**임상연구계획서**

**새로 진단된 간질폐질환을 동반한 한국인 류마티스관절염 환자에서 메토트렉세이트 유지 여부에 따른 임상 경과 비교:**

**전향적 관찰 연구**

|  |  |
| --- | --- |
| **Protocol No.:** | **KoNECT-RA-NIS-001** |
| **Version:** | **Version 1.0** |
| **Version Date:** | **2025-12-18** |

**Confidentiality**

|  |
| --- |
| 본 임상연구계획서에 포함된 모든 정보는 KoNECT의 독립적 재산으로, 임상연구책임자 및 임상연구담당자, 임상연구심사위원회, 규제기관을 위해 제공된 것으로서, 임상연구의 대상이 되는 사람에게 연구 참가에 대한 서면 동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 제3자에게 공개될 수 없습니다. |

# **임상연구계획서 개정 이력 (Version History)**

| **No.** | **Version No./Version Date** | **변경 내용** |
| --- | --- | --- |
| 1 | 1.0/2025-12-18 | 해당 사항 없음 |

**임상연구계획서 개요**

|  |  |
| --- | --- |
| **연구 제목** | 한국인 류마티스관절염 환자에서 새로 진단된 간질폐질환 동반 환자의 메토트렉세이트 유지군과 중단군 간 임상 경과 비교: 전향적 관찰 연구 |
| **연구 설계** | 전향적, 다기관 관찰 연구 |
| **연구기관명 및 연구책임자** |  |
| **연구 목적** | 1. 일차 목적  새로 진단된 한국인 류마티스관절염 관련 간질폐질환(RA-ILD) 환자에서 메토트렉세이트(MTX) 유지군과 중단군 간의 안전성을 호흡기 이상사례 발생률로 비교 평가한다.  2. 이차 목적  1) 안전성 평가: 새로 진단된 한국인 RA-ILD 환자에서 MTX 유지군과 중단군 간의 폐기능 변화 및 약물 안전성을 비교 평가한다  2) 유효성 평가: 새로 진단된 한국인 RA-ILD 환자에서 MTX 유지군과 중단군 간의 질병 활성도 변화 및 치료 반응을 비교 평가한다.  3) 삶의 질 평가: 새로 진단된 한국인 RA-ILD 환자에서 MTX 유지군과 중단군 간의 삶의 질 및 기능적 상태 변화를 비교 평가한다. |
| **대상 질환 및 대상자** | 만 19세 이상의 한국인 류마티스관절염(RA) 환자로 연구 등록일로부터 OO개월(예: 1개월, 3개월) 이내에 간질폐질환(ILD)을 진단받은 환자.  임상의의 판단에 따라 MTX 단독 또는 MTX 포함 요법을 지속하거나(유지군), MTX를 중단하는 환자(중단군)를 대상으로 한다. |
| **주요 선정 기준** | * 만 19세 이상 * 연구 절차에 동의하고, 서면 동의를 제공할 수 있는 자. * 2010 ACR/EULAR 또는 1987 ACR 기준을 충족하는 류마티스관절염 환자. * 연구 등록일로부터 OO개월 이내 HRCT상 ILD 진단 환자. * 연구 등록일로부터 OO개월 (예: 3개월, 6개월) 이상 MTX단독 또는 MTX 포함 요법으로 치료를 받았던 환자. |
| **주요 제외 기준** | * ILD 진단 시 중대한 폐 기능 장애로 인해 MTX 사용이 명확히 금기인 환자. * 폐 기능 검사(Pulmonary Function Test, PFT)가 불가능한 환자. * 이전에 생물학적 제제(biologics)를 투여 받은 이력이 있는 환자 (Tumor Necrosis Factor, TNF 억제제 포함). * 항섬유화제(피르페니돈, 닌테다닙 등) 사용 전력이 있는 환자. * 연구 등록일로부터 5년 이내에 악성종양을 진단받은 환자. * 연구 등록일로부터 5년 이내에 방사선 치료력이 있는 환자. * 임신 또는 수유 중인 환자이거나, 연구 기간 중 임신을 계획 중인 환자. |
| **목표한 대상자 수** | 목표한 대상자 수는 군간(MTX 유지군, 중단군) 각각 50명, 총 100명으로 설정하였다. 연간 주요 호흡기 이상사례(폐렴 등)가 약 10~15% 정도 발생하고, 군간 임상적으로 의미 있는 차이를 10%p 내외로 볼 때, 각 군 50명은 통계적·실무적으로 달성 가능하고, 주요 호흡기 이상사례 발생률이 충분히 확보될 수 있는 표본 수이다. |
| **연구 기간** | * 총 36개월 * 등록기간: 12개월 * 추적 관찰 기간: 24개월 |
| **연구 방법** | 본 연구는 새로 진단된 한국인 RA-ILD 환자에서 임상의의 치료 결정에 따라 기존에 사용하던 MTX를 유지하거나 중단하는 군으로 분류하고, 두 군의 임상 결과와 폐기능 지표(FVC, DLCO 등)를 전향적으로 수집하여 비교하는 관찰 연구이다.  모든 대상자는 실제 임상 상황에서 MTX를 포함하거나 포함하지 않는 표준 치료를 받고, 등록 시점부터 24개월동안 정기적으로 폐기능검사 및 임상 지표를 추적 조사한다. 또한, RA-ILD 진단 시점과 기저 특성, 약제 복용 이력 등 다양한 정보를 수집하여, 군간 이상사례, 폐 기능 변화, 질병 활성도, 삶의 질 평가 등 다양한 일차 및 이차 평가지표를 비교 관찰한다. |
| **평가 변수** | 1. 일차 평가 변수  ㆍ호흡기 이상사례(Adverse Event, AE) 발생률 : 임상적 또는 영상학적으로 확인된 호흡기 부작용(급성 악화, 감염성/비감염성 폐렴, 급성 호흡 부전 포함) 발생 건수  2. 이차 평가 변수  (1) 안전성 평가변수:  ㆍ 이상사례 및 중대한 이상사례(AE, SAE) 발생률  ㆍ 폐 기능 지표(Forced Vital Capacity, FVC 및 Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, DLCO)의 6개월, 12개월 및 24개월 시점 변화량 - ILD 진행은 FVC가 10% 이상 감소하거나, FVC가 5~10% 감소하면서 DLCO가 15% 이상 감소하는 경우로 정의한다.  ㆍ 폐 영상 평가 - HRCT 상에서 섬유화 범위가 증가하는 경우를 질병 진행으로 정의한다.  (2) 유효성 평가변수:  ㆍ 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점의 DAS28, DAS28-ESR, DAS28-CRP 점수와 변화량(Disease Activity Score 28, DAS28)  ㆍ 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점의 ACR20/50/70 반응률 - 해당 점수는 질병 활성도의 변화를 비교하는 데 사용된다.  ㆍ 6개월, 12개월, 24개월 시점의 mTSS (X-rays of Hands and Feet)  (3) 환자 보고 결과(Patient-Reported Outcome, PROs):  ㆍ 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점의 건강 평가 설문지-장애 지수(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI), 통증 척도(Visual Analogue Scale, VAS), mMRC (modified Medical Research Council) 호흡곤란 점수 |
| **평가 변수 분석 방법** | 1. 일차 평가변수 분석  MTX 유지군과 중단군에서 호흡기 이상사례를 경험한 대상자의 수와 백분율을 제시하고, 95% 신뢰구간은 Clopper-Pearson의 정확한 방법(Exact method)을 사용하여 산출한다. 두 군 간의 발생률 비교는 Fisher’s exact test을 사용하여 분석한다. 또한, 100인년(100 person-years) 당 혹은 100인달(100 person-months)당 발생률을 기술적으로 제시한다.  더불어 잠재적인 선택 편향 및 교란 변수의 영향을 최소화하기 위해, 역확률 가중치(Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) 기법을 활용한 분석을 민감도 분석으로 수행한다. 가중치는 대상자의 연령, 성별, RA 지속기간, 기저 폐기능, 질병 활성도, 흡연력 등 주요 예측 변수에 기초해 생성한다.  2. 주요 이차 평가변수 분석  주요 평가변수들은 안전성, 유효성, 그리고 환자 보고 결과(PRO)로 나누어 분석한다.  (1) 안전성 관련 평가변수 분석   * 폐기능 지표(FVC, DLCO)는 각 시점(6, 12, 24개월)의 측정값 및 Baseline 대비 변화량이 군별로 비교된다. Baseline대비 변화량은 IPTW를 적용한 반복 측정 혼합 모형(Mixed Model for Repeated Measures, MMRM)을 사용하여 평가된다. * 폐 영상 평가는 영상의학과 전문의의 판독 결과를 기반으로 ILD의 진행 여부를 정량적/정성적으로 평가하여 그룹 간에 비교한다. 질병 진행으로 판정된 대상자의 빈도와 백분율이 제시된다.   (2) 유효성 관련 평가변수 분석   * DAS28, DAS28-ESR, DAS28-CRP의 측정값 및 Baseline 대비 변화량이 군별로 비교된다. Baseline대비 변화량은 IPTW를 적용한 반복 측정 혼합 모형(Mixed Model for Repeated Measures, MMRM)을 사용하여 평가된다. * ACR20/50/70 반응률은 빈도와 백분율이 제시되며, 군간 비교는 IPTW를 적용한 일반화 추정 방정식(Weighted Generalized Estimating Equations, GEE)을 사용하여 평가된다.   (3) 환자 보고 결과(PROs) 분석   * 삶의 질 평가(PRO)에서 HAQ-DI, 통증 VAS, mMRC 호흡곤란 점수 및 Baseline 대비 변화량이 군별로 비교된다. Baseline대비 변화량은 반복 측정 혼합 모형(Mixed Model for Repeated Measures, MMRM)을 사용하여 평가된다. |

