험대상자 명단

13. 고찰 및 결론

본 임상시험은 “Helshinki 선언 (인체를 대상으로 하는 생물학적 연구에 준하여 의사를 위한 권고)”에 기초한 윤리적 원칙 및 “의약품의 임상시험관리기준(GCP)”을 준수하여 진행되었다. 본 임상시험의 임상시험 계획서, 대상자 동의서 및 설명문, 기타 임상시험과 관련된 모든 사항은 식품의약품안전처 및 임상시험 실시기관의 임상시험심사위원회(IRB)로부터 승인을 받은 이후에 실시되었다.

본 임상시험은 YJP-14 캡슐의 특성에 근거하여 당뇨병성 혈관내피세포 기능이상에 대한 개선효과의 탐색 및 적정용량을 설정하기 위해 실시되었으며, 결과를 요약하면 다음과 같다.

본 임상시험에 참여하기로 동의하고 스크리닝을 거쳐 무작위배정 된 대상자는 총 138명이었으며, 이 중 임상시험용의약품을 1회 이상 복용하고, 1회 이상 안전성 평가를 실시한 대상자는 134명(Safety Set) 이었다. FAS 는 Safety Set 중 15명이 일차 유효성 평가 변수 미측정으로 제외되어 119명으로 분석되었다. 최종적으로 임상시험을 위반 없이 계획서 대로 완료한 대상자 집단 PPS는 101명으로 분석되었다.

인구학적 정보

본 임상시험에 참여한 대상자의 인구학적 특성을 파악하기 위하여 성별, 연령, 음주여부, 흡연여부, 당뇨병 유병기간 등을 조사하였으며, 조사 항목 중 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다.

일차 유효성 평가

FMD(Reactive Hyperemia) 결과를 살펴보면, baseline 대비 투약 12 주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.90 \pm 3.36\%$, 시험군 B $2.85 \pm 3.51\%$, 시험군 C $2.86 \pm 2.62\%$, 위약군 $2.67 \pm 3.56\%$ 로 위약군에 비해 시험군 B와 C에서 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0051$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$, 위약군 $p=0.0004$).

FMD(NTG) 결과를 살펴보면, baseline 대비 12 주 후 FMD(NTG) 수치 변화량은 각각 시험군 A $1.31 \pm 4.53\%$, 시험군 B $0.90 \pm 4.40\%$, 시험군 C $0.13 \pm 3.78\%$, 위약군 $-1.78 \pm 4.74\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0460$ 시험군 B $p=0.0157$, 시험군 C $p=0.0433$). 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

PPS에서 baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(Reactive Hyperemia) 변화량은 시험군 A $2.04 \pm 3.58\%$, 시험군 B $3.26 \pm 3.64\%$, 시험군 C $3.08 \pm 2.70\%$, 위약군 $3.08 \pm 3.46\%$ 로, 시험군 B가 위약군 보다 변화량이 높았으나, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 군내 비교에서는 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0075$, 시험군 B

$p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$, 위약군 $p=0.0003$).

Baseline 대비 투약 12주 후의 FMD(NTG) 변화량은 시험군 A $1.35\pm 4.79\%$, 시험군 B $0.74\pm 4.61\%$, 시험군 C $0.19\pm 3.29\%$, 위약군 $-2.53\pm 4.85\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 증가하였으며, 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0227$, 시험군 B $p=0.0111$, 시험군 C $p=0.0109$). 군내 비교에서는 위약군($p=0.0205$)에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

이차 유효성 평가

이차 유효성 평가 결과는 주 분석군인 FAS의 결과에 대해서만 기술하였으며, 그 내용은 다음과 같았다.

(1) 시험약 투여 후 8주 때의 FMD 변화량

Baseline(스크리닝) 대비 투약 후 8주(방문 3) 시점 FMD 변화량을 살펴보면, FMD(Reactive Hyperemia)는 시험군 A $1.71\pm 2.94\%$, 시험군 B $2.73\pm 3.40\%$, 시험군 C $3.04\pm 4.01\%$, 위약군 $2.13\pm 4.73\%$ 으로 위약군에 비해 시험군 B와 시험군 C의 변화량이 컸으나, 위약군 대비 각 시험군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서는 3개 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(시험군 A $p=0.0040$, 시험군 B $p=0.0002$, 시험군 C $p<0.0001$).

