

〈임상시험 계획서 개요〉

종재기간	<p>침치료군 : 주 2회, 5주간 총 10회, 1회 당 15분 유침 전침치료군 : 주 2회, 5주간 총 10회, 1회 당 15분 전침 자극 무처치대조군 : Visit 1, Weeks 5, Weeks 9에 방문, 총 3회방문</p>
연구대상자 선정기준	<ol style="list-style-type: none"> 1. 수족냉증을 호소하는 만 19세 이상 만 59세 이하의 여성 2. 아래 정의에 해당하고, 범위항목 중 한 가지 이상 해당하는 자 <ol style="list-style-type: none"> (1) 정의 : 손과 발이 차갑게 느껴져 불편함을 호소하는 자 (2) 범위 항목 첫째, 추위를 느끼지 않을 만한 온도에서 수족냉증을 느끼는 경우 둘째, 추위를 느낄 만한 온도에서 주변 사람보다 과도하게 수족냉증을 느끼는 경우 셋째, 추운 환경에서 따뜻한 환경으로 이동 시 증상이 쉽게 회복되지 않는 경우 3. 스크리닝 방문 당시, 수부 또는 족부냉증의 시각적 사상척도(Visual Analogue Scale : VAS)가 4 이상인 자. 4. 스크리닝 방문 당시, 상하지부 상온 노출 상태에서 10분간 24°C(± 2)의 실온 적응 후 써모미터로 측정시 수장부위(PC8)와 전완부 중심부(LU4)의 온도차가 0.3°C 이상 또는 전대퇴중심부(ST32)와 족배부 전면부(LR3)의 온도차가 2°C 이상인 자 5. 임상시험 수행 중 추적관찰이 가능한 자 6. 본 임상연구의 목적 및 특성에 대한 명백한 설명을 들은 후 참여에 동의하고 동의서에 서명한 자.
연구대상자 제외기준	<ol style="list-style-type: none"> 1. 수족냉증 치료 목적으로 칼슘길항제 혹은 베타차단제를 복용하고 있는 자. 2. 손가락에 궤양 또는 고저가 1개 이상 있는 자 3. 갑상선기능저하증을 진단받았거나, 갑상선 관련 약물을 복용하는 자 4. 자가면역질환을 진단받은자 5. 수근관 또는 족근관 증후군을 진단 받았거나, 팔렌 티넬 검사에서 양성 결과 나온 자 6. 경추 또는 요추 추간판 탈출증을 진단받은 자 7. 당뇨병을 진단 받은 자 8. 수부 족부냉증에 영향을 줄 수 있는 약물 복용자 (예, 항응고제 등) 9. 중증의 간질환자(AST·ALT 각 100 IU/L 이상), 신부전 환자(Creatinine 2.0mg/dL 이상) 10. 행동장애 또는 우울증, 불안신경증 및 심각한 정신장애를 가진 자 11. 성인여자(비임신) Hemoglobin 7g/dL 미만, WBC 11,000/μl 이상, Random plasma glucose 50mg/dL미만 혹은 250mg/dL 이상 12. 2회 측정하여 평균 수축기 혈압 180mmHg 또는 이완기 혈압 100mmHg 이상 13. 흉부 X선 사진상 비활동성 결핵 이외의 폐결핵 병변이나 기흉이 있는 경우 14. 심전도 상 치료가 필요한 부정맥이거나, 협심증·심绞痛 등 심장질환 자 15. 알콜이나 약물 남용자 16. 임신부(요즘 hCG 양성), 수유부, 임신계획이 있거나 적절한 피임방법 선택에 동의하지 않는 가임여성 17. 악성종양을 진단받았거나 치료 경험자 18. 다른 임상연구에 참가 중이거나 임상시험 종료한지 2개월 이내인 자. 19. 임상시험에 참여 혹은 동의서에 제공을 거부한 자 20. 한국어를 이해하거나 표현할 능력이 부족한 자 21. 시험자의 판단에 의거 임상시험에 부적합하다고 판단된 자