**임상연구 진행 일정표 (Study Flow Chart)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Activity** | **방문 일정** | | | | | | |
|  | **스크리닝** | **베이스라인** |  |  |  |  |  |
|  | - 4주 | 0 | 12 ± 2주  (3개월) | 24 ± 4주  (6개월) | 52 ± 4주  (12개월) | 76 ± 4주  (18개월) | 104 ± 4주  (24개월) |
| 동의서 획득 | ✓ |  |  |  |  |  |  |
| 기초 정보 | ✓ |  |  |  |  |  |  |
| 포함/제외 기준 평가 | ✓ |  |  |  |  |  |  |
| 이전 RA/ILD 치료 내역 | ✓ |  |  |  |  |  |  |
| 류마티스관절염 치료  (MTX 유지 또는 중단) |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 병용 약물 확인 |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 호흡기 AE |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 일반 AE |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 폐 영상 평가(HRCT) |  | ✓ |  | ✓ | ✓ |  | ✓ |
| 폐기능(FVC, DLCO) 검사 |  | ✓ |  | ✓ | ✓ |  | ✓ |
| DAS28-ESR/CRP |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ACR20/50/70 |  | ✓ |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| mTSS (X-rays of Hands and Feet) |  | ✓ |  | ✓ | ✓ |  | ✓ |
| PRO (HAQ-DI, VAS, mMRC) |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

# **목차**

[임상연구계획서 개정 이력 (Version History) 2](#_Toc216997290)

[임상연구계획서 개요 3](#_Toc216997291)

[임상연구 진행 일정표 (Study Flow Chart) 7](#_Toc216997292)

[목차 8](#_Toc216997293)

[1 임상연구의 제목 및 단계 11](#_Toc216997294)

[**1.1** **임상연구의 제목** 11](#_Toc216997295)

[**1.2** **임상연구의 단계** 11](#_Toc216997296)

[2 임상연구의 수행 11](#_Toc216997297)

[**2.1** **임상연구 의뢰자(조정자)** 11](#_Toc216997298)

[**2.2** **실시기관, 연구책임자 및 연구담당자** 11](#_Toc216997299)

[3 서론 11](#_Toc216997300)

[**3.1 연구 배경** 11](#_Toc216997301)

[**3.2 연구에 대한 이론적 근거** 13](#_Toc216997302)

[**3.2.1 연구 대상 약물의 MODE OF ACTION** 13](#_Toc216997303)

[**3.1.2** **임상연구 결과 요약** 13](#_Toc216997304)

[4 연구 목적과 평가변수 14](#_Toc216997305)

[**4.1** **일차 목적과 평가변수** 14](#_Toc216997306)

[**4.1.1** **일차 목적** 14](#_Toc216997307)

[**4.1.2** **일차 평가변수** 14](#_Toc216997308)

[**4.2** **이차 목적과 평가변수** 15](#_Toc216997309)

[5 연구 모집단 15](#_Toc216997310)

[**5.1** **연구대상자 수** 15](#_Toc216997311)

[**5.2** **대상자 선정** 16](#_Toc216997312)

[**5.2.1** **선정기준** 16](#_Toc216997313)

[**5.2.2** **제외기준** 16](#_Toc216997314)

[6 연구 설계 18](#_Toc216997315)

[**6.1** **임상연구 기간** 18](#_Toc216997316)

[**6.2** **연구군 분류** 18](#_Toc216997317)

[**6.3** **배정** 18](#_Toc216997318)

[**6.4** **눈가림** 18](#_Toc216997319)

[7 연구 종료 및 조기중단 기준 19](#_Toc216997320)

[**7.1** **전체 임상연구 종료기준** 19](#_Toc216997321)

[**7.2** **연구자에 의한 연구 중단 기준** 19](#_Toc216997322)

[**7.3** **의뢰자에 의한 연구 중단 기준** 19](#_Toc216997323)

[8 연구 절차 및 평가 20](#_Toc216997324)

[**8.1** **관찰 및 평가항목** 20](#_Toc216997325)

[**8.1.1** **서면 동의서 취득** 20](#_Toc216997326)

[**8.1.2** **기초 정보(인구학적 정보 및 병력)** 20](#_Toc216997327)

[**8.1.3** **선행/병용약물·요법** 20](#_Toc216997328)

[**8.1.4** **호흡기 이상사례 및 일반 이상사례의 수집** 20](#_Toc216997329)

[**8.1.5** **폐 영상 평가(HRCT)** 20](#_Toc216997330)

[**8.1.6** **폐기능검사(FVC, DLCO)** 21](#_Toc216997331)