FMD(NTG)는 시험군 A $1.64\pm 4.19\%$, 시험군 B $0.58\pm 4.82\%$, 시험군 C $0.91\pm 3.84\%$, 위약군 $-1.01\pm 4.26\%$ 로, 위약군은 감소한 반면 3개 시험군은 모두 증가하였으며, 위약군 대비 시험군 A($p=0.0101$)와 시험군 C($p=0.0382$)에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 군내 비교에서는 시험군 A($p=0.0438$)에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

(2) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 HOMA-IR 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A 0.59 ± 5.16 , 시험군 B -0.13 ± 1.84 , 시험군 C -1.67 ± 5.50 , 위약군 -0.64 ± 5.17 으로, Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.25 ± 2.07 , 시험군 B -0.67 ± 2.72 , 시험군 C -0.88 ± 4.67 , 위약군 -0.42 ± 6.83 으로, Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 HOMA-IR 변화량은 시험군 A -0.14 ± 2.74 , 시험군 B 0.28 ± 2.41 , 시험군 C -0.84 ± 5.16 , 위약군 -0.65 ± 7.06 이었으며, 각 시점 모두 HOMA-IR 변화량의 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

(3) 시험약 투여 후 4주, 8주, 12주 때의 수축기/이완기 혈압의 변화량

Baseline 대비 투약 4주(방문 2) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압 변화량에서 시험군 A -4.73 ± 11.33 mmHg, 시험군 B 2.56 ± 12.30 mmHg, 시험군 C 2.23 ± 15.06 mmHg, 위약군 1.90 ± 12.74 mmHg, 이완기 혈압에서 시험군 A -1.43 ± 6.95 mmHg, 시험군 B 2.41 ± 10.60 mmHg, 시험군 C -0.16 ± 9.41 mmHg, 위약군 -0.10 ± 8.05 mmHg 이었다. 수축기 및 이완기혈압 모두 시험군 A에서 가장 많이 감소하는 것으로 나타났다. 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서는 군내($p=0.0296$) 및 군간($p=0.0195$) 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

Baseline 대비 투약 8주(방문 3) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -6.20 ± 11.92 mmHg, 시험군 B 2.86 ± 13.760 mmHg, 시험군 C 1.03 ± 17.90 mmHg, 위약군 -4.14 ± 16.00 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.27 ± 8.84 mmHg, 시험군 B 2.46 ± 8.23 mmHg, 시험군 C -1.45 ± 9.74 mmHg, 위약군 -2.55 ± 8.63 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교시 시험군 A의 수축기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.0080$).

Baseline 대비 투약 12주(방문 4) 후 수축기/이완기 혈압의 변화량을 살펴보면, 수축기 혈압이 시험군 A -4.60 ± 13.27 mmHg, 시험군 B 0.61 ± 13.00 mmHg, 시험군 C 1.22 ± 12.74 mmHg, 위약군 -3.38 ± 12.88 mmHg, 이완기 혈압이 시험군 A -2.03 ± 8.87 mmHg, 시험군 B 3.25 ± 10.65 mmHg, 시험군 C -1.78 ± 9.42 mmHg, 위약군 -3.10 ± 7.36 mmHg 이었으며, 수축기 및 이완기 혈압 변화량에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교에서 위약군($p=0.0311$)의 이완기 혈압 변화량에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

탐색적 평가

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 serum lipids(LDL-C, HDL-C, TG) 변화량을 살펴본 결과, 모든 항목에서 위약군 대비 각 시험군 군간 비교시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 군내 비교는 LDL-C의 위약군($p=0.0327$), HDL-C의 시험군 C($p=0.0281$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

Baseline(방문 1) 대비 투약 후 12주(방문 4) 때의 HbA1c 변화량은 군내 및 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