병용금지 약물/요법	<p>1. 시험기간 중 새로운 약물을 투여하지 않는 것을 원칙으로 한다.</p> <p>2. 다만, 필요한 경우에는 시험담당자의 판단에 따라 투약할 수 있다. 연구담당자가 판단하기에 본 임상시험의 평가항목에 영향을 줄 수 있다고 예상되는 약물을 투약한 경우, 이 연구대상자는 탈락하게 된다 (예 : 항혈전제제(항혈소판제제, 항응고제제 포함), 항정신성 약물, 항우울약물, 갑상선기능항진증 관련 약물, 건강기능식품(홍삼), OTC 중 혈류개선제, 수부 족부냉증에 영향을 줄 가능성 있는 약물 등).</p> <p>3. 시험기간 중 다음 아래 약물을 추가 복용하지 말아야 함 예) 항혈전제제(항혈소판제제, 항응고제제 포함), 항정신성 약물, 항우울약물, 갑상선기능항진증 관련 약물, 건강기능식품(홍삼), OTC 중 혈류개선제, 수부 족부냉증에 영향을 줄 가능성 있는 약물 등</p>
시험방법	<p>Week 1: 7days±3days Week 2: 14days±3days Week 3: 21days±3days Week 4: 28days±3days Week 5: 35days±3days Week 9: 63days±3days</p> <p>Screening → Visit 01 → Visit 02 → Visit 03 → Visit 04 → Visit 05 → Visit 06 → Visit 07 → Visit 08 → Visit 09 → Visit 10 → Follow up</p> <p>Randomization</p> <p>End of study</p> <p>무처치 대조군 전침치료군</p> <p>Visit 01, Weeks 5, Weeks 9에 방문, 총 3회 방문 5주간(주 2회, 총 10회) 좌우의 대흉(LR3)-심음교(SP6), 학곡(U4)-외관(TE5) 전침, Weeks 9에 방문 5주간(주 2회, 총 10회) 좌우의 대흉(LR3)-심음교(SP6), 입곡(U4)-외관(TE5) 유팅, Weeks 9에 방문</p> <p>본 연구는 무작위배정, 다기관, 평행설계, 임상시험으로 진행한다. 연구대상자 선정기준에 따라 본 시험에 참여한 모든 연구대상자는 충분한 설명을 듣고 동의서에 서명한 후 연구대상자 식별코드를 부여받고 세 개 군인, 무처치대조군, 침치료군, 전침치료군으로 무작위 배정 후 실시한다. 각 연구대상자는 Screening 방문, 무작위배정 후, 침치료군, 전침치료군으로 배정된 경우에는 주 2회 간격으로 총 5주 10회 방문하여 침치료 또는 전침치료를 각각 실시한다. 이후 4주후 추적 조사를 실시한다. 무처치대조군인 경우에는 V1, 5주후 V10, 9주후 V11 총 3회 방문한다</p>
치료순응도	총 10회 방문 중 침치료 순응도가 70% 미만인 경우 탈락함.
유효성 평가방법	<p>1. Primary outcome variable :</p> <p>수부냉증의 시각적 상사척도 (Visual Analogue Scale ; VAS) 족부냉증의 시각적 상사척도 (Visual Analogue Scale ; VAS)</p> <p>2. Secodary outcome variable :</p> <p>(1) Body temperature : 써모미터 (Thermometer) 측정 (2) 변증설문지, 냉증 진단 설문지 (3) 삶의 질 설문지(WHOQOL-BREF), 삶의 질 평가(EQ-5D)</p>
안전성 평가방법	Vital Sign(매 방문시), 시험 종료시 혈액학적 검사(WBC, RBC, Hg, platelet), 혈액생화학적 검사 (BUN, Creatinine, AST, ALT, r-GTP) 시험담당자의 검진결과 및 이상반응 모니터링의 결과, 임상병리검사 결과를 통해 안전성을 평가한다.

통계분석

1. 유효성 평가 변수에 대한 분석
 - 1) 기저선의 인구학적 및 평가 변수 비교

시험군과 대조군의 변수 분포가 동질한지 검정하기 위하여 연속형 변수에 대해 분산분석(ANOVA) 또는 비모수 방법을 이용하며, 범주형 변수에 대하여 Chi-square test 등을 실시한다.
 - 2) 1차 유효성 평가 변수 수부·족부 냉증의 시각적 상사척도 (Visual Analogue Scale; VAS)

