



# Chung-Ang University Hospital Institutional Review Board (IRB)

Tel :82-2-6299-2738 FAX:82-2-6299-27399

224-1 Heukseok-Dong Dongjak-Gu, Seoul 156-755, Korea

## Official Report of IRB Review

This letter is to inform you of the results of IRB review.

<b>Reason for Request of review</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Initial Review <input type="checkbox"/> Modifications or changes to the Protocol <input type="checkbox"/> Unanticipated Problems or Non-Compliance <input type="checkbox"/> Continuing Review <input type="checkbox"/> Final Report <input type="checkbox"/> Others			
<b>Title of Study</b>	Safety and efficacy evaluation of REVE134 sound conditioning for a clinical device to improve frequency-specific hearing ability			
	<b>Protocol No.</b>	SC-J1	<b>Version No.</b>	SC-201005-1
<b>IRB No</b>	10-039-05-09 (D3)		<b>Date of Review</b>	June 4th, 2010
<b>Investigator</b>	Mun Seog Kyun		<b>Department</b>	Otorhinolaryngology
<b>Study Agent(s)</b>	<b>Generic Names(s)</b>		<b>Brand Name(s)</b>	Chung-Ang University Hospital
<b>Phase</b>	<input type="checkbox"/> Phase I <input type="checkbox"/> Phase II <input type="checkbox"/> Phase III <input type="checkbox"/> Phase IV <input type="checkbox"/> PMS <input type="checkbox"/> Bioequivalence <input checked="" type="checkbox"/> Others			
<b>Proposed Period of Study</b>	June 4th, 2010 ~ January 31st, 2011			
<b>Sponsor</b>	Earlogic Korea Inc.			
<b>Result of Review</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Approved <input type="checkbox"/> Approved with Condition <input type="checkbox"/> Modifications Requires <input type="checkbox"/> Disapproved			
<b>Continuing review report interval</b>	1 year			
<b>Reviewer's comments</b>	<b>The following documents were approved:</b> - Protocol No. SC-J1 (Version SC-201005-1)			

This is to certify that the information contained herein is true and correct as reflected in the records of the Chung-Ang University Hospital IRB. We certify that Chung-Ang University Hospital IRB is in full compliance with Good Clinical Practice as defined under the Korea Food and Drug Administration (KFDA) regulations and functions in accordance with the ICH GCP Guidelines (CPMP/ICH/135/95) and the Korean national ethics requirements.

Seong-Jun Seo  
Chairperson



June 4th, 2010  
Date



# Chung-Ang University Hospital Institutional Review Board (IRB)

Tel :82-2-6299-2738 FAX:82-2-6299-27399

224-1 Heukseok-Dong Dongjak-Gu, Seoul 156-755, Korea

## Official Report of IRB Review

This letter is to inform you of the results of IRB review.

<b>Reason for Request of review</b>	<input type="checkbox"/> Initial Review <input type="checkbox"/> Modifications or changes to the Protocol <input type="checkbox"/> Unanticipated Problems or Non-Compliance <input type="checkbox"/> Continuing Review <input checked="" type="checkbox"/> Final Report <input type="checkbox"/> Others			
<b>Title of Study</b>	Safety and efficacy evaluation of REVE134 sound conditioning for a clinical device to improve frequency-specific hearing ability			
	<b>Protocol No.</b>	SC-J1	<b>Version No.</b>	SC-201005-1
<b>IRB No</b>	10-039-05-09 (D3)		<b>Date of Review</b>	March 8th, 2011
<b>Investigator</b>	Mun Seog Kyun		<b>Department</b>	Otorhinolaryngology
<b>Study Agent(s)</b>	<b>Generic Names(s)</b>		<b>Brand Name(s)</b>	Chung-Ang University Hospital
<b>Phase</b>	<input type="checkbox"/> Phase I <input type="checkbox"/> Phase II <input type="checkbox"/> Phase III <input type="checkbox"/> Phase IV <input type="checkbox"/> PMS <input type="checkbox"/> Bioequivalence <input checked="" type="checkbox"/> Others			
<b>Proposed Period of Study</b>	June 4th, 2010 ~ January 31st, 2011			
<b>Sponsor</b>	Earlogic Korea Inc.			
<b>Result of Review</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Approved <input type="checkbox"/> Approved with Condition <input type="checkbox"/> Modifications Requires <input type="checkbox"/> Disapproved			
<b>Continuing review report interval</b>	1 year			
<b>Reviewer's comments</b>	<b>The following documents were approved:</b> - Final Report			