안전성 평가

Safety set 134명 중 39명(29.10%)의 대상자에서 58건의 이상반응이 발생하였으며, 각 군별로 이상반응 발현율은 시험군 A 40.00%(14/35명), 시험군 B 31.25%(10/32명), 시험군 C 23.53%(8/34명), 위약군 21.21%(7/33명) 이었다. 이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인 했을 때, 'Nasopharyngitis' 4.48%(6/134명)에서 6건, 'Constipation' 2.99%(4/134명)에서 4건, 'Dyspepsia', 'Nausea', 'Back Pain', 'Headache', 'Pruritus', 'Palpitations', 'Pain' 각각 1.49%(2/134명)에서 2건 이었으며, 이 외에는 모두 1건으로 조사되었다. 이 중, 2% 이상에서 발생한 이상반응은 'Nasopharyngitis', 'Constipation'은 시험약(YJP-14 캡슐) 복용시 예측 가능한 이상반응(예측 부작용 중 상기도감염과 변비)이었다.

약물이상반응은 총 9명(6.72%)에서 9건 발생하였으며, 각 군별로 약물이상반응 발현율은 시험군 A 2.86%(1/35명), 시험군 B 12.50%(4/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명), 위약군 9.09%(3/33명) 이었다. 약물이상반응 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. PT에 따라 확인했을 때, 'Constipation', 'Dyspepsia', 'Nausea' 각각 1.49%(2/134명)에서 2건, 'Vomiting', 'Palpitations', 'Chest Discomfort' 각각 0.75%(1/134명)에서 1건으로 조사되었다.

중대한 이상반응은 총 4명(2.99%)에서 9건으로, 각 군별로 중대한 이상반응 발현율은 시험군 A 5.71%(2/35명), 시험군 B 3.13%(1/32명), 시험군 C 2.94%(1/34명) 이었으며, 위약군에서는 발현되지 않았다. 중대한 이상반응의 발현율은 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

PT별로는 'Ligament Sprain' 5건, 'Bundle Branch Block Right', 'Supraventricular Tachycardia', 'Lumbar Spinal Stenosis', 'Suicide Attempt' 각각 1건 이었다. 이상의 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과의 인과관계가 '관련 없음(Not related)', '관련성이 없을 가능성이 큼(Unlikely)'으로 확인되었으며, 본 임상시험에서 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았다.

그 외 안전성 평가 변수인 활력징후, 실험실 검사, 복약순응도에서 특이할 만한 사항은 없었다.

<결론>

본 임상시험은 혈관내피세포 기능이상을 갖고 있는 당뇨병성 환자에서 임상시험용의약품(YJP-14 캡슐)을 투여하는 3개 용량 시험군을 위약군과 비교하여 baseline 대비 투약 12주 후 혈관내피세포 기능 개선 지표 FMD의 수치 변화를 비교함으로써 혈관내피세포기능 개선효과가 우월한지 확인하고자 실시되었다. 그 결과 baseline 대비 투약 12주 후 FMD(Reactive Hyperemia) 수치 변화량이 위약군 대비 시험군 B와 시험군 C에서 크게 나타났으나, 통계적으로 유의미하지 않았다. 이와 더불어 혈관내피세포 기능 개선으로 기대되는 효과인 인슐린 저항성(HOMA-IR) 수치 감소 및 수축기/이완기 혈압 강하도 위약군 대비 3개 시험군에서 4주째 시험군 A를 제외하고 통계적으로 우월한 효과가 확인되지 않았다. 안전성 측면에서는 이상반응 및 약물이상반응 발현율이 위약군 대비 각 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 중대한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과 인과관계가 없는 것으로 나타나, 이를 통해 임상시험용의약품의 안전성을 확인할 수 있었다. 결론적으로, 혈관내피세포 기능이상을 가진 당뇨병성 환자에서 YJP-14 캡슐 복용 후 혈관내피세포 기능 개선 효과에 대해 유효성 측면의 효과를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

임상시험계획서

말초동맥질환 환자에서 YJP-14 투여 시 유효성 및 안전성을
비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조,
평행설계, 제 3 상 임상시험

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group and
Phase III Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of YJP-14 in Patients with
Peripheral Arterial Disease

임상시험 계획서 번호:	HW2017-YJP002
Version No. (version date):	Version 0.1 (XX JAN 2017)
임상시험용 의약품:	YJP-14
의뢰사:	양지화학㈜
임상시험 단계:	제 3 상

CONFIDENTIAL

기밀유지: 본 임상시험계획서에 포함된 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험
담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, 양지화학㈜의
사전 서면 동의 없이 제 3 자에게 공개될 수 없습니다.