[**8.1.7** **류마티스관절염 질병활성도 평가(DAS28-ESR/CRP, ACR20/50/70)** 21](#_Toc216997332)

[**8.1.8** **mTSS (modified Total Sharp Score)** 21](#_Toc216997333)

[**8.1.9** **삶의 질 평가(PRO – HAQ-DI, VAS, mMRC)** 21](#_Toc216997334)

[**8.1.10** **생체표지자 평가** *(해당하는 경우)* 21](#_Toc216997335)

[**8.1.11** **후속 치료 여부** 22](#_Toc216997336)

[**8.2** **방문일정** 23](#_Toc216997337)

[**8.2.1** **스크리닝 (베이스라인 전 4주 이내)** 23](#_Toc216997338)

[**8.2.2** **베이스라인 (± XX일)** 23](#_Toc216997339)

[**8.2.3** **추적관찰 방문 (베이스라인으로부터 3개월)** 23](#_Toc216997340)

[**8.2.4** **추적관찰 방문 (베이스라인으로부터 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월)** 24](#_Toc216997341)

[9 연구 방법 25](#_Toc216997342)

[**9.1** **전반적인 연구 방법** 25](#_Toc216997343)

[**9.2** **유효성 평가방법** 25](#_Toc216997344)

[**9.3** **안전성 평가방법** 25](#_Toc216997345)

[**9.4** **탐색적 평가 및 평가방법** (*해당하는 경우)* 27](#_Toc216997346)

[10 자료분석 및 통계학적 고려사항 28](#_Toc216997347)

[**10.1** **분석군** 28](#_Toc216997348)

[**10.1.1** **안전성 평가 분석군** 28](#_Toc216997349)

[**10.1.2** **유효성 평가 분석군** 28](#_Toc216997350)

[**10.2** **통계분석방법** 28](#_Toc216997351)

[**10.2.1** **결과분석의 일반적 원칙** 29](#_Toc216997352)

[**10.2.2** **인구통계학적 조사 및 병력과 약물 투여력** 29](#_Toc216997353)

[**10.2.3** **일차평가변수 분석 방법** 29](#_Toc216997354)

[**10.2.4** **이차평가변수 분석방법** 30](#_Toc216997355)

[11 자료관리 31](#_Toc216997356)

[**11.1** **기록 및 접근** 31](#_Toc216997357)

[**11.2** **기록 보호 및 보관** 31](#_Toc216997358)

[12 윤리적 고려사항 및 행정적 절차 32](#_Toc216997359)

[**12.1** **임상시험관리기준 등 규정 및 윤리 준수** 32](#_Toc216997360)

[**12.2** **임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)** 32](#_Toc216997361)

[**12.3** **연구대상자 동의 절차** 32](#_Toc216997362)

[**12.4** **결과발표 및 연구대상자 기록 비밀유지** 32](#_Toc216997363)

[**12.5** **품질관리 및 신뢰성 보증** 33](#_Toc216997364)

[**12.5.1** **임상연구실시기관의 모니터링** 33](#_Toc216997365)

[**12.5.2** **점검** 33](#_Toc216997366)

[**12.5.3** **실태조사** 33](#_Toc216997367)

[13 참고문헌 34](#_Toc216997368)

[14 부록 35](#_Toc216997369)

[**14.1** **이상사례 관련 용어의 정의** 35](#_Toc216997370)

**별첨 1. 시험대상자 설명서 및 동의서**

**별첨 2. 임상연구 실시기관, 연구책임자 및 연구담당자 명단**

# **임상연구의 제목 및 단계**

## **임상연구의 제목**

국문명: 한국인 류마티스관절염-간질폐질환 동반 환자에서 메토트렉세이트 사용군과 메토트렉세이트 비사용군의 임상 결과 비교: 전향적 관찰 연구

영문명:

## **임상연구의 단계**

비중재연구(Non-interventional study) 연구자 임상연구(Sponsor-Investigator Trial)

# **임상연구의 수행**

## **임상연구 의뢰자(조정자)**

OOO병원 류마티스내과 OOO 교수

## **실시기관, 연구책임자 및 연구담당자**

본 임상연구는 국내 다기관(OO개 시험기관 참여 예정) 임상연구이다.

\*본 임상연구계획서에서는 “연구책임자 및 연구담당자”를 “연구자”로 통칭한다.

**별첨 2. 임상연구 실시기관, 연구책임자 및 연구담당자 명단**

# **서론**

## **3.1 연구 배경**

류마티스관절염(RA)은 전신적 염증을 특징으로 하는 자가면역질환으로, 약 10% 내외의 환자에서 간질폐질환(ILD)이 동반된다. RA-ILD는 사망률을 약 3배 증가시키는 주요 예후인자이며, 남성, 고령, 흡연력, 높은 질병활성도, RF/anti-CCP 양성이 위험인자로 알려져 있다.

메토트렉세이트(MTX)는 RA 치료의 ‘anchor DMARD’로 권고되지만, 과거에는 약물유발성 폐렴(MTX-pneumonitis) 보고로 인해 ILD 환자에서 금기시되기도 했다. 그러나 최근 대규모 코호트와 무작위 시험에서 MTX가 RA-ILD의 발생 또는 진행을 유의하게 증가시키지 않으며, 오히려 질병 조절을 통한 예후 개선 가능성이 제시되었다.

반면, 특정 하위군(예: 기저 FVC<70% 등)에서는 LEF 병용 시 폐기능 악화가 보고된 바 있어, 실제 한국인 RA-ILD 환자에서의 MTX 사용이 안전하고 유효한지에 대한 전향적 근거가 필요하다.1,2

## **3.2 연구에 대한 이론적 근거**

### **3.2.1 연구 대상 약물의 MODE OF ACTION**

1. 연구약
2. 병용치료약

### **임상연구 결과 요약**

1. 유효성
2. 안전성

# **연구 목적과 평가변수**

## **일차 목적과 평가변수**

### **일차 목적**

새로 진단된 성인 한국인 류마티스관절염 관련 간질폐질환(RA-ILD) 환자에서 메토트렉세이트(MTX) 유지군과 중단군 간의 안전성을 호흡기 이상사례 발생률로 비교 평가한다.

### **일차 평가변수**

24개월의 관찰 기간 중 발생한 호흡기 이상사례의 비율

## **이차 목적과 평가변수**

|  |  |
| --- | --- |
| Secondary Objectives | Secondary Endpoints |
| * 안전성을 평가한다. |  |
| * 유효성을 평가한다. |  |
|  |  |
| * 삶의 질을 평가한다. |  |

# **연구 모집단**

## **연구대상자 수**

목표한 대상자 수는 총 100명으로 설정하였다. 본 연구는 안전성 평가를 주목적으로 하는 관찰 연구이므로, 통계적 가설 검정을 위한 표본 수 산출은 수행하지 않았다. 목표 대상자 수는 등록 가능 사례 수와 운영적 타당성을 고려하여 설정하였다.

본 연구는 관찰연구이므로, 대상자 수는 실제 연구 기간에 등록되는 사례 수에 따라 달라질 수 있다.