This is to certify that the information contained herein is true and correct as reflected in the records of the Chung-Ang University Hospital IRB. We certify that Chung-Ang University Hospital IRB is in full compliance with Good Clinical Practice as defined under the Korea Food and Drug Administration (KFDA) regulations and functions in accordance with the ICH GCP Guidelines (CPMP/ICH/135/95) and the Korean national ethics requirements.

Seong-Jun Seo  
Chairperson



March 8th, 2011  
Date



**ALL Chung-Ang University Hospital IRB APPROVED INVESTIGATORS  
MUST COMPLY WITH THE FOLLOWING:**

1. Conduct the research as required by the protocol.
2. Use only the Consent Form approved by **Chung-Ang University Hospital IRB**
3. Provide non-Korean speaking subjects with a certified translation of the approved Consent Form in the subject's first language. The translated version must be approved by the **Chung-Ang University Hospital IRB**.
4. Obtain pre-approval from the **Chung-Ang University Hospital IRB** of any changes in the research activity (except when necessary to protect human subjects; immediately report to the **Chung-Ang University Hospital IRB** any such emergency changes for the protection of human subjects).
5. Report to the **Chung-Ang University Hospital IRB** the death, hospitalization, or serious illness of any study subject.
6. Promptly report to the **Chung-Ang University Hospital IRB** any new information that may adversely affect the safety of the subjects or the conduct of the trial.
7. Provide reports to the **Chung-Ang University Hospital IRB** concerning the progress of the research, when requested.
8. Obtain pre-approval of study advertisements from the **Chung-Ang University Hospital IRB** before use.
9. Conduct the informed consent process without coercion or undue influence, and provide the potential subject sufficient opportunity to consider whether or not to participate.

Korea FDA regulations require that the **Chung-Ang University Hospital IRB** conduct review of approved research. You will receive Continuing Review Report forms from the **Chung-Ang University Hospital IRB**. These reports must be returned even though your study may not have started.

DISTRIBUTION OF COPIES:

SPONSOR:

CRO:

OTHER:

INSTITUTION:

This is to certify that the information contained herein is true and correct as reflected in the records of the **Chung-Ang University Hospital IRB**. We certify that **Chung-Ang University Hospital IRB** is in full compliance with Good Clinical Practice as defined under the Korea Food and Drug Administration (KFDA) regulations and the International Conference on Harmonisation (ICH) guidelines.

## **Title of Study**

Safety and efficacy evaluation of REVE134 sound conditioning for a clinical device to improve frequency-specific hearing ability

## **Hypothesis**

### **Null hypothesis:**

Hearing threshold during conditioning period does not differ from that of unconditioning period

### **Alternative hypothesis:**

Hearing threshold during conditioning period differs from that of unconditioning period

## **Subjects**

20~70 year old males and females with frequency specific sensorineural hearing loss