[임상시험 계획서 제개정 이력]

No	Version No.	Version Date	변경내용
1	1.0		해당 없음

[임상시험 계획서 요약]

임상시험 제목	말초동맥질환 환자에서 YJP-14 투여 시 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계, 제 3 상 임상시험 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group and phase III clinical trial to evaluate efficacy and safety of YJP-14 in patients with peripheral arterial disease
의뢰자	양지화학㈜
시험기관 및 시험책임자	미정
임상시험 기간	식품의약품안전처 및 임상시험심사위원회 승인일로부터 약 36 개월 (단, 시험대상자 등록률이나 보고서 작성 기간에 따라 연장될 수 있다.) 1) 시험대상자 모집 기간: 약 25 개월 2) 시험대상자 별 관찰기간: 12 주 3) 자료 관리, 통계 분석, 보고서 작성: 약 5 개월
임상시험용 의약품	1) 시험약: YJP-14 50mg 2 캡슐씩 1 일 3 회 2) 대조약: YJP-14 위약 2 캡슐씩 1 일 3 회
대상질환	말초동맥질환
목적	말초동맥질환 환자에서 YJP-14 의 유효성과 안전성을 위약과 비교하고 우월함을 확인한다. 일차 목적 말초동맥질환 환자에서 하지통증개선에 대한 YJP-14의 유효성이 위약대비 우월함을 평가한다. 이차 목적 1) 하지통증, 발목상완지수(ankle-brachial index, ABI), 족관절 수축기 혈압(ankle systolic pressure, ASP), 삶의 질, 최대보행거리(maximum walking distance, MWD), 무통증보행거리(pain free walking distance, PFWD), 시험대상자 및 시험자의 전반적인 평가, 혈류매개혈관 확장반응(flow mediated dilation, FMD)에 대한 YJP-14 의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.

	2) YJP-14 의 안전성을 위약과 비교하여 평가한다.
시험대상자 수	226 명(군당 113 명, 탈락률 20% 포함)
임상시험 설계	<p>다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계</p> <p>[임상시험 모식도]</p>
임상시험 방법	<p>스크리닝에 적합한 시험대상자에 한해 시험군(YJP-14) 또는 대조군(YJP-14 위약)에 1:1 비율로 무작위 배정된 시험대상자를 대상으로 시험약 또는 대조약을 12 주간 투여한다. 베이스라인 방문(Visit 2)을 포함하여 4 주 간격으로 4 주, 8 주, 12 주 시점 (총 4 회)에 정규 방문을 실시하여 각 방문의 정해진 시점에 유효성 평가를 실시한다. 또한, 안전성 평가를 위하여 이상반응을 수집하고 실험실적 검사 및 활력징후를 수행한다.</p>
선정기준	<p>선정기준 시험대상자들은 다음의 모든 기준에 적격하여야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 만 40세 이상 남녀 2) Rutherford 분류 1~4 또는 Fontaine stage II/III 말초동맥질환 환자 3) 활동 시 혹은 안정 시 하지의 통증 (다리 당김, 저림, 감각이 없음(numbness), 목직함 등과 같은 통증을 시사하는 증상)을 느끼는 환자로 관련 증상이 최소 24주 이전에 발생하였으며 참여 전 최소 12주 동안 증상에 유의한 변화가 없었던 자 4) PAD의 진단을 받은 자 <ul style="list-style-type: none"> - 다음 조건 중 하나 이상의 조건을 만족하는 것으로 한다. (1) ankle-brachial index (ABI) ≤ 0.9 인 자