## **대상자 선정**

### **선정기준**

1. 만 19세 이상
2. 연구 절차에 동의하고, 서면 동의를 제공할 수 있는 자.
3. 2010 ACR/EULAR 또는 1987 ACR 기준을 충족하는 류마티스관절염 환자.
4. 연구 등록일로부터 OO개월 이내 HRCT상 ILD 진단 환자.
5. 연구 등록일로부터 OO개월 (예: 3개월, 6개월) 이상 MTX단독 또는 MTX 포함 요법으로 치료를 받았던 환자.

*(연구약물의 따라 피임이 필요한 경우, 아래의 선정기준을 참고한다)*

1. 불임수술을 받지 않은 가임기 여성 환자는 연구약 투여 종료 후 X개월까지 적절한 피임법\*을 사용한다는 데에 동의해야 하며, 스크리닝 시점에 다음 기준 중 하나를 만족하여 가임 상태가 아니라는 증거가 있어야 한다.
   * 만 50세를 초과한 여성 중 외인적 호르몬 치료를 모두 중단한 후 적어도 12 개월 이상 무월경 상태인 경우
   * 자궁적출술, 양측 난소적출술 또는 양측 난관절제술에 의한 비가역적인 외과적 불임의 기록이 존재하는 경우
   * 만 50세 이하의 여성 중 외인적 호르몬 치료를 모두 중단한 후 적어도 12개월 이상 무월경 상태가 지속되었고, 황체형성호르몬(LH) 수치 및 여포자극호르몬(FSH) 수치가 연구기관의 폐경 후 범위 이내인 경우
2. 정관수술을 받지 않은 남성 환자는 차단 피임법(즉, 콘돔) 사용에 동의해야 하고, 연구약 투여 종료 후 X개월까지 본인 및 파트너가 적절한 피임법\*을 사용하는 데 동의한 경우

\*적절한 피임법: 완전 금욕, 약물상호작용이 알려지지 않은 호르몬 피임제[레보노르게스트렐 자궁내시스템(IUS) (Mirena), 메드록시프로게스테론(Provera)], 구리 밴드 자궁내 장치 및 파트너의 정관절제술. 단, 간헐적인 금욕(예, 배란시기, 증상체온법을 이용한)이나 체외 사정은 적절한 피임법으로 간주되지 않음.

### **제외기준**

**현재 질환 및 병력**

1. ILD 진단 시 중대한 폐 기능 장애로 인해 MTX 사용이 명확히 금기인 환자.
2. 폐 기능 검사(Pulmonary Function Test, PFT)가 불가능한 환자.
3. 이전에 생물학적 제제(biologics)를 투여 받은 이력이 있는 환자 (Tumor Necrosis Factor, TNF 억제제 포함).
4. 항섬유화제(피르페니돈, 닌테다닙 등) 사용 전력이 있는 환자.
5. 연구 등록일로부터 5년 이내에 악성종양을 진단받은 환자.
6. 연구 등록일로부터 5년 이내에 방사선 치료력이 있는 환자.
7. 스크리닝 시점 기준으로 다음과 같은 심혈관계 질환이 있는 환자
   * 6개월 이내에 심근경색증 또는 불안정 협심증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attack)
   * 뉴욕심장협회(New York Heart Association, NYHA) class III 이상의 울혈성 심부전
8. 급성 또는 중증 감염 환자

**기타**

1. 임신 또는 수유 중인 환자이거나, 연구 기간 중 임신을 계획 중인 환자.
2. 스크리닝 전 4주 이내에 임상시험용의약품을 투여 받은 환자(시험약을 투여 받지 않았거나 비중재 관찰연구에 참여한 경우에는 등록 가능)
3. 이 외 사유로 연구자가 판단하기에 본 임상연구 참여가 부적절한 환자

# **연구 설계**

본 임상연구는 다기관, 전향적 관찰 연구(prospective observational cohort study)이다.

## **임상연구 기간**

총 관찰 기간: 등록 12개월 + 추적관찰 24개월

본 임상연구는 IRB 승인일로부터 약 36개월간 진행될 예정이며, 연구대상자 등록 속도에 따라 변경될 수 있다.

* 개별 연구대상자의 참여기간은 아래와 같이 나타낼 수 있다.
  1. 스크리닝 기간: 최대 X주(XX일)
  2. 치료기간(해당하는 경우): 투여를 중단해야 하는 사유가 발생할 때까지 투여를 지속한다.
  3. 추적관찰 기간: 치료종료(End of Treatment, EOT) 후 X주

## **연구군 분류**

임상의 판단에 따라 기존 치료 중이던 MTX를 유지하는 환자(MTX유지군)와 중단하는 환자(중단군)로 분류된다.

## **배정**

*본 임상연구는 관찰연구로 배정 방법이 설정되지 않는다.*

## **눈가림**

*본 임상연구는 관찰연구로 눈가림이 설정되지 않는다.*

# **연구 종료 및 조기중단 기준**

## **전체 임상연구 종료기준**

본 임상연구의 전체 종료는 임상연구에 등록된 마지막 연구대상자의 방문 절차를 완료한 시점으로 정의한다. 개별 연구대상자의 임상연구 종료는 연구대상자의 마지막 데이터 수집 시점으로 정의한다.

## **연구자에 의한 연구 중단 기준**

연구자는 임상연구 과정에서 관찰된 결과에 비추어 임상연구를 지속하는 것이 적절하지 않다고 판단할 경우, 의뢰자와 협의하여 임상연구의 일부 또는 전부를 중지할 수 있다. 연구자가 임상연구를 조기종료 또는 일시 중지시켰을 경우, 이 사실을 임상시험심사위원회(IRB)에 즉시 알리고, 조기종료 및 일시 중지에 대한 상세 사유서를 제출하여야 한다.

임상연구가 조기종료 또는 일시 중지된 경우, 연구자는 연구대상자에게 이 사실을 즉시 알리고 적절한 조치와 안전성 추적관찰(Safety F/U)이 이루어질 수 있도록 한다. 연구자는 중지된 시점까지 진행된 연구대상자에 대한 증례기록서(Case Report Form, CRF), 임상연구 진행 현황 및 결과를 정리하여 의뢰자에게 전달한다.

## **의뢰자에 의한 연구 중단 기준**

의뢰자는 임상연구 전체 또는 특정 기관에서의 임상연구를 조기에 중지할 수 있다. 의뢰자에 의해 임상연구가 중지되는 사유는 다음과 같다. *(해당되는 항목만 선택)*

1. 임상연구실시기관에서 목표한 수의 연구대상자 등록에 실패한 경우
2. 임상연구 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성/안전성 정보가 발생한 경우
3. 임상연구실시기관 또는 연구자에 의한 Good Clinical Practice (GCP), 임상연구 계획서 또는 계약의 위반이 임상연구를 지속하는 데에 있어 문제를 야기하는 경우
4. 안전성 검토 위원회(Safety Review Committee, SRC)가 임상연구 중단을 결정하는 경우
5. 임상연구 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

# **연구 절차 및 평가**

## **관찰 및 평가항목**

### **서면 동의서 취득**

연구자는 본 임상연구에 참여하고자 하는 연구대상자(또는 연구대상자의 대리인)에게 본 임상연구의 목적과 내용에 대하여 상세히 설명하여야 한다. 연구대상자는 임상연구에 대한 정보를 확인하고, 서면 동의서에 자필로 서명한다. 서면 동의서는 반드시 임상연구와 연관된 모든 절차를 수행하기 전에 취득되어야 한다.

