

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.4.8.	접수번호	20200074814
신청구분		신약		
신청인 (회사명)		르네 위페리치(갈더마코리아(주))		
제품명		아크리프크림0.005%(트리파로텐)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트리파로텐(수487-4-ND)		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		크림제(0.05mg/g)		
신청 사항	효능효과	9세 이상의 얼굴 혹은 몸통에 있는 중등도 여드름의 치료		
	용법용량	얼굴(이마, 코, 턱, 오른쪽 볼, 왼쪽 볼)과 몸통의 환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 피부에 1일 1회, 저녁에 얇게 도포한다. 도포 시, 1회 펴핑하여 도포한다(예 : 이마, 볼, 코, 턱) 몸통(예 : 닿을 수 있는 등, 어깨, 가슴)에 도포 시, 2회 펴핑하여 도포한다. 여드름이 중간 등과 아래 등에도 있는 경우 1회 펴핑을 추가하여 도포한다. 눈, 눈꺼풀, 입술, 점막에 접촉하는 것을 피하고 약을 도포한 후 손을 씻어야 한다. 치료로 인한 자극을 피하기 위해 필요한 만큼 보습제를 사용하는 것이 권장되며, 이 약 도포 전후로 피부가 건조될 수 있도록 충분한 시간을 두어야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.4.27.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국, Akliel 50μg/g cream, 2019.10. 캐나다, Akliel 50μg/g cream, 2019.11. 프랑스, Akliel 50μg/g cream, 2020.02.		

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 김지선 사무관, 이수정 담당관
심사부서	의약품안전평가과 종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(RMP) 김보라 심사관, 문성 은 사무관, 김정연 과장 (안유) 지정은 주무관, 최경숙 연구관, 김영림 과장 (기시) 강나루 주무관, 유지혜 주무관, 송영미 연구관, 김희 성 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한 심사관, 한혜진 주무 관, 박미자 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만 9세 이상에서 면포, 구진, 농포가 나타나는 중등도 여드름의 국소치료(얼굴 또는 몸통)

○ 용법·용량

얼굴(이마, 코, 턱, 오른쪽 볼, 왼쪽 볼)과 몸통의 환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 피부에 1일 1회, 저녁에 얇게 바른다.

얼굴에 여드름이 있는 경우: 1회 펴핑은 얼굴 전체를 도포하는데 충분하다.(예 : 이마, 볼, 코, 턱)

몸통에 여드름이 있는 경우: 2회 펴핑은 윗 몸통 전체를 도포하는데 충분하다.(예 : 닿을 수 있는 윗 등, 어깨, 가슴)

만약 중간 등과 아래 등에도 여드름이 있다면 추가로 1회 펴핑하여 바를 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약의 사용으로 인해 홍반, 인설, 건조, 열열함/화끈감을 경험할 수 있다. 이러한 반응은 치료 시작 후 4주 이내에 최대로 나타났다가, 이 약을 계속 사용하면 감소된다. 이상 반응의 정도에 따라 보습제를 사용하거나, 도포 횟수를 감소하거나 일시적으로 사용을 중단한다. 만일 심한 이상반응이 지속되면 치료를 중단할 수 있다.
- 2) 치료 중에 햇빛이나 일광램프를 포함한 인공 자외선에 노출되면 자극을 유발할 수 있으므로 가능한 노출은 피해야 한다. 노출될 경우에도 이를 최소화하기 위해 자외선 차단제를 사용하고 자외선 차단 의복(모자 등)을 착용하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 임신을 계획하고 있는 여성
- 3) 베이거나, 찰과상, 습진성 또는 화상을 입은 피부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 프로필렌글리콜에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자(이 약은 프로필렌글리콜을 함유하고 있다.)
- 2) 일상적으로 햇빛에 과다하게 노출되는 환자나 햇빛에 민감한 환자(자극이 나타날 수 있다.)

4. 이상반응

- 1) 이 약의 도포 후에 발생하는 피부 자극감은 일반적으로 경증 또는 중등도로, 국소 내약성 증상과 증후(홍반, 인설, 건조, 얼얼함/화끈감)가 얼굴의 경우 1주차, 몸통의 경우 2~4주 차에 가장 심하게 나타났다가 투여를 지속함에 따라 감소하였다.
- 2) 이 약의 투여로 발생할 수 있는 이상반응*은 다음과 같다.

기관계	빈도	이상반응
일반 장애 및 투여 부위 상태	흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $<1/10$)	도포 부위 자극, 도포부위 가려움
	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $<1/100$)	도포 부위 통증, 도포 부위 건조, 도포 부위 변색, 도포 부위 짓무름, 도포 부위 발진, 도포 부위 부종
	드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$)	도포 부위 홍반, 도포 부위 두드러기, 도포 부위 물집
상처, 중독 및 투여 후 합병증	흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $<1/10$)	화상
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $<1/100$)	피부 자극, 여드름, 알레르기성 피부염, 홍반
	드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$)	습진성 건선, 지루성 피부염, 피부 화끈감, 피부 갈라짐, 피부 과다색소침착
안과 장애	드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$)	눈꺼풀 박리, 눈꺼풀 부종
위장관 장애	드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$)	구순염
혈관계 장애	드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$)	홍조

* 국소내약성 증상과 증후는 시험대상자가 투약을 중단하거나 의약품(보습제 이상) 등 추가 조치가 필요해진 경우 이상반응에 포함됨

5. 일반적 주의

- 1) 치료초기부터 보습제의 사용이 권장된다.

- 2) 다른 레티노이드계 약물과 마찬가지로 이 약을 사용하는 피부에는 제모를 위해 전기분해 요법, 왁싱, 화학적 제모제를 사용하지 않는다.
- 3) 과민증상이 나타나면 치료를 중단한다.
- 4) 이 약으로 치료하기 전에 다른 박피성, 자극성, 건조 작용이 있는 국소 치료제나 화장품을 사용한 경우에는 추가적인 작용을 일으킬 수 있으므로 주의하여 사용한다.
- 5) 운전이나 기계조작에 대한 영향이 관찰된 바 없다.

6. 상호작용

- 1) 다른 레티노이드계 약물이나 작용기전이 유사한 약물과의 병용은 피한다.
- 2) 에티닐에스트라디올 및 레보노스트렐과 같은 경구 호르몬 피임약과 병용 투여시 피임약의 혈중 순환 농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않는다.
- 3) 다른 국소 여드름 치료제(박피성 제품 등) 및 자극적이거나 건조작용이 있는 화장품과의 병용은 추가적인 자극이 발생할 수 있으므로 권장되지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 경구 투여한 레티노이드계 약물은 최기형성과 관련이 있다. 국소투여한 레티노이드계 약물의 경우 관련 임상자료가 제한적이나 피부를 통해 소량 흡수될 가능성이 있다. 또한 일반적으로 여러 요인(피부 장벽 손상, 과량 사용 등)에 따라 약물의 흡수가 증가할 수 있으므로 임신 중에는 사용하지 않는다.
- 2) 동물실험에서 이 약의 성분을 임신한 랫트와 토끼에게 최대인체권장용량(MRHD: Maximum Recommended Human Dose)의 800배 이상에 해당하는 양을 경구 투여 시 태자 사망, 외부, 내장 및 골격기형과 같은 생식독성이 관찰되었다.

8. 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 성분이나 대사체가 사람의 모유로 이행되는지의 여부는 확인되지 않았으나 동물 시험에서 이 약의 성분과 대사체가 유즙으로 이행되었다. 동물의 유즙에 이 약이 존재할 경우, 사람의 모유에도 존재할 가능성이 있다. 이 약을 다량 국소 도포할 경우 모유에서 검출 가능한 정도의 충분한 전신 흡수가 발생할 수 있다.
- 2) 이 약은 수유부와 영아에 대한 유익성과 위험성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 사용을 중단한다. 다만, 신생아, 영아에 대한 접촉 노출을 피하기 위해, 모유 수유 중 사용할 때는 가능한 짧은 기간동안, 최소부위에 사용하고 가슴부위에는 도포하지 않는다.

9. 소아에 대한 투여

만 9세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약은 하루에 한 번만 도포한다.
- 2) 이 약의 사용량을 늘려도 효과가 상승하거나 작용이 빨리 나타나지 않으며 자극감과 발적이 나타날 수 있다. 이 경우 사용을 중단하고 피부가 회복될 때까지 기다린다.
- 3) 실수로 섭취한 경우 적절한 대증요법을 취해야 한다.

12. 적용상 주의

- 1) 이 약은 외용으로만 사용한다.
- 2) 이 약이 눈, 입, 코 부위나 점막부위, 상처부위에 접촉되지 않도록 주의하고 만일 접촉된 경우에는 즉시 물로 잘 씻어낸다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 레티노인산 수용체(RAR : retinoic acid receptor)에 작용하며, RAR의 감마 수용체에 특이성을 갖는다. RAR의 자극으로 세포 분화와 염증 매개를 포함한 여러 작용에 관여하는 유전자를 조절한다.

2) 약동학적 정보

여드름이 있는 19명의 성인에게 이 약을 얼굴, 어깨, 가슴 및 등 위쪽에 29일 동안 1일 1회(용량 범위 1.5g~2g/일) 도포한 후 약동학을 평가하였다.

① 흡수 : 전신 농도는 치료 후 2주에 정상(Steady state)상태에 도달하였으며 7명의 대상자에서 정량화가 가능하였다. 정상상태의 C_{max} 는 정량 한계 미만(5pg/mL)에서 10pg/mL까 범위였고, AUC_{0-24h} 는 성인에서 75~104pg·h/mL 범위였다. 장기간 사용에 의한 약물 축적이 예상되지는 않는다.

② 분포 : 혈장 단백 결합은 약 99.9%이다.

③ 대사 : 트리파로텐은 CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8에 의해 주로 대사되며, in vitro에서 CYP2B6에 의해 약하게 대사되었다.

④ 배설 : 이 약의 소실 반감기는 2~9시간이며, 트리파로텐은 주로 대변으로 배설된다.

⑤ 특정 집단 : 소아 환자의 경우 정상상태의 C_{max} 값은 5pg/mL~9pg/mL였으며, AUC_{0-24h} 는 89~106pg·h/mL이었다(10~17세). 정상상태는 이 약을 국소 투여 후 2주에 도달하였다. 장기간 사용에 의한 약물 축적이 예상되지는 않는다.

⑥ 약물 상호 작용 : 약물 상호 작용 모델 평가에서 플로코나졸(중등도의 CYP2C9 및 CYP3A 억제제)을 병용투여 했을 때 트리파로텐의 약동학 정보에서 임상적으로 유의한 차이는 예상되지 않았다. In vitro 시험에서 이 약은 CYP1A2, 2B5, 2C8, 2C19, 2D6, 3A4를 억제하거나 CYP1A2, 2B6, 3A4를 유도할 것으로 예상되지 않는다. 이 약은

MATE, OATP, OAT, OCCT, BCRP, P-gp, BSEP, MRP를 억제할 것으로 예상되지 않는다.

3) 임상 시험 정보

이 약을 매일 1일 1회 저녁에 도포하여 실시한 두 개의 무작위, 다기관, 평행군, 이중 맹검, 기제(vehicle) 대조 시험에서 중등증의 얼굴 및 몸통 여드름 환자에 대한 유효성 및 안전성을 평가하였다. 이 약(1,214명) 또는 기제(1,206명)를 최대 12주 동안 치료 받은 만 9세 이상의 대상자 총 2420명이 연구에 참가하였다. 여드름 중증도는 얼굴에 대한 평가 IGA(Investigator's Global Assessment) 및 몸통에 대한 평가(PGA - Physician's Global Assessment)를 5점 척도로 평가하였다.

[12주 치료 후 얼굴의 여드름에 대한 효과]

	연구 1		연구 2	
	아크리프크림 (n=612)	기제 (n=596)	아크리프크림 (n=602)	기제 (n=610)
IGA 성공 (0점(깨끗) 또는 1점 (거의 깨끗)에 도달하고 임상 시작 시 대비 최소 2점 이상 개선)	29.4%	19.5%	42.3%	25.7%
염증성 병변수의 평균 절대값*의 변화	-19.0 (-54.4%)	-15.4 (-44.8%)	-24.2 (-66.2%)	-18.7 (-51.2%)
비염증성 병변수의 평균 절대값*의 변화	-25.0 (-49.7%)	-17.9 (-35.7%)	-30.1 (-57.7%)	-21.6 (-43.9%)

*표에 제시된 평균은 최소 제곱(Least Square (LS)) 평균

[12주 치료 후 몸통의 여드름에 대한 효과]

	연구 1		연구 2	
	아크리프크림 (n=600)	기제 (n=585)	아크리프크림 (n=598)	기제 (n=609)
PGA 성공 (0점(깨끗) 또는 1점 (거의 깨끗)에 도달하고 임상 시작 시 대비 최소 2점 이상 개선)	35.7%	25.0%	42.6%	29.9%
염증성 병변수의 평균 절대값*의 변화	-21.4 (-57.4%)	-18.8 (-50.0%)	-25.5 (-65.4%)	-19.8 (-51.1%)
비염증성 병변수의 평균 절대값*의 변화	-21.9 (-49.1%)	-17.8 (-40.3%)	-25.9 (-55.2%)	-20.8 (-45.1%)

*표에 제시된 평균은 최소 제곱(Least Square (LS)) 평균

4) 독성시험 정보

- ① 0.0005% 또는 0.001%w/w 농도의 트리파로텐을 마우스에게 24개월 동안 매일 국소 도포하였을 때 발암성은 없었다. 마우스에서 보고된 최고 용량의 전신 노출은 아크리프크림의 최대인체권장용량(MRHD)보다 수컷과 암컷에서 각각 82배, 99배 더 높았다. 트리파로텐을 수컷과 암컷 랫트에게 각각 최대 0.75mg/kg/day(최대인체권장용량(MRHD)의 645배), 0.2mg/kg/day(최대인체권장용량(MRHD)의 1642배)의 용량으로 24개월 동안 매일 경구 투여했을 때 발암성이 없었다. 트리파로텐은 일련의 생체내, 생체외 연구에서 변이 유발능이나 유전독성을 나타내지 않았다. 랫트의 생식력 또는 일반적인 생식 기능을 평가했을 때 정자 운동성 및 정자 농도를 포함한 생식력 또는 생식 매개 변수에 대한 부작용은 관찰되지 않았다.
- ② 동물시험정보 : 임신한 랫트에게 최대인체권장용량(MRHD)의 1660배 이상에 해당하는 트리파로텐을 경구투여했을 때 태아 사망, 평균 태아 체중 감소 및 외부, 내장 및 골격 기형이 발생하였다. 임신한 토끼에게 최대인체권장용량(MRHD)의 최소 800배에 해당하는 트리파로텐을 경구 투여했을 때 꼬리, 사지, 비뇨 생식기 및 척추 손상이 발생하였다. 임신 6일에서 수유 20일까지 암컷 랫트에게 최대인체권장용량(MRHD)의 최대 594배에 해당하는 트리파로텐을 경구 투여 했을 때 임신, 분만, 새끼 사육, 수유, 또는 새끼의 생존 또는 발달에 미치는 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

트리파로텐, 수487-4-ND, Helsinn Advanced Synthesis SA , Via Industria 246710 Biasca - Switzerland

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상의약품
 - 재심사기간: 2021.4.27.~2027.4.26.(6년)
 - 재심사신청기간: 2027.4.27.~2027.7.26.
- (위해성 관리계획) ‘의약품의 품목허가·신고 심사 규정’ 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획(V1.0)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.4.8.	.	.	.	2020.6.29.
보완요청 일자	2020.6.29.	2020.6.29.	2020.6.29.	(1차)2020.5.8. (2차)2020.2.23.	2020.8.13.
보완접수 일자	2020.10.23.	2020.10.23.	2020.10.23.	(1차)2020.12.31. (2차)2021.3.5.	2020.10.12.
최종처리 일자	2021.4.27.	2020.12.21.	2020.12.21.	2021.03.24.	2021.4.27.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2																3				4						5				6		7	8	비 고
			가								나								가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나					
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험 중 독성, 약리작용에 관한 자료는 제28조2항에 근거하여 면제가능함.
- 원료약품분량 중 점증제 ‘시멀겔600PHA’는 동회사의 에피듀오겔0.1%/2.5%와 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%에 사용되고 있으며, 용량은 4mg, 40mg 사용되고 있으므로 가능함.
- 신청한 적응증(9세이상의 얼굴 또는 몸통에 있는 여드름치료)에 대한 유효성을 평가한 결과 안면 및 몸통에서 통계적으로 유의한 차이가 발생하여 효과를 입증하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.
- 안전성 평가결과 잠재적 위험은 국소피부반응, 화상, 알레르기성 피부염, 색소장애, 눈장애 및 최기형성으로 나타났다.
- 소아(9-11세)의 사용에 대한 타당성은 study18250의 4주,52주 약동학적 자료에 근거하여 PBPK를 제출하였으며, 9-11세의 노출수치가 12-17세의 노출범위 안에 들어가 있으며, 전반적으로 혈중농도가 BLOQ이하이므로 전신노출의 위험은 거의 없는 것으로 판단되며 나이에 따른 내약성의 프로파일에 의미있는 영향은 없었으므로 소아(9-11세)의 사용은 타당성이 인정됨
- 효능효과에 임상시험성적에 근거하여 여드름환자의 중등도정도를 추가하여야 함→추가함.
- 용법용량에 1일 최대용량(2g) 및 임상시험성적에 근거하여 타당한 용법을 상세하게 추가하여야 할 것이고, 사용상주의사항 중 전문가용정보를 추가해야 할 것임→추가함.
- 가교자료는 ‘국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품’에 해당되므로 검토대상이 아닌 것으로 판단됨.
- 위해성관리계획 및 시판후조사(3000례)는 타당한 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아크리프크림0.005%(트리파로텐)

Trifarotene content in the formulation in µg/g	Trifarotene content in the formulation in % (w/w)
10 µg/g	0.001%
15 µg/g	0.0015%
25 µg/g	0.0025%
30 µg/g	0.0030%
50 µg/g	0.005%
75 µg/g	0.0075%
100 µg/g	0.01%
200 µg/g	0.02%
300 µg/g	0.03%
400 µg/g	0.04%



- 약리작용에 따른 분류: 피부연화제(266)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전 : 레티노이드와 유사한 활성을 갖는 PAR γ 작용제

1.2. 기원 및 개발경위

- 아크리프 0.005%크림은 얼굴과/혹은 몸통에 면포, 농포, 구진이 있는 9세 이상의 여드름 환자의 국소치료를 위해 개발되었으며 트리파로텐은 새로운 세대의 레티노산 수용체(RAR γ : Retinoid acid receptor)작용약으로, 수용체에 높은 친화력이 특징이다. RAR γ 는 각질세포(keratinocyte)에 존재하는 수용체의 서브타입이며 RAR α 나 RAR β 에 비해 여드름과 가장 관련이 있는 것으로 알려져 있다.
- 현재 허가된 여드름 치료제의 성분 및 약리기전

Adapalene	Adapalene binds to specific retinoic acid nuclear receptors but does not bind to cytosolic receptor protein. Biochemical and pharmacological profile studies have demonstrated that adapalene is a modulator of cellular differentiation, keratinization and inflammatory processes. However, the significance of these findings with regard to the mechanism of action of adapalene for the treatment of acne is unknown.
clindamycin	licosamide antibacterial
Benzoyl peroxide	Benzoyl peroxide is an oxidizing agent with bactericidal and keratolytic effects
Isotretinoin	a retinoid, which when administered at the recommended dosage, inhibits sebaceous gland function and keratinization. The exact mechanism of action of isotretinoin in the treatment of severe recalcitrant nodular acne is unknown.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 트리파로텐은 새로운 화합물질(NCE)로 갈더마 R&D에 의해 합성되었다. CD5789의 임상 개발에 걸쳐, 몇 개의 제형(겔, 크림 등)으로 실험되었다. 아크리프0.005%크림은 여드름의 시판용 제형으로 선정되었다.
- 여드름은 만성 피부 질환으로 얼굴과 몸통에 영향을 미칠 수 있다. 지금까지 얼굴과 몸통의 여드름 치료를 위해 체계적으로 개발된 국소 치료제는 없었다. 트리파로텐 개발 프로그램에서 갈더마는 9세 이상의 얼굴과 몸통의 여드름 환자의 치료를 위해 아크리프크림의 유익성과 위해성을 연구하였고, 두 부위에 모두 영향을 줄 수 있는 여드름의 치료에 대한 충족되지 않은 필요성에 집중하였다.
- 건강한 대상자에 대한 임상 연구는 전신적 노출, 안전성, 자극 축적 가능성, 감각, 광독성, 광감작 가능성, 심장의 안전성(Fridericia's corrected QT interval(QTcF)), 피부 내약성 평가를 포함하였다. 건강한 대상자와 여드름 환자에 대한 임상 연구를 통해 트리파로텐의 약리적 추이와 안전성, 유효성을 확인하였다.
- 갈더마는 트리파로텐 개발 프로그램으로서 여러 적응증에 대하여 31개의 임상 시험을 실시하였다. 총 4825명의 대상자가 참여하였다. 이 중 3662명은 트리파로텐의 여러 가지 제형을 투여받았다. 3662명 중 1932명은 시판될 제형(아크리프크림0.005%)을 투여받았다.
- 갈더마는 여드름에 대하여 12개의 임상시험을 실시하였다. 이 중 8개는 시판될 제형과 농도(50 μ g/g)로 실시되었고 이 중 6개는 유효성 혹은 질환 평가를 하였다. 연구들은 탐색적 연구를 포함하여, split-face 임상 1상, 2개의 임상 2상, 2개의 주요 3상 임상과 장기간 유효성 평가를 위한 3상 오픈 라벨 임상이 포함된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

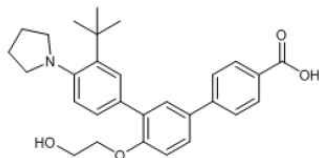
- 국소내약성(홍반, 인설, 건조, 열열함/화끈거림)이 나타날 수 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 명칭: 트리파로텐(Trifarotene)
- 일반명: 3''-tert-butyl-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-4''-pyrrolidin-1-yl-[1,1',3',1'']-terphenyl-4-carboxylic acid
- 분자식: $C_{29}H_{33}NO_4$ (459.59 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)		
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐ 특수시험 ☐ 기타시험	■ 정량법	☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (■ pH ☐ 비중 ■ 기타(점도))
순도시험 (■ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분		
☐ 특수시험 ■ 기타시험(보존제)	■ 함량시험	☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		
제제시험		
☐ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험	☐ 입도시험/입자도시험	
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험		
☐ 무균시험 ■ 미생물한도시험	☐ 불용성미립자시험	☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험	☐ 점착력시험	☐ 형상시험 ☐ 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE bag HDPE drum	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건-광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병: PP 퍼스톤: 15g HDPE, 30g, 75g VLDPE 뚜껑: PP	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

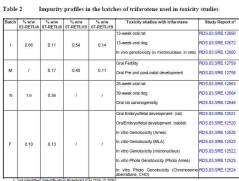
- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	RDS.03.SRE.856 2	랫드	경피	단회	0; 0.06, 0.2, 0.6	○	용량-반응적으로 경미하고, 가역적인 피부 자극 유발함, 전신독성 나타나지 않음 NOAEL 0.06mg/kg, 혈장AUC0-24h M(7.2 ng.h/mL), F(34.9 ng.h/mL)
	RDS.03.SRE.856 3	랫드	정맥	단회	0; 1; 2.5; 5.5	○	2.5mg/kg:체중, 음식소비가 감소, 뼈의 조직 병리학적 변화 관찰됨, 5.5mg/kg:신장에서 조직병리학적 변화 관찰됨 NOAEL: 1mg/kg, 혈장AUC0-24h M(1447 ng.h/mL), F(4656 ng.h/mL)
반복투여	RDS.03.S	마우스	경피	4주	0, 0.02, 0.1, 0.2	×	모든 용량에서 약간의 국소피부반응이 나

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
			시험		Selected treatment levels: 25; 50; 100; 200; 400; 800 µg/mL (±S9/ 3h treatment) 3.125; 6.25; 12.5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 µg/mL (-S9/ 24h treatment) 3.5; 7; 10.5; 14; 17.5; 21 µg/mL (±S9/ 3h treatment) 4; 8; 12; 14; 16; 18; 19.5 µg/mL (-S9/ 24h treatment; +S9/ 3h treatment)		
	RDS.03.S RE.12522	human peripheral blood	소핵시험	in vitro	Experiment 1: -S9: 15.0; 20.0; 25.0; 30.0 µg/mL + S9: 30.0; 40.0; 60.0 µg/mL Experiment 2: -S9: 10.0; 20.0; 25.0 µg/mL + S9: 30.0; 40.0; 70.0 µg/mL	○	음성
	RDS.03.S RE.12525	(광독성) 살모넬라	복귀돌연변이시험	in vitro	5; 15.81; 50; 158.1; 500; 1581 µg/plate	○	음성
	RDS.03.S RE.12524	(광독성) CHO cells	염색체 이상 시험	in vitro	with UV radiation: 9.0; 15.0; 18.0 µg/ mL without UV radiation: 9.0; 15.0; 18.0 µg/ mL	○	음성
	RDS.03.S RE.12600	랫드	소핵 시험	in vivo	0; 3.75; 7.5; 15.0 mg/kg/day at 2.0 mL/kg via continuous intravenous infusion (twice)	○	음성
발암성 독성	RDS.03.S RE.12847	마우스	경피	2년	0, 0.01, 0.02 (0.0005, 0.001%)	○	0.02mg/kg에서 국소피부반응으로 인한 사망률 증가나타남 26주 0.02mg/kg군에서의 AUC0-24h M(8.64 ng.h/mL), F(10.5 ng.h/mL) 0.01 mg/ kg/일부터, 딱지/궤양 및 표피 과형성/과각화증을 포함한 국소 피부 반응 이 용량 비례적으로 발생을 및 중증도로 관찰되었고, 액와, 하악 및 / 또는 사타구니 램프절에서의 램프 증식과 흉골 골수의 세포질 증가는 모두 피부의 염증 반응 에 따른 이차적인 것으로 생각됨 매일 피부 도포 시 관련된 신생물 또는 전신생물(preneoplastic)이 관찰된 것은 없었음
	RDS.03.S RE.12846	랫드	경구	2년	Male 0, 0.1, 0.3, 0.75 Female 0, 0.05, 0.1, 0.2	○	AUC0-24h M(68.4 ng.h/mL), F(174ng.h/mL) 0.75 mg/kg/일 (수컷) 및 0.2 mg/kg/ (암컷)의 고용량 투여 시 위, 대퇴골 / 경골 및 피부에서 비 신생물 변화를 유발하였음 중간 용량군의 수컷 및 암컷과 저용량군의 수컷군에서는 피부 변화만 관찰되었음 CD5789는 종양 발생률을 증가시키지 않았음
생식독성	RDS.03.S RE.12759 (Seg I)	랫드	경구	수컷4주, 암컷짝짓기전2주, 짝짓기기간(최대 21일)까지 및 수컷부검까지 혹은 암컷 7일 (GD)까지	Male 0,0.1,0.5,0.75 Female 0,0.05,0.1,0.2	○	특이사항 없었음 NOAEL: M(0.75mg/kg/일), F(0.2mg/kg/일)
	RDS.03.S RE.12521 (Seg II)	랫드	경구	6~17일 (GD)	0,0.03,0.10,0.30,1.00	○	0.30 및 1.00 mg/kg/일 투여군에서는 용량 비례적으로 모체의 평균 체중 증가 및

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
							음식 섭취를 감소함 1.00 mg/kg/일 투여군에서는 대조군과 비교하여 조기 및 후기 유산의 발생률 증가 및 태아 체중 감소와 관련된 배태자 사망의 높은 발생률과 관련이 있었음 평균 임신 자궁 무게 또한 낮았고 수컷 태아의 비율은 1.00 mg/kg/일 투여군에서 더 높았음 다수의 외부, 내장 및 / 또는 골격 이상 증후군이 1.00 mg/kg/일 투여군에서 나타났으며 0.30 mg/kg/일 투여군에서는 중증도가 더 낮았으며 대조군과 비교하여 0.10 mg/kg/일 투여군에서는 덜 심각한 골격 이상 발생률의 증가 및 변동이 관찰되었음 NOAEL: 0.03mg/kg/일
	RDS.03.SRE.12520 (Seg II)	토끼	경구	6~19일 (GD)	0,0.5,5.0,50	○	50 mg/kg/일 투여군에서는 사망률, 임상상태의 악화, 현저한 체중 감소 및 몇몇 토끼의 음식 섭취로 MTD보다 높았음 50 mg/kg/일 투여군에서, 2 개의 태아는 여러 투여 관련 형태학적 결함을 가졌음 5mg/kg/일 투여군에서 태아의 15 %는 하나 이상의 기형 (주로 척추의 골격 변화)을 보였고 태아의 40 % 이상은 꼬리의 덜 심각한 이상 (골격 및 / 또는 외부)을 나타냈음 0.5mg/kg/일 투여군에서 꼬리가 구부러진 태아 (3.8 %)는 동시 대조군 (0.5 %)과 과거 대조군 데이터 (0.04 %)에 비해 약간 더 높은 발생률을 보였으나 이 관찰은 일반적으로 위치가 잘 못 잡힌 꼬리 척추에서 비롯된 것으로, 경미한 것으로 간주되어 생리적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았음 NOAEL(배태자): 5mg/kg/일 NOAEL(모체): 0.5mg/kg/일
	RDS.03.SRE.12758 (Seg III)	랫드	경구	6일 (GD)~20일 (PND)	0, 0.01, 0.03, 0.1	○	어느 군에서도 모체에게 시험약을 투여 시 태자의 산전 또는 산후 발달 또는 후손의 생식 능력에 미치는 부작용은 없었음 NOAEL (female, F1 male/female(무처치)): 0.1mg/kg/일
	RDS.03.SRE.12984 (juvenile)	개	경구	21/22(PND)~49/50(PND)	0, 0.01, 0.04, 0.16	X	특이사항 없었음 NOAEL: 0.16mg/kg/일 AUC0-24h M(211 ng.h/mL), F(255ng.h/mL)
국소 내약성	RDS.03.SRE.12613	토끼	경피		100µg/g 겔		vehicle(very slightly irritant), 100µg/g(irritant)
	RDS.03.SRE.12735	토끼	경피		50µg/g 크림A		vehicle(not irritant), 100µg/g(very slightly irritant)
	RDS.03.SRE.12994 (eye irritation)	토끼 (Japanese white)	눈	-	50µg/g까지		~50µg/g(not irritant)
	RDS.03.SRE.12995 (sensitization)	돼지 (Guinea)	-	-	25µg/g, 50µg/g		민감도 없음
	RDS.03.SRE.12615 (phototoxicity, photoallergy)	돼지 (Guinea)	-	-	100µg/g겔 0.1mL UVA(9J/cm²) UVB(0.1J/cm²)		광독성 없음. 광자극은 잠재적으로 보였으나, 유도기간에 자극이 관찰되었다고 하여 임상에서 자극이 발생할 관련성은 명확하지 않음
유연물질	genotoxic impurities	DEREK v4.1.0 및	-	-	3 tert butyl 4 pyrrolidinophenylboroxi	5	유전독성 없음(Ames), <0.10%

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여 경로	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		S A R A H v.1.2.0			ne (05-RETI), 1- bromohexane, 1 (tert butyl) 2 nitrobenzene (042-RETI.i17), 2 Bromoethanol (02-RETI), N bromosuccinimide (NBS), 1,4 dibromobutane.	5 3 2 2 2	유전독성 없음(Ames), <0.10% 유전독성 데이터 없음 알려진 유전독성 유전독성 양성 알려진 유전독성
	other organic impurities	D E R E K v4.1.0 S A R A H v.1.2.0	-	-	Table 2 Sequences profiles in the families of reference used in toxicity studies 		4가지 불순물 03-RETI.i4, 07-RETI.i6, 07-RETI.i15 및 07-RETI.i19은 최대 0.5%의 한계를 가질 때 추가적인 독성 테스트가 필요하지 않음

* 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상 면제 가능

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

• 마우스, 랫드의 반복독성시험결과를 바탕으로 개에서의 13주 및 9개월 연구가 진행되었으며, 13주에서는 독성이 나타나지 않았으며, 9개월 연구에서 MTD는 0.18mg/kg/일의 최고용량수준으로 명확하게 달성되었고, 현저한 임상징후로 모든 동물에서 음식섭취감소 및 평균체중증가 감소가 관찰되었다. 피부자극 및 궤양은 가시세포증, 과각화증, 핍프성 세포외배출 및/또는 피부단핵세포침투와 관련이 있었고, 중간 및 고용량군에서 용량·반응적이었다. 따라서 암컷의 NOAEL(AUC0-24h=166ng·h/ml)은 0.02mg/kg/day의 저용량으로 설정하였다. 수컷개에서 모든 투여군에서 고환(생식세포변형 및 저장자형성증), 부고환(세포과편발생률 증가)의 증상이 발견되었으며, 오나전히 가역적이지는 않았으므로 LOAEL(AUC0-24h=124ng·h/ml)로 간주하였다. 개에서의 이러한 고환효과는 트레티노인, 다자로텐, 벡사로텐, 아시트레틴, 알리트레티노인 및 이소트레티노인을 포함한 레티노이드에 대해 이미 보고되었으며, 트레티노인, 벡사로텐, 아시트레틴 및 이소트레티노인에 대한 미국 제품 허가사항에 언급되어있다. 그럼에도 불구하고, 이소트레티노인으로 치료된 인간에 대한 연구에서는 정자 형성에 영향을 미치지 않았으며 (Hoting 1992 p427), 인간에 대한 영향은 현재까지의 관찰과 관련이 없었다. 따라서, 개에서 관찰된 고환 효과는 임상 상황에 대한 의심스러운 관련성으로 간주된다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 단회, 반복(설치류 26, 비설치류 9개월) 유전, 생식(SegI,II,III) 독성시험자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

① 1차효력시험

분자 약리학 연구에서, CD5789는 EC50이 7.7 nM 인 RARγ에 대해 높은 RAR 활성 및 매우 높은 선택성을 나타내

었고, 이는 각각 RAR α 및 RAR β 에 대해서는 각각 약 65배 및 16배 낮았다.