	<p>(2) 동맥 협착률 > 50% 인 경우</p> <p>5) 본 임상시험 참여에 자발적으로 동의하고 서면 동의서에 서명한 환자</p> <p>6) 스크리닝 시 visual analogue scale (VAS)로 평가한 하지 통증의 강도가 40mm 이상인 자</p> <p>제외기준</p> <p>다음 조건 어느 하나라도 해당되는 시험대상자는 본 임상시험에 참여할 수 없다.</p> <p>1) 스크리닝 방문 시, 하지의 허혈성 괴양 및 괴저</p> <p>2) 스크리닝 전 24주 이내 불안정형 협심증(unstable angina pectoris), 심근경색, 중상성 부정맥 진단을 받았거나 관상동맥중재술 시행한 자</p> <p>3) 스크리닝 전 12주 내의 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT) 진단 환자</p> <p>4) 스크리닝 전 12주 내의 하지동맥재건술 (수술적 또는 혈관내) 또는 교감신경절제술을 시행한 자</p> <p>5) 스크리닝 방문 시, 하기 병력 또는 동반질환이 있는 자</p> <p>(1) 조절되지 않는 고혈압 환자 (수축기혈압 \geq 180 mmHg 또는 이완기혈압 \geq 110 mmHg)</p> <p>(2) 신기능 장애 환자(creatinine > 3.0 mg/dL)</p> <p>(3) 간기능 이상(aspartate aminotransferase (AST) 또는 alanine aminotransferase (ALT) > 정상 수치 2배)</p> <p>(4) 조절되지 않는 당뇨병(HbA1c 9% 이상) 환자</p> <p>(5) 5년 내 악성종양(malignancy)의 병력이 있는 환자</p> <p>(6) 고도 비만</p> <p>6) 본 임상시험용 의약품의 구성 성분에 과민증이 있는 환자</p> <p>7) 시험약의 효과에 영향을 줄 수 있는 약물을 베이스라인을 기준으로 4주 이내에 사용한 경험이 있거나 임상시험 기간 중 사용하여야 하는 환자 {예, 아스피린 (단, 100 mg/day 이하의 저용량인 경우, 허용한다), 항응고제, 항혈전제, 항혈소판제, 혈전용해제, 말초혈관확장제, 프로스타글란딘 E1 제제 및 그 유도체 및 비스테로이드성 항염증제 (1일 최대 1200mg Ibuprofen의 사용은 허용한다)}</p> <p>8) 베이스라인 방문 전 4주 이내 하기 약물 투여력 혹은 임상시험 기간 중 투여가 필요할 것으로 예상되는 자 {예: Statins, 여성호르몬제(estrogen) glucocorticoids, 혈압약 중 angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor</p>
--	--