## **Hearing Test**

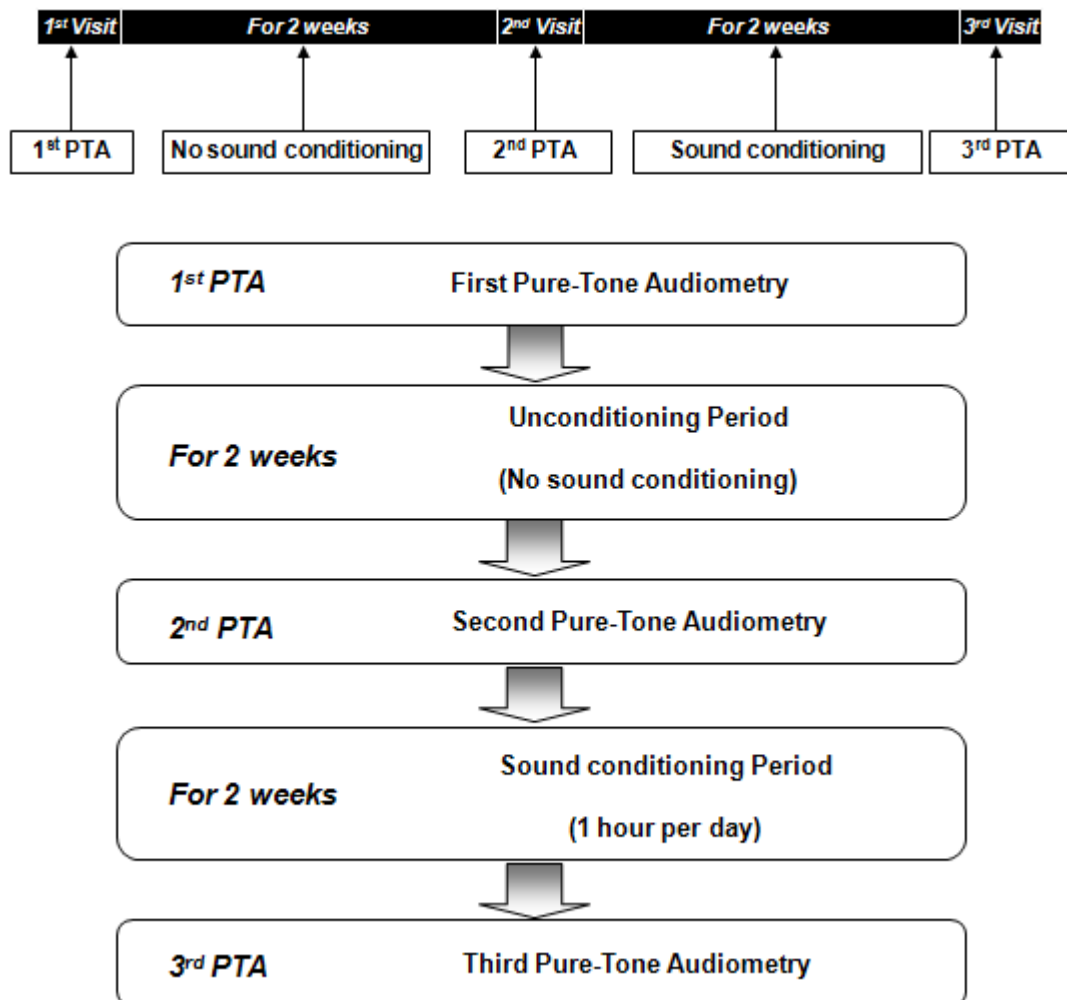
Pure Tone Audiometry (PTA) at 8 frequencies (0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12K)

T1 = 1st PTA (before unconditioning period)

T2 = 2nd PTA (after unconditioning period)

T3 = 3rd PTA (after conditioning period)

## Procedures



- 1) Subjects who meet inclusion/exclusion criteria visited the research site for the 1<sup>st</sup> pure-tone audiometry. Pure Tone Audiometry (PTA) hearing thresholds were obtained at 8 frequencies (0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12K).
- 2) After 2 weeks of unconditioning period, subjects visited the research site for the 2<sup>nd</sup> pure-tone audiometry.
- 3) Based on the PTA results, one frequency region for sound conditioning was decided for each subject.
- 4) Sound stimuli were produced by using REVE134 sound generating software and consisted of 1/3 octave frequency-modulated pure tones and amplitude-modulated

narrow band noises. Each sound stimulus was saved on an mp3 player.