RAR alpha						
Sample Corporate ID	Batch	Name	Agonist assay		Antagonist assay	
			EC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)
CD0193	F	TTNPB	1.4	104	N/A	N/A
CD3106	A		N/A	N/A	30	107
CD0014	I	ATRA	0.9	105	IA	0
CD2558	C	Tazarotene	11	104	IA	0
CD5789	B		479	63	861	42
CD5789	M		517	64	689	37

IA: inactive; N/A: not available

RAR beta						
Sample Corporate ID	Batch	Name	Agonist assay		Antagonist assay	
			EC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)
CD0193	F	TTNPB	1	78	N/A	N/A
CD3106	A		N/A	N/A	23	95
CD0014	I	ATRA	0.9	82	IA	0
CD2558	C	Tazarotene	2.5	74	IA	0
CD5789	B		123	56	IA	0
CD5789	M		126	60	IA	0

IA: inactive; N/A: not available

RAR gamma						
Sample Corporate ID	Batch	Name	Agonist assay		Antagonist assay	
			EC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)	IC ₅₀ (nM)	Efficacy (%)
CD0193	F	TTNPB	1	87	N/A	N/A
CD3106	A		N/A	N/A	9.7	121
CD0014	I	ATRA	0.7	89	IA	0
CD2558	C	Tazarotene	11	86	IA	0
CD5789	B		7.7	81	IA	0
CD5789	M		7.6	88	IA	0

IA: inactive; N/A: not available

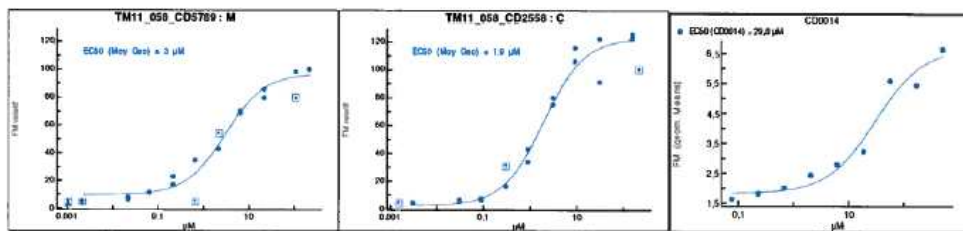
- 세포 약리학 연구를 통해 CD5789의 기능적 프로파일을 확인하였다. 인간 불멸화 각질 세포(DK-7)에서, CD5789는 각질화, 대사 및 유착을 위한 레티노이드-표적 유전자의 발현을 유도하였다.

	KRT19 (nM)	KRT15 (nM)	SDR1 (nM)	FYB (nM)	ITGB6 (nM)	Mean (nM)
	Keratinisation	Keratinisation	Metabolism	Adhesion	Adhesion	
CD5789	0,14	0,05	0,13	0,16	0,04	0,09
CD2558	2,65	0,54	2,21	0,89	0,82	1,18
CD0014	19,68	11,94	19,27	6,16	7,29	11,52

In immortalized keratinocytes, the following ranking for gene expression was observed:

- CD5789 > CD2558 (Tazarotene) > CD0014 (all-*trans*-retinoic acid)
- CD5789 was approximately 10 times more potent than CD2558 (Tazarotene), which was itself approximately 10 times more potent than CD0014 (all-*trans*-retinoic acid).
- 재구성된 인간 표피 모델(RHE, reconstructed human epidermis model)에서, CD5789는 타자로텐(tazarotene)만큼 강력하고 트레티노인보다는 더 강력하여 세포 분화 및 염증에 대한 레티노이드-표적 유전자의 발현을 유도하였다.

Dose response and EC₅₀ of CD5789 compared to CD2558 and CD0014 in reconstructed human epidermis



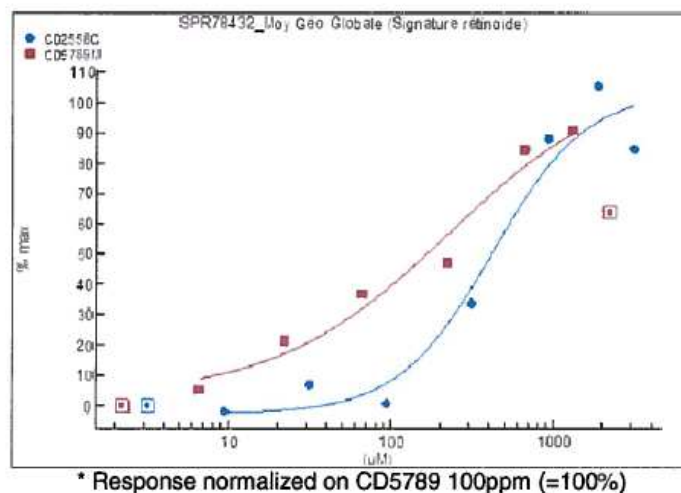
Compounds	EC ₅₀ (μM)
CD5789	2.9
CD2558	1.9
CD0014	29.8

In the reconstructed human epidermis model, the following ranking was observed:

CD5789 = CD2558 (Tazarotene) > CD0014 (all-*trans*-retinoic acid)

- 인간 피부 체외 배양(explant) 모델에서, CD5789는 레티노이드-표적 유전자를 유도하거나 억제하는 것이 타자로텐 (트레티노인은 시험하지 않음)보다 약간 더 강력했다.

Dose response curves of CD5789 and CD2558 on selected genes (Mean of 3 donors)



Compounds	EC ₅₀ (μM)
CD5789	227
CD2558	390

In the skin explant model, the following ranking can be observed: CD5789 ≥ CD2558 (Tazarotene).

- CD5789의 4 가지 주요 in vitro 대사산물 중 하나(CD09986)는 RAR γ 에 대해 유사한 선택성을 보여 주었고, 2 개의 대사산물(CD06700 및 CD06530)은 RAR α 및 RAR β 길항제 활성 및 RAR γ 작용약 활성을 나타내었고, 마지막 대사산물(CD09717)은 3 가지 RAR 이소타입 모두에서 약한 작용약이었다.

Target	RAR alpha		RAR beta		RAR gamma	
Corporate ID	Profile	Kd _{App}	Profil	Kd _{App}	Profil	Kd _{App}
CD5789	Partial Agonist (40%)	247nM	Partial Agonist (80%)	34nM	Full Agonist	2.5nM
CD06530	Antagonist	24nM	Antagonist	44nM	Full Agonist	3.4nM
CD06700	Antagonist	90nM	Antagonist	77nM	Partial Agonist (60%)	30nM
CD09717	Agonist	>10 μ M	Agonist	8000nM	Agonist	2000nM
CD09986	Partial Agonist (20%)	250nM	Partial Agonist (80%)	30nM	Full Agonist	4nM

- 여드름에서 CD5789의 잠재적 임상 효능은 국소 레티노이드의 면포용해 활성(comedolytic activity)을 평가하기 위해 필요한 in vivo 모델로 인정되는 Rhino 마우스 모델을 사용하여 추가로 확인하였다. 타자로텐 0.1% (Zorac®, Allergan Inc.)로 얻은 것보다 10 배 낮은 CD5789 농도에서 90 % 이상의 유사한 현저한 면포 용해 활성이 얻어졌으며, CD5789가 Rhino 마우스 모델에서 강력한 RAR γ 작용제임을 확인하였으며 마우스 모델은 RAR γ 선택성 (Reczek 1995 p292) (RDS.03.SRE.48079, 표 요약 2.6.3.1)에 의존성이 있는 것으로 확인되었다. 또한 Rhino 마우스 모델에서 0.001 %, 0.0025 %, 0.005 % 및 0.01 %의 함량으로 크림 B로 제제화된 CD5789는 표피의 두께를 용량 의존적으로 증가시켰다.

Figure 2 Number of epidermal comedones/mm (mean $\pm$ SD, n = 6)

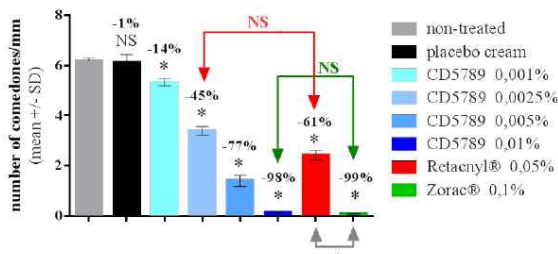
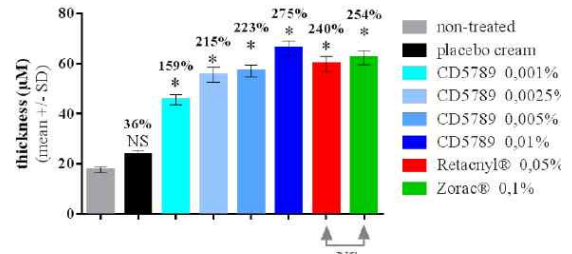
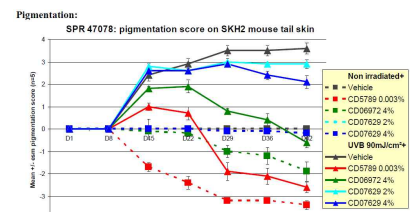
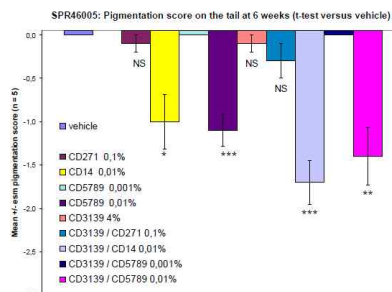
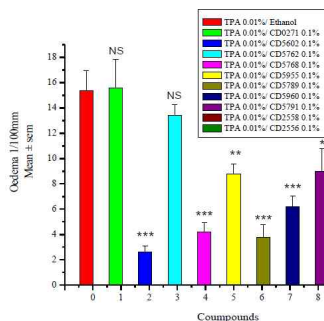


Figure 3 Epidermis thickness (μ M) (mean $\pm$ SD, n = 6)



② 2차 효력시험

- CD5789는 타자로텐과 유사하게 TPA-유도성 귀 부종 마우스 모델에서 항염증 효과를 나타내었고, 천연 색소 침착 모델, in vivo 시험에서 트레티노인보다 강하고 빠른 색소 침착 개선을 보여주었다. CD5789는 UV-유도성 색소 침착 모델 in vivo 시험에서 색소 침착 개선을 입증하였다.



5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

	종(study)	투여 경로	용량(mg/kg)	성별,수	GLP	결과	시험 번호
중추신경계	랫드	iv	2,4,8,16,32,64	M,4	○	수컷 단회투여하고, 기능적 관찰 및 기능적 측정을 실시하여 대조군과 비교했을 때 32mg/kg에서 사망, 64mg/kg에서 모두 사망하였음	RSD.03 .SPR.1 2657
호흡기계	랫드	경구	5,15,45	F,8/군	○	24시간의 시험기간동안 대조군 대비 전용량에서 유의한 영향은 없었음	RSD.03 .SRE.1 2981
심혈관계	hERG cDNA도입 HEK293	in vitro	0,0.01,0.1,1,10 μ M terfenadine 1 μ M	-	○	1 μ M이하 용량에서 유의한 영향은 나타나지 않음. 10 μ M에서 hERG에 의해 인코딩된 IKr의 진폭의 현저한 감소(-35.5X7.1%)가 나타남	RSD.03 .SRE.1 2528
	개(beagle)	경구(위 관영양법)	0,0.25,1,2.5	M,3 F,3	○	모든 용량에서 혈압, 심박수, PR, QT, QTc, 부정맥등 변화 관찰되지 않음	RSD.03 .SRE.1 2617

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- In vitro에서 마우스 창상 피부에 CD5789 크림 100 μ g/g을 도포 후 유리-침투를 측정하였다. 수용체 fluid (LOQ 0.25 ng / mL)에서 CD5789가 회수되지 않았고, 총 피부에서 회수된 CD5789의 양은 205.53ng/cm²였으며, 이는 적용된 용량의 20.56 %에 해당한다.
- In vivo 내 약동학적 연구는 랫드에서 현저한 성별 차이를 나타내었으며, 암컷은 IV, 경구 및 피부 투여 후 각각 수컷보다 3.6 배, 5.8 배 및 3.3 배 더 노출되었다. IV 투여 후, CD5789는 혈장으로부터 완만하게 사라지고 높게 분포되었다. 1mg/kg의 CD5789를 경구 투여 후 생체 이용률은 수컷 및 암컷 랫드에서 각각 17 % 및 27 %였다. 랫드에서 2 mg/kg [14C] CD5789를 단회 경구 투여 후, 절대 경구 생체 이용률은 수컷 및 암컷 랫드에서 각각 29 %

Table C: Pharmacokinetics parameters

Route	Intravenous		Oral		Dermal	
Sex	Males	Females	Males	Females	Males	Females
Dose (mg/kg)	1		1		4.9	
T _{max} (h)	0.083	0.083	4	4	8	8
C _{max} (ng/mL)	1405 ± 114	1875 ± 249	30 ± 8	151 ± 41	31	101 ± 72
AUC _(0-24h) (ng.h/mL)	1361	5000	232	1349	375	1230
AUC _(0-inf) (ng.h/mL)	1383	5021	235	1365	NA	NA
Clearance(L/h/kg)	0.7	0.2	NA	NA	NA	NA
T _{1/2} (h)	3.4	3.2	3.3	3.4	NA	NA
MRT (h)	1.8	3.8	6.3	7.13	NA	NA
V _{dss} (L)	1.3	0.8	NA	NA	NA	NA
Bioavailability (%)	NA	NA	17	27	5.6*	5*
V _{dss} versus plasma volume (%)	42	24	NA	NA	NA	NA
Clearance versus plasma flow cardiac output (%) ^(b)	7	2	NA	NA	NA	NA

(a) Plasma volume for a 250 g rat: Pharmaceutical Research, Vol. 10, No. 7, 1993

(b) Plasma flow cardiac output: Toxicological & Industrial Health Vol. 13, No. 4, 1997

NA = Not Applicable *Dermal bioavailability was calculated with AUC_(0-24h)

및 35 %였다. 랫드에서 4.9 mg/kg CD5789의 단회 국소 투여 후, 생체 이용률은 두 성별에서 모두 5%였다.

- 미니 피그에서 CD5789을 단회 정맥(1mg/kg) 또는 국소 투여(0.01%, 2mL/kg, 0.171mg/kg과 0.2mg/kg에 해당) 후, 단회 국소투여의 경우 CD5789은 천천히 제거되었고($t_{1/2}=6.5h$), 단회 국소 투여 후 CD5789농도는 정량 한계 (LOQ = 0.05 ng / mL) 미만이었다.

Group Day Sex	Intravenous Day 1 Male
Dose (mg/kg)	1.01 ± 32.1
T_{max}^a (h)	0.16
C_{max} (ng/mL)	1520 ± 296
Extrapolated C_0 (ng/mL)	1610 ± 382
AUC_{last} (ng.h/mL)	1360 ± 248
T_{last}^a (h)	36.0
AUC (ng.h/mL)	1370 ± 245
AUC_{extra} (%)	0.352 ± 0.387
Vd_{ss} (L)/kg	1.26 ± 0.296
MRT (h)	1.66 ± 0.263
$t_{1/2}$ (h)	6.52 ± 0.836
CI (L/h)/kg	0.760 ± 0.153
Vd_{ss} versus plasma volume ^b	31.9 ± 7.53
Clearance versus plasma flow cardiac output (%) ^c	16.7 ± 3.37

^aMedian values

^bPlasma volume in minipigs = 0.0394 L/kg³

^cPlasma flow cardiac output in minipigs=4.5 L/h/kg⁴

- CD5789 크림을 100 µg/g (RDS.03.SRE.4872, 표 요약 2.6.5.4)에서 12 일 동안 반복 투여 한 후, 평균 C_{max} 혈장

Group	0.01% Gel (Gel Klucel)	0.01% Cream a (Sucroester Emulsion)	0.01% Cream b (Simulgel)
Theoretical Dose of formulation (mg/cm ²)	40		
Sex	Male	Male	Male
Dose (mg/kg/day)	0.182 ± 0.00287	0.209 ± 0.00300	0.206 ± 0.00854
T_{max}^a (h)	6	4	2
C_{max} (ng/mL)	0.357 ± 0.274	0.176 ± 0.0886	1.05 ± 0.628
AUC_{last} (ng.h/mL)	2.15 ± 1.44	1.26 ± 0.597	5.76 ± 3.93
t_{last}^a (h)	10	10	10
AUC_{0-24h} (ng.h/mL)	3.31 ± 2.54	1.94 ± 0.782	6.32 ± 3.43
AUC_{inf} (ng.h/mL)	NC ± NC	NC ± NC	6.38 ± 4.00
AUC_{extra} (%)	NC ± NC	NC ± NC	11.63 ± 6.22
MRT (h)	NC ± NC	NC ± NC	6.31 ± 1.72
$t_{1/2}$ (h)	NC ± NC	NC ± NC	4.41 ± 1.96

^a Median reported instead of mean

NC : Not possible to calculate due to pharmacokinetic profile

농도는 1.05 ng/mL이고 steady state는 12일에 도달한 것으로 보였다.

5.4.2. 분포

- In vitro에서 여러 종으로부터의 혈장 단백질에 대한 [14C]-CD5789의 결합은 높았고 ($\geq 99.7\%$), 50 ng/mL 내지 1000 ng/mL 사이에서 포화되지 않았으며 종-특이적이지 않다.

Table 1 Mean ($\pm$ SD) percentage of in vitro protein binding of [¹⁴C]-CD5789 using plasma from different species

Species	Sex	Plasma protein binding (%) (mean $\pm$ SD)					
		5 ng/mL	20 ng/mL	50 ng/mL	100 ng/mL	200 ng/mL	1000 ng/mL
CD1 mouse	Male	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	99.91 $\pm$ 0.026	99.77 $\pm$ 0.002
Wistar Han rat	Male	n.c.	n.c.	99.93 $\pm$ 0.020	99.92 $\pm$ 0.034	99.91 $\pm$ 0.012	99.92 $\pm$ 0.001
New Zealand white rabbit	Female	n.c.	n.c.	99.89 $\pm$ 0.016	99.84 $\pm$ 0.087	99.88 $\pm$ 0.008	99.88 $\pm$ 0.011
Beagle dog	Male	n.c.	n.c.	99.81 $\pm$ 0.057	99.84 $\pm$ 0.023	99.82 $\pm$ 0.019	99.84 $\pm$ 0.006
Göttingen minipig	Male	n.c.	n.c.	99.73 $\pm$ 0.103	99.75 $\pm$ 0.029	99.77 $\pm$ 0.015	99.75 $\pm$ 0.004
Human	Male	n.c.	n.c.	99.92 $\pm$ 0.016	99.91 $\pm$ 0.013	99.89 $\pm$ 0.015	99.88 $\pm$ 0.002
HSA	NA	ND	ND	ND	99.69 $\pm$ 0.025	ND	99.74 $\pm$ 0.011
HAG	NA	ND	ND	ND	97.34 $\pm$ 0.066	ND	97.38 $\pm$ 0.121

NA not applicable

ND: not determined

n.c.: not calculated, amount in buffer was below the limit of detection

- 랫드에서 [14C]-CD5789의 단회 IV 및 경구 투여 후, 투여 경로에 관계없이 평균 혈액/혈장비는 0.61~0.78의 범위였으며, 시험 물질은 적혈구에 대한 특이적 친화도를 나타내지 않았다. CD5789는 Wistar 랫드의 적혈구에 대해 특이적인 친화력이 없다. 개에 대한 [14C]-CD5789의 IV 및 경구 투여 후, 혈액/혈장비는 투여 경로에 관계없이 0.41 ~ 0.56의 범위였으며, 이는 모 화합물 및 대사 폴의 적혈구에 대한 특이적 친화성이 없음을 나타낸다. CD5789는 비글개의 적혈구에 대해 특이적인 친화성을 갖지 않는다.

- 1 mg/kg의 Sprague-Dawley 랫드에서 CD5789를 IV 투여 시 암컷에서 0.8 L/kg 및 수컷에서 1.3 L/kg의 steady state(Vdss) 분포 용적을 나타냈다. 이 분포 용적은 상응하는 혈장 부피보다 각각 암컷 및 수컷에 대해 24 배 내지 42 배 더 높으며, 이는 CD5789가 고도로 분포되어 있음을 나타낸다.

- 랫드에서 [14C]-CD5789의 경구 및 IV 단회 투여 후, 선택된 조직에서의 방사능은 투여 경로 및 샘플링 시간에 관계없이 주로 간에서 측정되었. 또한, 혈장과 비교하여 수컷 랫드의 신장과 암컷 랫드의 신장과 난소에서 높은 방사능 수준이 발견되었다. 투여 24 시간 후 조직에서 관찰된 낮은 방사능 수준은 측정 위험이 없음을 시사하였다. 연구 종료(투여 후 96 시간)에 측정된 혈액, 시체 및 조직에 남아있는 총 방사능은 투여 경로 및 성별에 관계없이 투여 용량의 1 % 미만에 해당 하였다.

- 랫드에서 [14C]-CD5789의 조직 분포는 QWBA 연구에서 추가로 확인되었다. [14C]-CD5789는 경구 및 IV 투여 후 알비노 및 색소 랫드의 신체에 널리 분포되었다. 간, 신장, 부종, 부신 피질 및 타액선에서 최고 수준의 방사능이 측정되었으며, 간에서 가장 높은 농도가 관찰되었다. 뇌 및 멜라닌 함유 조직으로의 분포는 비교적 낮았다. 알비노 및 색소 랫드의 투여 경로에 관계없이 대부분의 조직에서 수컷 및 암컷에 대해 투여 후 24 시간 및 48 시간에 각각 방사능을 검출 할 수 없었다.

- 개에서 수행된 약동학 연구에서 유사한 결과가 얻어졌다. CD5789 1mg/kg를 단회 IV 투여 후 수컷 개에서의 분포용적(Vd)은 0.934L/kg이고 암컷 개에서는 1.04L/kg이었다. 1 mg/kg의 CD5789를 단회 경구 투여한 후 수컷 및 암컷 개에서의 분포용적은 각각 0.835 및 0.882 L/kg이었다. IV 투여 후 분포용적은 상응하는 혈장 부피보다 대략 20 배 높았다.

Pharmacokinetic parameters of CD5789 (before hydrolysis) at 1 mg/kg

Route	Gender	Animal numbers	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t (h)	AUC _{0-24h} (ng.h/mL)	AUC _{extra} (%)	AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl (L/h/kg)	Vd (L/kg)	F
intravenous	Male	91	1939	0.083	24	6741	1.66	6855	4.44	0.146	0.934	NA
	Female	92	1932	0.083	24	5924	1.26	6000	4.31	0.167	1.04	NA
	Ratio M/F		1.00	NA	NA	1.14	NA	1.14	NA	NA	NA	NA
oral	Male	93	289	2	24	1750	1.23	1772	3.97	0.146	0.835	0.258
	Female	94	280	4	24	2182	0.991	2204	3.67	0.167	0.882	0.367
	Ratio M/F		1.03	NA	NA	0.802	NA	0.804	NA	NA	NA	NA

Print date: 05 December 2007

NA: not applicable

- CD5789는 임신 랫드의 혈액 태반 장벽을 통과하며, 태아 혈장 농도는 모체 혈장 또는 태반 농도의 50 % 미만이었다. 단회 피부 도포 후 8 시간 이내에 전체 방사능이 빠르게 제거되었다.

Figure 1 Mean Concentration of Total Radioactivity in Selected Tissues Following a Single Oral Administration of [¹⁴C]-CD5789 at a Target Dose Level of 0.3 mg/kg to Pregnant Female Rats

Results expressed as ng equiv/g (mL)

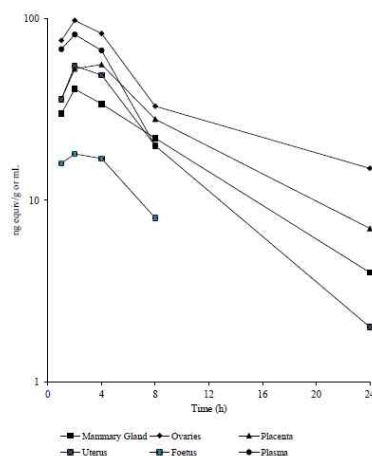


Table 1 Mean Concentration of Total Radioactivity in Selected Tissues Following a Single Oral Administration of [¹⁴C]-CD5789 at a Target Dose Level of 0.3 mg/kg to Pregnant Female Rats

Results expressed as ng equiv/g (mL)

Sample	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Amniotic fluid	*0	*1	*1	*0	*0
Mammary Gland	30	41	34	22	4
Ovaries	76	98	83	33	15
Placenta	36	53	56	28	7
Uterus	36	55	49	20	2
Foetus	16	18	17	8	*1
Plasma	68	82	67	20	*1

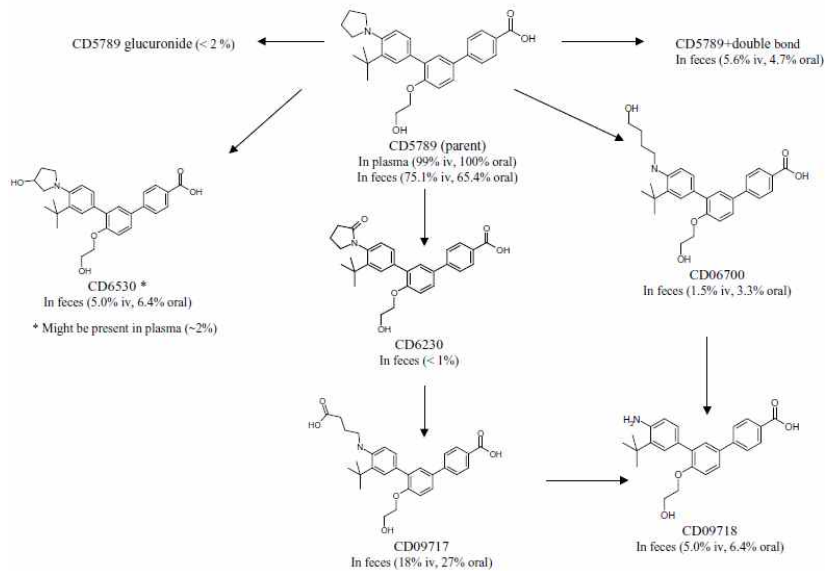
*=Mean includes results calculated from data less than 30 d.p.m. above background

5.4.3. 대사

- Wistar 랫드에서의 생체 내 ADME 연구를 실시하였으며, 그 결과 CD5789가 IV 또는 경구 투여 후 혈장에서 확인된 주요 순환 방사성 화합물임을 확인하였다. 3개의 다른 방사성 피크도 검출되었는데, 이는 일부 대사물도 순환하고 있음을 나타낸다. 랫드의 혈장에서 2개의 대사산물이 명확하게 관찰되었으며 CD06530은 수컷과 암컷에서, CD06700은 암컷에서만 확인되었다.

- 랫드의 배설물에서 CD5789는 주요 방사성 성분이었으며 경구 및 IV 투여 후 암컷과 비교하여 수컷에서 더 높은 대사율을 나타냈다. 9 개의 대사산물이 검출되었고 4 개의 대사산물이 표준품(CD06530, CD06700, CD09717 및 CD06230)과 비교하여 확인되었다. 전반적으로, 대사 프로파일은 경구 및 IV 경로에 의해 정성적으로 유사하였고, 두 투여 경로 사이에서 정량적 차이만이 관찰되었다.

Proposed metabolic pathway for CD5789:



• [14C]-CD5789 의 단회 경구 또는 IV 투여 후 담관-캐놀라 랫드 모델에서 CD5789의 생체 전환을 연구하였다. CD5789(모체)는 투여 경로에 관계없이 마이너한 컴포넌트였고, 담즙에서 관찰된 가장 많은 성분은 CD5789의 글루쿠로니드 접합체였다. 랫드의 담즙에서 CD5789의 생체 변형은 수컷과 암컷에서 모두 하이드록실화, 환원/수소화/환 개방, 산화, 황화 또는 글루쿠로니드 접합에 의해 진행되었다.

• 비글개에서의 in vivo ADME 연구에서, CD5789는 경구 및 IV 투여 후 혈장에서 확인된 주요 순환 방사성 화합물이었다. IV 투여 후 혈장에서 2 개의 추가 피크만이 검출되었지만, 매우 낮은 농도로 인해 식별 될 수 없었다. 대변에서 CD5789는 주요 방사성 성분이었다. 대변에서 8 개의 대사산물이 발견되었으며, 이 중 5 개가 명확하게 식별되었다 (CD06530, CD09718, CD06700, CD09717, CD06230). 다른 두 가지는 잠정적으로 동정된 CD5789 및 CD5789의 글루쿠로니드가 확인되었다. 1개의 마이너한 대사산물 (총 방사능의 약 1 %)은 확인할 수 없었다.

• CD5789의 3 가지 대사 물질, 즉 CD06530, CD06700 및 CD09986 (CD06530의 2 차 대사 산물)에서 랫드의 26 주 경구 독성 연구를 통해 수컷 및 암컷 랫드의 혈장 시료에서 NOAEL을 정량화할 수 있었다 (0.5 mg/kg/일 및 0.2 mg/kg/일); CD09986은 주요 대사산물로 간주되었다.

Day	Compound	Sex	Dose (mg/kg/day)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng.h/mL)
Day 168	CD5789*	female	0.200	1.00	8.69	63.7
		male	0.500	1.00	20.6	199
	CD06530	female	0.200	4.00	0.386	4.11
		male	0.500	4.00	0.544	6.58
	CD06700	female	0.200	4.00	0.107	1.04
		male	0.500	4.00	0.151	1.18
	CD09986	female	0.200	4.00	2.01	25.3
		male	0.500	4.00	2.30	35.0

* Toxicokinetic results of the study RDS.03.SPR.12863

• 임신한 랫드에게 임신 6 일부터 17 일까지 최대 1.0 mg/kg/일 CD5789를 경구 투여했을 때 CD5789의 평균 전

신 노출은 대사산물 인 CD06530 및 CD06700보다 항상 훨씬 높았다. 전반적으로, 두 대사산물의 전신 노출은 매우 낮았다. 가장 많은 CD06530의 경우, 전신 노출은 CD5789 노출량의 1 % 미만을 나타냈다. 임신한 토끼의 경우 임신 6 일부터 19 일까지 최대 1mg/kg/일의 용량으로 CD5789를 경구 투여 한 후, CD5789의 전신 노출은 낮았으며, CD06530의 노출은 매우 낮았고, CD06700의 경우 거의 감지할 수 없었다. 참고로 임신한 랫드 및 토끼에서 위의 2 개 연구가 완료되었을 때, CD09986 (CD06530의 2 차 대사산물)은 CD5789의 잠재적 대사산물로 아직 확인되지 않았었다.

- [14C]-CD5789 를 사용하여 동물 중 및 인간에 대한 in vitro 대사 연구를 통해 CD5789의 포괄적인 대사 프로파일링을 수행하였다. CD5789는 현탁 상태의 인간 또는 실험실 동물 중 간세포나 간 마이크로솜을 사용하여 빠르고 광범위하게 대사되었다. 이들 모든 연구는 인간 특이적 대사산물이 검출되지 않았음을 입증하였다. 인간 간세포에서 검출된 모든 1차 대사산물은 만성 독성 연구 (즉, 랫드, 개 또는 미니 피그)에 사용되는 하나 이상의 독성 종의 간 세포에서 검출되었다. 총 8개의 대사산물이 인간 간세포에서 용출된 총 방사능보다 2% 혹은 이상의 방사능을 나타냈다 (CD06530, CD09717, M5789-12, CD06700, CD09986 및 CD06530의 2 개의 글루코키네틱). 피롤리딘 고리의 개방 및 히드록실화 반응은 CD5789에 대해 관찰된 주요 대사 경로이며, 이어서 케톤 형성 및 글루쿠론산 컨쥬게이션이다. 이후 대사산물은 글루쿠로네이트화, 설포컨쥬게이션 및 메틸화에 의해 추가로 변형될 수 있다.

- 요약하면, Wistar 랫드 또는 비글개에서 수행한 연구에서 수집한 시료에서 검출된 대부분의 대사산물은 해당 종의 간세포 시료에서도 검출되었으므로 in vitro 연구는 CD5789의 완전한 대사 패턴을 제공함을 확인하였다. 피롤리딘 고리의 개방 및 히드록실화 반응은 CD5789에 대해 관찰된 주요 대사 경로이며, 이어서 케톤 형성 및 글루쿠론산 컨쥬게이션이다. 이후 대사산물은 글루쿠로네이트화, 설포컨쥬게이션 및 메틸화에 의해 추가로 변형 될 수 있다.