	<p>혹은 angiotensin receptor blockers (ARB), 은행엽추출물 제제, 산사자추출물 제제, 비타민제제, sildenafil, Tadalafil 제제의 정기복용 (단, statins, 혈압약 중 ACE inhibitor 혹은 ARB 는 스크리닝 12주 이전부터 복용을 개시한 경우, 임상시험 기간 동안 용법/용량 변경 없이 유지할 경우 임상시험 참여가능))</p> <p>9) 임부 및 수유부, 임상시험 기간 동안 임신 계획이 있거나 피임 (자궁 내 장치, 콘돔, 살정제 등)에 동의하지 않는 가임 여성</p> <p>10) 스크리닝 전 4주 이내에 다른 임상시험에 참여한 자</p> <p>11) 계획서의 준수사항과 진행 절차를 이행할 수 없거나 참여에 부적합한 의학적 상태로 시험자가 판단한 자</p>
<p>임상시험용 의약품 투여 용량 및 방법</p>	<p>임상시험용 의약품은 배부 받은 당일부터 1 일 3 회 식후에 총 12 주 동안 경구 투여한다.</p> <p>시험군 12 주간 YJP-14 50mg 2 정씩 1 일 3 회 식후 경구 투여</p> <p>대조군 12 주간 YJP-14 위약 2 정씩 1 일 3 회 식후 경구 투여</p>
<p>평가 변수</p>	<p>[유효성 평가]</p> <p>1.1. 일차 유효성 평가변수</p> <p>1) 기저치 대비 12주 시점의 하지 통증 VAS 변화량 (12주 시점의 하지 통증 VAS 값 - 베이스라인의 하지 통증 VAS 값)</p> <p>1.2. 이차 유효성 평가변수</p> <p>1) 기저치 대비 4주, 8주 시점의 하지 통증(VAS) 변화량</p> <p>2) 기저치 대비 8주, 12주 시점의 상완 flow mediated dilation (FMD) 변화량</p> <p>3) 기저치 대비 8주, 12주 시점의 ankle-brachial index (ABI) 변화량</p> <p>4) 기저치 대비 12주 시점의 ankle systolic pressure (ASP) 변화량</p> <p>5) 기저치 대비 12주 시점의 삶의 질 평가지표(short form-36, SF-36)의 변화량</p> <p>6) 기저치 대비 12주 시점의 maximum walking distance (MWD)의 변화량</p> <p>7) 기저치 대비 12주 시점의 pain free walking distance (PFWD)의 변화량</p> <p>8) 4주, 8주, 12주 시점의 시험자의 전반적인 평가</p> <p>9) 4주, 8주, 12주 시점의 시험대상자의 전반적인 평가</p> <p>[안전성 평가]</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1) 이상반응 2) 실험실적 검사 3) 활력징후 (혈압, 맥박)
<p>분석 방법</p>	<p>[유효성 평가]</p> <p>1.1 일차 유효성 평가 투여군별 기술통계량을 제시하고, 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon's rank sum test 로 분석한다.</p> <p>1.2 이차 유효성 평가 치료군별 기술통계량을 제시하고, 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon's rank sum test 로 분석하고, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test 로 분석한다.</p> <p>[안전성 평가]</p> <p>1) 이상반응 이상반응의 요약 및 분석은 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(treatment-emergent adverse events, TEAEs) 에 대해서 분석한다. 치료군별 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응, 약물이상반응(Adverse Drug Reactions, ADRs) 및 중대한 이상반응(Serious adverse events, SAEs) 발생여부에 대한 빈도와 백분율을 제시하고, Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test 로 분석한다.</p> <p>2) 실험실적 검사 및 활력징후 치료군내 및 치료군간 비교를 실시한다. 치료군내 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon's signed rank test 로, 범주형 변수는 McNemar's test 로 분석한다. 치료군간 비교를 위해 연속형 변수는 정규성 가정 만족 여부에 따라 two-sample <i>t</i>-test 또는 Wilcoxon's rank sum test 로, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test 로 분석한다.</p>

목 차

[표지]	1
[임상시험 계획서 재개정 이력]	2
[임상시험 계획서 요약]	3
[임상시험 일정표]	8
[약어 및 용어의 정의]	10
1 서론	18
1.1 질환에 대한 배경	18
1.2 기존 치료법에 대한 배경	19
1.3 시험약 프로파일	21
1.4 비 임상시험 수행결과	21
1.4.1 효력시험	21
1.4.2 안전성 약리시험	25
1.4.3 독성시험	25
1.5 YJP-14 개발의 이론적 근거	26
1.5.1 작용기전	26
1.5.2 선행 임상시험 결과	27
1.6 유익성-위험성 평가	28
2 임상시험의 목적	29
2.1 일차 목적	29
2.2 이차 목적	29
3 임상시험 모집단	30
3.1 목표한 대상자의 수	30
3.2 선정기준	30
3.3 제외기준	30
3.4 중도탈락기준	31
4 임상시험 설계 내용	33
4.1 임상시험 기간	33
4.2 임상시험 설계	33
4.3 임상시험 설계의 근거	34
4.3.1 시험대상자 선정의 근거	34