- 5) Subjects listened to the sound stimulus for 2 weeks using the mp3 player at home. They listened to the sound for 1 hour per day at the lowest audible level.
- 6) After the 2 weeks of sound conditioning, subjects visited the research site for the 3<sup>rd</sup> pure tone audiometry.
- 7) The hearing threshold changes of both unconditioning period and conditioning period were analyzed.

## **Samples**

- Unilateral filter of same frequency region with stimulated frequency region
- Unilateral filters of different frequency regions with harmonic or sub-harmonic relationship with stimulated frequency region
- Contralateral filter of same frequency regions
- Contralateral filter of different frequency regions with harmonic or sub-harmonic relationship with stimulated frequency region

### **Sample for Analysis A)**

- Threshold values from all auditory filters which have a variation under  $\pm 5$  dB between T1 and T2, and over  $\pm 7.5$  dB between T2 and T3

### **Sample for Analysis B)**

- One averaged threshold value of each subject
- Averaged threshold values were obtained from the values of auditory filters which have a variation under  $\pm 5$  dB between T1 and T2, and over  $\pm 7.5$  dB between T2 and T3.
- If a subject fails to get available sample, zero value was assigned for that subject.

## Criteria for Rejection of Subjects and Samples

- Subject who has 3 or more air bone gaps over 10~15 dB
- Subject who has 3 or more frequency regions with profound hearing loss over 90 dB
- Subject who has a violation of experimental guideline
- Auditory filter which has a variation over  $\pm 5$  dB between T1 and T2
- Auditory filter which has a variation under  $\pm 7.5$  dB between T2 and T3

## Statistical Analysis

Nonparametric statistics, Wilcoxon's signed-ranks test

Statistical power: 99%

Significance level:  $<.05$

T2-T1 = Mc (Control)

T3-T2 = Mt (Experimental)

Mc and Mt should be significantly different.

## Results

1. Thirty five subjects finished all the procedures.
2. In analysis A, average 11.4 dB of hearing threshold improvement was shown ( $P = 0.000001$ ). (Analysis sample: threshold values from 32 auditory filters of 19 subjects which has shown hearing threshold change under  $\pm 5$  dB between T1 and T2, and over  $\pm 7.5$  dB between T2 and T3)
3. In analysis B, average 6 dB of hearing threshold improvement was shown from 35 subjects ( $P = 0.000132$ ).



## 중앙대학교 용산병원

<http://yh.caumc.or.kr> 우)140-757 서울특별시 용산구 한강로3가 65-207 / 전화(02)748-9453 / 전송 (02)749-7446 / 담당: 김희선

문서번호 : 임상 제 11-054 호

시행일자 : 2011. 3. 8.

수 신 : (주)이어로직코리아

참 조 : 임상시험담당자

선결			지시		
접수	일자		결재 · 공람		
	시간				
	번호				
처리과					
담당자					

제 목 : '주파수별 청력개선' 연구 결과보고 건

귀사의 번창함을 기원합니다.

아래의 연구에 대한 결과보고서가 본원 의학연구심의위원회에서 승인되었음을 알려드립니다.  
(‘심의결과 통보서’ 참조 )

1. 연구 과제명 :