5.4.4. 배설

- 랫트 ADME 연구 (방사능 표지 BYL719 사용) 결과 BYL719 (및 그 대사체)는 주로 분변을 통해 배설되었고 투여 경로에 상관없이 7 일에 투여 용량의 ~75.85%가 회수되었다. 온전한(intact) 동물에서 용량의 11.15%가 소변에서 회수되었으므로, 신 배설이 적은 것으로 나타났다. 담관-삼관 랫트에서, BYL719 관련 방사능의 ~40%가 담즙에서 회수되었고 분변에서 추가로 25%가 배설되었으므로, 랫트에서 잠재적인 장 분비가 나타났다. 모두 합하면, 랫트에서 i.v. 및 p.o. 투여 후 용량의 약 20%가 미변화한 BYL719 로 배설되었다. 두 투여 경로에서 방사능 표지 물질은 거의 완전하게 회수되었으므로 (92.100%의 수치), BYL719 관련 물질은 몸에 남아 있지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- In vitro 및 in vivo 약리학 연구를 통해 CD5789가 RAR γ 수용체에 대해 높은 특이성을 보임.
- Rhino 마우스 모델에서 생체 내 활성을 보였으며, 트레티노인 및 타자로텐과 동등한 활성을 갖지만 농도는 적어도 10 배 감소됨.
- CD5789 크림 50 μ g/g의 임상적 사용에서 안전성 약리학적 위험은 확인되지 않음.
- CD5789의 피부 흡수는 마우스, 랫드, 미니피그에서 in vitro, in vivo로 제한되며, 경구 생체 이용률은 랫드에서 최대27%, 개에서 최대37%측정되었음.
- 랫드에서 IV투여 후, CD5789는 간에서 가장 높은 농도로 분포되며, 빠르게 제거되어 축적 위험은 없는 것으로 판단되며, 혈액-태반 장벽을 약한 정도로 통과하며 빠르게 배설됨.
- CD5789는 시험된 모든 종에서 혈당 단백질에 강력하고 유사하게 결합하였고, 대사연구에서 CD5789은 광범위

하게 대사되고, 인간-특이적 대사산물은 검출되지 않음. 인간 간세포에서 검출된 모든 1차대사산물은 만성독성연구에 사용된 랫드, 개, 미니피그의 간세포에서도 검출되었음.

- CD5789는 랫드의 유즙으로 배설되지만 새끼에서는 정량한계 이하였음. CD5789는 랫드와 개에서 주로 대변으로 배설되며 뇨에서는 1 % 미만으로 회수됨. 담관-캐놀라 모델 랫드에게 IV 투여 후, 수컷과 암컷 모두에서 [14C]-CD5789의 주요 배설 경로는 담즙이었으며 미미하게 분변 및 소변으로 배설됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적에 관한 자료 : 총 31건(1상 12건, 여드름 외 적응증 연구 7건, 여드름 연구 12건 중 8건이 시판될 제형/농도/용법임)이 실시되었으며, 총 16건(1상 8건, 2상 및 3상 8건)이 제출됨(CTD 5.2).

연구 번호	연구 목적	대상자수	연구 기간
건강한 대상자			
RD.03.SRE.40128	건강한 대상자의 최소 1000 cm ² 체표면적에 다양한 농도 및 제형의 CD5789를 4주간 국소 도포 시 약동학적 파라미터를 통해 전신 노출을 평가하기 위함	60	29일
RD.03.SRE.18231	건강한 대상자에서 최대 사용 조건 하에서 50µg/g 및 100µg/g 크림을 1일 1회, 29일간 반복 국소 도포 후 약동학 지표 확인을 통한 전신 노출을 평가하고 비교하기 위함(대상자는 2g의 크림을 얼굴, 어깨, 윗 등, 윗 가슴에 도포함) CD5789 50µg/g 크림과 100µg/g 크림의 안전성과 국소 내약성을 평가하기 위함	39	29일
RD.03.SRE.40190	CD5789크림 25 및 100µg/g을 반복 도포 시 잠재적인 감작을 확인하기 위함	240	23일
RD.03.SRE.40189	다양한 농도의 CD5789크림(25, 100µg/g)과 기제를 반복 도포 후 잠재적인 광감작을 확인하기 위함	55	22일
RD.03.SRE.40208	CD5789크림(50, 100µg/g)이 잠재적인 광독성(광-자극) 반응을 유도하는지 확인하기 위함	35	1일
RD.03.SRE.40209	CD5789크림(50, 100µg/g)을 반복 도포 후 잠재적인 피부 축적 자극을 확인하기 위함	35	22일
RD.03.SRE.40196	기간 1 : 사용될 적절한 투여 기간을 평가하기 위함 기간 2 : 100 µg/g CD5789 국소 겔을 건강한 대상자의 6000 cm ² 체표면적에 12g/일씩 2 주일에 1 회 1 회 국소 적용을 반복한 후의 전신 노출 및 CD5789의 관련된 국소 내성에 기초함 기간 2 : 건강한 대상자에서 CD5789를 반복 도포 후 심전도, 기제와 비교한 심실 재분극, 특히 표면 심전도 (ECG)의 QT 간격 (QTcF)에 대한 효과 평가	기간 1 : 5명 기간 2 : 180명	기간 1 : 14일 기간 2 : 15일
RD.06.SRE.103918	건강한 성인 여성 대상자에게 Levonorgestrel의 단회 복용 (0.15 mg)과 ethinyl estradiol (0.03 mg)의 다회 복용과 CD5789 100 µg/g 국소 크림 (14 일 동안 하루에 한 번 적용되는 2 g의 국소 제형)을 도포 시 효과를 평가하기 위함	24	14일

	건강한 성인 여성 대상자에게 CD5789 100µg/g 국소 크림(14 일 동안 매일 1 회 적용되는 국소 형성 2 g)을 반복 도포 시 안전성 및 내약성을 평가하기 위함		
여드름 대상자			
RD.06.SRE.18237	여드름이 있는 9 세에서 17 세까지의 대상자에서 최대 사용 조건 하에서 CD5789에 대한 전신 노출을 평가하기 위함 (9-11 세 대상자의 경우 Investigator 's Global Assessment [IGA] 3 점, 12-17세 대상자의 경우 IGA 4 점) CD-5789 50 µg/g 크림 또는 100 µg/ g 크림을 29 일 동안 매일 1 회 적용).	35	29일
RD.06.SRE.40182	4개 이상의 비염증성 병변 및 얼굴에 적어도 40 개의 염증성 병변이 있는 IGA가 4 인 대상자에서 CD5789 50 µg/g 및 100 µg/g 크림을 1 일 1 회 1 회 반복 도포한 후 CD5789의 전신 노출을 평가하기 위함	39	29일
RD.06.SRE.18214	중등도에서 중증의 여드름 대상자에게 CD5789를 여러 제형과 농도로 투여 시 안전성과 유효성을 평가하기 위함	59	28일
RD.03.SRE.40129	CD5789의 다양한 농도와 제형을 여드름 대상자에게 4주간 투여 시 트리파로텐 0.1%와 비교한 얼굴 내약성과 치료 순응도를 평가하기 위함	68	28일
RD.06.SRE.18223	여드름 대상자에게 1일 1회 CD5678 크림의 다양한 농도를 투여 시 안전성과 유효성을 평가하기 위함	304	12주
RD.03.SRE.18250	여드름 대상자에게 CD5789 50µg/g크림의 장기 안전성과 유효성을 평가하기 위함	455	52주까지
RD.03.SRE.18251	여드름 대상자에게 CD5789 50µg/g크림과 기제의 안전성과 유효성을 평가하기 위함	1208	12주
RD.03.SRE.18252	여드름 대상자에게 CD5789 50µg/g크림과 기제의 안전성과 유효성을 평가하기 위함	1212	12주

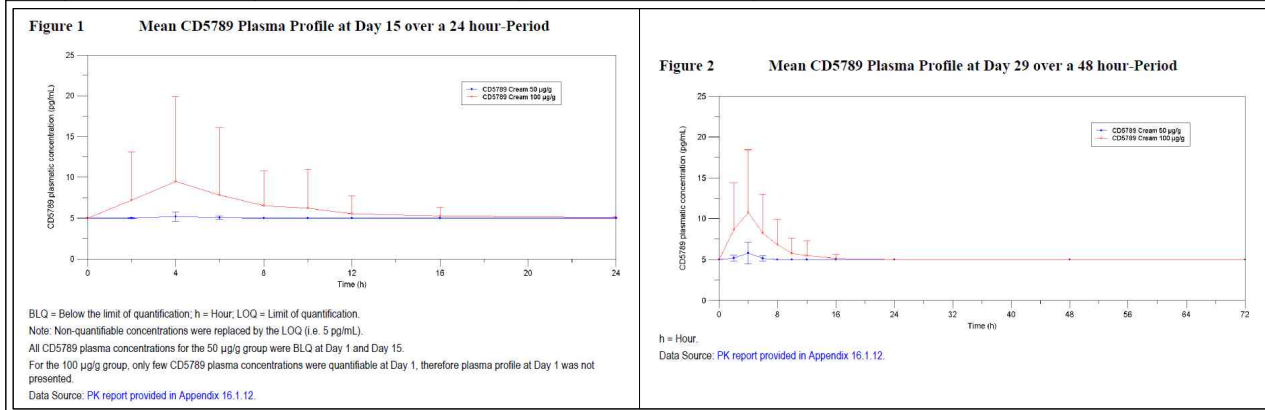
6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ PK(RD.03.SRE.40128)				
Plasma and skin pharmacokinetic and skin pharmacodynamic study of CD5789 in different doses and different formulations following repeated topical applications over 4 weeks in adult healthy subjects, multicenter, randomized, double-blind, paralld froup				
1상	건강한 성인 20~64세(60명)	A: CD5789 25µg/g gel (1000cm2) B: CD5789 50µg/g gel (1000cm2) C: CD5789 50µg/g gel (2000cm2) D: CD5789 100µg/g gel (1000cm2) E: CD5789 50µg/g 크림A (1000cm2) F: CD5789 50µg/g 크림B(1000cm2) 1일1회, 4주 투여, 얼굴/목/가슴 1일최대용량:2g(2mg/cm2)	약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, 등 안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs, 피부안전 성 등	<약동> ·4주국소적용시 대부분의 대상자의 혈장에서의 트리파로텐은 BLOQ ·50µg/g의 겔: 29일후 Cmax(30pg/ml), AUC0~24h(297pg·h/ml)이였음 ·트리파로텐의 피부침투는 겔과 크림B가 유사했음 (총피부침투는 겔이 크림A의 3배 높음) →크림B가 겔제형 대한 제일 유리한 대안이며, 겔보다 전신노출(<10ng/ml)은 제한되나 피부노출은 유사했음 ⇒각질층에서 표피와 진피까지 피부에 침투함을 보여줌 <약력학> ·없음

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																																																				
Table 2 CD5789 systemic PK parameters (Min, Max, n= 10/group)																																																																																								
<table><tr><th>Treatment Group</th><th>Period (Day)</th><th>N (Quantifiable)</th><th>C_{max} (Pg/mL)</th><th>T_{max} (h)</th><th>AUC₀₋₂₄ (pg.h/mL)</th><th>AUC_{0-24h} (pg.h/mL)</th></tr><tr><td rowspan="4">Group B 50 µg/g Gel / 1000cm² N=10</td><td>1</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>5</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>15</td><td>2</td><td>(14.4, 23.8)</td><td>4.0</td><td>(44, 121)</td><td>(188, 206)</td></tr><tr><td>29</td><td>2</td><td>(10.0, 30.2)</td><td>4.0</td><td>(40, 194)</td><td>(140, 297)</td></tr><tr><td rowspan="4">Group C 50 µg/g Gel / 2000cm² N=10</td><td>1</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>13.8</td><td>3.9</td><td>43</td><td>181</td></tr><tr><td>15</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>29</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="4">Group D 100 µg/g Gel / 1000cm² N=10</td><td>1</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>5</td><td>0</td><td>BLQ</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>15</td><td>2</td><td>(10.4, 19.6)</td><td>4.0</td><td>(40, 119)</td><td>(145, 220)</td></tr><tr><td>29</td><td>4</td><td>(11.3, 24.3)</td><td>(3.8, 4.1)</td><td>(40, 193)</td><td>(153, 262)</td></tr></table>							Treatment Group	Period (Day)	N (Quantifiable)	C _{max} (Pg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (pg.h/mL)	AUC _{0-24h} (pg.h/mL)	Group B 50 µg/g Gel / 1000cm² N=10	1	0	BLQ	-	-	-	5	0	BLQ	-	-	-	15	2	(14.4, 23.8)	4.0	(44, 121)	(188, 206)	29	2	(10.0, 30.2)	4.0	(40, 194)	(140, 297)	Group C 50 µg/g Gel / 2000cm² N=10	1	0	BLQ	-	-	-	5	1	13.8	3.9	43	181	15	0	BLQ	-	-	-	29	0	BLQ	-	-	-	Group D 100 µg/g Gel / 1000cm² N=10	1	0	BLQ	-	-	-	5	0	BLQ	-	-	-	15	2	(10.4, 19.6)	4.0	(40, 119)	(145, 220)	29	4	(11.3, 24.3)	(3.8, 4.1)	(40, 193)	(153, 262)
Treatment Group	Period (Day)	N (Quantifiable)	C _{max} (Pg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (pg.h/mL)	AUC _{0-24h} (pg.h/mL)																																																																																		
Group B 50 µg/g Gel / 1000cm² N=10	1	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
	5	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
	15	2	(14.4, 23.8)	4.0	(44, 121)	(188, 206)																																																																																		
	29	2	(10.0, 30.2)	4.0	(40, 194)	(140, 297)																																																																																		
Group C 50 µg/g Gel / 2000cm² N=10	1	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
	5	1	13.8	3.9	43	181																																																																																		
	15	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
	29	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
Group D 100 µg/g Gel / 1000cm² N=10	1	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
	5	0	BLQ	-	-	-																																																																																		
	15	2	(10.4, 19.6)	4.0	(40, 119)	(145, 220)																																																																																		
	29	4	(11.3, 24.3)	(3.8, 4.1)	(40, 193)	(153, 262)																																																																																		
BLQ: below the limit of quantification (i.e. <10pg/mL)																																																																																								
Table 3 Concentration of CD5789 in the skin (arithmetic mean ± standard deviation, N=10)																																																																																								
<table><tr><th></th><th>SC (ng/cm²)</th><th>E+D (ng/cm²)</th><th>Total skin (ng/cm²)</th></tr><tr><td>Group A (Gel; 25 µg/g)</td><td>2.63 ± 2.53</td><td>1.52 ± 1.71</td><td>4.15 ± 3.71</td></tr><tr><td>Group B (Gel; 50 µg/g)</td><td>4.76 ± 2.37</td><td>1.49 ± 0.60</td><td>6.26 ± 2.46</td></tr><tr><td>Group D (Gel; 100 µg/g)</td><td>14.89 ± 8.97</td><td>2.35 ± 0.94</td><td>17.24 ± 9.03</td></tr><tr><td>Group E (Cream A; 50 µg/g)</td><td>1.51 ± 1.56</td><td>0.88 ± 0.19</td><td>2.38 ± 1.64</td></tr><tr><td>Group F (Cream B; 50 µg/g)</td><td>3.91 ± 2.28</td><td>1.38 ± 0.38</td><td>5.29 ± 2.56</td></tr></table>								SC (ng/cm²)	E+D (ng/cm²)	Total skin (ng/cm²)	Group A (Gel; 25 µg/g)	2.63 ± 2.53	1.52 ± 1.71	4.15 ± 3.71	Group B (Gel; 50 µg/g)	4.76 ± 2.37	1.49 ± 0.60	6.26 ± 2.46	Group D (Gel; 100 µg/g)	14.89 ± 8.97	2.35 ± 0.94	17.24 ± 9.03	Group E (Cream A; 50 µg/g)	1.51 ± 1.56	0.88 ± 0.19	2.38 ± 1.64	Group F (Cream B; 50 µg/g)	3.91 ± 2.28	1.38 ± 0.38	5.29 ± 2.56																																																										
	SC (ng/cm²)	E+D (ng/cm²)	Total skin (ng/cm²)																																																																																					
Group A (Gel; 25 µg/g)	2.63 ± 2.53	1.52 ± 1.71	4.15 ± 3.71																																																																																					
Group B (Gel; 50 µg/g)	4.76 ± 2.37	1.49 ± 0.60	6.26 ± 2.46																																																																																					
Group D (Gel; 100 µg/g)	14.89 ± 8.97	2.35 ± 0.94	17.24 ± 9.03																																																																																					
Group E (Cream A; 50 µg/g)	1.51 ± 1.56	0.88 ± 0.19	2.38 ± 1.64																																																																																					
Group F (Cream B; 50 µg/g)	3.91 ± 2.28	1.38 ± 0.38	5.29 ± 2.56																																																																																					
SC: stratum corneum E+D: Epidermis and Dermis Total skin: (SC+E+D)																																																																																								

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ PK(RD.03.SRE.40182)				
Pharmacokinetics study of CD5789 cream 50 and 100µg/g in subjects with severe acne vulgaris under maximal use conditions				
1상	18~34세 IGA 4점(얼굴에 40개 이상의 비염 증부위, 250이상의 염증부위)	50µg/g 또는 100µg/g 1일1회, 29일투여, 얼굴/어깨/상부등/상부가슴(목제외) 1일최대용량:2g(2mg/cm2)	약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, 등 안전성 AEs, Lab tests, 국소 내약성평가, 신체검사, vital signs, ECGs	·50µg/g, 4주국소적용시 대부분의 대상자의 혈장에서의 트리파로텐은 BLOQ와 가까움 ·50µg/g(37%), 100µg/g(61%)가 정량가능했음 <최대노출량> ·50µg/g: Cmax(7.9pg/mL), AUC0-24(104pg/mL) ·100µg/g: Cmax(49pg/mL), AUC0-24(456pg/mL) ·Tmax: 약4h, T1/2: 2.4~9.1h <대사산물> ·in vitro 활성대사체(CD06530, CD06700, CD09986)와 비활성대사체(CD09717)의 혈중농도 측정결과 CD06700, CD09717은 BLOQ, CD06530은 2명, CD09986 1명100µg/g에서 검출가능 수준이었음



6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 나이(RD.03.SRE.18237)				
A Pharmacokinetic study of CD5789 following dermal application of CD5789 50 µg/g or 100 µg/g Cream under maximal use conditions in subjects 9 to 17 years of age with Acne Vulgaris				
1상	9~17세 *9~11세 IGA 3점이상(얼굴) *12~17세	50µg/g 또는 100µg/g 1일1회, 29일투여, 얼굴/어깨/상부등/상부가슴(목제외) 1일최대용량:2g(2mg/cm2)	약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, 등 유효성 IGA	· 50µg/g,100µg/g에 대한 전신노출을 평가했고, 50µg/g에서 18명 중 3명이 정량가능했으며, 100µg/g에서는 17명 중 13명,16명이 15일 29일에 정량가능했음 · 50µg/g크림사용으로 대사체는 정량할 수 없었음

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
	IGA 4점(얼굴에 40개이상의 비염 증부위, 250이상의 염증부위)		안전성 AEs, Lab tests, 국소 내약성평가, 신체검사, vital signs, ECGs	· 100µg/g에서 적용용량에 따라 혈중 농도는 증가했으며, 2주후 정상상태에 도달했음, CD06530은 소아의 1/3에서 확인할 수 있었음

Table 1 Demographic data

		CD5789 50 µg/g Cream (N=18)	CD5789 100 µg/g Cream (N=17)	TOTAL (N=35)
Age in Years	n	18	17	35
	Mean	14.9	14.8	14.8
	SD	2.11	1.79	1.93
	Median	15.5	15.0	15.0
	Min, Max	10, 17	12, 17	10, 17
Age Group	9 – 11 years	2 (11.1%)	0	2 (5.7%)
	12 – 17 years	16 (88.9%)	17 (100.0%)	33 (94.3%)
Gender	Male	12 (66.7%)	13 (76.5%)	25 (71.4%)
	Female	6 (33.3%)	4 (23.5%)	10 (28.6%)
Race	White	14 (77.8%)	14 (82.4%)	28 (80.0%)
	Black or African American	3 (16.7%)	2 (11.8%)	5 (14.3%)
	Asian	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Other	1 (5.6%)	1 (5.9%)	2 (5.7%)
	Hispanic or Latino	4 (22.2%)	3 (17.6%)	7 (20.0%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	14 (77.8%)	14 (82.4%)	28 (80.0%)

IGA Score at Baseline	3=moderate	2 (11.1%)	0	2 (5.7%)
	4=Severe	16 (88.9%)	17 (100.0%)	33 (94.3%)
	n	16	17	33
	Mean	88.7	104.1	96.6
	SD	14.32	20.42	19.12
Total Lesions at Baseline	Median	86.5	105.0	96.0
	Min, Max	64, 115	71, 143	64, 143
	n	16	17	33
	Mean	35.6	38.9	37.3
	SD	6.95	10.56	9.02
Inflammatory Lesions at Baseline	Median	35.0	34.0	35.0
	Min, Max	26, 52	27, 58	26, 58
	n	16	17	33
	Mean	53.1	65.1	59.3
	SD	12.14	18.92	16.88
Non-Inflammatory Lesions at Baseline	Median	48.0	63.0	61.0
	Min, Max	35, 77	38, 114	35, 114

Table 2 CD5789 PK parameters

		CD5789 50 µg/g Cream				CD5789 100 µg/g Cream			
		C _{max}	T _{max}	AUC _{0-24hr}	AUC _{0-t}	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-24h}	AUC _{0-t}
		(pg/mL)	(hr)	(pg.h/mL)	(pg.h/mL)	(pg/mL)	(hr)	(pg.h/mL)	(pg.h/mL)
Day 1	Mean ± SD	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
	N (N quantifiable)	18 (0)		18 (0)	18 (0)	17 (2)	2	17 (2)	17 (2)
	Min - Max					5 - 7	4 - 4	68 - 83	15 - 31
	CV (%)					N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Day 15	Mean ± SD	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	18 ± 17	3.6 ± 0.9	163 ± 123	118 ± 134
	N (N quantifiable)	14 (0)		14 (0)	14 (0)	13 (9*)	9	13 (9)	13 (9)
	Min - Max					5 - 52	2 - 4	68 - 416	15 - 416
	CV (%)					95%	24%	75%	114%
Day 29	Mean ± SD	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	12 ± 12	3.5 ± 1.3	137 ± 119	90 ± 133
	N (N quantifiable)	17 (3)	17 (3)	17 (3)	17 (3)	16 (11*)	11	16 (11)	16 (11)
	Min - Max	7 - 9	4 - 4	89 - 106	22 - 41	5 - 52	2 - 6	68 - 547	15 - 547
	CV (%)		N.R.	N.R.	N.R.	98%	37%	87%	148%

*Seven subjects had quantifiable values at both time points.

N.R.: Not reportable when less than 50% of the data are quantifiable

Note: for descriptive statistics calculations BLQ data (<5 pg/mL) were replaced by the LOQ for C_{max} (i.e. 5pg/mL) and by the lowest AUC value (15 pg*hr/mL and 68 pg*hr/mL for AUC_{0-t} and AUC_{0-24h}, respectively).

*소아에 대한 PBPK(Physiologically Based Pharmacokinetic model for simulation of systemic exposure in pediatric subjects)

Study Title: Quantitative prediction of the systemic exposure of CD5789 in 9–11 years of age pediatric subjects after topical application of Cream B formulation using an existing physiologically-based pharmacokinetic model developed within the Simcyp population-based simulator

이 연구의 목적은 Simcyp의 생리학 기반 약동학모형을 사용하여 9–11세 소아들을 대상으로, 크림 제형(크림 B)으로 처방된 신규 화학 물질인 CD5789의 인체 전신 노출을 시뮬레이션 해보기 위함이다. PBPK 모델은 2016년 북유럽 코카시안 성인을 대상으로 한 CD5789 크림 B의 잠재적인 약물간의 상호작용을 평가하기 위해 2016년에 개발/검증되었다. (Simcyp V15, RD/14/27190 보고). V15 모델은 분포면적(Vd) 변수가 재정비되었으며 V17의 소아 집단에 V15 모델을 적용하기에 앞서 성인 집단에 대한 performance 검증을 재수행하였다. 재정비된 모델 V17은 소아 집단에 적용하기 전에 성인 집단을 통해 재확인했으며 소아모델의 성능을 검증하기 위해 10–17세 소아집단에 대한 기존의 임상 약동학 (PK) 데이터[연구 RD.06.SPR.18237]를 사용했다. 이후, 9–11세 대상 집단에 CD5789 노출을 시뮬레이션한 뒤 10–17세 대상 집단에 노출했던 수준과 비교하였다. Simcyp 인구 집단기반시뮬레이터(V17) 내에 중첩된 기계론적 피부 흡수(MechDermA) 모델을 사용하여 국소 흡수 특성을 나타냈다. MechDermA 모델에 대한 자세한 설명은 보고서 RD/14/27190에 수록되어 있다. 인구집단기반 시뮬레이터

모델은 CD5789의 분포 및 청소율을 평가하기 위해 전신 PBPK disposition모델에 결합시켰다.

개발된 모델의 예측 성능은 성인 및 9-17 세 소아 대상자에서 2 회 용량 강도 (50 및 100 µg / g)로 크림 B를 29일 동안 1 회 국소 적용한 후 임상 적으로 관찰된 혈장 CD5789 농도에 대해 검증되었다 (studies RD.03.SPR40182 and RD.06.SPR18237)

허용 가능한 대상자의 연령은 9세부터였지만, 18237 연구를 완료 한 33 명의 청소년 중 2 명만이 연령 범위의 하한 (10세 & 11세)에 있었고 9세인 피실험자는 없었다.

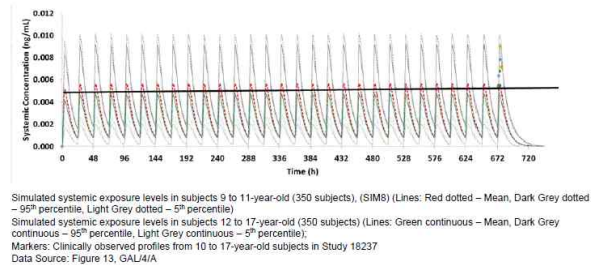
또한, 정량 가능한 혈장 농도는 12-17 세 연령 그룹에서만 관찰되었다. 따라서, 개발된 소아용 PBPK 모델을 사용하여 9-11 세의 대상체에서의 약물 노출을 예측 하였다. 9-11 세 연령범위에서 350 (35x10) 가상 대상을 Simcyp Simulator V17에서 시뮬레이션하여 연령과 관련된 생리학적 변화를 설명하고 CD5789 전신 노출의 추정치를 제공했다.

Table 16 Summary of predicted PK parameters for the 9-11 and 12-17 years age groups, Study GAL4/A

Dose Level	PK Parameter ^a	9 to 11-year-old	12 to 17-year-old	9-11 to 12-17 Ratio
100 µg/g	C _{max} (ng/mL)	0.010	0.008	1.24
	T _{max} (h)	3.76	3.70	1.02
	AUC (ng/mL·h)	0.139	0.118	1.17
50 µg/g	C _{max} (ng/mL)	0.005	0.004	1.24
	T _{max} (h)	3.76	3.70	1.02
	AUC (ng/mL·h)	0.069	0.059	1.17

Abbreviations used for the PK parameters are given in the List of Abbreviations and Definitions of Terms
^a PK parameters are geometric means of the 350 subjects without correcting for LOQ limits
 Data Source: Table 4, GAL4/A

Figure 12 Simulated and actual systemic exposure levels in pediatric subjects after once-daily application Trifarotene 100 µg/g Cream B for 29 days, Study GAL4/A



<결론>

- 결과는 평균적으로(기하 평균) 9-11 세의 피실험자에서 시뮬레이션 된 CD5789 노출이 12-17 세의 피험자에 비해 17 % (AUC) 및 24 % (C_{max}) 더 높다는 것을 입증했다. 이러한 전신 노출의 증가는 정상 상태 (연구 SPR18237에서 C_{max}의 경우 98 % CV 및 AUC_{0-24h}의 경우 87 % CV)에서 소아의 CD5789 혈장 농도의 전체 변동성과 비교할 때 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주된다. 전반적으로, 9-11 세의 대상에서 모의 노출 수준은 12-17 세의 대상에서 임상적으로 관찰 된 노출 범위 내에 있었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용(DDI)

1) 이 약은 경구 호르몬 피임약(에티닐에스트라디올 및 레보노스트렐)과 병용 투여 시 순환 농도에 영향을 미치지 않았다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ DDI(RD.03.SRE.103918)				
A Phase1, open-label, two-period, single-sequence drug-drug interaction study to evaluate the effects of multiple dose CD5789 cream 100µg/g, on the pharmacokinetics of single-dose levonorgestrel(0.15mg) and ethinyl estradiol(0.03mg) tablets, in healthy adult female subjects				
1상	18~35세 여성	100µg/g -5일~18일(14일간) 1일1회 LNG[0.15mg]/EE[0.33mg] -1일,18일 1일1회복용	약물동태학 C _{max} , T _{max} , T _{1/2} , 등 <u>안전성</u> AEs, Lab tests, 국소 내약성평가, 신체검사, vital signs, ECGs	-에티닐에스트라디올 및 레보노스트렐과의 DDI연관성은 없었음

단계

대상환자

투여약물/투여용량/
투여기간

평가항목

결과

Figure 1

Diagram of study design

D1 (Baseline)	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D28 (+/- 5 days)
Oral contraceptive ^a	Drug free period			CD5789 100 µg/g topical QD (2 g/day)													Oral contraceptive ^a + CD5789 100 µg/g topical QD (2 g/day)	-		Final/ET visit	
PK sampling (oral contraceptive)																	PK sampling (oral contraceptive and CD5789)				

D = day; ET = early termination; QD = once daily
a) LNG (0.15 mg)/ EE (0.03 mg) tablets

Table 1

Inferential analysis, LNG C_{max} and AUC₀₋₄ – PK analysis set

LNG N = 22	Geometric mean ^a (Arithmetic mean ± SD)		Geometric mean ratio	90% CI	
	Day 1	Day 18		Lower limit	Upper limit
C _{max} (ng/mL)	2.951 (3.173 ± 1.306)	2.781 (2.998 ± 1.177)	0.943	0.864	1.029
AUC ₀₋₄ (ng.h/mL)	25.20 (31.43 ± 25.66)	25.02 (30.83 ± 19.3)	0.993	0.878	1.123

a) Geometric means are based on least square means of Ln-transformed values.

Table 2

Inferential analysis, EE C_{max} and AUC₀₋₄ – PK analysis set

EE N = 22	Geometric mean ^a (Arithmetic mean ± SD)		Geometric mean ratio	90% CI	
	Day 1	Day 18		Lower limit	Upper limit
C _{max} (ng/mL)	0.063 (0.065 ± 0.017)	0.062 (0.063 ± 0.016)	0.980	0.879	1.094
AUC ₀₋₄ (ng.h/mL)	0.412 (0.427 ± 0.108)	0.398 (0.418 ± 0.136)	0.968	0.860	1.090

a) Geometric means are based on least square means of Ln-transformed values.