4.3.2	용법-용량 설정의 근거.....	34
4.3.3	유효성 평가변수 설정의 근거.....	35
4.3.4	금지약물 설정의 근거.....	36
4.4	무작위배정 방법.....	36
4.5	눈가림 방법 및 눈가림 해제.....	36
5	임상시험 종료 및 조기중단 기준.....	38
5.1	예정된 종료.....	38
5.2	조기중단.....	38
6	임상시험용 의약품의 정보 및 관리.....	39
6.1	임상시험용 의약품.....	39
6.1.1	시험약.....	39
6.1.2	대조약.....	39
6.2	임상시험용 의약품의 투여 경로 및 투여 방법.....	39
6.3	임상시험용 의약품의 표시 및 포장.....	39
6.4	임상시험용 의약품의 교부, 보관, 수불관리 및 기록.....	40
6.4.1	교부.....	40
6.4.2	보관조건, 수불관리.....	40
6.4.3	회수 및 폐기.....	41
7	임상시험 방법 및 투약계획.....	42
7.1	전반적 임상시험 방법.....	42
7.2	임상시험용 의약품 투여량·투여방법 및 투여기간.....	42
7.3	병용요법 및 금지요법.....	43
7.3.1	병용요법의 허용.....	43
7.3.2	금지약물 및 금지요법.....	43
7.3.3	동일용량 유지조건 허용약물.....	44
7.4	복약순응도.....	45
8	임상시험 절차 및 평가.....	46
8.1	방문일정.....	46
8.2	시험일정표.....	46
8.3	등록 및 임상적 평가.....	47
8.3.1	서면 동의.....	47
8.3.2	인구학적 정보.....	48
8.3.3	신체계측.....	48
8.3.4	질병 기초정보.....	48
8.3.5	병력.....	48

8.3.6	신체검진.....	48
8.3.7	족관절상완지수(Ankle Brachial Index, ABI).....	49
8.3.8	활력징후.....	49
8.3.9	혈관영상검사(angiography).....	49
8.3.10	하지 통증의 100 mm VAS (visual analogue scale).....	49
8.3.11	시험대상자의 전반적 평가.....	49
8.3.12	시험자의 전반적 평가.....	50
8.3.13	SF-36 건강조사.....	50
8.3.14	Maximum Walking Distance (MWD) 및 Pain Free Walking Distance (PFWD).....	50
8.3.15	임신 검사.....	50
8.3.16	ECC.....	51
8.3.17	실험실적 검사.....	51
8.3.18	선행/병용약물 확인.....	52
8.3.19	선정/제외기준 확인.....	52
8.3.20	예정되지 않은 방문.....	52
8.4	유효성 평가.....	52
8.4.1	유효성 평가 변수.....	52
8.5	안전성 평가.....	53
8.5.1	안전성 평가 변수.....	53
8.5.2	이상반응.....	53
8.5.3	실험실적 검사, 활력징후 및 심전도 검사결과.....	58
8.5.4	임신.....	58
9	자료분석 및 통계학적 고려사항.....	60
9.1	분석군.....	60
9.1.1	Full Analysis Set (FAS).....	60
9.1.2	Per-Protocol Set (PPS).....	60
9.1.3	Safety Set.....	60
9.2	통계분석방법.....	61
9.2.1	분석의 일반적인 원칙.....	61
9.2.2	대상자 기초정보 및 질환 기초정보.....	61
9.2.3	유효성 평가변수.....	61
9.2.4	안전성 평가변수.....	63
9.3	판정기준.....	63
9.4	분석시기 및 대상자수 설정근거.....	63
9.4.1	분석시기.....	63
9.4.2	대상자수 설정근거.....	64

10 자료관리 (기록, 수집, 접근, 보호 및 보관 등)66

10.1 자료의 기록66

10.2 자료의 수집66

10.3 자료의 접근66

10.4 자료의 보호 및 보관66

11 윤리적 고려사항 및 행정적 절차68

11.1 임상시험관리기준68

11.2 시험대상자 동의68

11.3 윤리준수68

11.4 시험대상자 안전보호 대책69

11.5 임상시험결과의 이용 및 발표69

11.6 시험대상자 비밀유지69

11.7 품질관리 및 신뢰성 보증69

11.8 임상시험계획서의 승인70

11.9 임상시험계획서의 수정70

12 임상시험을 하려는 자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책71

12.1 임상시험 의뢰자71

13 그 밖에 임상시험을 안전하게 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항72

13.1 임상시험 실시기관72

13.2 시험책임자72

13.3 시험 담당자72

13.4 계획서 위반72

13.5 임상시험 후 대상자의 진료 및 치료기준73

13.6 독립적 자료 모니터링 위원회73

14 참고문헌74

PROTOCOL AGREEMENT76

SIGNATURE PAGE77

그림 목차

Figure 1.4.A 콜라겐으로 유발된 혈소판 응집에 대한 황매목추출물의 효과.....	24
Figure 1.4.B 폐혈전증 마우스에서 황매목추출물의 효과.....	24
Figure 4.2.A 임상시험 모식도.....	33