### **기초 정보(인구학적 정보 및 병력)**

스크리닝 시 연구대상자의 출생년월(연령), 성별, 흡연 및 음주력 등에 대한 정보 조사를 실시한다. 스크리닝 전 X주(X 개월) 이내의 외과적 수술력 등을 포함한 과거력 및 현병력에 대하여 조사한다(과거력 및 현 병력 유무, 진단명, 진단일, 지속 여부 등).

### **선행/병용약물·요법**

1. 선행약물 및 선행요법 조사

스크리닝 전 X주(X개월) 이내에 연구대상자가 투여 받은 모든 약물에 대하여 조사하고, 약물의 명칭, 방법, 사용기간, 사유 등을 수집한다. 단, 류마티스관절염 치료력의 경우, 가능하면 해당 질환에 대해 선행된 모든 치료의 종류 및 수, 투여 받은 약물에 대하여 약물명, 투여기간 및 중단 사유 등을 조사한다.

1. 병용약물 및 병용요법 조사

연구 등록 후 변경된 병용약물에 대하여 매 방문 시 제품명(또는 성분명), 투여 목적, 1일(또는 1회) 투여 용량, 투여 경로, 투여기간을 조사하고, 병용요법은 요법의 명칭, 방법, 사용기간, 사유를 증례기록서(CRF)에 기록한다.

### **호흡기 이상사례 및 일반 이상사례의 수집**

스크리닝 이후 임상연구 전 과정에 걸쳐 연구대상자, 보호자 등이 자발적으로 보고하거나 연구자가 확인한 모든 건강상의 유해 사건을 수집한다. 각 이상사례의 발생 및 종료 시점, 중증도, 경과 등을 기록한다. 호흡기 이상사례(호흡기 증상, 폐렴 및 급성 호흡부전 등)는 별도로 수집한다. 중대한 이상사례가 발생하는 경우 신속히 보고한다.

### **폐 영상 평가(HRCT)**

흉부 고해상도 전산화단층촬영(HRCT)은 각 기관의 프로토콜에 따라 시행하며, 영상의학과 전문의가 판독한다. 판독 시 ILD 패턴, 섬유화 정도, 간유리음영 및 병변 분포를 기록한다.

### **폐기능검사(FVC, DLCO)**

폐기능검사(FVC, DLCO)는 표준화된 spirometer를 사용하여 실시한다. FVC는 최대 흡기 후 최대 노력으로 내쉴 수 있는 총 호기량을 측정한다. DLCO는 일산화탄소 단일호흡법(single-breath method)으로 폐포에서 혈관으로의 가스 확산 능력을 평가한다. 검사는 각 기관별 표준화된 프로토콜에 따라 시행되며, 검사 전 환자는 금연, 금주, 과격한 운동 및 과식을 피해야 한다. 베이스라인 및 6개월, 12개월, 24개월 시점 폐기능의 변화량을 평가하며, ILD 진행은 FVC가 10% 이상 감소하거나, FVC가 5~10% 감소하면서 DLCO가 15% 이상 감소하는 경우로 정의한다.

### **류마티스관절염 질병활성도 평가(DAS28-ESR/CRP, ACR20/50/70)**

DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints)은 28개 관절의 압통 및 종창 관절 수, 환자 전신 상태 평가(VAS), 염증 지표(ESR 또는 CRP)를 기반으로 계산되며, 이 수치를 통해 질병 활성도를 평가한다. DAS28-ESR과 DAS28-CRP는 각각 ESR과 CRP를 이용해 계산하며, CRP는 단기간의 염증 변화를 더 민감하게 반영한다고 알려져 있다.

ACR 반응은 미국류마티스학회(American College of Rheumatology)에서 제시한 반응률 평가 기준으로, RA 치료의 효과를 평가하는 데 사용된다. 압통 관절 수, 종창 관절 수, 환자 및 의사 평가, 염증 지표의 변화를 종합적으로 평가하여 산출하며, ACR20은 20% 이상, ACR50은 50% 이상, ACR70은 70% 이상의 증상 개선을 의미하여 각각의 기준을 충족하는 환자의 비율을 통해 치료 효과를 평가하게 된다.

### **mTSS (modified Total Sharp Score)**

mTSS는 류마티스관절염 환자의 관절 파괴 정도를 평가하는 표준 방법으로, 손과 발의 X-ray를 이용해 각 관절의 골파괴(erosion)와 관절간격 협소화(joint space narrowing, JSN)를 점수화하여 총합을 계산한다. 이 점수는 치료 전후 또는 시계열적으로 변화를 관찰하여 관절 파괴의 진행 정도를 정량적으로 평가할 수 있다. 점수가 높을수록 관절 손상이 심하다고 해석한다.

### **삶의 질 평가(PRO – HAQ-DI, VAS, mMRC)**

삶의 질 평가는 연구대상자가 직접 평가하는 환자보고결과(PRO)를 사용해 실시한다. 연구 기간 동안 HAQ-DI(건강평가설문지-장애지수), VAS(시각적아날로그척도), mMRC(수정된 의학연구위원회 호흡곤란척도) 등 표준화된 설문지를 통해 환자의 일상생활 기능, 통증, 호흡곤란 등을 평가하며, 각 시점(3, 6, 12, 18, 24개월)에 정기적으로 시행한다.

### **생체표지자 평가** *(해당하는 경우)*

생체표지자 검사에 동의한 연구대상자에 한하여 X 방문 시점에 생체표지자 검사를 위한 혈액을 채취한다(또는 질병 조직을 채취한다). 생체표지자 평가 항목은 다음과 같다.

* 생체표지자 항목 및 평가 시점(timepoint)

### **후속 치료 여부**

연구 등록일 당시의 항류마티스 치료가 중단되고 새로운 치료가 확인되는 경우 그 정보를 수집할 수 있다. 연구대상자의 동의철회 또는 기타 사유로 인해 임상연구 도중 중도탈락한 연구대상자의 경우, 별도로 추적관찰에 동의한 경우에만 정보를 수집할 수 있다.

## **방문일정**

“임상연구 진행 일정표”를 참고한다.

### **스크리닝 (베이스라인 전 4주 이내)**

스크리닝 절차는 베이스라인 전 4주 이내에 실시한다. 스크리닝 기간은 연구대상자가 동의서에 서명하는 시점부터 시작된다. 연구자는 스크리닝 방문 시 연구대상자에 대하여 다음의 절차를 실시한다.

1. 서면 동의서 취득
2. 선정/제외기준 확인
3. 인구학적 정보 조사
4. 과거/현재 병력 조사
5. 선행약물/선행요법(이전 류마티스관절염 치료 내역 포함) 확인

### **베이스라인 (± XX일)**

베이스라인은 스크리닝과 동일한 날 실시할 수 있다. 연구자는 스크리닝 후 최종적으로 임상연구 참여에 적합한 연구대상자에게 다음의 절차를 실시한다.

1. 류마티스관절염 치료(MTX 유지 또는 중단)
2. 병용약물/병용요법 확인
3. 이상사례 확인
4. 폐 영상평가
5. 페기능검사
6. 질병 활성도 평가(DAS28-ESR/CRP, ACR 20/50/70) 실시
7. mTSS 실시
8. PRO (HAQ-DI, VAS, mMRC) 실시

### **추적관찰 방문 (베이스라인으로부터 3개월)**

해당 방문 시점에서 진행되는 절차는 다음과 같다.