Test product dosage form

	Investigational Test Product	Investigational Reference Product
Name of Drug Substance	Trifarotene	Levonorgestrel/ ethinyl estradiol
Internal Code	CD5789	Not applicable
Pharmaceutical Form	Cream	Oral tablets
Strength/ Concentration	100 µg/g	0.15 mg / 0.03 mg
Formula number	0219.0073	-
Batch number	16.01436	-
Packaging (type and size)	30 mL amber glass	-
Storage conditions	Store below 25°C (77°F), do not freeze or refrigerate	Store at controlled room temperature, 20° to 25°C (68°-77°F); excursions permitted between 15° to 30°C (59°-86°F)
Dosage (total daily dose)	2g	0.15mg/0.03mg
Route	Topical	Oral
Dose Regimen	Once daily (morning)	Single dose (morning)
Duration of administration	14 days	Single doses at two periods 18 days apart
Location of Treated Area	Face, shoulders, upper chest and upper back areas	-

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																		
§ 투여방법(R.D.03.SRE.40126)																						
Piolt study to explore efficacy and safety of different dose regimens of CD5789 in subjects with acne vulgaris																						
2a상	18~35세 중등도 내지 중증의 여드름 환자	CD5789 100µg/g 겔, Tazarotene0.1% -26일간 1일1회	<u>유효성</u> •1차유효성평가 -치료마지막시점의 총 여드름수, 감소퍼센트 •2차유효성평가 -방문날짜별 염증, 비염증, 총병변수 및 감소퍼센트 -IGA -시험자 만족도 <u>안전성</u> •전신적 안전성 -Vital signs -신체검사 -Lab tests •피부안전성 -국소내약성평가	<유효성> •CD5789 100µg/g 5x/w(도포후방치, 짧은 점촉(5분 및 30분))는 대조군대비 유의성있는 유효성을 나타냄 •짧은 점촉 중에서는 주5회,5분 도포와 주5회 30분 도포는 유의한 차이가 없었음 <안전성> •심각한 부작용은 발생하지 않았으며, 4명 중 2명(100µg/g,방치, 5x/w), 2명(100µg/g,5분, 5x/w)에게 약물관련부작용 발생함 •2x/w이 5x/w보다 유효성은 적었지만, 내약성은 우수했음																		
<table><tr><td>Group 1</td><td>CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel</td><td>Leave on 5 times per week</td></tr><tr><td>Group 2</td><td>CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel</td><td>Leave on twice a week</td></tr><tr><td>Group 3</td><td>CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel</td><td>Short contact 5 minutes 5 times/week</td></tr><tr><td>Group 4</td><td>CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel</td><td>Short contact 30 minutes 5 times/week</td></tr><tr><td>Group 5</td><td>Tazarotene 0.1% gel versus vehicle gel</td><td>Leave on 5 times/week</td></tr><tr><td>Group 6</td><td>Tazarotene 0.1% gel versus vehicle gel</td><td>Short contact 5 minutes 5 times/week</td></tr></table>					Group 1	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Leave on 5 times per week	Group 2	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Leave on twice a week	Group 3	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Short contact 5 minutes 5 times/week	Group 4	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Short contact 30 minutes 5 times/week	Group 5	Tazarotene 0.1% gel versus vehicle gel	Leave on 5 times/week	Group 6	Tazarotene 0.1% gel versus vehicle gel	Short contact 5 minutes 5 times/week
Group 1	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Leave on 5 times per week																				
Group 2	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Leave on twice a week																				
Group 3	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Short contact 5 minutes 5 times/week																				
Group 4	CD5789 100µg/g gel versus vehicle gel	Short contact 30 minutes 5 times/week																				
Group 5	Tazarotene 0.1% gel versus vehicle gel	Leave on 5 times/week																				
Group 6	Tazarotene 0.1% gel versus vehicle gel	Short contact 5 minutes 5 times/week																				

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																																																																																																																																																																																																																																											
<table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">Investigational Product</th><th colspan="2">Comparator Product</th><th colspan="2">Vehicle Product</th></tr><tr><td colspan="2">Name of active ingredient/ Concentration</td><td colspan="2">CD5789 100µg/g</td><td colspan="2">Tazarotene 0.1%</td><td colspan="2">Vehicle of CD5789</td></tr><tr><td colspan="2">Dosage form</td><td colspan="6">Topical Gel</td></tr><tr><td colspan="2">Internal code (if applicable)</td><td colspan="2">CD5789</td><td colspan="2">N/A</td><td colspan="2">N/A</td></tr><tr><td colspan="2">Pharmaceutical Form</td><td colspan="2">gel</td><td colspan="2">gel</td><td colspan="2">gel</td></tr><tr><td colspan="2">Packaging (type and size)</td><td colspan="2">30 ml amber glass bottle with bakelite cap</td><td colspan="2">60g Aluminium tube</td><td colspan="2">30 ml amber glass bottle with bakelite cap</td></tr><tr><td colspan="2">Storage Conditions</td><td colspan="2">Store below 25°C ; Do not freeze</td><td colspan="2">Store below 30°C</td><td colspan="2">Store below 25°C ; Do not freeze</td></tr><tr><td colspan="2">Dose regimen</td><td colspan="6"></td></tr><tr><td colspan="2">Route</td><td colspan="6">Topically</td></tr><tr><td colspan="2">Frequency</td><td colspan="6">Once daily application, during 4 weeks, for either 5 days (Monday through Friday) or 2 days per week (Monday and Thursday) or 5x/Week as short contact (Monday through Friday) either 5' or 30'</td></tr><tr><td colspan="2">Duration of administration</td><td colspan="6">26 days (20 applications for 5x/week (leave on or short contact); 8 applications for 2x week)</td></tr><tr><td colspan="2">Location of treated area</td><td colspan="2">Half face</td><td colspan="2">Half face</td><td colspan="2">Half face</td></tr></table>							Investigational Product		Comparator Product		Vehicle Product		Name of active ingredient/ Concentration		CD5789 100µg/g		Tazarotene 0.1%		Vehicle of CD5789		Dosage form		Topical Gel						Internal code (if applicable)		CD5789		N/A		N/A		Pharmaceutical Form		gel		gel		gel		Packaging (type and size)		30 ml amber glass bottle with bakelite cap		60g Aluminium tube		30 ml amber glass bottle with bakelite cap		Storage Conditions		Store below 25°C ; Do not freeze		Store below 30°C		Store below 25°C ; Do not freeze		Dose regimen								Route		Topically						Frequency		Once daily application, during 4 weeks, for either 5 days (Monday through Friday) or 2 days per week (Monday and Thursday) or 5x/Week as short contact (Monday through Friday) either 5' or 30'						Duration of administration		26 days (20 applications for 5x/week (leave on or short contact); 8 applications for 2x week)						Location of treated area		Half face		Half face		Half face																																																																																																																																																																												
		Investigational Product		Comparator Product		Vehicle Product																																																																																																																																																																																																																																																																									
Name of active ingredient/ Concentration		CD5789 100µg/g		Tazarotene 0.1%		Vehicle of CD5789																																																																																																																																																																																																																																																																									
Dosage form		Topical Gel																																																																																																																																																																																																																																																																													
Internal code (if applicable)		CD5789		N/A		N/A																																																																																																																																																																																																																																																																									
Pharmaceutical Form		gel		gel		gel																																																																																																																																																																																																																																																																									
Packaging (type and size)		30 ml amber glass bottle with bakelite cap		60g Aluminium tube		30 ml amber glass bottle with bakelite cap																																																																																																																																																																																																																																																																									
Storage Conditions		Store below 25°C ; Do not freeze		Store below 30°C		Store below 25°C ; Do not freeze																																																																																																																																																																																																																																																																									
Dose regimen																																																																																																																																																																																																																																																																															
Route		Topically																																																																																																																																																																																																																																																																													
Frequency		Once daily application, during 4 weeks, for either 5 days (Monday through Friday) or 2 days per week (Monday and Thursday) or 5x/Week as short contact (Monday through Friday) either 5' or 30'																																																																																																																																																																																																																																																																													
Duration of administration		26 days (20 applications for 5x/week (leave on or short contact); 8 applications for 2x week)																																																																																																																																																																																																																																																																													
Location of treated area		Half face		Half face		Half face																																																																																																																																																																																																																																																																									
Table 3 Total lesion count (Leave on)																																																																																																																																																																																																																																																																															
<table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="3">CD5789 100 µg/g /Vehicle Leave on 5x/week</th><th colspan="3">CD5789 100 µg/g /Vehicle Leave on 2x/week</th><th colspan="3">Tazarotene 0.1% gel /Vehicle gel Leave on 5x/week</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th></tr><tr><td rowspan="5">Day 01 (ITT)</td><td>N</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>39.5</td><td>42.5</td><td>-2.9</td><td>39.5</td><td>41.2</td><td>-1.8</td><td>41.7</td><td>39.2</td><td>2.5</td></tr><tr><td>SD</td><td>14.2</td><td>19.7</td><td>8.3</td><td>10.2</td><td>11.9</td><td>7.3</td><td>11.1</td><td>9.9</td><td>5.6</td></tr><tr><td>Median</td><td>36.0</td><td>35.0</td><td>-2.0</td><td>38.5</td><td>39.0</td><td>-0.5</td><td>38.0</td><td>37.5</td><td>1.5</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(26.86)</td><td>(26.107)</td><td>(-21.12)</td><td>(25.70)</td><td>(26.66)</td><td>(-21.8)</td><td>(29.63)</td><td>(27.59)</td><td>(-8.11)</td></tr><tr><td rowspan="5">Endpoint (ITT)</td><td>P-value*</td><td></td><td></td><td>0.108</td><td></td><td></td><td>0.555</td><td></td><td></td><td>0.101</td></tr><tr><td>N</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>15.8</td><td>27.4</td><td>-11.5</td><td>26.9</td><td>32.1</td><td>-5.2</td><td>24.5</td><td>26.7</td><td>-2.2</td></tr><tr><td>SD</td><td>7.8</td><td>14.4</td><td>10.9</td><td>13.9</td><td>16.6</td><td>8.0</td><td>11.5</td><td>11.8</td><td>10.3</td></tr><tr><td>Median</td><td>12.0</td><td>23.0</td><td>-10.0</td><td>23.5</td><td>30.5</td><td>-5.0</td><td>21.0</td><td>25.0</td><td>-4.5</td></tr><tr><td rowspan="5">Day 01 (PP)</td><td>(Min,Max)</td><td>(7.31)</td><td>(6.67)</td><td>(-39.5)</td><td>(5.53)</td><td>(7.67)</td><td>(-19.12)</td><td>(10.45)</td><td>(10.59)</td><td>(-18.15)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td>0.010</td><td></td><td></td><td>0.423</td></tr><tr><td>N</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>39.5</td><td>42.5</td><td>-2.9</td><td>39.3</td><td>40.3</td><td>-1.0</td><td>41.7</td><td>39.2</td><td>2.5</td></tr><tr><td>SD</td><td>14.2</td><td>19.7</td><td>8.3</td><td>10.5</td><td>11.0</td><td>6.7</td><td>11.1</td><td>9.9</td><td>5.6</td></tr><tr><td rowspan="5">Day 29 (PP)</td><td>Median</td><td>36.0</td><td>35.0</td><td>-2.0</td><td>38.5</td><td>39.0</td><td>-0.5</td><td>38.0</td><td>37.5</td><td>1.5</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(26.86)</td><td>(26.107)</td><td>(-21.12)</td><td>(25.70)</td><td>(26.66)</td><td>(-21.8)</td><td>(29.63)</td><td>(27.59)</td><td>(-8.11)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td>0.108</td><td></td><td></td><td>0.824</td><td></td><td></td><td>0.101</td></tr><tr><td>N</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>15.8</td><td>27.4</td><td>-11.5</td><td>25.1</td><td>30.4</td><td>-5.3</td><td>24.5</td><td>26.7</td><td>-2.2</td></tr><tr><td rowspan="4">Day 29 (ITT)</td><td>SD</td><td>7.8</td><td>14.4</td><td>10.9</td><td>13.0</td><td>16.1</td><td>8.4</td><td>11.5</td><td>11.8</td><td>10.3</td></tr><tr><td>Median</td><td>12.0</td><td>23.0</td><td>-10.0</td><td>22.5</td><td>28.5</td><td>-5.0</td><td>21.0</td><td>25.0</td><td>-4.5</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(7.31)</td><td>(6.67)</td><td>(-39.5)</td><td>(5.50)</td><td>(7.67)</td><td>(-19.12)</td><td>(10.45)</td><td>(10.59)</td><td>(-18.15)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td>0.014</td><td></td><td></td><td>0.423</td></tr></table>							CD5789 100 µg/g /Vehicle Leave on 5x/week			CD5789 100 µg/g /Vehicle Leave on 2x/week			Tazarotene 0.1% gel /Vehicle gel Leave on 5x/week					Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Day 01 (ITT)	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18	Mean	39.5	42.5	-2.9	39.5	41.2	-1.8	41.7	39.2	2.5	SD	14.2	19.7	8.3	10.2	11.9	7.3	11.1	9.9	5.6	Median	36.0	35.0	-2.0	38.5	39.0	-0.5	38.0	37.5	1.5	(Min,Max)	(26.86)	(26.107)	(-21.12)	(25.70)	(26.66)	(-21.8)	(29.63)	(27.59)	(-8.11)	Endpoint (ITT)	P-value*			0.108			0.555			0.101	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18	Mean	15.8	27.4	-11.5	26.9	32.1	-5.2	24.5	26.7	-2.2	SD	7.8	14.4	10.9	13.9	16.6	8.0	11.5	11.8	10.3	Median	12.0	23.0	-10.0	23.5	30.5	-5.0	21.0	25.0	-4.5	Day 01 (PP)	(Min,Max)	(7.31)	(6.67)	(-39.5)	(5.53)	(7.67)	(-19.12)	(10.45)	(10.59)	(-18.15)	P-value*			<0.001			0.010			0.423	N	19	19	19	18	18	18	18	18	18	Mean	39.5	42.5	-2.9	39.3	40.3	-1.0	41.7	39.2	2.5	SD	14.2	19.7	8.3	10.5	11.0	6.7	11.1	9.9	5.6	Day 29 (PP)	Median	36.0	35.0	-2.0	38.5	39.0	-0.5	38.0	37.5	1.5	(Min,Max)	(26.86)	(26.107)	(-21.12)	(25.70)	(26.66)	(-21.8)	(29.63)	(27.59)	(-8.11)	P-value*			0.108			0.824			0.101	N	19	19	19	18	18	18	18	18	18	Mean	15.8	27.4	-11.5	25.1	30.4	-5.3	24.5	26.7	-2.2	Day 29 (ITT)	SD	7.8	14.4	10.9	13.0	16.1	8.4	11.5	11.8	10.3	Median	12.0	23.0	-10.0	22.5	28.5	-5.0	21.0	25.0	-4.5	(Min,Max)	(7.31)	(6.67)	(-39.5)	(5.50)	(7.67)	(-19.12)	(10.45)	(10.59)	(-18.15)	P-value*			<0.001			0.014			0.423
		CD5789 100 µg/g /Vehicle Leave on 5x/week			CD5789 100 µg/g /Vehicle Leave on 2x/week			Tazarotene 0.1% gel /Vehicle gel Leave on 5x/week																																																																																																																																																																																																																																																																							
		Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 01 (ITT)	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	39.5	42.5	-2.9	39.5	41.2	-1.8	41.7	39.2	2.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	14.2	19.7	8.3	10.2	11.9	7.3	11.1	9.9	5.6																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	36.0	35.0	-2.0	38.5	39.0	-0.5	38.0	37.5	1.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(26.86)	(26.107)	(-21.12)	(25.70)	(26.66)	(-21.8)	(29.63)	(27.59)	(-8.11)																																																																																																																																																																																																																																																																					
Endpoint (ITT)	P-value*			0.108			0.555			0.101																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	15.8	27.4	-11.5	26.9	32.1	-5.2	24.5	26.7	-2.2																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	7.8	14.4	10.9	13.9	16.6	8.0	11.5	11.8	10.3																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	12.0	23.0	-10.0	23.5	30.5	-5.0	21.0	25.0	-4.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 01 (PP)	(Min,Max)	(7.31)	(6.67)	(-39.5)	(5.53)	(7.67)	(-19.12)	(10.45)	(10.59)	(-18.15)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			<0.001			0.010			0.423																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	19	19	19	18	18	18	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	39.5	42.5	-2.9	39.3	40.3	-1.0	41.7	39.2	2.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	14.2	19.7	8.3	10.5	11.0	6.7	11.1	9.9	5.6																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 29 (PP)	Median	36.0	35.0	-2.0	38.5	39.0	-0.5	38.0	37.5	1.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(26.86)	(26.107)	(-21.12)	(25.70)	(26.66)	(-21.8)	(29.63)	(27.59)	(-8.11)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			0.108			0.824			0.101																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	19	19	19	18	18	18	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	15.8	27.4	-11.5	25.1	30.4	-5.3	24.5	26.7	-2.2																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 29 (ITT)	SD	7.8	14.4	10.9	13.0	16.1	8.4	11.5	11.8	10.3																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	12.0	23.0	-10.0	22.5	28.5	-5.0	21.0	25.0	-4.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(7.31)	(6.67)	(-39.5)	(5.50)	(7.67)	(-19.12)	(10.45)	(10.59)	(-18.15)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			<0.001			0.014			0.423																																																																																																																																																																																																																																																																					
* p-value by two-sided Wilcoxon rank signed test. A - V is Active - Vehicle																																																																																																																																																																																																																																																																															
Table 5 Total lesion count (Short contact)																																																																																																																																																																																																																																																																															
<table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="3">CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 5 minutes</th><th colspan="3">CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 30 minutes</th><th colspan="3">Tazarotene 0.1% gel / vehicle gel Short contact 5 minutes</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th></tr><tr><td rowspan="5">Day 01 (ITT)</td><td>N</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td></tr><tr><td>Mean</td><td>38.9</td><td>39.5</td><td>-0.6</td><td>40.3</td><td>39.9</td><td>0.4</td><td>40.9</td><td>38.1</td><td>2.8</td></tr><tr><td>SD</td><td>12.1</td><td>18.4</td><td>10.7</td><td>10.1</td><td>9.4</td><td>6.6</td><td>14.4</td><td>9.6</td><td>7.9</td></tr><tr><td>Median</td><td>33.5</td><td>35.0</td><td>1.5</td><td>36.0</td><td>37.5</td><td>-0.5</td><td>38.0</td><td>34.0</td><td>2.0</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(28.76)</td><td>(25.93)</td><td>(-38.12)</td><td>(28.59)</td><td>(27.59)</td><td>(-12.13)</td><td>(27.84)</td><td>(26.58)</td><td>(-7.28)</td></tr><tr><td rowspan="5">Endpoint (ITT)</td><td>P-value*</td><td></td><td></td><td>0.741</td><td></td><td></td><td>0.635</td><td></td><td></td><td>0.161</td></tr><tr><td>N</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td></tr><tr><td>Mean</td><td>17.8</td><td>27.1</td><td>-9.3</td><td>20.4</td><td>31.2</td><td>-10.8</td><td>25.5</td><td>26.4</td><td>-0.9</td></tr><tr><td>SD</td><td>10.8</td><td>13.9</td><td>7.4</td><td>8.0</td><td>15.2</td><td>12.2</td><td>16.6</td><td>12.8</td><td>10.4</td></tr><tr><td>Median</td><td>14.0</td><td>21.5</td><td>-9.0</td><td>18.0</td><td>26.0</td><td>-7.0</td><td>19.0</td><td>24.0</td><td>-1.0</td></tr><tr><td rowspan="5">Day 01 (PP)</td><td>(Min,Max)</td><td>(7.44)</td><td>(9.65)</td><td>(-25.6)</td><td>(6.34)</td><td>(16.70)</td><td>(-42.3)</td><td>(8.66)</td><td>(7.65)</td><td>(-22.24)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td>0.627</td></tr><tr><td>N</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>17</td><td>17</td><td>17</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>38.9</td><td>39.5</td><td>-0.6</td><td>40.6</td><td>40.1</td><td>0.5</td><td>38.9</td><td>37.6</td><td>1.4</td></tr><tr><td>SD</td><td>12.1</td><td>18.4</td><td>10.7</td><td>10.3</td><td>9.6</td><td>6.8</td><td>10.7</td><td>8.9</td><td>5.5</td></tr><tr><td rowspan="5">Day 29 (PP)</td><td>Median</td><td>33.5</td><td>35.0</td><td>1.5</td><td>37.0</td><td>38.0</td><td>0.0</td><td>38.0</td><td>34.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(28.76)</td><td>(25.93)</td><td>(-38.12)</td><td>(28.59)</td><td>(27.59)</td><td>(-12.13)</td><td>(27.57)</td><td>(26.58)</td><td>(-7.11)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td>0.741</td><td></td><td></td><td>0.588</td><td></td><td></td><td>0.340</td></tr><tr><td>N</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>17</td><td>17</td><td>17</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>17.8</td><td>27.1</td><td>-9.3</td><td>20.1</td><td>31.6</td><td>-11.6</td><td>22.6</td><td>23.7</td><td>-1.1</td></tr><tr><td rowspan="4">Day 29 (ITT)</td><td>SD</td><td>10.8</td><td>13.9</td><td>7.4</td><td>8.0</td><td>15.5</td><td>12.1</td><td>14.0</td><td>9.2</td><td>11.0</td></tr><tr><td>Median</td><td>14.0</td><td>21.5</td><td>-9.0</td><td>18.0</td><td>27.0</td><td>-7.0</td><td>17.0</td><td>22.5</td><td>-3.5</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(7.44)</td><td>(9.65)</td><td>(-25.6)</td><td>(6.34)</td><td>(16.70)</td><td>(-42.2)</td><td>(8.57)</td><td>(7.42)</td><td>(-22.24)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td>0.587</td></tr></table>							CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 5 minutes			CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 30 minutes			Tazarotene 0.1% gel / vehicle gel Short contact 5 minutes					Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Day 01 (ITT)	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20	Mean	38.9	39.5	-0.6	40.3	39.9	0.4	40.9	38.1	2.8	SD	12.1	18.4	10.7	10.1	9.4	6.6	14.4	9.6	7.9	Median	33.5	35.0	1.5	36.0	37.5	-0.5	38.0	34.0	2.0	(Min,Max)	(28.76)	(25.93)	(-38.12)	(28.59)	(27.59)	(-12.13)	(27.84)	(26.58)	(-7.28)	Endpoint (ITT)	P-value*			0.741			0.635			0.161	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20	Mean	17.8	27.1	-9.3	20.4	31.2	-10.8	25.5	26.4	-0.9	SD	10.8	13.9	7.4	8.0	15.2	12.2	16.6	12.8	10.4	Median	14.0	21.5	-9.0	18.0	26.0	-7.0	19.0	24.0	-1.0	Day 01 (PP)	(Min,Max)	(7.44)	(9.65)	(-25.6)	(6.34)	(16.70)	(-42.3)	(8.66)	(7.65)	(-22.24)	P-value*			<0.001			<0.001			0.627	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18	Mean	38.9	39.5	-0.6	40.6	40.1	0.5	38.9	37.6	1.4	SD	12.1	18.4	10.7	10.3	9.6	6.8	10.7	8.9	5.5	Day 29 (PP)	Median	33.5	35.0	1.5	37.0	38.0	0.0	38.0	34.0	0.0	(Min,Max)	(28.76)	(25.93)	(-38.12)	(28.59)	(27.59)	(-12.13)	(27.57)	(26.58)	(-7.11)	P-value*			0.741			0.588			0.340	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18	Mean	17.8	27.1	-9.3	20.1	31.6	-11.6	22.6	23.7	-1.1	Day 29 (ITT)	SD	10.8	13.9	7.4	8.0	15.5	12.1	14.0	9.2	11.0	Median	14.0	21.5	-9.0	18.0	27.0	-7.0	17.0	22.5	-3.5	(Min,Max)	(7.44)	(9.65)	(-25.6)	(6.34)	(16.70)	(-42.2)	(8.57)	(7.42)	(-22.24)	P-value*			<0.001			<0.001			0.587
		CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 5 minutes			CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 30 minutes			Tazarotene 0.1% gel / vehicle gel Short contact 5 minutes																																																																																																																																																																																																																																																																							
		Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 01 (ITT)	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	38.9	39.5	-0.6	40.3	39.9	0.4	40.9	38.1	2.8																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	12.1	18.4	10.7	10.1	9.4	6.6	14.4	9.6	7.9																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	33.5	35.0	1.5	36.0	37.5	-0.5	38.0	34.0	2.0																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(28.76)	(25.93)	(-38.12)	(28.59)	(27.59)	(-12.13)	(27.84)	(26.58)	(-7.28)																																																																																																																																																																																																																																																																					
Endpoint (ITT)	P-value*			0.741			0.635			0.161																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	17.8	27.1	-9.3	20.4	31.2	-10.8	25.5	26.4	-0.9																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	10.8	13.9	7.4	8.0	15.2	12.2	16.6	12.8	10.4																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	14.0	21.5	-9.0	18.0	26.0	-7.0	19.0	24.0	-1.0																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 01 (PP)	(Min,Max)	(7.44)	(9.65)	(-25.6)	(6.34)	(16.70)	(-42.3)	(8.66)	(7.65)	(-22.24)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			<0.001			<0.001			0.627																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	38.9	39.5	-0.6	40.6	40.1	0.5	38.9	37.6	1.4																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	12.1	18.4	10.7	10.3	9.6	6.8	10.7	8.9	5.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 29 (PP)	Median	33.5	35.0	1.5	37.0	38.0	0.0	38.0	34.0	0.0																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(28.76)	(25.93)	(-38.12)	(28.59)	(27.59)	(-12.13)	(27.57)	(26.58)	(-7.11)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			0.741			0.588			0.340																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	17.8	27.1	-9.3	20.1	31.6	-11.6	22.6	23.7	-1.1																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 29 (ITT)	SD	10.8	13.9	7.4	8.0	15.5	12.1	14.0	9.2	11.0																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	14.0	21.5	-9.0	18.0	27.0	-7.0	17.0	22.5	-3.5																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(7.44)	(9.65)	(-25.6)	(6.34)	(16.70)	(-42.2)	(8.57)	(7.42)	(-22.24)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			<0.001			<0.001			0.587																																																																																																																																																																																																																																																																					
* p-value by two-sided Wilcoxon rank signed test. A - V is Active - Vehicle																																																																																																																																																																																																																																																																															
Table 6 Percent reduction in total lesion counts at the end of treatment (Short contact)																																																																																																																																																																																																																																																																															
<table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="3">CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 5 minutes</th><th colspan="3">CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 30 minutes</th><th colspan="3">Tazarotene 0.1% gel / vehicle gel Short contact 5 minutes</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th><th>Active</th><th>Vehicle</th><th>A - V</th></tr><tr><td rowspan="5">Endpoint (ITT)</td><td>N</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td></tr><tr><td>Mean</td><td>54.3</td><td>29.8</td><td>24.5</td><td>50.1</td><td>22.2</td><td>27.9</td><td>39.1</td><td>30.5</td><td>8.6</td></tr><tr><td>SD</td><td>22.2</td><td>24.4</td><td>19.1</td><td>13.7</td><td>30.1</td><td>27.5</td><td>30.4</td><td>26.7</td><td>27.8</td></tr><tr><td>Median</td><td>55.8</td><td>32.5</td><td>21.4</td><td>48.6</td><td>34.8</td><td>25.4</td><td>46.1</td><td>29.3</td><td>15.6</td></tr><tr><td>(Min,Max)</td><td>(00.778)</td><td>(-200.700)</td><td>(-120.593)</td><td>(22.980)</td><td>(-500.625)</td><td>(-123.857)</td><td>(-226.814)</td><td>(-207.767)</td><td>(-803.467)</td></tr><tr><td rowspan="5">Day 29 (PP)</td><td>P-value*</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td>0.165</td></tr><tr><td>N</td><td>22</td><td>22</td><td>22</td><td>17</td><td>17</td><td>17</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Mean</td><td>54.3</td><td>29.8</td><td>24.5</td><td>51.7</td><td>21.4</td><td>30.2</td><td>42.9</td><td>36.0</td><td>7.0</td></tr><tr><td>SD</td><td>22.2</td><td>24.4</td><td>19.1</td><td>12.3</td><td>30.8</td><td>26.4</td><td>29.0</td><td>22.0</td><td>28.4</td></tr><tr><td>Median</td><td>55.8</td><td>32.5</td><td>21.4</td><td>48.6</td><td>34.5</td><td>27.8</td><td>49.3</td><td>30.8</td><td>15.6</td></tr><tr><td rowspan="2">Day 29 (ITT)</td><td>(Min,Max)</td><td>(00.778)</td><td>(-200.700)</td><td>(-120.593)</td><td>(22.980)</td><td>(-500.625)</td><td>(-123.857)</td><td>(-226.814)</td><td>(-207.767)</td><td>(-803.467)</td></tr><tr><td>P-value*</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td><0.001</td><td></td><td></td><td>0.284</td></tr></table>							CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 5 minutes			CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 30 minutes			Tazarotene 0.1% gel / vehicle gel Short contact 5 minutes					Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Endpoint (ITT)	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20	Mean	54.3	29.8	24.5	50.1	22.2	27.9	39.1	30.5	8.6	SD	22.2	24.4	19.1	13.7	30.1	27.5	30.4	26.7	27.8	Median	55.8	32.5	21.4	48.6	34.8	25.4	46.1	29.3	15.6	(Min,Max)	(00.778)	(-200.700)	(-120.593)	(22.980)	(-500.625)	(-123.857)	(-226.814)	(-207.767)	(-803.467)	Day 29 (PP)	P-value*			<0.001			<0.001			0.165	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18	Mean	54.3	29.8	24.5	51.7	21.4	30.2	42.9	36.0	7.0	SD	22.2	24.4	19.1	12.3	30.8	26.4	29.0	22.0	28.4	Median	55.8	32.5	21.4	48.6	34.5	27.8	49.3	30.8	15.6	Day 29 (ITT)	(Min,Max)	(00.778)	(-200.700)	(-120.593)	(22.980)	(-500.625)	(-123.857)	(-226.814)	(-207.767)	(-803.467)	P-value*			<0.001			<0.001			0.284																																																																																																																										
		CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 5 minutes			CD5789 100 µg/g /Vehicle Short contact 30 minutes			Tazarotene 0.1% gel / vehicle gel Short contact 5 minutes																																																																																																																																																																																																																																																																							
		Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V	Active	Vehicle	A - V																																																																																																																																																																																																																																																																					
Endpoint (ITT)	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	54.3	29.8	24.5	50.1	22.2	27.9	39.1	30.5	8.6																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	22.2	24.4	19.1	13.7	30.1	27.5	30.4	26.7	27.8																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	55.8	32.5	21.4	48.6	34.8	25.4	46.1	29.3	15.6																																																																																																																																																																																																																																																																					
	(Min,Max)	(00.778)	(-200.700)	(-120.593)	(22.980)	(-500.625)	(-123.857)	(-226.814)	(-207.767)	(-803.467)																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 29 (PP)	P-value*			<0.001			<0.001			0.165																																																																																																																																																																																																																																																																					
	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Mean	54.3	29.8	24.5	51.7	21.4	30.2	42.9	36.0	7.0																																																																																																																																																																																																																																																																					
	SD	22.2	24.4	19.1	12.3	30.8	26.4	29.0	22.0	28.4																																																																																																																																																																																																																																																																					
	Median	55.8	32.5	21.4	48.6	34.5	27.8	49.3	30.8	15.6																																																																																																																																																																																																																																																																					
Day 29 (ITT)	(Min,Max)	(00.778)	(-200.700)	(-120.593)	(22.980)	(-500.625)	(-123.857)	(-226.814)	(-207.767)	(-803.467)																																																																																																																																																																																																																																																																					
	P-value*			<0.001			<0.001			0.284																																																																																																																																																																																																																																																																					
* p-value by two-sided Wilcoxon rank signed test. A - V is Active - Vehicle																																																																																																																																																																																																																																																																															

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 용량결정시험(R.D.03.SRE.18223)				
A randomized, multi-center, Investigator-blind, vehicle- and active-controlled, phase 2 study to assess the efficacy and safety of different concentrations of CD5789 Cream applied once daily in subjects with moderate to severe acne vulgaris				
2상	12~35세 중등도~ 중증의 여드름 환 자 IGA (3또는 4, 비	CD5789 25µg/g, 50µg/g, 100µg/g Tazarotene0.1% 12주	유효성 ·1차유효성평가 -12주, LOCF, ITT에서 베이스라인대비IGA 최	<유효성> ·IGA 점수2점이상 감소율은 50µg/g이 25µg/g이나100µg/g보다 더 높았으나, 총병변수의 절대적 변화율은 100µg/g이 50µg/g보다 높았음

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
	염증≥30)		소2점감소 환자수의 비율 - 베이스라인 대비 12주에 총병변수의 절대적 변화율 •2차유효성평가 - 1 2 주 시 점 에 서 Grade0 또는 1인 환자 수비율 등 안전성 •Lab tests, vital signs, ECGs, 국소내약성	<안전성> ·약물관련부작용은 50µg/g이 100µg/g보다 적었음 ⇒50,100µg/g이 여드름치료에 있어서 긍정적인 유익성/위해성을 나타냈지만, 안전성과 국소내약성을 고려하여 50µg/g 크림을 3상의 용량으로 설정함

▪ Test product dosage form

	Investigational Products	Vehicle	Comparator
Trade name or equivalent	Not applicable	Not applicable	Tazarac®
Name of drug substance (INN)	Not applicable	Not applicable	Tazarotene
Internal code	CD5789	CD5789	Not applicable
Pharmaceutical form	Cream	Cream	Gel
Concentrations	25 µg/g, 50 µg/g, and 100 µg/g	Placebo	0.1%
Packaging (type and size)	Megaplast Bottle 50 mL	Megaplast Bottle 50 mL	30 g tube
Storage conditions	Store below 25°C. Do not freeze or refrigerate	Store below 25°C. Do not freeze or refrigerate	Store at 25°C (77°F). Excursion permitted to 15-30°C (59-86°F)
Dosage (total daily dose)	Face: Four pea-sized amounts on fingertip. Chest and/or back, if appropriate: thin film	Face: Four pea-sized amounts on fingertip. Chest and/or back, if appropriate: thin film	Face: Four pea-sized amounts on fingertip. Chest and/or back, if appropriate: thin film
Dose regimen			
Route	Topical	Topical	Topical
Frequency	Once daily in the evening	Once daily in the evening	Once daily in the evening
Duration of administration	12 weeks	12 weeks	12 weeks
Location of treated area	Face and if appropriate, the Chest and/or Back	Face and if appropriate, the Chest and/or Back	Face and if appropriate, the Chest and/or Back

Table 1 Demographic data (ITT population)

	CD5789 25 µg/g Cream (N=61)	CD5789 50 µg/g Cream (N=61)	CD5789 100 µg/g Cream (N=60)	Tazarotene 0.1% Gel (N=61)	Vehicle (N=61)	Total (N=304)
Mean Age	18.1	18.2	18.3	18.3	18.3	18.2
12-17 years	42 (68.9)	36 (59.0)	37 (61.7)	36 (59.0)	34 (55.7)	185 (60.9)
≥18 years	19 (31.1)	25 (41.0)	23 (38.3)	25 (41.0)	27 (44.3)	119 (39.1)
Male	46 (75.4)	53 (86.9)	48 (80.0)	44 (72.1)	48 (78.7)	239 (78.6)
Female	15 (24.6)	8 (13.1)	12 (20.0)	17 (27.9)	13 (21.3)	65 (21.4)
Race						
White	52 (85.2)	51 (83.6)	52 (86.7)	47 (77.0)	47 (77.0)	249 (81.9)
Black or African American	9 (14.8)	7 (11.5)	8 (13.3)	12 (19.7)	13 (21.3)	49 (16.1)
Asian	0	2 (3.3)	0	0	1 (1.6)	3 (1.0)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	2 (3.3)	0	2 (0.7)
Other	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	16 (26.2)	18 (29.5)	15 (25.0)	10 (16.4)	22 (36.1)	81 (26.6)
Japanese Origin	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.3)

Data source: Table 14.3.1.3

Note: Percentages are based on the number of enrolled subjects in the ITT population with available data in each treatment group.

Table 3 Primary efficacy endpoint: Success Rate 1: % of subjects with at least a 2-point reduction in IGA score from Baseline to Week 12 using LOCF (ITT population)

	CD5789 25 µg/g Cream (N=61)	CD5789 50 µg/g Cream (N=61)	CD5789 100 µg/g Cream (N=60)	Tazarotene 0.1% Gel (N=61)	Vehicle (N=61)
Success rate 1 (SR1)					
Success Rate	29.51	32.79	26.67	32.79	16.39
Difference from Vehicle	13.115	16.393	10.273	16.393	-
95% CI *	(-3.266, 29.495)	(-0.249, 33.036)	(-5.923, 26.470)	(-0.249, 33.036)	-
P-value vs. Vehicle *	0.096	0.040	0.184	0.041	-
Treatment by Stratum Interaction *	0.630	0.438	0.822	0.675	-

Data source: Table 14.2.1.1

* The 95% confidence interval on the difference between Vehicle and the specified treatment group success rates was based on normal approximation with continuity correction (Fleiss 1981).

* P-value vs. Vehicle is based on Cochran-Mantel-Haenszel test with general association statistic, controlling for stratum.

* P-value for treatment by stratum interaction is from Breslow-Day test for homogeneity of the odds ratio across stratum.