일차 유효성 평가 변수 분석은 ITT군을 주분석군으로 하며, 추가적으로 PP군 분석결과를 제시한다. 중재 이후 무처치대조군, 침치료군, 전침치료군간 VAS 점수 변화에 차이가 있는지를 검정하기 위하여 ANOVA, repeated ANOVA, paired t-test 등을 실시한다. 각 군 내의 VAS 점수의 개선 정도의 비교는 중재 전후의 VAS 점수의 차이 (Weeks 5 ± 3days VAS 점수 – 방문 1의 VAS 점수)를 이용하여 paired t-test를 실시한다.
 - 3) 2차 유효성 평가 변수
 - (1) Body Temperature(BT; 써모미터 측정) : 침치료군과 전침치료군간 BT 변화에 차이가 있는지를 검정하기 위하여 repeated ANOVA 등을 실시한다. 각 군 내의 BT의 개선 정도의 비교는 침치료 전후의 BT의 차이 (Weeks 5±3days 시의 BT – Visit 1 BT)를 이용하여 paired t-test를 실시한다.
 - (2) WHOQOL-BREF 삶의 질 평가 설문지 : 각 군의 차이를 검정하기 위해 ANOVA 등과 사후검정을 이용하여 분석한다. 각 군 내의 비교는 전침치료 전후의 값 차이 (Weeks 5±3days 시의 값 – Visit 1의 값)를 이용하여 paired t-test를 실시한다.
 - (3) 변증설문지:
 - 변증을 위한 관찰대상(변증지표)가 수부·족부냉증을 가진 대상자들에서 어떤 분포를 보이는지 도시한다. 변증지표와 증상 VAS의 변화사이의 관계를 파악하기 위하여 각 지표마다 증상VAS의 변화량을 종속변수로 하여 ANOVA test(정규분포를 따르지 않는 경우 비모수 검사) 및 사후검정을 시행한다.
 - 기본변증도구의 타당도와 신뢰도 평가를 실시함. 타당도 평가는 a. 구인타당도평가(construct validity) : 기본변증도구 문항들의 요인분석을 시행하여 구인타당도를 평가함. 기본변증도구의 각 문항점수를 얻은 후, 문항들 간의 상관계수 행렬을 구함. 요인 고유값(eigen value)에 의하여 요인 수를 결정하고, 구인들을 확인한 후 요인을 회전시키고, 회전된 요인과 관계있는 요인 부하량이 큰 문항들의 문항내용에 근거하여 해석하고 이름을 부여함. b. 예측타당도(predictive validity) : 수족냉증 시각상사척도 값과 수족냉증을 설명하는 요인의 점수의 상관관계를 평가함. 수족냉증 환자의 시각상사척도 값과 구인타당도 평가결과 수족냉증을 잘 설명할 수 있는 문항의 점수 합과의 상관 정도를 추정함. 설문지의 평가를 위해 크롬바흐 알파를 측정한다. 이 외에 추가적으로, 치료 전후 해당 변증 항목의 변화와 각 항목의 정도의 변화, 특정한 변증 유형별 치료 효과의 크기 등을 분석 검토한다. 또한, 수족냉증에 관련된 변증항목과의 연관성과 변증 관련도를 파악하기 위해 군집분석 또는 요인분석을 활용하여 검토한다.

<p style="text-align: center;">통계분석</p>	<p>(4) 냉증 진단 설문지:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 신뢰도 분석을 위해 크롬바흐 알파 분석을 실시한다. 또한, Item-Total Correlation의 통계 방법을 이용하여, 한 항목(item)이 잔존하는 나머지 항목의 전체 점수간의 피어슨 상관계수를 측정하여, 항목의 상관성을 분석한다. ○ 군집분석(cluster analysis)과 요인분석(factor analysis)를 추가적으로 실시한다. <p>(5) 삶의 질 평가 EQ-5D:</p> <p>EQ-5D index score를 통해 건강과 관련된 삶의 질에 지장이 있다고 평가할 수 있는 cutoff value가 공식적으로 설정되어 있지 않지만, 4분위, 5분위수를 이용하여 경제성 평가시 EQ-5D index score를 활용한다.</p> <p>2. 안전성 평가 변수에 대한 분석</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 임상실험실 검사 자료에 대해서는 변수의 특성에 따라 치료 전, 후의 군내 비교 등 적절한 통계적 방법을 이용하여 분석하고, 이상반응의 빈도, 발현율, 각각의 목록, 상세한 발현시간, 심각한 정도 및 침 치료와의 인과관계 등을 제시하며, 필요한 경우 그래프 형태로 보고한다. 이에 대한 통계적 분석은 변수의 특성에 따라 ANOVA, t-test, chi-square 혹은 Fisher's exact test 등을 실시한다. 2) 자·타각 증상 등 이상반응: 발현된 모든 이상반응은 각 치료군별 및 신체기관별로 분류하여 자세한 설명과 함께 table화 한다. 각 군 별로 침치료와의 인과관계가 있는 이상반응과 인과관계가 없는 이상반응의 빈도를 기록하다. 이상반응 발현건수와 1회 이상의 이상반응을 경험한 연구대상자의 비율에 대하여 군내에서 95% 신뢰구간을 구하고 군간 비교를 실시한다. 3) 임상병리검사 : 혈액학 및 혈액생화학 검사 결과, 활력징후(vital signs) 등과 같은 연속형 자료에 대해서는 각 군별 및 방문별로 기술통계량을 제시하며 방문 시점간의 차이에 대하여 paired t-test 또는 비모수 방법을 이용하여 분석한다. <p>3. 결측치 분석</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 통계분석에서 유효성 평가 변수 중, 계획된 시험에서 얻을 수 있는 관측값 중에 어떠한 이유로 관측되지 않은 측정값, 즉 결측값(missing value)인 경우에는 이전 방문의 측정값으로 대체하는 LOCF(Last Observation Carried Forward)방법을 사용하여 분석한다. 안전성 평가 변수의 경우 결측치는 결측으로 처리하여 분석한다.
---	--