1. 류마티스관절염 치료 지속
2. 병용약물/병용요법 확인
3. 이상사례 확인
4. 질병 활성도 평가(DAS28-ESR/CRP) 실시
5. PRO (HAQ-DI, VAS, mMRC) 실시

### **추적관찰 방문 (베이스라인으로부터 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월)**

해당 방문 시점에서 진행되는 절차는 다음과 같다.

1. 류마티스관절염 치료의 시작(MTX 유지 또는 중단
2. 병용약물/병용요법 확인
3. 이상사례 확인
4. 폐 영상평가 (18개월 방문에서는 시행하지 않음)
5. 폐기능검사 (18개월 방문에서는 시행하지 않음)
6. 질병 활성도 평가(DAS28-ESR/CRP, ACR 20/50/70) 실시
7. mTSS 실시 (18개월 방문에서는 시행하지 않음)
8. PRO (HAQ-DI, VAS, mMRC) 실시

# **연구 방법**

## **전반적인 연구 방법**

본 연구는 새로 진단된 한국인 RA-ILD 환자에서 임상의의 치료 결정에 따라 기존에 사용하던 메토트렉세이트(MTX)를 유지하거나 중단하는 군으로 분류하고, 두 군의 임상 결과와 폐기능 지표(FVC, DLCO 등)를 전향적으로 수집하여 비교하는 관찰 연구이다. 모든 대상자는 실제 임상 상황에서 MTX를 포함하거나 포함하지 않는 표준 치료를 받으며, 등록 시점부터 24개월 동안 정기적으로 폐기능검사 및 임상 지표를 추적 조사한다. 또한, RA-ILD 진단 시점과 기저 특성, 약제 복용 이력 등 다양한 정보를 수집하여, 군간 이상사례, 폐 기능 변화, 질병 활성도, 삶의 질 평가 등 다양한 일차 및 이차 평가지표를 비교 관찰한다.

일차 평가 변수는 호흡기 이상사례(AE) 발생률로, 임상적 또는 영상학적으로 확인된 호흡기 부작용(각종 호흡기 증상, 감염성/비감염성 폐렴, 급성 호흡 부전 포함) 발생 건수를 평가한다. 이차 평가 변수는 안전성 평가, 유효성 평가, 환자 보고 결과(PROs)로 구분된다. 안전성 평가 변수로는 이상사례 및 중대한 이상사례(AE, SAE) 발생률, 폐 기능 지표(FVC, DLCO)의 6개월, 12개월, 24개월 시점 변화량, 폐 영상 평가(HRCT 상에서 섬유화 범위 증가)를 포함한다. 유효성 평가 변수로는 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점의 DAS28, DAS28-ESR, DAS28-CRP 점수와 변화량, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점의 ACR20/50/70 반응률, EULAR 반응 기준 달성률, 6개월, 12개월, 24개월 시점의 mTSS(X-rays of Hands and Feet)를 포함한다. 환자 보고 결과(PROs)로는 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점의 HAQ-DI, 통증 VAS, mMRC 호흡곤란 점수를 포함한다.

## **유효성 평가방법**

유효성 평가를 위한 질병 활성도 변화는 DAS28을 이용하여 평가한다. DAS28-ESR과 DAS28-CRP는 각각 적혈구 침강속도(ESR) 또는 C-반응성단백(CRP)을 염증 지표로 활용하며, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점에 측정하여 그 변화량을 평가한다.

치료 반응률은 ACR 기준을 이용해 평가한다. ACR20/50/70은 20%, 50%, 70% 이상의 증상 개선을 의미하며, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 시점에 각각의 반응률을 산출한다. 관절 파괴의 진행은 mTSS로 평가하며, 손과 발의 X-ray 검사를 통해 골파괴와 관절간격 협소화를 점수화해 6개월, 12개월, 24개월 시점에 측정하여 치료 효과와 질병 진행을 정량적으로 평가한다.

## **안전성 평가방법**

안전성 평가를 위해 호흡기 이상사례는 임상적 또는 영상학적으로 확인된 호흡기 부작용 발생 건수를 기준으로 수집하고 평가한다. 모든 대상자에서 연구 전 과정에 걸쳐 수집한 이상사례를 표준화된 기준(MedDRA)에 따라 분류하고, 발생 시점, 빈도, 중증도, 투여 약물과의 인과관계 등을 기록한다.​

또한, 폐 기능 지표(FVC 및 DLCO)는 6개월, 12개월, 24개월 시점에 측정하여 변화량을 평가한다. ILD 진행은 FVC가 10% 이상 감소하거나, FVC가 5~10% 감소하면서 DLCO가 15% 이상 감소하는 경우로 정의한다. 폐 영상 평가에서는 HRCT 상에서 섬유화 범위가 증가하는 경우를 질병 진행으로 정의하며, 영상의학과 전문의가 판독한다.

## **탐색적 평가 및 평가방법** (*해당하는 경우)*

생체표지자 평가에 동의한 연구대상자를 대상으로 XX (방문 또는 시점)에 다음의 생체표지자 평가를 시행한다.

1. **약력학적 평가변수**

다음의 약력학적 평가를 시행한다.

1. 생체표지자 평가항목 1
2. 생체표지자 평가항목 2
3. 생체표지자 평가항목 3

# **자료분석 및 통계학적 고려사항**

## **분석군**

### **안전성 평가 분석군**

본 연구의 안전성 평가는 연구에 등록되어 추적관찰이 시작된 모든 대상자 중 하나 이상의 자료가 수집된 모든 환자를 대상으로 수행된다.

안전성 사건(예: 폐렴 입원, ILD 급성 악화 등)은 등록일 이후의 관찰기간에 발생한 사건을 산출한다.

MTX 유지 및 중단군 분류는 사전 정의한 노출 정의에 따라 수행한다.

* MTX유지군 = 등록 시점에 MTX를 새로 시작하거나 지속 중인 자, MTX중단군 = 연구 등록 3일 이내 MTX를 중단했거나 등록 시점에 중단한 자
* 보조분석으로 as-treated 분석(관찰 중 노출 전환 시 전환 시점부터 군 재분류) 및 time-varying 노출 분석을 수행할 수 있다.

.

### **유효성 평가 분석군**

1. Full Analysis Set (FAS)

안전성 평가 분석군의 하위집단으로 유효성 평가를 위한 baseline 및 1회 이상의 후속 평가 결과가 있는 환자가 포함된다.

유효성 분석 시에는 노출 전환·중단이 있어도 최초 노출군에 귀속하여 분석한다.

1. Per Protocol Set (PPS)

FAS의 하위집단으로, 중대한 계획서 위반 없이 사전 정의된 핵심 방문/검사를 충족한 환자가 포함된다. ‘중대한 위반’은 선정/제외기준 부합하지 않음, 핵심 시점의 PFT 또는 HRCT 미수행, 추적관찰 기간의 사전 정의된 결측 한도 초과 등이 있다. 필요한 경우, 데이터 검토 회의(Data Review Meeting)에서 사전 비공개 목록과 규칙에 따라 판정 및 분류 한다.