Table 4 Primary efficacy endpoint: absolute and % change in total lesion count from Baseline to Week 12 using LOCF (ITT population)

	CD5789 25 µg/g Cream (N=61)	CD5789 50 µg/g Cream (N=61)	CD5789 100 µg/g Cream (N=60)	Tazarotene 0.1% Gel (N=61)	Vehicle (N=61)
Total lesion count					
Change from Baseline					
Mean (SD)	-44.16 (31.441)	-40.02 (19.412)	-43.18 (24.282)	-49.41 (33.262)	-35.84 (27.226)
LS Mean (SE)	-53.61 (8.314)	-54.75 (8.261)	-54.99 (8.296)	-59.84 (8.301)	-46.87 (7.934)
Difference from Vehicle	-6.74	-7.88	-8.11	-12.97	-
95% CI *	(-14.96, 1.48)	(-16.11, 0.34)	(-16.35, 0.13)	(-21.18, -4.76)	-
P-value vs. Vehicle *	0.108	0.060	0.054	0.002	-
Treatment by Stratum Interaction *	0.414	-	-	-	-
% change					
Mean (SD)	-47.59 (28.474)	-49.87 (24.731)	-50.72 (24.885)	-55.07 (26.295)	-40.48 (28.968)
P-value vs. Vehicle *	0.067	0.054	0.038	0.003	-

Data source: Table 14.2.1.1

* The 95% confidence interval on the difference between Vehicle and the specified treatment group LS means.

* P-value vs. Vehicle is from the pairwise comparisons of LS means between Vehicle and the specified treatment group using analysis of covariance (ANCOVA) with terms for treatment, stratum, and Baseline lesion count as covariate.

* P-value for treatment by stratum interaction is from analysis of covariance (ANCOVA) with terms for treatment, stratum, treatment*stratum, and with Baseline lesion count as covariate.

* P-value vs. Vehicle is from the pairwise comparisons of percent changes in lesion counts using Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by stratum with row mean score statistic and RIDIT scores.

Table 8 Related adverse events (safety population)

AE Category	CD5789 25 µg/g Cream (N=31)	CD5789 50 µg/g Cream (N=31)	CD5789 100 µg/g Cream (N=30)	Tazarotene 0.1% Gel (N=31)	Vehicle (N=31)
Preferred Term	n % E	n % E	n % E	n % E	n % E
Any Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events	2 (3.3)	1 (1.6)	9 (15.0)	7 (11.5)	15 0 0
Skin irritation	0 - 0	0 - 0	6 (10.0)	7 4 (6.6)	4 0 - 0
Skin burning sensation	0 - 0	1 (1.6)	1 0 - 0	2 (3.3)	2 0 - 0
Erythema	0 - 0	0 - 0	1 (1.7)	1 1 (1.6)	1 0 - 0
Pain of skin	0 - 0	0 - 0	1 (1.7)	1 1 (1.6)	1 0 - 0
Pruritus	0 - 0	0 - 0	1 (1.7)	1 1 (1.6)	1 0 - 0
Skin exfoliation	0 - 0	0 - 0	1 (1.7)	1 1 (1.6)	1 0 - 0
Cheilitis	0 - 0	0 - 0	0 - 0	1 (1.6)	1 0 - 0
Dry skin	1 (1.6)	1 0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 0 - 0
Dyshidrosis	0 - 0	0 - 0	0 - 0	1 (1.6)	1 0 - 0
Lymphadenopathy	0 - 0	0 - 0	0 - 0	1 (1.6)	1 0 - 0
Overdose	0 - 0	0 - 0	0 - 0	1 (1.6)	1 0 - 0
Phytiasis alba	0 - 0	0 - 0	0 - 0	1 (1.6)	1 0 - 0
Rash	1 (1.6)	1 0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 0 - 0
Skin hypopigmentation	0 - 0	0 - 0	1 (1.7)	1 0 - 0	0 0 - 0

Source data: Table 14.3.3.4.1

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 13.0. If a subject has multiple occurrences of an AE, the subject is presented only once in the respective subject count. Events are counted each time in the event (E) column. Treatment-emergent AEs are defined as AEs that started after the first dose of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.

Table 9 Local tolerability signs and symptoms –scores worse than Baseline that were moderate or severe (safety population)

Sign/symptom	CD5789 25 µg/g Cream (N=61)	CD5789 50 µg/g Cream (N=61)	CD5789 100 µg/g Cream (N=60)	Tazarotene 0.1% Gel (N=61)	Vehicle (N=61)
Worse than Baseline with worst score post-Baseline moderate or severe					
n	61	61	59	61	60
Erythema	12 (19.7)	10 (16.4)	17 (28.8)	16 (26.2)	4 (6.7)
Scaling	13 (21.3)	18 (29.5)	22 (37.3)	23 (37.7)	2 (3.3)
Dryness	14 (23.0)	17 (27.9)	17 (28.8)	16 (26.2)	3 (5.0)
Stinging / burning	13 (21.3)	9 (14.7)	15 (25.4)	20 (32.8)	1 (1.7)

Source data: Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.1.3, Table 14.3.1.1.4, Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.2.3, Table 14.3.1.2.4

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ Pivotal(R.D.03.SRE.18251)				
A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Vehicle Controlled Study To Compare The Efficacy And Safety Of CD5789 50µg/g Cream Versus Vehicle Cream In Subjects With Acne Vulgaris				
3상 2015 .11.3 0.~2 017. 11.1 7	9세이상의 중등도 의 얼굴, 몸 여드 름 (미국, 캐나다, 푸 에르토리코, 유럽)	CD5789 50µg/g 저녁에 세척후 하루한번 도포 처치:12주/연구:14주 얼굴(1일1회1펌프) 몸통(1일1회2펌프) 얼굴: 턱, 오른쪽왼쪽볼, 코, 이마 몸통: 오른쪽왼쪽 어깨, 오른쪽왼쪽 상부앞쪽가슴, 오른쪽왼쪽상부등, 혼자서 손이 닿을 부분	<u>유효성</u> •1차유효성평가(동반변 수) -성공률(IGA 1또는0이 고, 12주동안 베이스라 인대비 2점이상개선이 보고된 경우 -베이스라인대비12주 째 얼굴 비염증성 병변 수 절대적 변화 -베이스라인대비 12주 째 얼굴 염증성 병변수 절대적 변화 •2차유효성평가 -성공률(PGA 1또는0 이고, 12주동안 베이스 라인대비 2점이상개선 이 보고된 대상자의 백 분율 -베이스라인대비12주 째 몸통 비염증성 병변 수 절대적 변화 -베이스라인대비 12주 째 몸통 염증성 병변수 절대적 변화 •추가평가 -베이스라인대비 12주 째 얼굴 비염증성 병변 수의 백분율변화 등 <u>안전성</u> •Lab tests, vital signs, ECGs, 국소내 약성, 삶의질평가(DLQ I)	<유효성> • 대조군대비 시험군에서 베이스라인대비 12주째 통계적으로 유의한 IGA, PGA성공률을 보였음(p <0.001) • 얼굴과 몸통의 염증성 및 비염증성 병변수의 변화백분율도 통계적으로 유의한 결과를 보였음(p <0.001) <안전성> • 1%이상발생TEAE 중 10.7%는 도포부위자극(10.7%vs0.7%), 화상(4.4%vs0.8%), 피부자극(1.3%vs0%)나타남 • 두 군 모두 보고된 TEAE는 경증 및 중등증이였음 • 사망 없었고, 중대이상반응(시험군4명(0.6%), 대조군2명(0.3%) 중 피부관련 이상반응은 없었음 • TEAE로 인한 시험중단의 경우 시험군 14명(2.3%), 대조군1명(0.2%)였고, 시험군14명 중 13명은 피부관련 이었음 • 혈액학적, 혈화학적으로 임상적으로 유의한 변화는 없었음, 유의한 활력징후(수축기 및 이완기 혈압, 박동수)변화 발생안함 • 국소내약성(홍반, 인설, 건조, 열열함/따끔거림)은 대조군에 비해 시험군에서 높게 나타남
<u>선정기준 :</u> - 9세 이상의 남성 혹은 여성 대상자. - 얼굴에 여드름이 있는 환자로서 스크리닝과 베이스라인 에서 IGA(Investigator's Global Assessment) 중증도 기준 으로 3(중등도)에 해당하며 적어도 20개의 염증성 병변과 25개의 비염증성 병변이 있는 경우. - 몸통에 여드름이 있는 환자로서 스크리닝과 베이스라인 에서 PGA(Physician Global Assessment) 중증도 기준으 로 3(중등도)에 해당하며 몸통(어깨, 윗 등, 윗 앞가슴 (upper anterior chest) 부위)에 적어도 20개의 염증성 병 변과 20개의 비염증성 병변이 있으나 100개의 비염증성 여드름 병변을 넘지 않는 경우로 스스로 약의 도포가 가 능 부위. 9세에서 11세 사이의 대상자의 경우 중등도 몸 통 여드름의 기준은 선택사항임.		<u>제외기준 :</u> 스크리닝과 베이스라인에서 중증 여드름 형태(예, 응괴성 여드름, 전격성 여드름)를 나타내거나 2차 여드름 형태(염 소 여드름(chlorance), 약물 유발성 여드름 등)이 있는 경 우, 얼굴이나 몸통에 1개 이상의 결절(nodule)이 있는 경 우 혹은 얼굴이나 몸통에 낭포(cyst)가 있는 경우		

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
----	------	--------------------	------	----

Table 1 Summary of subject demographic characteristics – Intent-to-treat population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 612)	Vehicle Cream (N = 596)	Total (N = 1208)
Age (years)			
Mean (SD)	19.6 (6.88)	19.3 (5.89)	19.4 (6.41)
Median	17.0	16.0	16.0
Min, Max	9, 58	10, 50	9, 58
Age Group 1 (%)			
<18 Years	314 (51.3)	278 (46.6)	592 (49.0)
9 to 11 Years	10 (1.6)	9 (1.5)	19 (1.6)
12 to 17 Years	304 (49.7)	269 (45.1)	573 (47.4)
≥18 Years	298 (48.7)	318 (53.4)	616 (51.0)
Age Group 2 (%)			
Pediatric	314 (51.3)	278 (46.6)	592 (49.0)
9 to 13 Years	72 (11.8)	47 (7.9)	119 (9.9)
14 to 17 Years	242 (39.5)	231 (38.8)	473 (39.2)
Adult	298 (48.7)	318 (53.4)	616 (51.0)
18 to 24 Years	189 (30.9)	229 (38.4)	418 (34.6)
25 to 64 Years	109 (17.8)	89 (14.9)	198 (16.4)
≥65 Years	0	0	0
Gender (%)			
Female	305 (49.8)	324 (54.4)	629 (52.1)
Male	307 (50.2)	272 (45.6)	579 (47.9)
Race (%)			
White	508 (83.0)	484 (81.2)	992 (82.1)
Black or African American	47 (7.7)	49 (8.2)	96 (7.9)
Asian	23 (3.8)	32 (5.4)	55 (4.6)
American Indian or Alaska Native	11 (1.8)	5 (0.8)	16 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Multiple	8 (1.3)	10 (1.7)	18 (1.5)
Other	14 (2.3)	16 (2.5)	29 (2.4)
Ethnicity (%)			
Hispanic or Latino	135 (22.1)	148 (24.8)	283 (23.4)
Not Hispanic or Latino	477 (77.9)	448 (75.2)	925 (76.6)
Skin Phototype (%)			
Type I	31 (5.1)	34 (5.7)	65 (5.4)
Type II	197 (32.2)	182 (30.5)	379 (31.4)
Type III	233 (38.1)	227 (38.1)	460 (38.1)
Type IV	97 (15.8)	91 (15.3)	188 (15.6)
Type V	43 (7.0)	48 (8.1)	91 (7.5)
Type VI	11 (1.8)	14 (2.3)	25 (2.1)

Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; SD=standard deviation.
Note: Baseline was defined as the last measurement prior to the first application of study drug.
Data source: Table 14.1.4.1

Table 2 Summary of subject baseline characteristics – Intent-to-treat population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 602)	Vehicle Cream (N = 610)	Total (N = 1212)
Baseline IGA Grade, n (%)			
Clear (0)	0	0	0
Almost Clear (1)	0	0	0
Mild (2)	0	0	0
Moderate (3)	612 (100)	598 (100)	1208 (100)
Severe (4)	0	0	0
Baseline PGA Grade, n (%)			
Clear (0)	9 (1.5)	8 (1.3)	17 (1.4)
Almost Clear (1)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)
Mild (2)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
Moderate (3)	600 (98.0)	585 (98.2)	1185 (98.1)
Severe (4)	0	0	0
Baseline Inflammatory Facial Lesion Count, n (%)			
Mean (SD)	34.7 (13.02)	34.8 (13.61)	34.8 (13.31)
Median	31.0	31.0	31.0
Min, Max	20, 131	20, 113	20, 131
Baseline Facial Nodules Count, n (%)			
0	570 (93.1)	559 (93.8)	1129 (93.5)
1	41 (6.7)	38 (6.0)	77 (6.4)
≥2	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Baseline Non-Inflammatory Facial Lesion Count, n (%)			
Mean (SD)	54.0 (28.55)	52.8 (28.08)	53.4 (27.35)
Median	46.0	45.0	46.0
Min, Max	22, 225	21, 191	21, 225
Baseline Inflammatory Truncal Lesion Count, n (%)			
Mean (SD)	36.9 (17.89)	35.6 (16.70)	36.3 (17.32)
Median	32.0	31.0	32.0
Min, Max	0, 140	0, 115	0, 140
Baseline Truncal Nodules Count, n (%)			
0	575 (94.0)	560 (94.0)	1135 (94.0)
1	34 (5.6)	35 (5.9)	69 (5.7)
≥2	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Baseline Non-Inflammatory Truncal Lesion Count, n (%)			
Mean (SD)	46.4 (21.57)	47.5 (21.94)	46.9 (21.75)
Median	42.0	43.0	42.0
Min, Max	0, 125	0, 107	0, 125

IGA=Investigator's Global Assessment; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; PGA=Physician's Global Assessment; SD=standard deviation.
Note: Baseline was defined as the last measurement prior to the first application of study drug. Baseline PGA summary included all subjects with or without truncal acne at baseline. Baseline truncal lesion counts summary included all subjects with or without truncal acne at baseline.
Data source: Table 14.1.4.1

Table 3 Summary of analyses for face at Week 12, ITT population

	CD5789 50 µg/g cream	Vehicle Cream	Treatment Difference (95% CI) ^a	P value	Multiple Imputation	Observed Data
Primary Efficacy (ITT Population), MI						
IGA Success Rate at Week 12 (%) ^{a, b}	28.4	19.5	9.8 (4.8, 14.8)	<0.001 ^c	<0.001 ^d	<0.001 ^e
Absolute change from Baseline in facial inflammatory lesion counts at Week 12	-19.0 (0.50)	-15.4 (0.51)	-3.6 (-4.0, -2.2)	<0.001 ^c	<0.001 ^f (LS means)	<0.001 ^e
Absolute change from Baseline in facial non-inflammatory lesion counts at Week 12	-25.0 (0.87)	-17.9 (0.87)	-7.1 (-6.4, -4.8)	<0.001 ^c	<0.001 ^f (LS means)	<0.001 ^e
Secondary Efficacy (ITT Population), MI						
PGA Success Rate at Week 12 (%) ^{a, b}	35.7	25.0	10.7 (5.4, 16.1)	<0.001 ^c	<0.001 ^d	<0.001 ^e
Absolute change from Baseline in truncal inflammatory lesion counts at Week 12	-21.4 (0.54)	-18.8 (0.55)	-2.5 (-4.0, -1.1)	<0.001 ^c	<0.001 ^f (LS means)	<0.001 ^e
Absolute change from Baseline in truncal non-inflammatory lesion counts at Week 12	-21.9 (0.93)	-17.8 (0.94)	-4.1 (-6.6, -1.7)	0.001 ^c	0.001 ^f (LS means)	<0.001 ^e

Supportive Efficacy (ITT Population), MI						
Mean percent change from Baseline in facial inflammatory lesion counts at Week 12	-54.4	-44.8	-	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Mean percent change from Baseline in facial non-inflammatory lesion counts at Week 12	-49.7	-35.7	-	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Mean percent change from Baseline in truncal inflammatory lesion counts at Week 12	-57.4	-50.0	-	<0.001 ^a	<0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Mean percent change from Baseline in truncal non-inflammatory lesion counts at Week 12	-49.1	-40.3	-	<0.001 ^a	<0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as complete improvement, n (%)	30 (5.5)	14 (2.6)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as marked improvement, n (%)	191 (35.2)	122 (22.7)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as moderate improvement, n (%)	185 (34.1)	203 (37.8)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as minimal improvement, n (%)	99 (18.3)	132 (24.6)	-	-	-	-

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
----	------	--------------------	------	----

Table 29	Summary of study medication usage – Safety population		
	CD5789 50 µg/g cream (N = 617)	Vehicle Cream (N = 591)	
Total study drug (g), n	605	575	
Mean (SD)	98.1 (60.54)	116.1 (64.92)	
Median	83.4	112.5	
Min, Max	2, 282	0, 284	
Average daily study drug (g/day), n	605	575	
Mean (SD)	1.3 (0.74)	1.4 (0.78)	
Median	1.1	1.4	
Min, Max	0, 6	0, 5	

g=grams; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety population on the trunk; SD=standard deviation.

Note: Study drug that was dispensed but not returned was not counted in any calculation presented on this table. Total study drug was calculated as the total dispensed study drug minus the total returned study drug. Average daily study drug was calculated as the total study drug used divided by the overall treatment duration. Overall treatment duration was calculated as the subject's treatment end date minus treatment start date plus 1. Five subjects (Subjects 5812-006, 8135-006, 8168-008, 8580-001, 8580-003) randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream at or after Baseline. All these subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAFT populations.

Data source: Table 14.3.1.2

Table 30	Overall summary of treatment-emergent adverse events – Safety population		
	CD5789 50 µg/g cream (N = 617)	Vehicle Cream (N = 591)	
Number of TEAEs	402	192	
Subjects with any TEAE, n (%)	209 (33.9)	123 (20.8)	
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	111 (18.0)	13 (2.2)	
Subjects with any cutaneous TEAE, n (%)	144 (23.3)	34 (5.8)	
Subjects with any cutaneous TEAE related to study drug, n (%)	111 (18.0)	11 (1.9)	
Subjects with any AESI, n (%)	16 (2.6)	2 (0.3)	
Subjects with any serious TEAE, n (%)	4 (0.6)	2 (0.3)	
Subjects with any serious TEAE related to study drug, n (%)	0	0	
Subjects with any severe TEAE, n (%)	8 (1.3)	1 (0.2)	
Subjects with any severe TEAE related to study drug, n (%)	6 (1.0)	0	
Subjects with any TEAE leading to discontinuation, n (%)	14 (2.3)	1 (0.2)	
Subjects with any TEAE leading to discontinuation related to study drug, n (%)	12 (1.9)	0	
Subjects with any TEAE leading to death, n (%)	0	0	
Subjects with any TEAE leading to death related to study drug, n (%)	0	0	

AE=adverse event; AESI=adverse events of special interest; N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety population on the trunk; TEAE=treatment-emergent adverse events.

Note: Five subjects (Subjects 5812-006, 8135-006, 8168-008, 8580-001, 8580-003) randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream at or after Baseline. Subjects 5812-007 and 8135-005, randomized to CD5789 50 µg/g cream, received Vehicle Cream at or after Baseline. All these subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAFT populations.

Data source: Table 14.3.2.1

Table 31	Summary of treatment-emergent adverse events with incidence of ≥1% (at the preferred term level) in any treatment group by System Organ Class and Preferred Term – Safety population		
System Organ Class/Preferred Term	CD5789 50 µg/g cream (N = 617)	Vehicle Cream (N = 591)	
Number of TEAEs	402	192	
Subjects with any TEAE, n (%)	209 (33.9)	123 (20.8)	
General disorders and administration site conditions	92 (14.9)	15 (2.5)	
Application site irritation	66 (10.7)	4 (0.7)	
Application site pruritus	24 (3.9)	8 (1.4)	
Infections and infestations	70 (11.3)	63 (10.7)	
Nasopharyngitis	24 (3.9)	27 (4.6)	
Upper respiratory tract infection	10 (1.6)	8 (1.4)	
Influenza	6 (1.0)	9 (1.5)	
Sinusitis	6 (1.0)	1 (0.2)	
Injury, poisoning and procedural complications	50 (8.1)	15 (2.5)	
Sunburn	27 (4.4)	5 (0.8)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (3.9)	6 (1.0)	
Skin irritation	8 (1.3)	0	
Nervous system disorders	12 (1.9)	12 (2.0)	
Headache	6 (1.0)	12 (2.0)	

MedDRA=Medicinal dictionary for regulatory activities; N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety population on the trunk; TEAE=treatment-emergent adverse events.

Table 33	Summary of treatment-emergent adverse events by severity by relatedness – Safety population		
	Related ^a	Not related ^b	
CD5789 50 µg/g (number of TEAEs = 402)			
All TEAEs, n (%)	175 (43.5)	227 (56.5)	
Mild TEAE, n (%)	106 (26.4)	155 (38.6)	
Moderate TEAE, n (%)	63 (15.7)	68 (16.9)	
Severe TEAE, n (%)	6 (1.5)	4 (1.0)	
Vehicle (number of TEAEs = 192)			
All TEAEs, n (%)	16 (8.3)	176 (91.7)	
Mild TEAE, n (%)	14 (7.3)	123 (64.1)	
Moderate TEAE, n (%)	2 (1.0)	52 (27.1)	
Severe TEAE, n (%)	0	1 (0.5)	

Table 37	Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the face (final and worst post-baseline) – Safety population		
	CD5789 50 µg/g cream (N = 617)	Vehicle Cream (N = 591)	
Erythema			
Final, n	612	587	
Mild (1)	117 (19.1)	53 (9.0)	
Moderate (2)	34 (5.6)	10 (1.7)	
Severe (3)	4 (0.7)	0	
Worst Post-Baseline, n	612	587	
Mild (1)	212 (34.6)	137 (23.3)	
Moderate (2)	145 (23.7)	38 (6.5)	
Severe (3)	15 (2.5)	0	
Scaling			
Final, n	612	587	
Mild (1)	120 (19.6)	49 (8.3)	
Moderate (2)	36 (5.9)	6 (1.0)	
Severe (3)	2 (0.3)	0	
Worst Post-Baseline, n	612	587	
Mild (1)	235 (38.4)	136 (23.2)	
Moderate (2)	131 (21.4)	16 (2.7)	
Severe (3)	18 (2.9)	0	

Table 38	Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the trunk (final and worst post-baseline) – Safety Trunk population		
	CD5789 50 µg/g cream (N = 608)	Vehicle Cream (N = 583)	
Erythema			
Final, n	603	579	
Mild (1)	69 (11.4)	28 (4.8)	
Moderate (2)	22 (3.6)	8 (1.4)	
Severe (3)	7 (1.2)	0	
Worst Post-Baseline, n	603	579	
Mild (1)	156 (25.9)	84 (14.5)	
Moderate (2)	88 (14.6)	24 (4.1)	
Severe (3)	20 (3.3)	0	
Scaling			
Final, n	603	579	
Mild (1)	54 (9.0)	21 (3.6)	
Moderate (2)	12 (2.0)	1 (0.2)	
Severe (3)	1 (0.2)	0	
Worst Post-Baseline, n	603	579	
Mild (1)	143 (23.7)	70 (12.1)	
Moderate (2)	65 (10.8)	6 (1.0)	
Severe (3)	2 (0.3)	0	

Dryness			
Final, n	603	579	
Mild (1)	71 (11.8)	24 (4.1)	
Moderate (2)	12 (2.0)	2 (0.3)	
Severe (3)	2 (0.3)	0	
Worst Post-Baseline, n	603	579	
Mild (1)	183 (30.3)	91 (15.7)	
Moderate (2)	68 (11.3)	10 (1.7)	
Severe (3)	7 (1.2)	0	
Stinging/burning			
Final, n	603	579	
Mild (1)	46 (7.6)	11 (1.9)	
Moderate (2)	16 (2.7)	1 (0.2)	
Severe (3)	5 (0.8)	0	
Worst Post-Baseline, n	603	579	
Mild (1)	143 (23.7)	44 (7.6)	
Moderate (2)	54 (9.0)	7 (1.2)	
Severe (3)	18 (3.0)	2 (0.3)	

N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety on the trunk.

Table 31

Summary of treatment-emergent adverse events with incidence of ≥1% (at the preferred term level) in any treatment group by System Organ Class and Preferred Term – Safety population

System Organ Class/Preferred Term	CD5789 50 µg/g cream (N = 617)	Vehicle Cream (N = 591)
Number of TEAEs	402	192
Subjects with any TEAE, n (%)	209 (33.9)	123 (20.8)
General disorders and administration site conditions	92 (14.9)	15 (2.5)
Application site irritation	66 (10.7)	4 (0.7)
Application site pruritus	24 (3.9)	8 (1.4)
Infections and infestations	70 (11.3)	63 (10.7)
Nasopharyngitis	24 (3.9)	27 (4.6)
Upper respiratory tract infection	10 (1.6)	8 (1.4)
Influenza	6 (1.0)	9 (1.5)
Sinusitis	6 (1.0)	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	50 (8.1)	15 (2.5)
Sunburn	27 (4.4)	5 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (3.9)	6 (1.0)
Skin irritation	8 (1.3)	0
Nervous system disorders	12 (1.9)	12 (2.0)
Headache	6 (1.0)	12 (2.0)

MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety population on the trunk; TEAE=treatment-emergent adverse events.

Table 33

Summary of treatment-emergent adverse events by severity by relatedness – Safety population

	Related ^a	Not related ^b
CD5789 50 µg/g (number of TEAEs = 402)		
All TEAEs, n (%)	175 (43.5)	227 (56.5)
Mild TEAE, n (%)	106 (26.4)	155 (38.6)
Moderate TEAE, n (%)	63 (15.7)	68 (16.9)
Severe TEAE, n (%)	6 (1.5)	4 (1.0)
Vehicle (number of TEAEs = 192)		
All TEAEs, n (%)	16 (8.3)	176 (91.7)
Mild TEAE, n (%)	14 (7.3)	123 (64.1)
Moderate TEAE, n (%)	2 (1.0)	52 (27.1)
Severe TEAE, n (%)	0	1 (0.5)

Table 37

Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the face (final and worst post-baseline) – Safety population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 617)	Vehicle Cream (N = 591)
Erythema		
Final, n	612	587
Mild (1)	117 (19.1)	53 (9.0)
Moderate (2)	34 (5.6)	10 (1.7)
Severe (3)	4 (0.7)	0
Worst Post-Baseline, n	612	587
Mild (1)	212 (34.6)	137 (23.3)
Moderate (2)	145 (23.7)	38 (6.5)
Severe (3)	15 (2.5)	0
Scaling		
Final, n	612	587
Mild (1)	120 (19.6)	49 (8.3)
Moderate (2)	36 (5.9)	6 (1.0)
Severe (3)	2 (0.3)	0
Worst Post-Baseline, n	612	587
Mild (1)	235 (38.4)	136 (23.2)
Moderate (2)	131 (21.4)	16 (2.7)
Severe (3)	18 (2.9)	0

Table 38

Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the trunk (final and worst post-baseline) – Safety Trunk population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 608)	Vehicle Cream (N = 583)
Erythema		
Final, n	603	579
Mild (1)	69 (11.4)	28 (4.8)
Moderate (2)	22 (3.6)	8 (1.4)
Severe (3)	7 (1.2)	0
Worst Post-Baseline, n	603	579
Mild (1)	156 (25.9)	84 (14.5)
Moderate (2)	88 (14.6)	24 (4.1)
Severe (3)	20 (3.3)	0
Scaling		
Final, n	603	579
Mild (1)	54 (9.0)	21 (3.6)
Moderate (2)	12 (2.0)	1 (0.2)
Severe (3)	1 (0.2)	0
Worst Post-Baseline, n	603	579
Mild (1)	143 (23.7)	70 (12.1)
Moderate (2)	65 (10.8)	6 (1.0)
Severe (3)	2 (0.3)	0

Table 39

Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the trunk (final and worst post-baseline) – Safety Trunk population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 608)	Vehicle Cream (N = 583)
Dryness		
Final, n	603	579
Mild (1)	71 (11.8)	24 (4.1)
Moderate (2)	12 (2.0)	2 (0.3)
Severe (3)	2 (0.3)	0
Worst Post-Baseline, n	603	579
Mild (1)	183 (30.3)	91 (15.7)
Moderate (2)	68 (11.3)	10 (1.7)
Severe (3)	7 (1.2)	0
Stinging/burning		
Final, n	603	579
Mild (1)	46 (7.6)	11 (1.9)
Moderate (2)	16 (2.7)	1 (0.2)
Severe (3)	5 (0.8)	0
Worst Post-Baseline, n	603	579
Mild (1)	143 (23.7)	44 (7.6)
Moderate (2)	54 (9.0)	7 (1.2)
Severe (3)	18 (3.0)	2 (0.3)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ Pivotal(R.D.03.SRE.18252)				
A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Vehicle Controlled Study To Compare The Efficacy And Safety Of CD5789 50µg/g Cream Versus Vehicle Cream In Subjects With Acne Vulgaris				
3상 2015 .11.2 3.~2 017. 05.1 2	9세이상의 중등도 의 얼굴, 몸 여드 름 (미국30개, 유럽39 개(헝가리, 스페 인, 체코, 루마니 아, 폴란드), 우크 라이나8개, 러시 아8개	CD5789 50µg/g 저녁에 세척후 하루한번 도포 처치:12주/연구:14주 얼굴(1일1회1펌프) 몸통(1일1회2펌프)	<u>유효성</u> •1차유효성평가(동반변수) -성공률(IGA 1또는0이 고, 12주동안 베이스라 인대비 2점이상개선이 보고된 경우 -베이스라인대비12주 째 얼굴 비염증성 병변 수 절대적 변화 -베이스라인대비 12주 째 얼굴 염증성 병변수 절대적 변화 •2차유효성평가 -성공률(PGA 1또는0 이고, 12주동안 베이스 라인대비 2점이상개선이 보고된 대상자의 백 분율 -베이스라인대비12주 째 몸통 비염증성 병변 수 절대적 변화 -베이스라인대비 12주 째 몸통 염증성 병변수 절대적 변화 •추가평가 -베이스라인대비 12주 째 얼굴 비염증성 병변 수의 백분율변화 등 <u>안전성</u> •Lab tests, vital signs, ECGs, 국소내 약성, 삶의질평가(DLQ I)	<유효성> • 대조군대비 시험군에서 베이스라인대비 12주째 통계적으로 유의한 IGA, PGA성공률을 보였음(p <0.001) • 얼굴과 몸통의 염증성 및 비염증성 병변수의 변화백분율도 통계적으로 유의한 결과를 보였음(p <0.001) <안전성> • 시험약관련 TEAE는 시험군33명(5%), 대조군5명(0.8%)나타남, 시험약과 관련한 가장 일반적인 보고된 TEAE는 General disorder and administration site conditions였음 도포부위자극(2.5%), 도포부위가려움(0.8%), 도포부위통증(0.7%), 도포부위건조(0.5%)였음 • 두 군 모두 보고된 TEAE는 경증 및 중등증이었음 • 사망 없었고, 혈액학적, 혈화학적으로 임상적으로 유의한 변화는 없었음, 유의한 활력징후(수축기 및 이완기 혈압, 박동수)변화 발생안함 • 시험군3명에서 치료연관 비정상 및 임상적으로 유의한 신체검사이상 발견되어 TEAE로 보고되었고, 가슴과 등의 피부염, 가슴의 홍반성 패치, 자극성 피부염이었음 • 국소내약성(홍반, 인설, 건조, 열열함/따끔거림)은 대조군에 비해 시험군에서 높게 나타남
<u>선정기준 :</u> - 9세 이상의 남성 혹은 여성 대상자. - 얼굴에 여드름이 있는 환자로서 스크리닝과 베이스라인 에서 IGA(Investigator's Global Assessment) 중증도 기준 으로 3(중등도)에 해당하며 적어도 20개의 염증성 병변과 25개의 비염증성 병변이 있는 경우. - 몸통에 여드름이 있는 환자로서 스크리닝과 베이스라인 에서 PGA(Physician Global Assessment) 중증도 기준으 로 3(중등도)에 해당하며 몸통(어깨, 뒷 등, 뒷 앞가슴 (upper anterior chest) 부위)에 적어도 20개의 염증성 병 변과 20개의 비염증성 병변이 있으나 100개의 비염증성 여드름 병변을 넘지 않는 경우로 스스로 약의 도포가 가 능 부위. 9세에서 11세 사이의 대상자의 경우 중등도 몸 통 여드름의 기준은 선택사항임.		<u>제외기준 :</u> 스크리닝과 베이스라인에서 중증 여드름 형태(예, 응괴성 여드름, 전격성 여드름)를 나타내거나 2차 여드름 형태(염 소 여드름(chlorance), 약물 유발성 여드름 등)이 있는 경 우, 얼굴이나 몸통에 1개 이상의 결절(nodule)이 있는 경 우 혹은 얼굴이나 몸통에 낭포(cyst)가 있는 경우		

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
----	------	--------------------	------	----