수족냉증에 대한 전침 치료의 유효성 안전성에 대한 다기관 임상연구

- 무작위배정, 대조군 임상시험- Ver 2.1(20190531)

Visit 0 방문일	연구대상자 식별코드					연구대상자 이니셜	
.....	S		-				

실험실적 검사 [Laboratory Examination]

항 목	검사치	단위	정 상	비정상이나 의미		소견
			예	없음	있음	

일반혈액학 검사

WBC		$\times 10^3/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RBC		$\times 10^6/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hemoglobin		g/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Platelet		$\times 10^3/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

혈액화학검사

BUN		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Creatinine		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AST		IU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALT		IU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
r-GTP		IU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glucose(f)		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

갑상선 기능 검사

TSH		mIU/mL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
free T4		ng/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

소변 및 요침사 검사

Blood		/uL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Urobilinogen		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bilirubin		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ketone		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Protein		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nitrate			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Glucose		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
pH			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
S.G			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEU		/uL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WBC		/HPF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RBC		/HPF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Note: *비정상에 체크된 항목은 임상적 유의성이 반드시 판정되어야 합니다. '임상적 유의성'은 다음의 코드로 기재하십시오.

1. Not clinically significant

2. Clinically significant

3. Clinically significant but chronically typical for that subject

4. Not assessable

임신 검사	<input type="checkbox"/> 적합	<input type="checkbox"/> 부적합 (이유:)	<input type="checkbox"/> 해당사항 없음
검사명		검사결과	재검결과
Urine-hCG			비고
흉부 X-ray	<input type="checkbox"/> 적합	<input type="checkbox"/> 부적합 (이유:)	
심전도	<input type="checkbox"/> 적합	<input type="checkbox"/> 부적합 (이유:)	

수족냉증에 대한 전침 치료의 유효성 안전성에 대한 다기관 임상연구

- 무작위배정, 대조군 입상시험- Ver 2.1(20190531)

Visit 10 방문일	연구대상자 식별코드	연구대상자 이니셜
.....	R -	

실험실적 검사 [Laboratory Examination]

항 목	검사치	단위	정 상	비정상인 경우 임상적 의미		소 견
				예	없음	

일반혈액학 검사

WBC		$\times 10^3/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RBC		$\times 10^6/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hemoglobin		g/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Platelet		$\times 10^3/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

혈액화학검사

BUN		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Creatinine		mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AST		IU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALT		IU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
r-GTP		IU/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Note: *비정상에 체크된 항목은 임상적 유의성이 반드시 판정되어야 합니다. '임상적 유의성'은 다음의 코드로 기재하십시오.

- | | |
|--|---------------------------|
| 1. Not clinically significant | 2. Clinically significant |
| 3. Clinically significant but chronically typical for that subject | 4. Not assessable |

다음 방문일 지정[Next Visit Confirmation]

다음 방문일을 지정하시기 바랍니다.

서명일 : 20 년 월 일

시험자 서명 [Investigator's Signature]

시험자 서명 :

성명일 : 20[]년 []월 []일