주파수별 청력개선을 위한 임상도구로서 레브134 Sound Conditioning의 유효성 평가

2. 연구 의뢰기관 : (주)이어로직코리아

3. 연구 책임자 : 이비인후과 문석균 교수

중 앙 대 학 교 용 산 병 원 장





# 중앙대학교용산병원 의학연구심의위원회



(140-757) 서울특별시 용산구 한강로 3가 65-207

Tel: 82-2-748-9453 Fax: 82-2-749-7446

## 심의 결과 통보서

수신	책임연구자	성명	문석균	소속	이비인후과	직위	조교수
	의뢰/지원기관 ㈜이어로직코리아						
연구과제 명 IRB No.10-039-05-09 (D3)	주파수별 청력개선을 위한 임상도구로서 레브 134 Sound Conditioning 의 안전성 및 유효성 평가						
	Protocol No.	SC-J1			Version No.	SC-201005-1	
연구종류	<input type="checkbox"/> 배아생성 <input type="checkbox"/> 배아연구 <input type="checkbox"/> 체세포복제배아연구 <input type="checkbox"/> 유전자검사 <input type="checkbox"/> 유전자연구 <input type="checkbox"/> 유전자치료 <input type="checkbox"/> 유전자은행 <input type="checkbox"/> 보관된 검체연구 <input type="checkbox"/> 의무기록을 이용한 환자군 연구 <input type="checkbox"/> 설문조사 <input type="checkbox"/> 관찰연구 <input type="checkbox"/> 조직 및 혈액연구 <input checked="" type="checkbox"/> 임상시험 ( <input type="checkbox"/> 약물, <input checked="" type="checkbox"/> 의료기기, <input type="checkbox"/> 생물학적 제제 ) <input type="checkbox"/> 기타						
	임상시험	연구대상	일반명	상품명		레브 134	
		<input checked="" type="checkbox"/> 학술용 <input type="checkbox"/> 국내 허가용(KFDA) <input type="checkbox"/> 해외 허가용					
		Phase	<input type="checkbox"/> 제1상 <input type="checkbox"/> 제 2상 <input type="checkbox"/> 제 3상 <input type="checkbox"/> 제 4상 <input type="checkbox"/> PMS <input type="checkbox"/> 학술연구 <input checked="" type="checkbox"/> 기타				
심의종류	<input checked="" type="checkbox"/> 정규심의 <input type="checkbox"/> 신속심의 <input type="checkbox"/> 긴급심의						
심의일자	2011 년 3 월 8 일						
심의대상	<input type="checkbox"/> 연구계획서(신규) <input type="checkbox"/> 이상반응 <input type="checkbox"/> 연구계획서(보완) <input type="checkbox"/> 계획서 변경 <input type="checkbox"/> 피험자 동의서 <input type="checkbox"/> 증례기록서 <input type="checkbox"/> 임상시험자료집 <input type="checkbox"/> 피험자 모집 광고 <input type="checkbox"/> 중지 또는 조기종료보고서 <input type="checkbox"/> 피험자 보상규약 <input checked="" type="checkbox"/> 결과보고서 <input type="checkbox"/> 기타 피험자에게 제공되는 문서 <input type="checkbox"/> 승인된 연구계획서의 1년 단위 지속심의 <input type="checkbox"/> 기타						
심의결과	<input checked="" type="checkbox"/> 승인 <input type="checkbox"/> 시정승인 <input type="checkbox"/> 보완 <input type="checkbox"/> 반려 <input type="checkbox"/> 승인된 임상시험의 중지 또는 보류						
승인날짜(최초승인)	2010 년 6 월 4 일			승인유효기간	2011 년 6 월 3 일 까지		
정기보고주기	<input type="checkbox"/> 3개월 <input type="checkbox"/> 6개월 <input checked="" type="checkbox"/> 1년 <input type="checkbox"/> 기타 ( )						
심의의견							

2011 년 3 월 8 일

의 학 연 구 심 의 위 원 회 위 원 장

# 주파수별 청력개선에 관한 임상시험 결과 분석

중앙대학교 이비인후과 문석균 교수, (주)이어로직코리아 기업부설연구소

## <임상시험개요>

연구제목	주파수별 청력개선에 관한 연구
연구가설	1 Bark 음향자극을 일정기간(하루 1시간 2주) 역치수준 강도로 청취 시 단일 혹은 복수의 청각필터에서 청력역치가 개선된다. (단측검정)
시험방법	집단 내 (within group) 개방형 설계
자극유형	1 Bark 대역폭 FM+AM 음향자극
유효표본	1차와 2차 간 청력차이(T2-T1)가 5dB 이하이면서, 2차와 3차 간 청력차이(T3-T2)가 7.5 dB 이상인 청각필터 주파수 구간
분석 표본수	1인당 최소 1개의 청각필터를 유효표본으로 정하여 최소 32명 이상에서 1 Bark 대역의 청력역치를 표본으로 채택 (검정력: 99%, 유의수준: <.05)
유효성 평가기준	무자극청취기간의 분석표본 청력역치 차이값(T2-T1)과 자극청취기간의 분석표본 청력역치 차이값(T3-T2) 간의 청력역치 감소치( $\mu_c - \mu_t$ )
통계방법	비모수통계, 윌콕슨부호순위검정