Table 2 Summary of subject baseline characteristics – Intent-to-treat population			
	CD5789 50 µg/g cream (N = 602)	Vehicle Cream (N = 610)	Total (N = 1212)
Baseline IGA Grade (%)			
Clear (0)	0	0	0
Almost Clear (1)	0	0	0
Mild (2)	0	0	0
Moderate (3)	602 (100)	610 (100)	1212 (100)
Severe (4)	0	0	0
Baseline PGA Grade (%)			
Clear (0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)
Almost Clear (1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Mild (2)	0	0	0
Moderate (3)	598 (99.3)	609 (99.8)	1207 (99.6)
Severe (4)	0	0	0
Baseline Inflammatory Facial Lesion Count			
Mean (SD)	36.1 (12.47)	37.1 (15.06)	36.6 (13.84)
Median	33.0	34.0	33.0
Min, Max	10, 110	7, 200	7, 200
Baseline Facial Nodules Count (%)			
0	570 (94.7)	575 (94.3)	1145 (94.5)
1	32 (5.3)	35 (5.7)	67 (5.5)
≥2	0	0	0
Baseline Non-inflammatory Facial Lesion Count			
Mean (SD)	50.6 (25.93)	51.2 (25.75)	50.9 (25.83)
Median	43.0	44.0	43.0
Min, Max	25, 232	25, 305	25, 305
Baseline Inflammatory Truncal Lesion Count			
Mean (SD)	39.0 (16.16)	39.1 (17.41)	39.1 (16.80)
Median	35.0	34.0	35.0
Min, Max	0, 100	0, 220	0, 220
Baseline Truncal Nodules Count (%)			
0	571 (94.9)	589 (96.6)	1160 (95.7)
1	30 (5.0)	21 (3.4)	51 (4.2)
≥2	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Baseline Non-inflammatory Truncal Lesion Count			
Mean (SD)	46.1 (20.17)	45.7 (19.58)	45.9 (19.87)
Median	42.0	42.5	42.0
Min, Max	0, 180	0, 260	0, 260

IGA=Investigator's Global Assessment; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; PGA=Physician's Global Assessment; SD=standard deviation.
Note: Baseline was defined as the last measurement prior to the first application of study drug. Baseline PGA summary included all subjects with or without truncal acne at baseline. Baseline truncal lesion counts summary included all subjects with or without truncal acne at baseline.
Data source: Table 14.1.4.1

Table 3 Summary of efficacy analyses at Week 12						
	CD5789 50 µg/g cream	Vehicle Cream	Treatment Difference (95% CI) ^a	P value	Multiple Imputation	Observed Data
Primary Efficacy (ITT Population), MI						
IGA Success Rate at Week 12 (%) ^{a,b}	42.3	25.7	16.6 (11.3, 22.0)	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Absolute change from baseline in facial inflammatory lesion counts at Week 12	-24.2 (0.51)	-18.7 (0.51)	-5.6 (-6.9, -4.3)	<0.001 ^a	<0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Absolute change from baseline in facial non-inflammatory lesion counts at Week 12	-30.1 (0.71)	-21.6 (0.71)	-8.5 (-10.3, -6.6)	<0.001 ^a	<0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Secondary Efficacy (ITT Population), MI						
PGA Success Rate at Week 12 (%) ^{a,b}	42.6	29.9	12.7 (7.2, 18.2)	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Absolute change from baseline in truncal inflammatory lesion counts at Week 12	-25.5 (0.59)	-19.8 (0.58)	-5.7 (-7.2, -4.2)	<0.001 ^a	<0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Absolute change from baseline in truncal non-inflammatory lesion counts at Week 12	-25.9 (0.67)	-20.8 (0.66)	-5.0 (-6.8, -3.3)	<0.001 ^a	0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Supportive Efficacy (ITT Population), MI						
Mean percent change from baseline in facial inflammatory lesion counts at Week 12	-66.2	-51.2	-	<0.001	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Mean percent change from baseline in facial non-inflammatory lesion counts at Week 12	-57.7	-43.9	-	<0.001	<0.001 ^a	<0.001 ^a
Mean percent change from baseline in truncal inflammatory lesion counts at Week 12	-65.4	-45.1	-	<0.001	<0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Mean percent change from baseline in truncal non-inflammatory lesion counts at Week 12	-55.2	-45.1	-	<0.001	0.001 ^a (LS means)	<0.001 ^a
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as complete improvement, n (%)	29 (5.2)	13 (2.3)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as marked improvement, n (%)	224 (36.9)	154 (26.8)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as moderate improvement, n (%)	202 (35.9)	191 (33.3)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as minimal improvement, n (%)	71 (12.6)	128 (22.3)	-	-	-	-
Subject assessment of facial acne improvement from Baseline to Week 12 as no change, n (%)	28 (5.0)	74 (12.9)	-	-	-	-

Table 7 Summary of subject disposition by age categories (9 to 11 years, 12 to 17 years, and ≥18 years) – All subjects			
	CD5789 50 µg/g cream	Vehicle Cream	Total
Age: 9 to 11 years			
Subjects Screened ^a			18
Screen Failures/Withdrawn			3
Subjects Randomized	9	6	15
Subjects Treated	9	6	15
Completed Subjects, n (%) ^b	9 (100)	6 (100)	15 (100)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	0	0	0
Age: 12 to 17 years			
Subjects Screened ^a			582
Screen Failures/Withdrawn			27
Subjects Randomized	267	288	555
Subjects Treated	267	288	555
Completed Subjects, n (%) ^b	247 (92.5)	274 (95.1)	521 (93.9)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	20 (7.5)	14 (4.9)	34 (6.1)
Age: ≥18 years			
Subjects Screened ^a			693
Screen Failures/Withdrawn			51
Subjects Randomized	326	316	642
Subjects Treated	326	316	642
Completed Subjects, n (%) ^b	302 (92.6)	293 (92.7)	595 (92.7)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	24 (7.4)	23 (7.3)	47 (7.3)

N=number of subjects.
^a Screened subjects were those who signed the informed consent form.
^b Percentages were calculated from the number of randomized subjects.
Data source: Table 14.1.1.3.2

Table 8 Summary of subject disposition by age categories (<14 years, 14 to 17 years, and ≥18 years) – All subjects			
	CD5789 50 µg/g cream	Vehicle Cream	Total
Age: <14 years			
Subjects Screened ^a			119
Screen Failures/Withdrawn			12
Subjects Randomized	57	50	107
Subjects Treated	57	50	107
Completed Subjects, n (%) ^b	51 (89.5)	48 (96.0)	99 (92.5)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	6 (10.5)	2 (4.0)	8 (7.5)
Age: 14 to 17 years			
Subjects Screened ^a			481
Screen Failures/Withdrawn			18
Subjects Randomized	219	244	463
Subjects Treated	219	244	463
Completed Subjects, n (%) ^b	205 (93.6)	232 (95.1)	437 (94.4)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	14 (6.4)	12 (4.9)	26 (5.6)
Age: ≥18 years			
Subjects Screened ^a			693
Screen Failures/Withdrawn			51
Subjects Randomized	326	316	642
Subjects Treated	326	316	642
Completed Subjects, n (%) ^b	302 (92.6)	293 (92.7)	595 (92.7)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	24 (7.4)	23 (7.3)	47 (7.3)

N=number of subjects.
^a Screened subjects were those who signed the informed consent form.
^b Percentages were calculated from the number of randomized subjects.
Data source: Table 14.1.1.3.1

Table 29 Overall summary of treatment-emergent adverse events – Safety population		
	CD5789 50 µg/g cream (N = 603)	Vehicle Cream (N = 609)
Number of TEAEs	185	146
Subjects with any TEAE, n (%)	122 (20.2)	117 (19.2)
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	33 (5.5)	6 (0.8)
Subjects with any cutaneous TEAE, n (%)	44 (7.3)	14 (2.3)
Subjects with any cutaneous TEAE related to study drug, n (%)	32 (5.3)	3 (0.5)
Subjects with any AESI, n (%)	9 (1.5)	2 (0.3)
Subjects with any serious TEAE, n (%)	2 (0.3)	4 (0.7)
Subjects with any serious TEAE related to study drug, n (%)	0	0
Subjects with any severe TEAE, n (%)	4 (0.7)	7 (1.1)
Subjects with any severe TEAE related to study drug, n (%)	2 (0.3)	0
Subjects with any TEAE leading to discontinuation, n (%)	10 (1.7)	1 (0.2)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation related to study drug, n (%)	7 (1.2)	0
Subjects with any TEAE leading to death, n (%)	0	0
Subjects with any TEAE leading to death related to study drug, n (%)	0	0

AE=adverse event; AESI=adverse events of special interest; N=number of subjects; SAF=safety; SAF-T=safety population on the trunk; TEAE=treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects 5770-011 and 5778-012 were randomized to CD5789 50 µg/g cream but received Vehicle Cream at or after Baseline. Subject 8209-003, randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream. These 3 subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAF-T populations. For subject 5532-049 in the CD5789 50 µg/g cream group, the reason for discontinuation in the exit form was recorded as "withdrawal by subject," whereas in the AE form it was recorded as discontinued due to AE.
Data source: Table 14.3.2.1

Table 28 Summary of study medication usage – Safety population		
	CD5789 50 µg/g cream (N = 603)	Vehicle Cream (N = 609)
Total study drug (g)	595	600
Mean (SD)	142.9 (75.84)	148.1 (75.12)
Median	132.1	139.9
Min, Max	2, 315	2, 313
Average daily study drug (g/day)	595	600
Mean (SD)	1.8 (1.20)	1.8 (0.87)
Median	1.6	1.7
Min, Max ^a	0, 22	0, 4

Table 7

Summary of subject disposition by age categories (9 to 11 years, 12 to 17 years, and ≥18 years) – All subjects

	CD5789 50 µg/g cream	Vehicle Cream	Total
Age: 9 to 11 years			
Subjects Screened ^a			18
Screen Failures/Withdrawn			3
Subjects Randomized	9	6	15
Subjects Treated	9	6	15
Completed Subjects, n (%) ^b	9 (100)	6 (100)	15 (100)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	0	0	0
Age: 12 to 17 years			
Subjects Screened ^a			582
Screen Failures/Withdrawn			27
Subjects Randomized	267	288	555
Subjects Treated	267	288	555
Completed Subjects, n (%) ^b	247 (92.5)	274 (95.1)	521 (93.9)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	20 (7.5)	14 (4.9)	34 (6.1)
Age: ≥18 years			
Subjects Screened ^a			693
Screen Failures/Withdrawn			51
Subjects Randomized	326	316	642
Subjects Treated	326	316	642
Completed Subjects, n (%) ^b	302 (92.6)	293 (92.7)	595 (92.7)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	24 (7.4)	23 (7.3)	47 (7.3)

N=number of subjects.
^a Screened subjects were those who signed the informed consent form.
^b Percentages were calculated from the number of randomized subjects.
Data source: Table 14.1.1.3.2

Table 8

Summary of subject disposition by age categories (<14 years, 14 to 17 years, and ≥18 years) – All subjects

	CD5789 50 µg/g cream	Vehicle Cream	Total
Age: <14 years			
Subjects Screened ^a			119
Screen Failures/Withdrawn			12
Subjects Randomized	57	50	107
Subjects Treated	57	50	107
Completed Subjects, n (%) ^b	51 (89.5)	48 (96.0)	99 (92.5)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	6 (10.5)	2 (4.0)	8 (7.5)
Age: 14 to 17 years			
Subjects Screened ^a			481
Screen Failures/Withdrawn			18
Subjects Randomized	219	244	463
Subjects Treated	219	244	463
Completed Subjects, n (%) ^b	205 (93.6)	232 (95.1)	437 (94.4)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	14 (6.4)	12 (4.9)	26 (5.6)
Age: ≥18 years			
Subjects Screened ^a			693
Screen Failures/Withdrawn			51
Subjects Randomized	326	316	642
Subjects Treated	326	316	642
Completed Subjects, n (%) ^b	302 (92.6)	293 (92.7)	595 (92.7)
Subjects Discontinued from the Study, n (%) ^b	24 (7.4)	23 (7.3)	47 (7.3)

N=number of subjects.
^a Screened subjects were those who signed the informed consent form.
^b Percentages were calculated from the number of randomized subjects.
Data source: Table 14.1.1.3.1

Table 28

Summary of study medication usage – Safety population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 603)	Vehicle Cream (N = 609)
Total study drug (g)		
Mean (SD)	142.9 (75.84)	148.1 (75.12)
Median	132.1	139.9
Min, Max	2, 315	2, 313
Average daily study drug (g/day)		
Mean (SD)	1.8 (1.20)	1.8 (0.87)
Median	1.6	1.7
Min, Max ^a	0, 22	0, 4

^a Percentages were calculated from the number of randomized subjects.
Data source: Table 14.3.2.1

Table 29

Overall summary of treatment-emergent adverse events – Safety population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 602)	Vehicle Cream (N = 609)
Number of TEAEs		
Subjects with any TEAE, n (%)	122 (20.2)	117 (19.2)
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	33 (5.5)	5 (0.8)
Subjects with any cutaneous TEAE, n (%)	44 (7.3)	14 (2.3)
Subjects with any cutaneous TEAE related to study drug, n (%)	32 (5.3)	3 (0.5)
Subjects with any AE, n (%)	9 (1.5)	2 (0.3)
Subjects with any serious TEAE, n (%)	2 (0.3)	4 (0.7)
Subjects with any serious TEAE related to study drug, n (%)	0	0
Subjects with any severe TEAE, n (%)	4 (0.7)	7 (1.1)
Subjects with any severe TEAE related to study drug, n (%)	2 (0.3)	0
Subjects with any TEAE leading to discontinuation, n (%)	10 (1.7)	1 (0.2)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation related to study drug, n (%)	7 (1.2)	0
Subjects with any TEAE leading to death, n (%)	0	0
Subjects with any TEAE leading to death related to study drug, n (%)	0	0

AE=adverse event; AEI=adverse event of special interest; N=number of subjects; SAF=SAFT; SAF=SAFT population on the basis of TEAE=treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects 5770-011 and 5778-012 were randomized to CD5789 50 µg/g cream but received Vehicle Cream at or after Baseline. Subject 5778-003, randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream. These 3 subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAF-T populations. For subject 5552-049 in the CD5789 50 µg/g cream group, the reason for discontinuation in the exit form was recorded as "withdrawal by subject," whereas in the AE form it was recorded as discontinued due to AE.
Data source: Table 14.3.2.1

단계

대상환자

투여약물/투여용량/
투여기간

평가항목

결과

Table 30 Summary of treatment-emergent adverse events with incidence of ≥1% (at the preferred term level) in any treatment group by System Organ Class and Preferred Term – Safety population

System Organ Class/Preferred Term	CD5789 50 µg/g cream (N = 603)	Vehicle Cream (N = 609)
Number of TEAEs	185	146
Subjects with any TEAE, n (%)	122 (20.2)	117 (19.2)
Infections and infestations	56 (9.3)	73 (12.0)
Nasopharyngitis	26 (4.3)	29 (4.8)
Upper respiratory tract infection	9 (1.5)	8 (1.3)
Influenza	5 (0.8)	9 (1.5)
General disorders and administration site conditions	29 (4.8)	4 (0.7)
Application site irritation	18 (3.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	13 (2.2)	4 (0.7)
Sunburn	6 (1.0)	1 (0.2)
Nervous system disorders	12 (2.0)	4 (0.7)
Headache	10 (1.7)	4 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	6 (1.0)	0
Dysmenorrhoea	6 (1.0)	0

MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety population on the trunk; TEAE=treatment-emergent adverse events.
Note: This table only included preferred terms which occurred in at least 1% of subjects in any treatment group. Only system organ classes with preferred terms that had at least 1% of subjects in any treatment group were included. Adverse events were coded using MedDRA version 18.0. System organ classes were sorted by decreasing frequency in the CD5789 50 µg/g cream. Preferred terms were sorted by decreasing frequency in the CD5789 50 µg/g cream treatment group within each system organ class. Subjects 5770-011 and 5778-012 were randomized to CD5789 50 µg/g cream but received Vehicle Cream at or after Baseline. Subject 8208-003, randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream. These 3 subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAFT populations.

Data source: Table 14.3.13

Table 31 Summary of treatment-emergent adverse events related to the study drug by System Organ Class and Preferred Term – Safety population

System Organ Class/Preferred Term	CD5789 50 µg/g cream (N = 603)	Vehicle Cream (N = 609)
Number of TEAEs related to study drug	47	5
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	33 (5.5)	5 (0.8)
General disorders and administration site conditions	24 (4.0)	2 (0.3)
Application site irritation	15 (2.5)	0
Application site pruritus	5 (0.8)	2 (0.3)
Application site pain	4 (0.7)	0
Application site dryness	3 (0.5)	0
Application site erosion	1 (0.2)	0
Application site erythema	1 (0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	3 (0.5)	0
Sunburn	2 (0.3)	0
Drug administered at inappropriate site	1 (0.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (0.5)	0
Skin irritation	2 (0.3)	0
Skin fissures	1 (0.2)	0
Infections and infestations	2 (0.3)	1 (0.2)
Herpes simplex	1 (0.2)	0
Tinea versicolour	1 (0.2)	0
Oral herpes	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.2)	0
Lymphadenopathy	1 (0.2)	0
Eye disorders	1 (0.2)	0
Eyelid exfoliation	1 (0.2)	0
Eyelid oedema	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.2)	0
Cheilitis	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	1 (0.2)	0
Insomnia	1 (0.2)	0
Investigations	0	2 (0.3)
Blood bilirubin increased	0	1 (0.2)
Blood creatinine increased	0	1 (0.2)

Table 36 Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the face (final and worst post-Baseline) – Safety population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 603)	Vehicle Cream (N = 609)
Erythema		
Final, n	602	607
Mild (1)	140 (23.3)	50 (8.2)
Moderate (2)	54 (9.0)	12 (2.0)
Severe (3)	9 (1.5)	1 (0.2)
Worst Post-Baseline, n	602	607
Mild (1)	156 (26.4)	114 (18.8)
Moderate (2)	200 (33.2)	43 (7.1)
Severe (3)	60 (10.0)	10 (1.6)
Scaling		
Final, n	602	607
Mild (1)	143 (23.8)	58 (9.6)
Moderate (2)	54 (9.0)	12 (2.0)
Severe (3)	5 (0.8)	2 (0.3)
Worst Post-Baseline, n	602	607
Mild (1)	220 (36.5)	147 (24.2)
Moderate (2)	198 (32.9)	55 (9.1)
Severe (3)	41 (6.8)	4 (0.7)
Dryness		
Final, n	602	607
Mild (1)	165 (27.4)	91 (15.0)
Moderate (2)	61 (10.1)	12 (2.0)
Severe (3)	9 (1.5)	2 (0.3)
Worst Post-Baseline, n	602	607
Mild (1)	204 (33.9)	166 (27.3)
Moderate (2)	219 (36.4)	58 (9.6)
Severe (3)	43 (7.1)	9 (1.5)
Stinging/burning		
Final, n	602	607
Mild (1)	98 (16.3)	32 (5.3)
Moderate (2)	33 (5.5)	6 (1.0)
Severe (3)	10 (1.7)	1 (0.2)
Worst Post-Baseline, n	602	607
Mild (1)	205 (34.1)	105 (17.3)
Moderate (2)	150 (24.9)	35 (5.8)
Severe (3)	46 (7.6)	5 (0.8)

N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety on the trunk.
Note: A subject's final data was the last data observed during the post-Baseline period. Subjects 5770-011 and 5778-012 were randomized to CD5789 50 µg/g cream but received Vehicle Cream at or after Baseline. Subject 8208-003, randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream. These 3 subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAFT populations.

Data source: Table 14.3.13

Table 37 Summary of local tolerability parameters worsened from Baseline on the trunk (final and worst post-Baseline) – Safety Trunk population

	CD5789 50 µg/g cream (N = 600)	Vehicle Cream (N = 608)
Erythema		
Final, n	599	606
Mild (1)	98 (16.0)	29 (4.8)
Moderate (2)	51 (8.5)	7 (1.2)
Severe (3)	6 (1.0)	0
Worst Post-Baseline, n	599	606
Mild (1)	162 (27.0)	66 (10.9)
Moderate (2)	139 (23.2)	28 (4.6)
Severe (3)	43 (7.2)	5 (0.8)
Scaling		
Final, n	599	606
Mild (1)	114 (19.0)	26 (4.3)
Moderate (2)	34 (5.7)	3 (0.5)
Severe (3)	3 (0.5)	0
Worst Post-Baseline, n	599	606
Mild (1)	214 (35.7)	87 (14.4)
Moderate (2)	100 (16.7)	25 (4.1)
Severe (3)	18 (3.0)	1 (0.2)
Dryness		
Final, n	599	606
Mild (1)	136 (22.7)	49 (8.1)
Moderate (2)	39 (6.5)	5 (0.8)
Severe (3)	1 (0.2)	0
Worst Post-Baseline, n	599	606
Mild (1)	213 (35.6)	120 (19.8)
Moderate (2)	125 (20.9)	36 (5.9)
Severe (3)	15 (2.5)	1 (0.2)
Stinging/burning		
Final, n	599	606
Mild (1)	70 (11.7)	28 (4.3)
Moderate (2)	30 (5.0)	1 (0.2)
Severe (3)	8 (1.3)	1 (0.2)
Worst Post-Baseline, n	599	606
Mild (1)	171 (28.5)	65 (10.7)
Moderate (2)	77 (12.9)	19 (3.1)
Severe (3)	34 (5.7)	4 (0.7)

N=number of subjects; SAF=safety; SAFT=safety on the trunk.
Note: A subject's final data was the last data observed during the post-Baseline period. Subjects 5770-011 and 5778-012 were randomized to CD5789 50 µg/g cream but received Vehicle Cream at or after Baseline. Subject 8208-003, randomized to Vehicle Cream, received CD5789 50 µg/g cream. These 3 subjects were treated as CD5789 50 µg/g cream in the SAF and SAFT populations.

Data source: Table 14.3.14

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 장기안전성(R.D.03.SRE.18250)				
A LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY STUDY OF CD5789 50 µg/g CREAM IN SUBJECTS WITH ACNE VULGARIS / Multi-center, open-label, non-comparative, long-term safety study				
3상 2015	9세이상의 중등도 의 얼굴, 몸 여드	CD5789 50µg/g 저녁에 세척후 하루한번	유효성 •IGA, PGA	<유효성> · IGA성공비율은 주12,20,26,32,52주에

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
1.02.2 3.~2 017. 02.2 3	름 (유럽 18개, 미국 14 개)	도포 처치: 52주까지 처음~12주까지: 1일 1회 12주~52주까지: 필요시 1일 1회 얼굴(1일 1~2회 1펄프) 몸통(위: 1일 2~3회 2펄프, 중간과 하부 허리는 필요시)	·시험자 자가평가 PK(9~11세) ·4주, 52주 안전성 ·DLQI, C-DLQI ·국소내약성, 부작용, Lab tests, 활력징후, 신체검사	26.6%, 43.4%, 50.1%, 57.6%, 65.1% 증가하였고, PGA 성공비율은 38.6%, 54.1%, 58.4%, 62.5%, 66.9% 증가하였음 ·몸이 얼굴보다 성공비율이 높았음 ·개선된 IGA, PGA 평균점수는 52주째 1.3(SD=0.75), 1.3(SD=0.84)이었음 <PK, Proof-of-exposure(POE)> ·PK분석(10세, 11세 총 2명), 4주→BLOQ(5 <pg/ml) ·POE분석(11세, 총 7명), 52주→BLOQ(5 <pg/ml) <안전성> ·DLQI, C-DLQI은 향상됨 ·국소내약성은 얼굴보다 몸통에서 더 나왔음 ·대부분의 TEAE는 경증에서 중등도의 피부자극이었으며 연구기간중 해결되었음 ·가장 빈번한 비피부TEAE는 비인두염(10.6%의 시험자)이었음 ·임상적으로 유의미한 실험실적변화, 신체검사, 활력징후 없었음

Figure 1 Diagram of treatment schedule



Figure 2 Application areas - Face

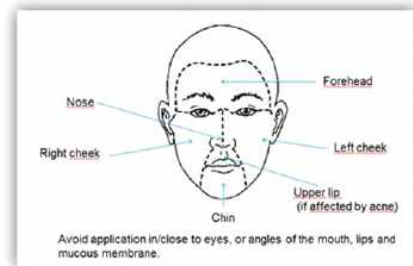


Table 1 Treatment on the truncal region in subjects aged 9-11 years

Subjects 9-11 years old	Treatment on trunk
Subjects with moderate truncal acne (PGA = 3 with at least 20 inflammatory lesions and at least 20 non-inflammatory lesions on the trunk) at Screening and Baseline visits	Treatment was applied from Baseline visit
Subjects with non-moderate truncal acne (i.e. PGA <3 or with less than 20 inflammatory lesions and 20 non-inflammatory lesions on the trunk) at Screening and Baseline visits	PGA was assessed at each visit following Baseline. In case of occurrence of truncal lesions, treatment was applied based on Investigator's judgment at any time during the study (even if e.g., PGA = 1, or the subject had <20 inflammatory lesion and/or <20 non-inflammatory lesions on the trunk)
Subjects participating in the PK assessments under maximal use conditions, with or without truncal acne	Treatment was applied from Baseline visit during the first 4 weeks of the study

Key inclusion criteria:

Male or female subjects aged ≥9 years at Screening visit. Subjects were to have moderate facial acne (Investigator's global assessment [IGA] = 3, and a minimum of 20 inflammatory lesions and 25 non-inflammatory lesions on the face at Screening and Baseline visits. Subjects were to have moderate truncal acne (Physician global assessment [PGA] = 3), and a minimum of 20 inflammatory lesions and 20 non-inflammatory lesions on the shoulders, upper back and anterior chest at Screening and Baseline visits. The criteria regarding truncal acne were optional for subjects aged 9-11 years.

Key exclusion criteria:

Subjects were excluded if they had severe forms of acne (acne conglobata, acne fulminans) or secondary acne form (chloracne, drug-induced acne, etc.), and if they had >1 nodule on the face/ truncal region, or any acne cyst on the face/truncal region at Screening or Baseline visits.

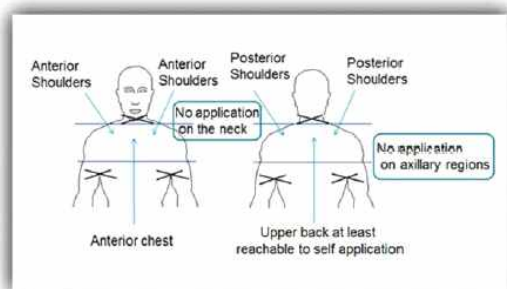


Figure 4 Application areas - Middle/lower back

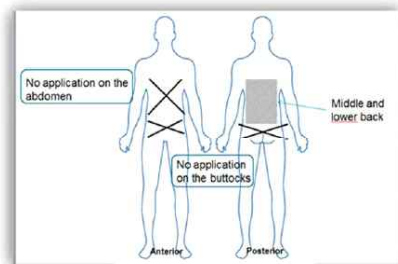


Table 4 IGA scale

	IGA scale
0	Clear
1	Almost Clear
2	Mild
3	Moderate
4	Severe

Table 5 PGA scale

	PGA scale
0	Clear
1	Almost Clear
2	Mild
3	Moderate
4	Severe

Table 6 Subject's assessment of acne improvement

	Subject's assessment of acne improvement
0	Complete Improvement
1	Marked Improvement
2	Moderate Improvement
3	Minimal Improvement
4	No Change
5	Worse