별첨 목차

별첨 1. 시험대상자 설명서 및 시험대상자 동의서 양식

별첨 2. 피해자 보상규약

별첨 3. 시험책임자 성명 및 직책

14 참고문헌

1. 최희정. 말초동맥질환의 진단과 치료. *J Korean Acad Fam Med.* 2008;29:387-394.
2. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000;31(1 Pt 2):S1-S296.
3. Kim CJ. Atherosclerosis and Inflammation. *한국지질 동맥경화학회지.* 2001;11(4):413-419.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1239-312.
5. 김효정, 노정현, 박호철, 신현호, 오승준 외(보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터). 당뇨병의 말초동맥질환 진료지침.
6. Lassila R, Lepäntalo M, Lindfors O. Peripheral arterial disease-natural outcome. *Acta Med Scand.* 1986;220(4):295-301.
7. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2016 Jun;19(2):91-95.
8. 송효정, 지역사회 거주 노인의 말초동맥질환위험도 사정을 위한 Ankle-Brachial Index 실태: 예비조사. *J Korean Wound Management Soc.* 2016;12(1):1-4
9. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
10. Kim GY, Park HY. Current status of studies regarding endothelial cell dysfunction for the prevention, management and treatment of vascular diseases in Korea. *Public Health Weekly Report.* 9(1)
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.
12. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med.* 2011;16(6):452-476.
13. Choi SH. Current Management of Peripheral Arterial Disease. *J Korean Med Assoc.* 2010; 53(3): 228 – 235.
14. Avellone G, Mandalà V, Pinto A, Martino A, Strano A. Clinical evaluation of short-term defibrotide treatment of patients with atherosclerosis obliterans of the lower limbs. *Haemostasis.* 1986;16 Suppl 1:55-58.
15. Brass EP, Anthony R, Cobb FR, Koda I, Jiao J, Hiatt WR. The novel phosphodiesterase inhibitor NM-702 improves claudication-limited exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;19;48(12):2539-2545.
16. Nenci GG, Gesele P, Ferrari G, Santoro L, Gianese F; Mesoglycan Intermittent Claudication Group.

Treatment of intermittent claudication with mesoglycan--a placebo-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1181-1187.

17. 양지화학㈜. 임상시험자료집(Investigator's Brochure) HW2012-YJP002-IB/Ver.04.
18. Lee JO, Kim CY, Lee SW, Oak MH. Antiplatelet and Antithrombotic Activities of *Lindera obtusiloba* Extract in vitro and in vivo. *Biomolecules & Therapeutics.* 2010;18(2):205-210
19. Kim JH, Lee J, Kang S, Moon H, Chung KH, et al. Antiplatelet and Antithrombotic Effects of the Extract of *Lindera obtusiloba* Leaves. *Biomol Ther (Seoul).* 2016 Nov 1;24(6):659-664.
20. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22:391-8.
21. Spertus J, Jones P, Poler S, Rocha-Singh K. The peripheral artery questionnaire: a new disease-specific health status measure for patients with peripheral arterial disease. *Am Heart J.* 2004;147(2):301-8.
22. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Criqui MH, et al. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1998;28(6):1072-81.
23. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation.* 1998;98(7):678-86.
24. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998;27(2):267-74.
25. Lee HC, Lee SR, Han KR, Yu CW, Park CG, Ahn YK et al. Efficacy and Safety of DP-R202 in Patients with Chronic Artery Occlusive Disease: Multicenter Randomized Double-blind Active-controlled Parallel Group Phase III Clinical Study. *Clin Ther.* 2016;38(3):557-573.
26. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med.* 2000;109(7):523-30.

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 농생명산업기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 농생명산업기술개발사업의 연구 결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.