## **통계분석방법**

### **결과분석의 일반적 원칙**

연속형 변수는 연구대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값으로 요약한다. 범주형 변수는 빈도와 백분율(%)로 요약하며, 필요에 따라 해당되는 95% 신뢰구간을 함께 제시한다.

가설검정이 수행되는 경우 특별히 언급이 없는 한 양측 5% 유의수준 하에서 수행된다. 일차 및 이차 분석에 활용되는 역확률 가중치(Inverse probability of treatment weighting)는 대상자의 연령, 성별, RA 지속기간, 기저 폐기능, 질병 활성도, 흡연력 등 주요 예측 변수에 기초해 생성한다.

### **인구통계학적 조사 및 병력과 약물 투여력**

연구대상자의 인구학적 정보(연령, 성별 등)의 분석은 안전성 평가 분석군을 대상으로 수행되며, MTX 유지 및 중단 군별로 각 자료의 형태에 해당되는 기술 통계량을 제시한다. 연구 대상자의 병력은 MedDRA의 최신 버전을 이용해 SOC, PT분류되어 군별로 제시된다.

### **일차평가변수 분석 방법**

일차 평가변수는 안전성 평가 분석군(Safety set)을 대상으로 분석이 수행된다. 임상적 또는 영상학적으로 확인된 호흡기 이상사례를 경험한 대상자 수 및 백분율을 제시하고, Clopper-Pearson 방법을 활용하여 95% 신뢰구간을 산출된다. 두 군 간의 발생률 비교는 Pearson’s chi-square test 혹은 Fisher’s exact test가 수행된다. 또한 관찰 기간을 고려하여 100인년(100 person-years) 혹은 100인달(100 person-months) 당 발생률이 기술적으로 제시된다.

더불어 잠재적인 선택 편향 및 교란 변수의 영향을 최소화하기 위해, 역확률 가중치(Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) 기법을 활용한 분석을 민감도 분석으로 수행한다. 단, 이상사례 발생 건수가 적거나 가중치 추정값의 분산이 지나치게 큰 경우, 이 분석은 생략하거나 기술적 통계로 대체할 수 있다.

### **이차평가변수 분석방법**

#### **10.2.4.1 안전성 평가변수**

안전성 분석은 안전성 평가 분석군을 대상으로 수행되며, 이상사례 등 안전성 평가 항목의 평가 결과에 근거한다.

1. **이상사례**

연구 등록 후 발생한 모든 이상사례 및 중대한 이상사례(Serious Adverse Event, SAE) 발생에 대하여 연구대상자 수, 백분율 및 발생 건이 군 별로 제시된다. 모든 이상사례는 표 XX에 따라 중증도를 분류하고, MedDRA의 최신 버전을 이용해 SOC, PT에 기반하여 요약된다. 또한 모든 이상사례에 대하여 연구대상자 별로 목록화한다.

1. **이상사례 외 안전성 평가변수의 분석**

폐기능 지표(FVC, DLCO)는 각 시점(6, 12, 24개월)의 측정값 및 Baseline 대비 변화량이 군별로 비교된다. Baseline대비 변화량은 IPTW를 적용한 반복 측정 혼합 모형(Mixed Model for Repeated Measures, MMRM)을 사용하여 평가되며, 각 시점에서의 보정된 최소제곱평균(LS mean)과 95% 신뢰구간을 제시한다.

폐 영상 평가는 영상의학과 전문의가 HRCT 영상을 판독하여 ILD의 진행 여부(섬유화 범위 증가 등)를 정량적·정성적으로 평가하고, 이를 기반으로 두 군 간에 질병 진행 여부를 비교한다. 판독 결과는 표준화된 기준에 따라 기록하며, 질병 진행으로 판정된 대상자의 빈도와 백분율이 제시된다.

#### **10.2.4.2 유효성 평가변수**

유효성 평가변수는 FAS 및 PP군을 대상으로 분석된다.

DAS28, DAS28-ESR, DAS28-CRP의 측정값 및 Baseline 대비 변화량이 군별로 비교된다. Baseline대비 변화량은 IPTW를 적용한 반복 측정 혼합 모형(Mixed Model for Repeated Measures, MMRM)을 사용하여 평가되며, 각 평가변수 별로 시점마다 보정된 최소제곱평균(LS mean)과 95% 신뢰구간을 제시한다.

ACR20/50/70 반응률은 빈도와 백분율이 제시되며, 군간 비교는 IPTW를 적용한 일반화 추정 방정식(Weighted Generalized Estimating Equations, GEE)을 사용하여 평가되며, 각 평가변수 별로 시점마다 오즈비(OR)와 95% 신뢰구간이 제시된다.

**10.2.4.3 삶의 질 평가변수**

삶의 질 평가(PRO)에서 HAQ-DI, 통증 VAS, mMRC 호흡곤란 점수 및 Baseline 대비 변화량이 군별로 비교된다. Baseline대비 변화량은 반복 측정 혼합 모형(Mixed Model for Repeated Measures, MMRM)을 사용하여 평가되며, 각 시점에서의 최소제곱평균(LS mean)과 그에 해당하는 95% 신뢰구간이 제시된다. 분석 시 baseline측정값 및 연령, 성별 등 교란 변수를 보정하여 군 간 평균 변화량의 차이를 평가한다. 결과는 삶의 질 변화량 및 치료군 간 차이를 정량적으로 비교하는 데 사용된다.

# **자료관리**

## **기록 및 접근**

근거문서는 임상연구의 자료수집 활동과 관찰의 결과물로 정의한다. 근거문서는 의무기록, 전자데이터, 기기에 의한 측정된 기록 등을 포함하며, 기타 기록들이 포함될 수 있다. 본 임상연구에 존재하는 모든 근거문서는 연구기관의 연구자에 의해 기록 및 보관되며, 근거문서에는 권한이 있는 자만 접근 및 열람이 가능하다.

## **기록 보호 및 보관**

연구책임자는 본 임상연구에 관련된 문서가 유출되지 않도록 관리하여 연구대상자의 정보를 보호하여야 하고, 임상연구 자료의 완결성을 보증하기 위하여 주기적으로 근거문서 보관위치의 변경사항이 있는지, 관련자 외의 접근이 있었는지를 확인한다. 또한 임상연구계획서의 연구 목적에 부합되게 진행되고 있는지(연구대상자 모집의 적절성, 안전성 및 유효성 평가가 계획서대로 따르며, 이상사례 발생 시 적절히 보고/기록되고 있는지 등)를 검토함으로써 연구대상자의 안전을 보호하며, 근거문서에 의해 증례기록서를 작성하여 자료의 완전성을 보증하여야 한다.

임상연구의 기록보관에 대한 관련 규정에 따라 연구책임자는 임상연구계획서, 연구의약품 등의 제조 및 관리에 관한 기록 등 임상연구 실시와 관련된 각종 자료(전자문서 포함)를 적절한 보관 조건 하에 임상연구 완료일로부터 최소 X년 동안 보관해야 한다.

이러한 문서는 의뢰자나 관련 규제당국의 실태조사 시 조사의 대상이 되며, 연구자는 의뢰자의 서면 허가 없이 임상연구와 관련된 어떠한 문서도 파기해서는 안 된다. 연구자는 이러한 문서들이 사고나 조기 파손되지 않도록 예방책을 강구해야 한다.