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																															
			Table 7	Four-point scales to assess local tolerability																																																															
				<table><tr><th></th><th>Erythema</th><th>Scaling</th><th>Dryness</th><th>Stinging/burning</th></tr><tr><td>0 (none)</td><td>No erythema</td><td>No scaling</td><td>No dryness</td><td>No stinging/burning</td></tr><tr><td>1 (mild)</td><td>Slight pinkness present</td><td>Barely perceptible shedding, noticeable only on light scratching or rubbing</td><td>Slight but definite roughness</td><td>Slight warm, tingling/stinging sensation, not really bothersome</td></tr><tr><td>2 (moderate)</td><td>Definite redness, easily recognized</td><td>Obvious but not profuse shedding</td><td>Moderate roughness</td><td>Definite warm, tingling/stinging sensation somewhat bothersome</td></tr><tr><td>3 (severe)</td><td>Intense redness</td><td>Heavy scale production</td><td>Marked roughness</td><td>Hot, tingling/stinging sensation that causes definite discomfort</td></tr></table>		Erythema	Scaling	Dryness	Stinging/burning	0 (none)	No erythema	No scaling	No dryness	No stinging/burning	1 (mild)	Slight pinkness present	Barely perceptible shedding, noticeable only on light scratching or rubbing	Slight but definite roughness	Slight warm, tingling/stinging sensation, not really bothersome	2 (moderate)	Definite redness, easily recognized	Obvious but not profuse shedding	Moderate roughness	Definite warm, tingling/stinging sensation somewhat bothersome	3 (severe)	Intense redness	Heavy scale production	Marked roughness	Hot, tingling/stinging sensation that causes definite discomfort																																						
	Erythema	Scaling	Dryness	Stinging/burning																																																															
0 (none)	No erythema	No scaling	No dryness	No stinging/burning																																																															
1 (mild)	Slight pinkness present	Barely perceptible shedding, noticeable only on light scratching or rubbing	Slight but definite roughness	Slight warm, tingling/stinging sensation, not really bothersome																																																															
2 (moderate)	Definite redness, easily recognized	Obvious but not profuse shedding	Moderate roughness	Definite warm, tingling/stinging sensation somewhat bothersome																																																															
3 (severe)	Intense redness	Heavy scale production	Marked roughness	Hot, tingling/stinging sensation that causes definite discomfort																																																															
Table 11			Demographic characteristics – SAF and SAFP populations																																																																
			<table><tr><th></th><th>SAF population (N = 453)</th><th>SAFP population (N = 444)</th></tr><tr><td>Age (years)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean (SD)</td><td>18.3 (6.6)</td><td>18.4 (6.5)</td></tr><tr><td>Median</td><td>16.0</td><td>16.0</td></tr><tr><td>(Min, Max)</td><td>(9.0, 54.0)</td><td>(9.0, 54.0)</td></tr><tr><td>Age Group 1, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td><18 years</td><td>286 (63.1)</td><td>277 (62.4)</td></tr><tr><td>9 to 11 years</td><td>18 (4.0)</td><td>9 (2.0)</td></tr><tr><td>12 to 17 years</td><td>268 (59.2)</td><td>268 (60.4)</td></tr><tr><td>≥18 years</td><td>167 (36.9)</td><td>167 (37.6)</td></tr><tr><td>Age Group 2, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Pediatric</td><td>286 (63.1)</td><td>277 (62.4)</td></tr><tr><td>9 to 13 years</td><td>65 (14.3)</td><td>56 (12.6)</td></tr><tr><td>14 to 17 years</td><td>221 (48.8)</td><td>221 (49.8)</td></tr><tr><td>Adult</td><td>167 (36.9)</td><td>167 (37.6)</td></tr><tr><td>18 to 24 years</td><td>109 (24.1)</td><td>109 (24.5)</td></tr><tr><td>25 to 64 years</td><td>58 (12.8)</td><td>58 (13.1)</td></tr><tr><td>≥65 years</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>			SAF population (N = 453)	SAFP population (N = 444)	Age (years)			Mean (SD)	18.3 (6.6)	18.4 (6.5)	Median	16.0	16.0	(Min, Max)	(9.0, 54.0)	(9.0, 54.0)	Age Group 1, n (%)			<18 years	286 (63.1)	277 (62.4)	9 to 11 years	18 (4.0)	9 (2.0)	12 to 17 years	268 (59.2)	268 (60.4)	≥18 years	167 (36.9)	167 (37.6)	Age Group 2, n (%)			Pediatric	286 (63.1)	277 (62.4)	9 to 13 years	65 (14.3)	56 (12.6)	14 to 17 years	221 (48.8)	221 (49.8)	Adult	167 (36.9)	167 (37.6)	18 to 24 years	109 (24.1)	109 (24.5)	25 to 64 years	58 (12.8)	58 (13.1)	≥65 years	0	0									
	SAF population (N = 453)	SAFP population (N = 444)																																																																	
Age (years)																																																																			
Mean (SD)	18.3 (6.6)	18.4 (6.5)																																																																	
Median	16.0	16.0																																																																	
(Min, Max)	(9.0, 54.0)	(9.0, 54.0)																																																																	
Age Group 1, n (%)																																																																			
<18 years	286 (63.1)	277 (62.4)																																																																	
9 to 11 years	18 (4.0)	9 (2.0)																																																																	
12 to 17 years	268 (59.2)	268 (60.4)																																																																	
≥18 years	167 (36.9)	167 (37.6)																																																																	
Age Group 2, n (%)																																																																			
Pediatric	286 (63.1)	277 (62.4)																																																																	
9 to 13 years	65 (14.3)	56 (12.6)																																																																	
14 to 17 years	221 (48.8)	221 (49.8)																																																																	
Adult	167 (36.9)	167 (37.6)																																																																	
18 to 24 years	109 (24.1)	109 (24.5)																																																																	
25 to 64 years	58 (12.8)	58 (13.1)																																																																	
≥65 years	0	0																																																																	
			<table><tr><td>Gender, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>226 (49.9)</td><td>217 (48.9)</td></tr><tr><td>Male</td><td>227 (50.1)</td><td>227 (51.1)</td></tr><tr><td>Race, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>White</td><td>432 (95.4)</td><td>424 (95.5)</td></tr><tr><td>Black or African American</td><td>12 (2.6)</td><td>11 (2.5)</td></tr><tr><td>Asian</td><td>3 (0.7)</td><td>3 (0.7)</td></tr><tr><td>American Indian or Alaska Native</td><td>1 (0.2)</td><td>1 (0.2)</td></tr><tr><td>Native Hawaiian or Other Pacific Islander</td><td>3 (0.7)</td><td>3 (0.7)</td></tr><tr><td>Multiple</td><td>2 (0.4)</td><td>2 (0.5)</td></tr><tr><td>Ethnicity, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hispanic or Latino</td><td>47 (10.4)</td><td>44 (9.9)</td></tr><tr><td>Not Hispanic or Latino</td><td>406 (89.6)</td><td>400 (90.1)</td></tr><tr><td>Skin Phototype, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Type I</td><td>13 (2.9)</td><td>13 (2.9)</td></tr><tr><td>Type II</td><td>188 (41.5)</td><td>182 (41.0)</td></tr><tr><td>Type III</td><td>184 (40.6)</td><td>183 (41.2)</td></tr><tr><td>Type IV</td><td>53 (11.7)</td><td>52 (11.7)</td></tr><tr><td>Type V</td><td>7 (1.5)</td><td>7 (1.6)</td></tr><tr><td>Type VI</td><td>2 (0.4)</td><td>1 (0.2)</td></tr><tr><td>Missing</td><td>6 (1.3)</td><td>6 (1.4)</td></tr></table> Note: 9 to 13 years = 9 to <14 years = <14 years; 14 to 17 years = 14 to <18 years Data source: Table 14.1.4.1 and Table 14.1.4.2		Gender, n (%)			Female	226 (49.9)	217 (48.9)	Male	227 (50.1)	227 (51.1)	Race, n (%)			White	432 (95.4)	424 (95.5)	Black or African American	12 (2.6)	11 (2.5)	Asian	3 (0.7)	3 (0.7)	American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	1 (0.2)	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.7)	3 (0.7)	Multiple	2 (0.4)	2 (0.5)	Ethnicity, n (%)			Hispanic or Latino	47 (10.4)	44 (9.9)	Not Hispanic or Latino	406 (89.6)	400 (90.1)	Skin Phototype, n (%)			Type I	13 (2.9)	13 (2.9)	Type II	188 (41.5)	182 (41.0)	Type III	184 (40.6)	183 (41.2)	Type IV	53 (11.7)	52 (11.7)	Type V	7 (1.5)	7 (1.6)	Type VI	2 (0.4)	1 (0.2)	Missing	6 (1.3)	6 (1.4)
Gender, n (%)																																																																			
Female	226 (49.9)	217 (48.9)																																																																	
Male	227 (50.1)	227 (51.1)																																																																	
Race, n (%)																																																																			
White	432 (95.4)	424 (95.5)																																																																	
Black or African American	12 (2.6)	11 (2.5)																																																																	
Asian	3 (0.7)	3 (0.7)																																																																	
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	1 (0.2)																																																																	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.7)	3 (0.7)																																																																	
Multiple	2 (0.4)	2 (0.5)																																																																	
Ethnicity, n (%)																																																																			
Hispanic or Latino	47 (10.4)	44 (9.9)																																																																	
Not Hispanic or Latino	406 (89.6)	400 (90.1)																																																																	
Skin Phototype, n (%)																																																																			
Type I	13 (2.9)	13 (2.9)																																																																	
Type II	188 (41.5)	182 (41.0)																																																																	
Type III	184 (40.6)	183 (41.2)																																																																	
Type IV	53 (11.7)	52 (11.7)																																																																	
Type V	7 (1.5)	7 (1.6)																																																																	
Type VI	2 (0.4)	1 (0.2)																																																																	
Missing	6 (1.3)	6 (1.4)																																																																	
Figure 6			IGA success rate by visit – SAF population																																																																
			<table><tr><th>Visit</th><th>Baseline</th><th>Week 12</th><th>Week 20</th><th>Week 25</th><th>Week 38</th><th>Week 52</th></tr><tr><td>Success (%)</td><td>0</td><td>~25</td><td>~45</td><td>~50</td><td>~55</td><td>~65</td></tr><tr><td>Patients at visit</td><td>453</td><td>402</td><td>381</td><td>368</td><td>361</td><td>350</td></tr></table> Data source: Figure 14.4.1		Visit	Baseline	Week 12	Week 20	Week 25	Week 38	Week 52	Success (%)	0	~25	~45	~50	~55	~65	Patients at visit	453	402	381	368	361	350																																										
Visit	Baseline	Week 12	Week 20	Week 25	Week 38	Week 52																																																													
Success (%)	0	~25	~45	~50	~55	~65																																																													
Patients at visit	453	402	381	368	361	350																																																													
Figure 7			IGA success rate by visit and age – SAF population																																																																
			<table><tr><th>Visit</th><th>Baseline</th><th>Week 12</th><th>Week 20</th><th>Week 26</th><th>Week 38</th><th>Week 52</th></tr><tr><td>9 to 11 Years</td><td>0</td><td>~30</td><td>~40</td><td>~45</td><td>~50</td><td>~55</td></tr><tr><td>12 to 17 Years</td><td>0</td><td>~25</td><td>~35</td><td>~40</td><td>~45</td><td>~50</td></tr><tr><td>≥18 Years</td><td>0</td><td>~20</td><td>~30</td><td>~40</td><td>~50</td><td>~60</td></tr></table> Data source: Figure 14.4.3.1		Visit	Baseline	Week 12	Week 20	Week 26	Week 38	Week 52	9 to 11 Years	0	~30	~40	~45	~50	~55	12 to 17 Years	0	~25	~35	~40	~45	~50	≥18 Years	0	~20	~30	~40	~50	~60																																			
Visit	Baseline	Week 12	Week 20	Week 26	Week 38	Week 52																																																													
9 to 11 Years	0	~30	~40	~45	~50	~55																																																													
12 to 17 Years	0	~25	~35	~40	~45	~50																																																													
≥18 Years	0	~20	~30	~40	~50	~60																																																													
Table 20			Local tolerability parameters of the face worsened from Baseline (worst post-Baseline) – SAF population																																																																
			<table><tr><th></th><th>CD5789 50_μg/g (N = 453)</th></tr><tr><td>Erythema</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>449</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>210 (46.8)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>111 (24.7)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>10 (2.2)</td></tr><tr><td>Scaling</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>449</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>210 (46.8)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>131 (29.2)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>10 (2.2)</td></tr><tr><td>Dryness</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>449</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>195 (43.4)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>140 (31.2)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>26 (5.8)</td></tr><tr><td>Stinging/Burning</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>449</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>169 (37.6)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>95 (21.2)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>32 (7.1)</td></tr></table> Data source: Table 14.3.15			CD5789 50 _μ g/g (N = 453)	Erythema		n	449	Mild, n (%)	210 (46.8)	Moderate, n (%)	111 (24.7)	Severe, n (%)	10 (2.2)	Scaling		n	449	Mild, n (%)	210 (46.8)	Moderate, n (%)	131 (29.2)	Severe, n (%)	10 (2.2)	Dryness		n	449	Mild, n (%)	195 (43.4)	Moderate, n (%)	140 (31.2)	Severe, n (%)	26 (5.8)	Stinging/Burning		n	449	Mild, n (%)	169 (37.6)	Moderate, n (%)	95 (21.2)	Severe, n (%)	32 (7.1)																					
	CD5789 50 _μ g/g (N = 453)																																																																		
Erythema																																																																			
n	449																																																																		
Mild, n (%)	210 (46.8)																																																																		
Moderate, n (%)	111 (24.7)																																																																		
Severe, n (%)	10 (2.2)																																																																		
Scaling																																																																			
n	449																																																																		
Mild, n (%)	210 (46.8)																																																																		
Moderate, n (%)	131 (29.2)																																																																		
Severe, n (%)	10 (2.2)																																																																		
Dryness																																																																			
n	449																																																																		
Mild, n (%)	195 (43.4)																																																																		
Moderate, n (%)	140 (31.2)																																																																		
Severe, n (%)	26 (5.8)																																																																		
Stinging/Burning																																																																			
n	449																																																																		
Mild, n (%)	169 (37.6)																																																																		
Moderate, n (%)	95 (21.2)																																																																		
Severe, n (%)	32 (7.1)																																																																		
Table 21			Local tolerability parameters worsened from Baseline (worst post-Baseline) – SAFT population																																																																
			<table><tr><th></th><th>CD5789 50_μg/g (N = 446)</th></tr><tr><td>Erythema</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>442</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>131 (29.6)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>76 (17.2)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>24 (5.4)</td></tr><tr><td>Scaling</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>442</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>137 (31.0)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>48 (10.9)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>11 (2.5)</td></tr><tr><td>Dryness</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>442</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>152 (34.4)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>63 (14.3)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>12 (2.7)</td></tr><tr><td>Stinging/Burning</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>442</td></tr><tr><td>Mild, n (%)</td><td>111 (25.1)</td></tr><tr><td>Moderate, n (%)</td><td>42 (9.5)</td></tr><tr><td>Severe, n (%)</td><td>21 (4.8)</td></tr></table> Data source: Table 14.3.16			CD5789 50 _μ g/g (N = 446)	Erythema		n	442	Mild, n (%)	131 (29.6)	Moderate, n (%)	76 (17.2)	Severe, n (%)	24 (5.4)	Scaling		n	442	Mild, n (%)	137 (31.0)	Moderate, n (%)	48 (10.9)	Severe, n (%)	11 (2.5)	Dryness		n	442	Mild, n (%)	152 (34.4)	Moderate, n (%)	63 (14.3)	Severe, n (%)	12 (2.7)	Stinging/Burning		n	442	Mild, n (%)	111 (25.1)	Moderate, n (%)	42 (9.5)	Severe, n (%)	21 (4.8)																					
	CD5789 50 _μ g/g (N = 446)																																																																		
Erythema																																																																			
n	442																																																																		
Mild, n (%)	131 (29.6)																																																																		
Moderate, n (%)	76 (17.2)																																																																		
Severe, n (%)	24 (5.4)																																																																		
Scaling																																																																			
n	442																																																																		
Mild, n (%)	137 (31.0)																																																																		
Moderate, n (%)	48 (10.9)																																																																		
Severe, n (%)	11 (2.5)																																																																		
Dryness																																																																			
n	442																																																																		
Mild, n (%)	152 (34.4)																																																																		
Moderate, n (%)	63 (14.3)																																																																		
Severe, n (%)	12 (2.7)																																																																		
Stinging/Burning																																																																			
n	442																																																																		
Mild, n (%)	111 (25.1)																																																																		
Moderate, n (%)	42 (9.5)																																																																		
Severe, n (%)	21 (4.8)																																																																		

단계

대상환자

투여약물/투여용량/
투여기간

평가항목

결과

Table 23

TEAEs in ≥1% of subjects by SOC and PT, by quarter and overall – SAF population

SOC, PT	CD5789 50 µg/g (N = 453)				
	Q1 (M = 453)	Q2 (M = 384)	Q3 (M = 368)	Q4 (M = 351)	Overall (N = 453)
Number of TEAEs	249	91	85	43	468
Subject with any TEAE, n (%)	154 (34.0)	68 (17.7)	62 (16.8)	36 (10.3)	218 (48.1)
Infections and infestations	61 (13.5)	41 (10.7)	30 (8.2)	18 (5.1)	116 (25.6)
Nasopharyngitis	23 (5.1)	21 (5.5)	11 (3.0)	8 (2.3)	48 (10.6)
Upper respiratory tract infection	8 (1.8)	5 (1.3)	1 (0.3)	0	13 (2.9)
Influenza	2 (0.4)	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.6)	9 (2.0)
Infectious mononucleosis	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.1)
Tonsillitis	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0	5 (1.1)
General disorders and administration site conditions	47 (10.4)	7 (1.8)	8 (2.2)	2 (0.6)	57 (12.6)
Application site pruritus	20 (4.4)	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.6)	23 (5.1)
Application site irritation	20 (4.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	22 (4.9)
Injury, poisoning and procedural complications	32 (7.1)	8 (2.1)	10 (2.7)	6 (1.7)	50 (11.0)
Sunburn	22 (4.9)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	27 (6.0)
Ligament sprain	1 (0.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (3.5)	4 (1.0)	4 (1.1)	2 (0.6)	25 (5.5)
Acne ^a	4 (0.9)	0	1 (0.3)	0	5 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (3.1)	2 (0.5)	4 (1.1)	3 (0.9)	23 (5.1)
Oropharyngeal pain	6 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	9 (2.0)
Nervous system disorders	6 (1.3)	3 (0.8)	0	2 (0.6)	10 (2.2)
Headache	4 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	6 (1.3)
Gastrointestinal disorders	12 (2.6)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	19 (4.2)
Diarhoea	4 (0.9)	0	1 (0.3)	0	5 (1.1)

Table 27

AESIs by SOC and PT, by quarter and overall – SAF population

SOC, PT	CD5789 50 µg/g (N = 453)				
	Q1 (M = 453)	Q2 (M = 384)	Q3 (M = 368)	Q4 (M = 351)	Overall (N = 453)
Number of TEAEs of special interest	12	1	0	0	13
Subjects with any TEAE of special interest, n (%)	12 (2.6)	1 (0.3)	0	0	13 (2.9)
General disorders and administration site conditions	9 (2.0)	1 (0.3)	0	0	10 (2.2)
Application site irritation	9 (2.0)	1 (0.3)	0	0	10 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (0.7)	0	0	0	3 (0.7)
Acne	3 (0.7)	0	0	0	3 (0.7)

Note: Events are summarized by quarter based on study day of onset date: Q1 = 1 to 89, Q2 = 90 to 179, Q3 = 180 to 269, and Q4 = 270 to 391. A subject is considered at risk if their date of last study drug application is during or after the summarized period. Events with

Table 24

Most frequently reported TEAEs by age and gender, by SOC and PT – SAF population

SOC, PT	Age			Gender	
	9-11 years (N = 18)	12-17 years (N = 268)	≥18 years (N = 167)	Female (N = 226)	Male (N = 227)
Number of TEAEs	18	261	189	253	215
Subjects with any TEAE, n (%)	8 (44.4)	129 (48.1)	81 (48.5)	113 (50.0)	105 (46.3)
Infections and infestations	5 (27.8)	66 (24.6)	45 (26.9)	59 (26.1)	57 (25.1)
Nasopharyngitis	1 (5.6)	21 (7.8)	26 (15.6)	25 (11.1)	23 (10.1)
General disorders and administration site conditions	2 (11.1)	33 (12.3)	22 (13.2)	34 (15.0)	23 (10.1)
Application site pruritus	1 (5.6)	13 (4.9)	9 (5.4)	12 (5.3)	11 (4.8)
Application site irritation	1 (5.6)	13 (4.9)	8 (4.8)	13 (5.8)	9 (4.0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (22.2)	30 (11.2)	16 (9.6)	27 (11.9)	23 (10.1)
Sunburn	4 (22.2)	14 (5.2)	9 (5.4)	16 (7.1)	11 (4.8)

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in each category
Data source: Table 14.3.10.1 and Table 14.3.10.3

Table 28

TEAEs leading to discontinuation by SOC and PT, by quarter and overall – SAF population

SOC, PT	CD5789 50 µg/g (N = 453)				
	Q1 (M = 453)	Q2 (M = 384)	Q3 (M = 368)	Q4 (M = 351)	Overall (N = 453)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation	13 (2.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	16 (3.5)
General disorders and administration site conditions	9 (2.0)	1 (0.3)	0	0	10 (2.2)
Application site irritation	9 (2.0)	1 (0.3)	0	0	10 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.9)	0	1 (0.3)	0	5 (1.1)
Acne ^a	4 (0.9)	0	1 (0.3)	0	5 (1.1)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Polycystic ovaries	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)

Note: Events are summarized by quarter based on study day of onset date: Q1 = 1 to 89, Q2 = 90 to 179, Q3 = 180 to 269, and Q4 = 270 to 391.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 1차 유효성 결과

<IGA success rate>

- 갈더마는 3개의 3상 임상 시험을 실시하였다. 이 중 2개 중요 다기관, 맹검, 기제 대조 3상 임상(18251, 18252)을 통해 9세 이상의 대상자에서 유효성과 안전성을 평가하였다. 연구 18251은 캐나다, 미국[푸에르토리코 포함], 유럽(독일, 헝가리)에서 실시되었다. 연구 18252는 미국, 유럽(체코, 헝가리, 폴란드, 루마니아, 스페인), 러시아, 우크라이나에서 실시되었다.
- 3상 임상 프로그램은 IGA와 PGA(Physician's Global Assessment) 스케일을 사용한다. IGA는 여드름의 유효성을 평가하는 임상 시험에서 현재 기준으로 사용되고 있으며, PGA는 IGA와 유사한 스케일로 몸통 여드름에 대한 유효성 평가에 사용된다. IGA와 PGA는 5점 만점으로 0(깨끗)에서 4(중증)의 범위이다. 모든 연구자는 일관성 확보를 위해 갈더마에 의해 IGA와 PGA 점수 교육을 받았다.
- 3상 임상(18251, 18252)에서 FDA와 EMA는 12주째 IGA 성공률 (0[깨끗]또는1[거의 깨끗]에 도달하고 베이스라인 대비 적어도 2등급의 개선이 있는 대상자의 백분율)과 얼굴의 염증성 및 비염증성 병변수의 절대 변화를 공동 1차 유효성 평가지표로 사용하는데 동의하였다.
- 18251 연구에서, 시험약군의 29.4%의 대상자가 12주째에 IGA 성공률에 도달하였으며(MI, ITT 인구), 기제군의 경우 19.5%의 대상자가 도달하였다. IGA 성공률에 대한 두 군 간의 투여 차이는 분석 기관별 CMH 층화 분석을 통해 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$). 18252 연구에서 시험약군의 42.3%의 대상자가 12주째에 IGA 성공률에 도달하였으며(MI, ITT 인구), 기제군의 경우 25.7%의 대상자가 도달하였다. IGA 성공률에 대한 두 군 간의 투여 차이는

분석 기관별 CMH 층화 분석을 통해 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$) (표 4)

Table 4 Facial acne improvement in Investigator's Global Assessment and change in lesion counts at Week 12 (intent-to-treat, multiple imputation)

	Study 18251		Study 18252	
	CD5789 50 µg/g cream (N=612)	Vehicle Cream (N=596)	CD5789 50 µg/g cream (N=602)	Vehicle Cream (N=610)
IGA, (% Success) At least 2-grade improvement and IGA of "Clear" (0) or "Almost Clear" (1)	29.4% ^a	19.5%	42.3% ^a	25.7%
Inflammatory Lesions				
Mean Absolute Change from Baseline	-19.0 ^a	-15.4	-24.2 ^a	-18.7
Difference in LS Means [95% CI]	-3.6 [-4.9, -2.2]		-5.6 [-6.9, -4.3]	
Mean Percent Change from Baseline	-54.4 ^a	-44.8	-66.2 ^a	-51.2
Non-inflammatory Lesions				
Mean Absolute Change from Baseline	-25.0 ^a	-17.9	-30.1 ^a	-21.6
Difference in LS Means [95% CI]	-7.1 [-9.4, -4.8]		-8.5 [-10.3, -6.6]	
Mean Percent Change from Baseline	-49.7 ^a	-35.7	-57.7 ^a	-43.9

IGA=Investigator's Global Assessment; CI=confidence interval; LS=least squares

a) $p < 0.001$ vs. Vehicle

Data source: RD.06.SRE.18251 Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.7, RD.06.SRE.18252 Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.7

- ITT 인구에서 관찰된 데이터를 사용한 방문별 IGA 성공률은 그림 1(연구 18251)과 그림 2(연구 18252)에 나타나 있다.

Figure 1 Investigator's Global Assessment success rate by visit in Study 18251 (intent-to-treat population)

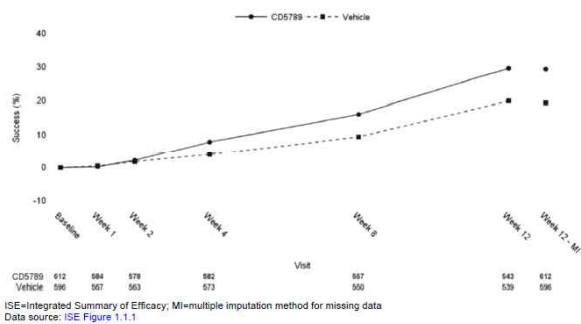
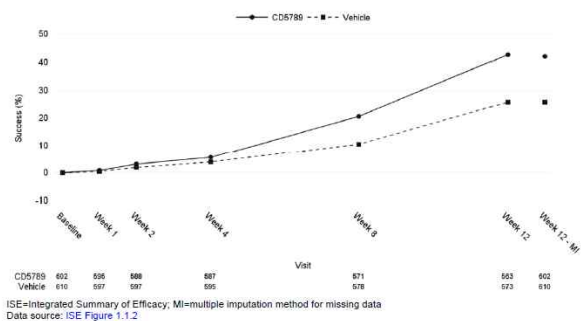


Figure 2 Investigator's Global Assessment success rate by visit in Study 18252 (intent-to-treat population)



- 각각의 방문에서 IGA 성공률의 post-hoc 분석을 ITT 집단에 대한 MI 데이터를 사용하여 트리파로텐 50 µg/g 크림의 작용 발현 시간을 평가하기 위해 수행하였다. 연구 18251에서, IGA 성공률의 통계학적으로 유의한 치료 차이가 4 주차 시작부터 (p 값 < 0.05 ; 95 % CI [1.2, 6.7]) 및 후속 방문 (모든 p -값은 < 0.05 이고 95 % CI는 0을 포함하지 않았다)에서 관찰되었다. 연구 18252에서, 통계학적으로 유의한 치료 차이가 8 주차부터 시작하여 ($p < 0.05$, 95 % CI [5.8, 14.1]) 후속 방문 ($p < 0.05$ 및 95 % CI는 0을 포함하지 않는다)에서 관찰되었다.

<Facial lesion counts>

- 두개의 중요 임상에서, 시험약군의 대상자서 기제군의 대상자에 대해 베이스라인 대비 12 주까지의 얼굴 염증성 병변 수 및 비염증성 병변수의 큰 감소 (MI, ITT 인구)가 나타났다.
- 18251 연구에서 베이스라인 대비 12주째 얼굴 염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 -19.0)이 기제군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 -15.4), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI]

-3.6[-4.9, -2.2]; $p<0.001$). 베이스라인 대비 12주째 얼굴 비염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 -25.0)이 기제군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 -17.9), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -7.1[-9.4, -4.8]; $p<0.001$).

- 18252 연구에서 베이스라인 대비 12주째 얼굴 염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 -24.2)이 기제군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 -18.7), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -5.6[-6.9, -4.3]; $p<0.001$). 베이스라인 대비 12주째 얼굴 비염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 -30.1)이 기제군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 -21.6), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -8.5[-10.3, -6.6]; $p<0.001$).

② 2차 유효성 결과

<PGA success rate>

- 연구 18251에서, 시험약군의 대상자 중 35.7 %가 12주차에 PGA 성공률을 달성하였고 기제군의 대상자는 25.0%가 PGA 성공률을 달성하였다 (MI, ITTT 인구). PGA 성공률에서의 치료 차이 (시험약-기제)는 분석 센터로 층화된 CMH 테스트를 사용하여 분석했을 때 통계적으로 유의하였다 (차이 = 0.7 %; 95 % CI = 5.4 %, 16.1 %; $p<0.001$). (표 5).

- 연구 18252에서, 시험약군의 대상자 중 42.6%가 12주차에 PGA 성공률을 달성하였고 기제군의 대상자는 29.9%가 PGA 성공률을 달성하였다 (MI, ITTT 인구). PGA 성공률에서의 치료 차이 (시험약-기제)는 분석 센터로 층화된 CMH 테스트를 사용하여 분석했을 때 통계적으로 유의하였다 (차이 = 12.7 %; 95 % CI = 7.2 %, 18.2 %; $p<0.001$). (표 5).

Table 5 Truncal acne improvement in Physician's Global Assessment and change in lesion counts at Week 12 (intent-to-treat on the trunk, multiple imputation)

	Study 18251		Study 18252	
	CD5789 50 µg/g cream (N=600)	Vehicle cream (N=585)	CD5789 50 µg/g cream (N=598)	Vehicle cream (N=609)
PGA, (% Success) At least 2-grade improvement and PGA of "Clear" (0) or "Almost Clear" (1)	35.7 ^a %	25.0%	42.6 ^a %	29.9%
Inflammatory Lesions				
Mean Absolute Change from Baseline	-21.4 ^a	-18.8	-25.5 ^a	-19.8
Difference in LS Means [95% CI]	-2.5 [-4.0, -1.1]		-5.7 [-7.2, -4.2]	
Mean Percent Change from Baseline	-57.4 ^a	-50.0	-65.4 ^a	-51.1
Non-inflammatory Lesions				
Mean Absolute Change from Baseline	-21.9 ^a	-17.8	-25.9 ^a	-20.8
Difference in LS Means [95% CI]	-4.1 [-6.6, -1.7]		-5.0 [-6.8, -3.3]	
Mean Percent Change from Baseline	-49.1 ^a	-40.3	-55.2 ^a	-45.1

PGA=Physician's Global Assessment; CI=confidence interval; LS=least squares

a) $p<0.001$ versus Vehicle

Data source: RD.06.SRE.18251 Tables 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.6.1, 14.2.8, RD.06.SRE.18252 Tables 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.6.1, 14.2.8

- ITT 인구에서 관찰된 데이터를 사용한 방문별 PGA 성공률은 그림 3(연구 18251)과 그림 4(연구 18252)에 나타나 있다.

- 각각의 방문에서 PGA 성공률의 post-hoc 분석을 ITT 집단에 대한 MI 데이터를 사용하여 트리파로텐 50 µg/g 크림의 작용 발현 시간을 평가하기 위해 수행하였다. 연구 18251에서, PGA 성공률의 통계학적으로 유의한 치료 차이가 8 주차 시작부터 (p 값 <0.05 ; 95 % CI [4.6, 13.7]) 및 후속 방문 (모든 p - 값은 <0.05 이고 95 % CI는 0을 포

Figure 3 Physician's Global Assessment success rate by visit in Study 18251 (intent-to-treat on the trunk population)

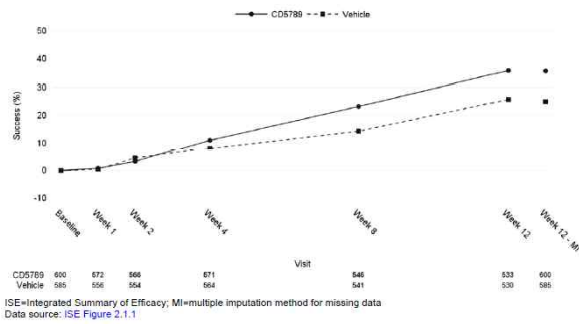
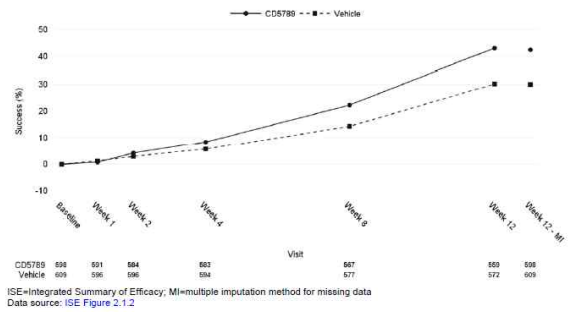


Figure 4 Physician's Global Assessment success rate by visit in Study 18252 (intent-to-treat on the trunk population)



함하지 않았다)에서 관찰되었다 (RD.06.SRE.18251 표 14.2.4.4.2). 연구 18252에서, 통계학적으로 유의한 치료 차이가 8 주차부터 시작하여 ($p < 0.05$, 95 % CI [3.5, 12.3]) 후속 방문 ($p < 0.05$ 및 95 % CI는 0을 포함하지 않는다)에서 관찰되었다. (RD.06.SRE.18252 표 14.2.4.4.2).

<Truncal lesion counts>

- 두개의 중요 임상에서, 시험약군의 대상자서 기제군의 대상자에 대해 베이스라인 대비 12 주차까지의 몸통 염증성 병변 수 및 비염증성 병변수의 큰 감소 (MI, ITT 인구)가 나타났다.
- 18251 연구에서 베이스라인 대비 12주째 몸통 염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 - 21.4)이 대조군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 - 18.8), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -2.5[-4.0, -1.1]; $p < 0.001$). 베이스라인 대비 12주째 몸통 비염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 - 21.9)이 대조군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 - 17.8), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -4.1[-6.6, -1.7]; $p < 0.001$).
- 18252 연구에서 베이스라인 대비 12주째 몸통 염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 - 25.5)이 대조군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 - 19.8), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -5.7[-7.2, -4.2]; $p < 0.001$). 베이스라인 대비 12주째 몸통 비염증성 병변수의 평균 감소는 시험약군(LS 평균 - 25.9)이 기제군에 비해 상대적으로 높았으며(LS 평균 - 20.8), 감소의 차이는 통계적으로 유의하였다(LS 평균 차이 [95% CI] -5.0[-6.8, -3.3]; $p < 0.001$).

<Maintenance of efficacy>

- 중요 연구 18251 및 18252의 데이터는 453 명의 대상자에 대한 1 년 공개 라벨 안전성 및 유효성 연구에서 수집된 데이터에 의해 뒷받침된다 (Study 18250). 연구 18250의 주요 목적은 여드름을 가진 대상자의 장기 치료 (최대 52 주)에서 트리파로텐 50 $\mu\text{g/g}$ 크림의 안전성을 확인하는 것이었다.
- 트리파로텐 50 $\mu\text{g/g}$ 크림을 사용한 1 년 치료 과정에서 임상적으로 의미있는 점진적인 성공(깨끗 및 거의 깨끗)이 있었다(IGA : 12주 26.6% vs 52주 65.1% / PGA : 12주 38.6% vs 52주 66.9%). 전반적인 성공률은 12주째 22.0%에서 52주째 57.9%로 증가하였다(표 6, 표 7)

Table 6 Results of open-label long-term Phase 3 study

Study	Treatment Arm	Number Enrolled/ Completed	Investigator's Global Assessment Success Rate	Physician's Global Assessment Success Rate	Overall Success Rate
18250	CD5789 50 µg/g cream	455/ 348	26.6% at Week 12 65.1% at Week 52	38.6% at Week 12 66.9% at Week 52	22.0% at Week 12 57.9% at Week 52

Data source: 2.7.3 Table 36

Table 7 Investigator's Global Assessment and Physician's Global Assessment success rates by visit in Study 18250 (safety population)

	Investigator's Global Assessment CD5789 50 µg/g cream (N=453)	Physician's Global Assessment CD5789 50 µg/g cream (N=444)
Week 12, n	402	396
Number of Subjects with Success	107	153
Success Rate (%)	26.6	38.6
Week 20, n	381	375
Number of Subjects with Success	165	203
Success Rate (%)	43.3	54.1
Week 26, n	369	363
Number of Subjects with Success	185	212
Success Rate (%)	50.1	58.4
Week 38, n	361	355
Number of Subjects with Success	208	222
Success Rate (%)	57.6	62.5
Week 52, n	350	344
Number of Subjects with Success	228	230
Success Rate (%)	65.1	66.9

IGA=Investigator's Global Assessment; PGA=Physician's Global Assessment

Note: Success Rate is calculated as the number of subjects with an IGA (or PGA) score of "Clear" or "Almost Clear" and grade change of at least 2 from Baseline divided by the number of subjects with IGA (or PGA) data at the specified visit.

Data source: RD.06.SRE.18250 Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1.

③ 안전성 결과

• 1 차 안전성 풀 :

- 안전성 풀 1 : 이 풀에는 두 개의 중요 3상 12 주 연구 (연구 18251 및 연구 18252)의 대상자가 포함되었다. 이 2 가지 중요 연구에서 수집된 데이터는 목표 적응증에서 트리파로텐 50 µg/g 크림의 안전성 프로파일을 특성화하기 위한 1 차 안전성 데이터를 포함하였다.
- 장기 안전성 연구 (Study 18250) : 결과는 독립형 연구로 제시되었다. 1 년 공개 라벨, 장기 안전성 (LTS) 연구 결과 트리파로텐 50 µg/g 크림에 대한 장기 안전성 데이터를 제공하였다. 12 주 (84 일)까지의 LTS 연구에서 안전성 결과는 Safety Pool 1의 12 주 데이터와 함께 선택된 안전 평가지표에 대해서도 비교하기 위해 제시되었다.

• Supportive 안전성 풀 :

Supportive 안전성 풀에서는 건강한 대상자에서 수행된 연구(Safety Pool 2) 및 여드름 (Safety Pool 3)에서 수행된 연구에 대한 데이터가 별도로 제시된다.

- 안전성 풀 2 (건강한 지원자) :이 풀에는 다음 연구가 포함되었다. 연구 103813, 연구 18231, 연구 40040, 연구 40196, 연구 40128, 연구 103918. 안전 풀 2에 포함된 연구의 치료 기간은 1 일에서 29 일 사이였다.
- 안전성 풀 3 (여드름 대상) :이 풀에는 PK 연구 (연구 18237 및 연구 40182), 2상 연구 (연구 40129, 연구 18223), 중요 3상 연구 (연구 18251 및 연구 18252), LTS 연구 (Study 18250)가 포함되었다. Safety Pool 3에 포함된 연구의 치료 기간은 29 일에서 52 주 사이였다.

갈더마는 달리 명시되지 않는 한 기술 통계를 사용하여 안전성 인구를 기준으로 안전 데이터를 요약하였다. 안전성 풀에 정의된 바와 같이 대상자의 치료 중 및 연구에 대한 풀링된 데이터에 대해 안전성 분석을 수행하였다. 안전성 풀에 대한 안전 매개 변수 별 통합 분석이 표 9에 요약되어 있다.

Table 9 Overview of Integrated Summary of Safety analyses

Integrated Safety Analysis Set				
Safety parameters	Safety Pool 1 2 Pivotal Phase 3 Studies	Long-term Safety ^a	Safety Pool 2 Healthy Volunteers	Safety Pool 3 Acne Vulgaris
Subject disposition	X	X	X	X
Demographics	X	X	X	X
Baseline characteristics	X	X	X	X
Previous/concomitant medications	X	X	NA	X
Exposure to study drug	X	X	X	X
AEs	X	X	X	X
AEs by severity and relationship	X	X	X	X
Deaths/SAEs/AEs leading to discontinuation	X	X	X	X
Related SAEs	X	X	X	X
Most common AEs (incidence of ≥1% and ≥0.5%)	X	X	X	X
AESIs	X	X	NA	NA
Local tolerability assessments	X	X	NA	X
Laboratory Analysis	X	X	NA	NA
Vital Signs	X	X	NA	NA
Subgroup analysis	X	X	NA	X

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; ISS=Integrated Summary of Safety; NA=not applicable; SAE=serious adverse event.

a) The long-term safety study was presented as a stand-alone.

Data source: ISS Statistical Analysis Plan.