## <가설>

본 임상시험에서 검정할 대립가설은 다음과 같다. '무자극청취기간의 청력역치 변화에 비해 자극청취기간의 청력역치 변화 감소치가 현저히 크다.' 즉 '조건적인 자극청취에 의해 청력역치가 개선될 수 있다' (단측검정)

## <유의수준>

유의수준은 0.05로 유의확률 즉 p값이 0.05 이하이면 대립가설을 채택한다 (검정력 = 99%). 본 임상시험은 대조군 비교를 통해 우위성을 입증하는 임상시험으로 대조군에서의 차이값보다 시험군에서의 차이값이 큼(우위)을 통계적으로 입증( $p < 0.05$ )함으로써 조건적인 자극청취에 의해 청력이 개선될 수 있음을 밝히기 위한 우위성 평가시험이다.

## <피험자수 산출 근거>

본 임상시험에서의 대조군은 무자극청취기간 중의 청력역치 변화량이며, 시험군은 자극청취기간 중의 청력역치 변화량이다. 1차 청력역치를 T1, 2차 청력역치를 T2, 3차 청력역치를 T3라 할 때,  $|T1-T2| \leq 5$  dB이고  $T2-T3 > 5$  dB임을 검정한다 (피험자 내 2군 평행설계, Two-sample Parallel Design within subject). 우위성 검정을 위한 피험자 수 산출 공식은 다음과 같다.

$$n_c = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + 1/k)}{(\delta - (\mu_t - \mu_c))^2}, \quad n_t = kn_c$$

시험군과 대조군의 피험자 수는 동일하므로  $K=1$ 이며, 검정력은 99% ( $\beta=0.01$ ), 유의수준은 5% ( $\alpha=0.05$ ), 표준편차는 5dB ( $\sigma=10$ ) 수준으로 가정한다. 청력역치는 무자극청취기간에서보다 자극청취기간에서 유의하게 감소한다고 가정한다. 우위성 한계값은 10dB ( $\delta=10$ ), 두 군 간 청력역치 변화량의 차이는 5dB ( $\epsilon=5$ )를 초과할 것으로 예상된다 (국제표준 청력검사는 5dB 간격으로 실시되는 관계로 5dB 이하의 역치변화는 무시한다).

피험자 수는  $[2 \times (1.645 + 2.326)^2 \times 5^2] / 5^2 =$  약 32명이다. 추적손실률을 20%로 할 경우 총 40명의 피험자가 필요하다.