# **윤리적 고려사항 및 행정적 절차**

## **임상시험관리기준 등 규정 및 윤리 준수**

본 임상연구는 Korean Good Clinical Practice (KGCP) 및 모든 관련 규정에 따라 윤리적이고 과학적으로 진행될 것이다. 또한 본 임상연구는 헬싱키 선언에 입각하여 인간의 존엄성 및 권익을 존중함과 더불어 연구대상자에게 불이익이 초래되지 않도록 실시될 것이다.

## **임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)**

임상연구를 시작하기 전에 연구자는 임상연구계획서, 동의서, 연구대상자 모집과 관련된 자료 및 절차, 연구대상자에게 제공될 연구대상자 설명서 등에 대하여 IRB로부터 서면 승인을 받아야 한다.

각 임상연구실시기관의 IRB는 임상연구의 윤리적, 과학적, 의학적 타당성을 심사하여 임상연구의 시작 전에 결정된 내용을 연구책임자 및 의뢰자에게 문서로 전달할 것이다.

연구책임자는 IRB에 임상연구의 진행상황 및 중대한 이상사례 등에 대하여 보고할 것이며, 임상연구 종료 시 이를 IRB에 알려야 한다.

## **연구대상자 동의 절차**

연구자는 본 임상연구의 실시에 있어 연구대상자(또는 연구대상자의 대리인)에게 임상연구의 내용과 절차, 연구약의 효과 및 발생할 수 있는 이상사례에 대해 사전에 충분히 설명한 후 서면 동의를 받아야 한다. 서면 동의는 임상연구의 어떠한 절차보다 먼저 이루어져야 한다. 연구자는 서명된 동의서 사본 및 설명서 1부를 연구대상자(또는 연구대상자의 대리인)에게 제공하여야 하며, 원본은 연구자 파일에 보관하여야 한다.

**별첨 1. 연구대상자 설명서 및 동의서** 참조

## **결과발표 및 연구대상자 기록 비밀유지**

연구대상자의 신원을 파악할 수 있는 모든 기록은 비밀을 유지해야 한다. 증례기록서 등 임상연구에 관련된 모든 서류에는 연구대상자의 성명이 아닌 연구대상자 식별코드를 사용하여 기록하고, 구분한다. 임상연구의 결과가 출판될 경우에도 연구대상자의 신원은 비밀 상태로 유지될 것이다.

의뢰자 또는 모니터요원 및 점검자, 식품의약품안전처 및 임상시험심사위원회는 수집된 정보의 확인을 목적으로 연구대상자의 의료기록을 열람할 수 있으며, 이러한 열람 시에도 연구대상자의 정보는 철저하게 비밀을 유지하여야 한다.

의뢰자는 모든 연구기관으로부터 전달받은 자료를 완전하게 분석하며, 결과보고서를 작성하여 임상연구의 결과를 연구자에게 알리도록 한다.

## **품질관리 및 신뢰성 보증**

### **임상연구실시기관의 모니터링**

연구대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상연구 관련 자료가 근거문서와 대조하여 정확하고, 완전하며, 검증이 가능한지 여부 확인, 임상연구가 승인된 계획서, KGCP와 관련 규정을 준수하여 수행되는지를 확인하기 위하여 모니터링을 실시한다. 임상연구에 대한 모니터링은 의뢰자(또는 의뢰자의 위임을 받은 자) 또는 모니터요원의 정기적인 연구기관 방문과 연락을 통해서 이루어질 것이다. 이들 방문 일정은 연구자와 모니터요원이 적절히 협의하여 배분하도록 한다. 모니터요원은 기본적으로 근거문서, 연구약의 관리 기록, 문서 보관 상태 등을 확인하며, 전반적인 임상연구 진행과정을 살펴야 한다. 또한 발견된 문제점에 대하여 연구자와 상의하여야 하며, 연구자는 이러한 과정에 협조하여야 한다.

### **점검**

임상연구 기간 동안 신뢰성 보증을 위해 의뢰자는 일상적인 모니터링과는 별도로 점검을 실시할 수 있다. 점검은 본 임상연구가 임상연구 계획서, 표준작업지침서, KGCP 등 관련 규정에 따라 수행되고 있는지에 대한 확인과 모든 근거자료, 약물기록, 의무기록 등의 검토를 포함한다. 의뢰자(또는 의뢰자의 위임을 받은 자)는 연구기관의 점검을 위하여 근거문서 및 다른 기본문서에 대한 열람을 요구할 수 있으며, 연구자는 이를 허용하고, 이러한 과정에 협조하여야 한다.

### **실태조사**

식품의약품안전처는 임상연구 중이나 임상연구 종료 후에 실태조사를 실시할 수 있으며, 실태조사가 예정되면 연구자는 즉시 의뢰자에게 이 사실을 알려야 한다. 식품의약품안전처는 연구기관의 실태조사를 위하여 근거문서 및 다른 기본문서에 대한 열람을 요구할 수 있으며, 연구자는 이를 허용하고, 이러한 과정에 협조하여야 한다.

# **참고문헌**

1. Kim JW, Chung SW, Pyo JY, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2377-2385.
2. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):369-380.

# **부록**

## **이상사례 관련 용어의 정의**

1. **이상사례(Adverse Event, AE)**

의약품 투여 후 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 임상실험실검사 결과의 이상 등을 포함한다.), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

1. **투여 후 발생한 이상사례(Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE)**

의약품 투여 후 대상자에게 발생한 모든 이상사례로 이는 의약품 투여 후 새롭게 발생한 이상사례 뿐만 아니라 기저상태와 비교하여 기존 질환의 양상 또는 중증도가 악화되는 것도 포함된다.

1. **약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)**

의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

1. **중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE/ADR)**

의약품의 임의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

1. 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
2. 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우 1)
3. 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
4. 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
5. ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례 2)

*1) 단, 아래와 같은 사유로 입원한 경우, 중대한 이상사례로 간주하지 않는다.*

1. *질병의 진행으로 인한 입원 또는 사망 및 질병의 진행으로 발생되는 증상이나 징후*
2. *응급실이나 병원에 방문하여 내원 시간이 24시간을 경과하지 않는 경우(중요한 의학적 징후 또는 생명을 위협하는 징후가 아닌 경우)*
3. *동의서 취득 전에 계획/예정된 수술*
4. *임상연구 계획에 따른 치료 또는 약동학/약력학적 평가를 위한 입원/입원 기간의 연장*
5. *장기적 건강검진을 위한 입원(예, 대장내시경 등)*
6. *질병 치료 외 미용 등의 목적으로 시행한 수술/시술을 위한 입원*
7. *기타 특정한 상황에 따른 입원으로 건강상태와 관련이 없고, 어떠한 치료도 필요하지 않은 경우(예, 노숙, 경제적 무능, 간병, 가정환경, 행정적 이유 등)*

*2) 위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 연구대상자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사(연구책임자 또는 연구담당자 가능) 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상사례로 간주할 것인가의 여부를 결정하고, 이에 따라 적절한 조치를 취하도록 한다.*

1. **예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected ADR)**

임상시험자자료집 또는 의약품의 첨부 문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.