## <임상시험 결과 분석>

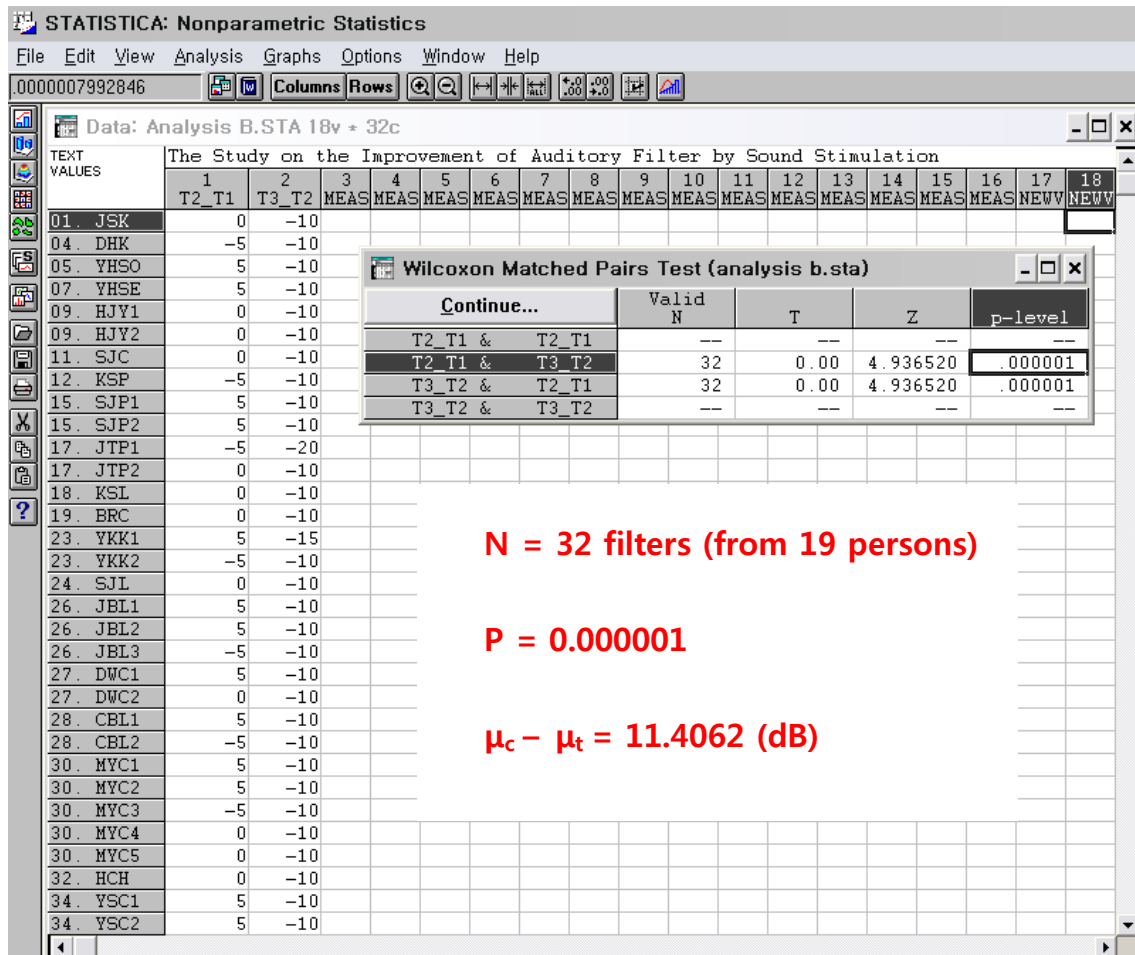
### 분석 A

1 Bark 음향자극을 역치수준 강도로 하루 1시간 2주 청취한 결과, 전체 피험자 35명 중 19명의 총 32개 청각필터에서 평균 11.4 dB의 청력역치가 개선되었음 (분석표본: 피험자 19명의 32개 청각필터, 통계검정: 비모수통계, 윌콕슨부호순위검정,  $P = 0.000001$ )

### 분석 B

1 Bark 음향자극을 역치수준 강도로 하루 1시간 2주 청취한 결과, 1 Bark 청각필터 주파수 대역에서 청력역치가 6 dB 이상 개선되었음 (분석표본: 피험자 35명, 통계검정: 비모수통계, 윌콕슨부호순위검정,  $P = 0.000132$ )

## 분석 A

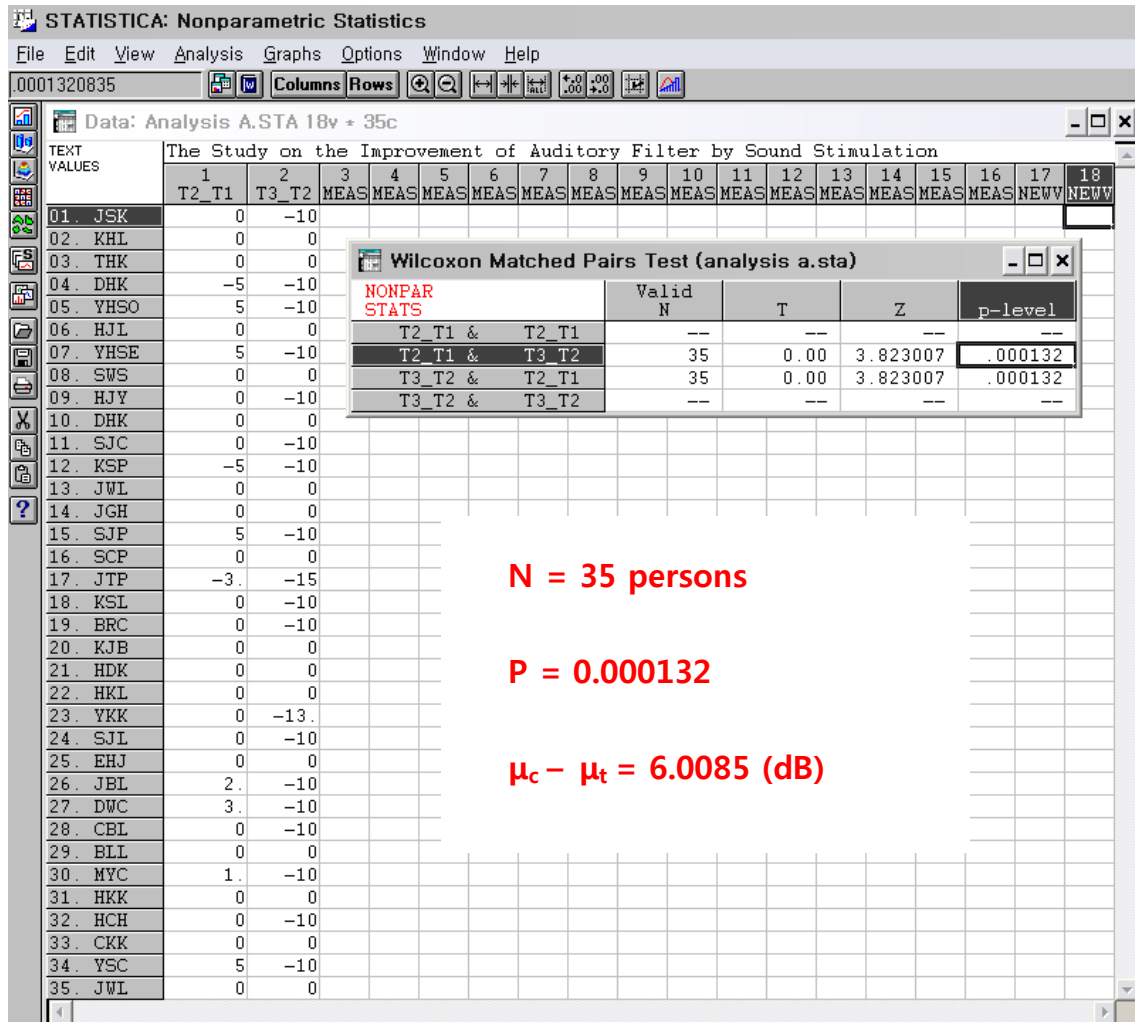


1 Bark 음향자극을 역치수준 강도로 하루 1시간 2주 청취한 결과,

전체 피험자 35명 중 19명의 총 32개 청각필터에서

평균 11.4 dB의 청력역치가 개선되었음 ( $P = 0.000001$ )

## 분석 B



1 Bark 음향자극을 역치수준 강도로 하루 1시간 2주 청취한 결과,

전체 피험자 35명 기준 1 Bark 청각필터 주파수 대역에서

청력 역치가 6dB 이상 개선되었음 (P = 0.000132)