1)TEAE

Safety Pool 1 : Studies 8251 and 18252

안전성 풀 1 (연구 18251 및 18252)에 대한 가장 일반적인 TEAE에 대한 요약은 2.7.4-2.1.1.2.1에 나와 있다. 가장 일반적인 TEAE (즉, 임의의 치료 그룹에서 대상의 적어도 1 %에서 보고된 TEAE)는 206명(16.9%) 대상자에서 보고되었으며, 시험약군에서 206명 (16.9 %)에서 297건의 TEAE 및 기제군에서 116명(9.7 %)에서 140건의 TEAE가 보고되었다.

시험약군에서 적어도 1% 이상 보고된 TEAE(PT level)는 다음과 같다(빈도 감소) : 도포 부위 자극, 인후두염, 화상, 도포 부위 가려움, 상기도 감염, 두통.

Table 11 Summary of treatment-emergent adverse events with incidence of ≥1% by System Organ Class and Preferred Term, Safety population – Safety Pool 1

System Organ Class/Preferred Term	CD5789 50 µg/g cream (N=1220)	Vehicle Cream (N=1200)
General disorders and administration site conditions		
Application site irritation	84 (6.9)	4 (0.3)
Application site pruritus	29 (2.4)	10 (0.8)
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	50 (4.1)	56 (4.7)
Upper respiratory tract infection	19 (1.6)	16 (1.3)
Influenza	11 (0.9)	18 (1.5)
Injury, poisoning and procedural complications		
Sunburn	33 (2.7)	6 (0.5)
Nervous system disorders		
Headache	16 (1.3)	16 (1.3)

ISS=Integrated Summary of Safety; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse events.

Note: This table only included preferred terms which occurred in at least 1% of subjects in any treatment group. Adverse events were coded using MedDRA version 18.0.

Data source: ISS Table 2.4.1

Long-term safety study 18250 (52 weeks)

가장 공통된 TEAE에 대한 요약은 2.7.4-2.1.1.2.2에 제시되어 있다. 1% 이상의 대상자에서 보고된 TEAE의 요약은

2.7.4, 표 25에 제시되어 있다. 전반적으로 대부분의 대상자(즉, 154명[34.0%])는 연구의 첫 분기 동안에 TEAE가 보고되었다.

가장 빈번하게 보고된 TEAE는 인후두염(총 48명[10.6%])이었고 피부과 TEAE인 화상(27명[6.5%]), 도포 부위 가려움(23명 [5.1%]), 도포 부위 자극(22명 [4.9%])가 보고되었다. 특이적으로, 피부과 TEAE 건수는 시간이 감에 따라 상당히 감소하였다.

2) Repeated AE

Safety Pool 1 : Studies 18251 and 18252

안전성 풀 1과 관련된 이상반응은 2.7.4-2.1.1.3.1에 요약되어 있다. PT level에서 ≥ 1 %의 발생률을 갖는 TEAE는 기제군과 비교하여 트리파로텐 50 $\mu\text{g/g}$ 크림 그룹에서 더 높았다 (2.7.4- 표 26).

시험약군에서 더 높은 비율의 대상자 (총 222 TEAE를 보고한 144명 [11.8 %])는 적어도 1 개의 TEAE를 보고하였으며 기제군의 대상자(총 21건의 TEAE를 보고한 18명 [1.5 %])보다 비율이 높았다.

안전성 풀 1에서 시험약을 받은 대상자 중, 시험약과 관련이 있는 것으로 평가되는 좀 더 빈번한 TEAE는 General disorder 및 도포 부위 SOC(112명, 9.2%)였다. 도포 부위 자극(79명, 6.5%)가 이 SOC에서 더 빈번한 TEAE였으며, 도포 부위 가려움(28명, 2.3%)이 뒤를 이었다. 약물 관련 TEAE로 화상(15명, 12%)이 보고되었다.(표 12)

관련 TEAE는 안전성 풀 1에서의 시험약 투여 대상과 12 주까지 LTS 연구에서 투여 대상 간에 일관된 비율로 발생하였다.

기제를 받은 대상자 중에서 시험약과 관련된 TEAE는 거의 고려되지 않았다. 모든 약물 관련 TEAE는 PT 수준에서 <1 %의 대상자에 의해 보고되었고 빈도 순으로 가려움 (9 명, 0.8 %) 및 적용 부위 자극 (2 명, 0.2 %)이 포함되었다.

Table 12 Summary of treatment emergent adverse related to the study drug with incidence of $\geq 1\%$ (at the Preferred Term level) by System Organ Class and Preferred Term, Safety population – Safety Pool 1

System Organ Class/Preferred Term	Safety Pool 1 (Studies 18251 and 18252)		LTS Study Up to Week 12
	CD5789 50 $\mu\text{g/g}$ cream (N = 1220)	Vehicle Cream (N = 1200)	CD5789 50 $\mu\text{g/g}$ cream (N = 453)
Number of TEAEs related to study drug	222	21	75
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	144 (11.8)	18 (1.5)	45 (9.9)
General disorders and administration site conditions	112 (9.2)	11 (0.9)	37 (8.2)
Application site irritation	79 (6.5)	2 (0.2)	15 (3.3)
Application site pruritus	28 (2.3)	9 (0.8)	19 (4.2)
Injury, poisoning and procedural complications	21 (1.7)	0	6 (1.3)
Sunburn	15 (1.2)	0	5 (1.1)

ISS=Integrated Summary of Safety; LTS=Long-term safety; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; N=number of subjects; SOC= system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse events.
 Note: This table only included preferred terms which occurred in at least 1% of subjects in any treatment group. Adverse events were coded using MedDRA version 18.0. System organ classes were sorted by frequency in the trifarotene 50 $\mu\text{g/g}$ cream group. Preferred terms were sorted by frequency in the trifarotene 50 $\mu\text{g/g}$ cream group within each SOC. The long-term safety study data was presented as stand-alone data. The long-term safety summary included events that occurred within the first 84 days of exposure.
 Data source: ISS Table 2.9.1

Long-term safety study 18250 (52 weeks)

장기 연구 18250의 관련 TEAE는 2.7.4-2.1.1.3.2에 요약되어 있다.

전반적으로 103건의 TEAE가 57명(12.6%)의 대상자에서 보고되었다. 연구 중 보고된 모든 TEAE는 대부분 연구 첫 분기에 보고되었다(46명 [10.2%]). 대부분의 공통적으로 보고된 치료 관련 TEAE는 도포 부위 가려움 [21명(4.6%)], 도포 부위 자극[19명(4.2%)], 화상 [8명(1.8%)] 이다. (표 13)

Table 13 Summary of treatment emergent adverse related to the study drug System Organ Class and Preferred Term, by quarter and overall, Safety population – Study 18250

System Organ Class/Preferred Term	CD5789 50 µg/g cream (N = 453)				
	Q1 (M = 453)	Q2 (M = 384)	Q3 (M = 368)	Q4 (M = 351)	Overall (N = 453)
Number of TEAEs related to the study drug	80	10	11	2	103
Subjects with any TEAE related to the study drug, n (%)	46 (10.2)	8 (2.1)	9 (2.4)	2 (0.6)	57 (12.6)
General disorders and administration site conditions	40 (8.8)	6 (1.6)	6 (1.6)	2 (0.6)	47 (10.4)
Application site pruritus	19 (4.2)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	21 (4.6)
Application site irritation	17 (3.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	19 (4.2)
Application site dryness	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	3 (0.7)
Application site erythema	3 (0.7)	1 (0.3)	0	0	3 (0.7)
Application site pain	2 (0.4)	0	1 (0.3)	0	2 (0.4)
Application site eczema	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	9 (2.0)
Sunburn	5 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	8 (1.8)
Drug administered at inappropriate site	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1.1)	1 (0.3)	0	0	6 (1.3)
Acne	3 (0.7)	0	0	0	3 (0.7)
Rash ^a	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
Skin burning sensation	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
Skin irritation	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
Lymphadenopathy ^b	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
Infections and infestations	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Skin candida	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

M=number of subjects at risk; N=number of subjects; Q=quarter; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a) This event of intermittent exanthema on the face, decollete of the chest and upper trunk was reported in Subject 5549-005 on Study Day 64, on treated areas. It was mild, led to temporary discontinuation of the study drug (for 10 days) and resolved 11 days after its onset.

b) This event of lymphadenopathy was reported in Subject 5572-009 on Study Day 55. It was mild and resolved 41 days after its onset without changing the study drug dose and, it was concomitant to an extensive flare of eczema which presented with swollen cervical lymph nodes related to eczema.

Note: Events were summarized by quarter based on study day of onset date: Q1 = 1 to 89, Q2 = 90 to 179, Q3 = 180 to 269, and Q4 = 270 to 391. A subject was considered at risk if their date of last study drug application was during or after the summarized period. Events with missing onset dates were not included in quarterly summaries but were counted in the overall column.

Data source: RD.06.SRE.18250 Table 25.

3) Severe AE, discontinuation related to study drug

Safety Pool 1 : Studies 18251 and 18252

심각한 TEAE가 시험군 8명(0.7%)에서 보고되었고, 기제군에서는 발생하지 않았다. 연구중단을 이끈 TEAE는 19명 (1.6%), 기제군에서는 발생하지 않았다. 시험약군에서 시험 중단으로 이끈 TEAE는 일반적으로 피부 자극을 포함한 피부와 관련된 것으로, 시험약과 관련이 있는 것으로 생각되었다. 1가지(도포 부위 자극)를 제외하고, 시험 중단으로 이끈 피부 TEAE는 시험약과 관련이 있는 것으로 평가되었으며, AESI(Adverse events of special interest)가 되었다.

Table 22 Overall summary of treatment-emergent adverse events, Safety population – Safety Pool 1

	Safety Pool 1 (Studies 18251 and 18252)		LTS Study Up to Week 12
	trifarotene 50 µg/g cream (N = 1220)	Vehicle Cream (N = 1200)	trifarotene 50 µg/g cream (N = 453)
Number of TEAEs	587	338	236
Subjects with any TEAE, n (%)	331 (27.1)	240 (20.0)	152 (33.6)
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	144 (11.8)	18 (1.5)	45 (9.9)
Subjects with any cutaneous TEAE, n (%)	188 (15.4)	48 (4.0)	79 (17.4)
Subjects with any cutaneous TEAE related to study drug, n (%)	143 (11.7)	14 (1.2)	45 (9.9)
Subjects with any AESI, n (%)	25 (2.0)	4 (0.3)	11 (2.4)
Subjects with any serious TEAE, n (%)	6 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.7)
Subjects with any serious TEAE related to study drug, n (%)	0	0	0
Subjects with any severe TEAE, n (%)	12 (1.0)	8 (0.7)	4 (0.9)
Subjects with any severe TEAE related to study drug, n (%)	8 (0.7)	0	1 (0.2)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation, n (%)	24 (2.0)	2 (0.2)	11 (2.4)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation related to study drug, n (%)	19 (1.6)	0	11 (2.4)
Subjects with any TEAE leading to death, n (%)	0	0	0
Subjects with any TEAE leading to death related to study drug, n (%)	0	0	0

AESI=adverse events of special interest; LTS=long-term safety; ISS=integrated summary of safety; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse events.

Note: The LTS study data were presented as a stand-alone. The LTS summary included events that occurred within the first 84 days of exposure.

Data source: ISS Table 2.1.1

Long-term safety 18250(52 weeks)

심각한 TEAE가 시험군 2명(0.4%)에서 보고되었고, 기제군 1명(0.3%)발생하였다. 연구중단을 이끈 TEAE는 12명(2.6%), 기제군 1명(0.3%)발생하였다. 16건의 TEAE가 연구 중단으로 이끌었다. 16명의 대상자 중 13명은 첫 분기 동안 중단하였고 2명은 두 번째 분기, 1명은 3번째 분기에 중단하였다. 16건 중 1건을 제외하고 피부과적인 반응이었다. 피부과적인 반응 중 13건은 시험약과 관련이 있다고 평가되어 AESI로 고려되었다.

Table 23 Overall summary of treatment-emergent adverse events, Safety population – Study 18250

	trifarotene 50 µg/g cream (N = 453)				
	Q1 (M = 453)	Q2 (M = 384)	Q3 (M = 368)	Q4 (M = 351)	Overall (N = 453)
Number of TEAEs	249	91	85	43	468
Subjects with any TEAE, n (%)	154 (34.0)	68 (17.7)	62 (16.8)	36 (10.3)	218 (48.1)
Subjects with any TEAE related to study drug, n (%)	46 (10.2)	8 (2.1)	9 (2.4)	2 (0.6)	57 (12.6)
Subjects with any cutaneous TEAE, n (%)	81 (17.9)	16 (4.2)	21 (5.7)	9 (2.6)	107 (23.6)
Subjects with any cutaneous TEAE related to study drug, n (%)	46 (10.2)	8 (2.1)	9 (2.4)	2 (0.6)	57 (12.6)
Subjects with any AESI, n (%)	12 (2.6)	1 (0.3)	0	0	13 (2.9)
Subjects with any serious TEAE, n (%)	4 (0.9)	0	4 (1.1)	2 (0.6)	10 (2.2)
Subjects with any serious TEAE related to study drug, n (%)	0	0	0	0	0
Subjects with any severe TEAE, n (%)	5 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	9 (2.0)
Subjects with any severe TEAE related to study drug, n (%)	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0	3 (0.7)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation, n (%)	13 (2.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	16 (3.5)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation related to study drug, n (%)	12 (2.6)	1 (0.3)	0	0	13 (2.9)
Subjects with any TEAE leading to death, n (%)	0	0	0	0	0
Subjects with any TEAE leading to death related to study drug, n (%)	0	0	0	0	0

AESI=adverse events of special interest; M=number of subjects at risk; N=number of subjects; Q=quarter; TEAE=treatment-emergent adverse events.
Note: Events were summarized by quarter based on study day of onset date: Q1 = 1 to 89, Q2 = 90 to 179, Q3 = 180 to 269, and Q4 = 270 to 391. A subject was considered at risk if their date of last study drug application was during or after the summarized period. Events with missing onset dates were not included in quarterly summaries but were counted in the overall column.
Data source: RD.06.SRE.18250, Table 22.

4) 사망, 심각한 부작용

보고되지 않음

5) AESI(Adverse event of special interest)

- 임상적으로 중요하고 연구 약물과 관련된 범위를 벗어난 실험실 결과
- 영구 치료 중단으로 이어진 관련 피부 AE
- 시험약과 관련이있는 것으로 의심되는 알레르기 반응

Safety Pool 1 : Studies 18251 and 18252

시험약군에서 25 명(2.0 %)의 대상자에 의해 총 26 건의 AESI가 보고되었고, 기제군에서 4 명(0.3 %)의 대상자에 의해 7 건의 AESI가 보고되었다.

대부분의 AESI는 연구 중단으로 이끈 피부과 TEAE와 관련이 있었고 시험약군에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 피부 AESI(즉, 연구 중단으로 이끈 피부 관련 TEAE)는 도포 부위 자극(14명[1.1%]-시험약군)이었다. 다른 피부 관련 TEAE는 도포 부위 건조, 도포 부위 짓무름, 도포 부위 홍반, 도포 부위 통증(각 1명), 알레르기 피부염(3명), 피부 자극(3명), 여드름 (2명)이었다.

기제군에서 AESI는 비정상적인 실험실 결과로, 임상적으로 의미가 있었으며 혈중 크레아티닌 상승(3명), 간기능 비정상(2명), 혈중 빌리루빈 증가(1명), 고노산혈증(1명)이었다.

Long-term safety study : Study 18250(52weeks)

장기 연구에서 AESI는 2.7.4-2.1.4.2.2에 요약되어 있다. 특별한 관심이 필요한 이상반응은 모두 연구 중단으로 이끈 피부과적 TEAE였다. 총 13건의 AESI가 13명(2.9%) 대상자에서 보고되었다. 10건은 도포 부위 자극이었고 3건은 여드름(여드름 악화)였다. 1건을 제외한 모든 AESI는 연구 첫 분기에 보고되었고 1건은 2번째 분기에 보고되었다.

6) 국소내약성

*얼굴

Safety Pool 1 : Studies 18251 and 18252

국소 내약성의 징후/증상이 베이스라인 대비 악화된 것은 대조군보다 시험군에서 더 많은 비율로 발생하였다. 대부분의 징후/증상은 경증(점수 = 1) 혹은 중등증(점수 = 2)였으며 적은 수의 대상자가 중증 징후/증상(점수 = 3)을 경험하였다.

베이스라인 후 방문 동안 중등도의 등급을 받아 베이스라인 대비 가장 높은 국소 내약성 점수를 받은 대상자의 비율은 다음과 같다.

- 홍반 : 시험약군에서 345명(28.4%)의 대상자 및 기제군에서 81명(6.8%)의 대상자에서 보고되었다.
- 인설 : 시험약군에서 329명(27.1%)의 대상자 및 기제군에서 71명(5.9%)의 대상자에서 보고되었다.
- 건조 : 시험약군에서 360명(29.7%)의 대상자 및 기제군에서 81명(6.8%)의 대상자에서 보고되었다.
- 열열함/화끈감 : 시험약군에서 250명(20.6%)의 대상자 및 기제군에서 45명(3.8%)의 대상자에서 보고되었다.

베이스라인 후 방문 동안 중증의 등급을 받아 베이스라인 대비 가장 높은 국소 내약성 점수를 받은 대상자의 비율은 다음과 같다.

- 홍반 : 시험약군에서 75명(6.2%)의 대상자 및 기제군에서 10명(0.8%)의 대상자에서 보고되었다.
- 인설 : 시험약군에서 59명(4.9%)의 대상자 및 기제군에서 4명(0.3%)의 대상자에서 보고되었다.
- 건조 : 시험약군에서 58명(4.8%)의 대상자 및 기제군에서 9명(0.8%)의 대상자에서 보고되었다.
- 열열함/화끈감 : 시험약군에서 72명(5.9%)의 대상자 및 기제군에서 6명(0.5%)의 대상자에서 보고되었다.

모든 4개 평가지표(즉, 홍반, 인설, 건조, 열열함/화끈감)에 대한 얼굴의 평균 국소 내약성 점수는 시험군에서 1째 주에 가장 높았고 12주까지 지속적으로 감소하였다. 기제군의 경우 모든 평가지표가 안정적으로 유지되었다.

Long-term safety study : Study 18250(52weeks)

국소 내약성의 징후/증상이 베이스라인 대비 악화된 대상자 중 열열함/화끈감이 있는 대상자 7.1%, 건조가 있는 대상자 5.8%, 홍반 및 인설이 있는 환자 2.2%가 중증이었고, 열열함/화끈감이 있는 대상자 21.2%, 건조 31.2%, 홍반 24.7%, 인설 29.2%가 중등증이었다.

4개의 평가지표에서 가장 피크의 자극은 1주차(평균 점수 0.6-0.8)에 관찰되었으며, 연구 기간 동안 감소하여, 52주째에는 평균 0.3 이하에 도달하였다.

*몸통

Safety Pool 1 : Studies 18251 and 18252

국소 내약성의 징후/증상이 베이스라인 대비 악화된 것은 대조군보다 시험군에서 더 많은 비율로 발생하였다. 대부분의 징후/증상은 경증(점수 = 1) 혹은 중등증(점수 = 2)였으며 적은 수의 대상자가 중증 징후/증상(점수 = 3)을 경험하였다.

베이스라인 후 방문 동안 중등도의 등급을 받아 베이스라인 대비 가장 높은 국소 내약성 점수를 받은 대상자의 비율은 다음과 같다.

- 홍반 : 시험약군에서 227명(18.9%)의 대상자 및 기제군에서 31명(2.6%)의 대상자에서 보고되었다.
- 인설 : 시험약군에서 165명(13.7%)의 대상자 및 기제군에서 31명(2.6%)의 대상자에서 보고되었다.
- 건조 : 시험약군에서 193명(16.1%)의 대상자 및 기제군에서 46명(3.9%)의 대상자에서 보고되었다.
- 열열함/화끈감 : 시험약군에서 131명(10.9%)의 대상자 및 기제군에서 26명(2.2%)의 대상자에서 보고되었다.

베이스라인 후 방문 동안 중증의 등급을 받아 베이스라인 대비 가장 높은 국소 내약성 점수를 받은 대상자의 비율은 다음과 같다.

- 홍반 : 시험약군에서 63명(5.2%)의 대상자 및 기제군에서 5명(0.4%)의 대상자에서 보고되었다.
- 인설 : 시험약군에서 20명(5.2%)의 대상자 및 기제군에서 1명(0.1%)의 대상자에서 보고되었다.
- 건조 : 시험약군에서 22명(1.8%)의 대상자 및 기제군에서 1명(0.1%)의 대상자에서 보고되었다.
- 열열함/화끈감 : 시험약군에서 52명(4.3%)의 대상자 및 기제군에서 6명(0.5%)의 대상자에서 보고되었다.

홍반에 대한 몸통의 평균 국소 내약성 점수는 시험군에서 2째 주에 가장 높았고 12주까지 지속적으로 감소하였다. 기제군의 경우 모든 평가지표가 안정적으로 유지되었다.

인설에 대한 몸통의 평균 국소 내약성 점수는 시험군에서 4째 주에 가장 높았고 12주까지 지속적으로 감소하였다. 기제군의 경우 모든 평가지표가 안정적으로 유지되었다.

열열함/화끈감에 대한 몸통의 평균 국소 내약성 점수는 시험군에서 2째주에 가장 높았고 2-8주까지 유지되다가 12주까지 지속적으로 감소하였다. 기제군의 경우 모든 평가지표가 안정적으로 유지되었다.

Long-term safety study : Study 18250(52 weeks)

국소 내약성의 징후/증상이 베이스라인 대비 악화된 대상자 중 인설이 있는 대상자 2.5%, 건조가 있는 대상자 2.7%, 열열함/화끈감이 있는 대상자 4.8%, 홍반이 있는 대상자 5.4%가 중증이었고 인설이 있는 대상자 10.9%, 건조가 있는 대상자 14.3%, 열열함/화끈감이 있는 대상자 9.5%, 홍반이 있는 환자 17.2%가 중등증이었다.

인설, 건조, 열열함/화끈감의 경우 가장 피크의 자극은 2주차에 관찰되었으며, 연구 기간 동안 유지되거나 감소되었다. 홍반의 경우 4주차에 가장 피크를 나타냈다.

6) 관심있는 안전성 주제

① Localized reactions at the application site

국소 레티노이드는 도포 부위에 국소 반응을 야기하는 것으로 알려져있다.

임상 개발 중 안면 및 몸통 여드름 대상자에게 트리파로텐 50 μ g/g 크림을 도포시(안전성 풀 1), 다음과 같은 이상 반응이 보고되었다.

도포 부위 자극 : 102건의 TEAE가 79명(6.5%)에서 보고

도포부위 가려움 : 42건의 TEAE가 28명(2.3%)에서 보고

피부 자극 : 8건의 TEAE가 8명(0.7%)에서 보고

도포 부위 통증 : 9건의 TEAE가 8명(0.7%)에서 보고

도포 부위 건조 : 4건의 TEAE가 4명(0.3%)에서 보고

도포 부위 짓무름, 도포 부위 발진, 도포 부위 부종, 홍반 : 2건의 TEAE가 각 PT 별로, 각 2명(0.2%)의 대상자에서 보고

도포 부위 홍반, 도포 부위 반응, 도포 부위 두드러기, 도포 부위 물집, 안검염, 습진성 건선, 피부 화끈감, 피부 박리, 피부 갈라짐 : 모든 이러한 반응이 1명(0.1%)에서 각각 보고되었으며, 도포 부위 반응과 피부 박리를 제외하고 시험약과 관련이 있는 것으로 평가되었다.

트리파로텐 크림의 내약성 프로파일을 보다 잘 특성화하기위해 국소 레티노이드의 사용으로 예상되는 국소 내약성

징후 / 증상 (홍반, 인설, 건조 및 열열함 / 화끈감)을 AE와 별도로 수집하였다. 12주의 2 상 3 상 임상 시험에서, 이 징후 / 증상은 특정 척도를 사용하여 트리파로텐 크림으로 치료한 1214 명의 환자 (얼굴) 및 1202 명의 환자 (몸통)에서 베이스라인 및 1 회 이상의 베이스라인 후 방문에서 평가되었다. 범위는 0(없음)에서 3 (중증)까지이었다. 얼굴에 대한 국소 내약성은 얼굴의 경우 1 주차 및 몸통의 2 주 내지 4 주차에 점수가 최대에 도달한 후 감소하였다.

1년간 수행한 3상 공개 라벨 연구에서, 국소 내약성 프로파일은 2 개의 중추적 3 상 연구에서 관찰된 것과 유사하였다.

② 화상

레티노이드는 각질층을 얇게함으로써 자외선 (UV) 민감성을 증가시킬 수 있기 때문에 햇볕은 입증된 위험이다. 개발 프로그램 동안, 단독으로 또는 병용으로 여러 트리파로텐 제제에 노출된 26 명의 대상자는 시험약과 관련이 있다고 평가된 총 31 개의 화상 건을 보고하였으며, 트리파로텐 50 µg/g 크림에 노출된 25 명의 대상자에서 30건의 화상이 보고되었다. 중요 연구 (18251 및 18252)에서 화상은 트리파로텐 50 µg/g 크림군에서 33 명 (2.7 %)과 기제군에서 6 명 (0.5 %)에 의해 보고되었으나 어느 것도 기제와 관련된 것으로 간주되지 않았다.

장기 안전성 및 유효성 연구 (18250)에서 27명(6.0 %)의 대상자에서 36 건의 화상이 보고되었으며, 그 중 8 명 (1.8 %)의 대상자에서 보고된 9 건은 시험약과 관련이 있으며 대부분 치료부위에서 관찰되었다.

③ Pigmentation disorders

색소 장애는 국소레티노이드에서 입증된 위험이다. 여드름이 있는 2 명의 대상자 (트리파로텐 100 µg/g 크림으로 치료한 1 명의 대상자 및 트리파로텐 25 µg/g 크림으로 치료한 대상자)와 트리파로텐을 투여받은 다른 건강한 1 명의 대상자에서 총 3건의 저색소 침착이 확인되었다. 모든 반응은 치료 부위에서만 발생했다. 중요 연구 (18251 및 18252)에서, 트리파로텐 50 µg/g 크림군에서 1명 (0.2 %)의 피부 과색소침착이 보고되었고 도포 부위 변색이 2명 (0.3%)에서 보고되었으며 시험약과 관련된 것으로 평가되었다. 2 개의 중요 연구에서 기제군에 대해서는 저색소 또는 과색소 침착 사례가 보고되지 않았다 (18251 및 18252)

장기 안전성 및 유효성 (18250) 연구에서, 2 명의 대상자에서 2 건의 도포 부위 변색 (과색소 침착)이 2 건 있었으며, 시험약과 관련이 없었다.

전체적으로, 트리파로텐으로 치료된 대상자에서 7건의 피부 변색 반응(트리파로텐 100 µg/g 크림으로 3 건 및 트리파로텐 50 µg/g으로 4 건)이 확인되었다. 기제군에서는 보고되지 않았다.

④ Dermatitis allergic

전체적으로 11건의 알레르기성 피부염이 개발 프로그램 중에 보고되었다. 중요 임상 연구(18251, 18252)에서 알레르기성 피부염은 시험약과 관련이 있는 것으로 평가되었으며, 시험약군에서 진단된 3건의 경우 치료할 수가 없었다. 1 건은 경증, 1건은 중등증, 1건은 중증이였다. 모두 시험약은 중단되었고 연구 중 회복되었다.

장기 안전성 및 유효성 연구(18250)에서 3건의 알레르기성 피부염이 3명의 대상자에서 보고되었다. 모두 경증이였으며 시험약과 관련이 있다고 평가되거나 연구를 중단한 경우는 없었다.

⑤ Eye disorders

트리파로텐 50 µg/g 크림 제형은 점막뿐만 아니라 눈 및 주변 영역에 자극을 유발할 수 있는 프로필렌글리콜과 같은 부형제를 함유한다. 눈장애 SOC 내에서 일부 TEAE가 관심 대상으로 간주되었다. 중요 연구 (18251 및 18252)에

서, SOC 눈 장애에서 눈꺼풀 박리 (1명; 0.05 %) 및 눈꺼풀 부종(1명; 0.05%)과 같은 2건의 TEAE를 보고하였다(트리파로텐 50 µg/g 크림군). 트리파로텐의 임상 개발 중에 보고된 눈질환 SOC (눈 자극, 눈꺼풀 자극, 눈꺼풀 박리, 눈꺼풀 통증 및 눈주위 부종)과 같은 TEAE가 보고되었으며 이들은 주로 100 µg/g 또는 200 µg/g의 트리파로텐 HE1 크림 제제에서 보고되었고, 트리파로텐젤 제형(100 µg/g의 단독 또는 BPO 겔과 관련된 기제 또는 활성 겔)에서 눈 자극 (2), 눈꺼풀 자극 (1) 및 눈꺼풀 부종 (1)이 보고되었다. 연구 103918에서 트리파로텐 100 µg/g에 노출된 2 명의 대상자는 SOC 눈 장애 (눈꺼풀 박리 (1) 및 눈꺼풀 통증 (1)에서 시험약과 관련된 AE를 보고하였다.

⑥ Exposure during pregnancy and lactation

임산부에게 트리파로텐크림을 사용하여 실시한 잘 통제된 연구가 없으므로 임산부에서 트리파로텐의 안전성과 효능은 확립되지 않았다.

프로토콜에서 매우 효과적인 피임법의 사용이 요구되었지만, 트리파로텐 50µg/g 크림 개발 프로그램 동안 총 12 건의 임신이 보고되었다. 이 중 4 건은 임신 기간을 완료하여 건강한 아기 3명 (트리파로텐 50µg/g 크림에 노출된 대상자 1 명, 기제군에 노출된 대상자 2 명)과 출생시 일시적 호흡 곤란을 겪은 아기 1 명을 포함하여 정상 분만되었다(트리파로텐 50 µg/g 크림에 노출된 대상). 임신 중 나머지 5 건은 유산으로 이어졌고 [4 건 (트리파로텐에 노출된 대상 4 명 (코르티코스테로이드를 포함한 다른 국소 치료와 병용)) 및 1 건의 기제에 노출된 대상], 1 명은 선택적 낙태 (기제군)를 하였으며 2 명의 대상자는 추적 관찰을 실패하였다 (두 대상 모두 트리파로텐 50µg/g 크림에 노출).

동물 생식 연구에서 임신한 랫드와 토끼에게 기관형성기 동안 트리파로텐을 경구 투여했을 때 인간에게 노출되는 것보다 더 높은 혈장 농도로 노출 시 최기형성과 배태자 독성이 있었다. 랫드에서의 비-최기형성 혈장 농도는 사람에게 비해 535배, 토끼에서의 비-최기형성 혈장 농도는 사람의 98배 높은 농도였다. 트리파로텐이 인간의 모유에 존재하는 것과 관련된 데이터는 없다. 경구 동물 연구에서 트리파로텐은 수유 랫드의 유즙에 분비되었으므로 트리파로텐 크림은 수유부에게 투여 시 주의해야 한다.

7) 혈액학 및 임상화학

- 혈액학적 혹은 혈화학적 변화는 관찰되지 않음

8) 활력징후, 체중, 신체검사

- 활력징후는 연구기간동안 안정하였고, 베이스라인에서 마지막 방문시까지 눈에 띄는 이동은 없었음
- 신체검사

18251연구에서 임상적으로 관련 있는 신체검사 결과가 있었고 대부분 TEAE로 보고되었다

- 5개의 임상적으로 유의한 비정상 신체검사가 피부에서 보고되었다. 얼굴과 목에 심각한 박리(excoriation)을 수반한 홍반성 반(erythematous maculae)과 가슴 피부의 피부염, 홍반, 윗 입술로 코가 흘러내림, 도포 부위에 붉은 가려움성 발진, 중간 위 뒷목부분의 불규칙적인 갈색 반 색소 침착이다.

- 2개의 임상적으로 유의한 비정상 신체검사가 대조약을 투여받은 2명의 피부에서 확인되었다 : 입술의 대상포진, 가슴의 감염을 수반하지 않은 선형 박리(linear excoriation)

- 임상적으로 유의한 나머지 신체검사 소견은 눈, 귀, 코 및 목에서 발견되었다 (시험약군에서 4 명; 대조군에서 2 명), 폐(시험약군) 및 근육격계 (시험약군에서 2 명의 대상).

18252 연구에서 임상적으로 유의미한 PE 결과는 8446-005번 (시험약군) 대상자의 12주차 결과에서 "가슴과 등의 시험약으로 인한 피부염"과 8537-004번 대상자(시험약군)가 조기 종료 (ET) 방문 시 보고한 홍반성 패치, 8537-014번 대상자(시험약군)가 조기 종료 방문 시 보고한 기관지염과 일치하는 폐의 rhonchi, 8537-018번 대상자(시험약)가 조기 종료 방문 시 보고한 자극성 피부염, 5005-007번 대상자(대조군)의 스크리닝 시 혈압 증가 및 5011-009번 대상자(대조군)의 예정되지 않은 방문 시 윗입술에 단순 포진이 보고되었다.

장기 연구 18250에서 임상적으로 유의한 비정상적인 발견이 14명의 대상자에서 다음 신체 기관에 발생하였다고 보고되었다. 피부(7명), 림프절(4명), 눈/귀/코/인후 (1명), 근골격계(2명) 이러한 발견사항은 TEAE로 보고되었다.

9) 심장의 반응

건강한 대상자에서 트리파로텐의 QTc (TQT)를 평가하기 위해 연구 40196을 수행하였다. 본 연구는 supra-therapeutic condition(권장량 이상 투여 조건) 하에서 수행되었다. 갈더마는 크림 제제의 국소 적용으로 supra-therapeutic condition에 성공적으로 도달할 수 없다고 생각하였다. 따라서, 더 높은 강도의 트리파로텐을 함유하는 다른 제제(겔)이 TQT 연구에서 사용되었고, 여기서 트리파로텐 100 µg/g 겔 (즉, 1200 µg 트리파로텐) 12 g을 6000 cm²의 피부에 적용 하였다. 이 용량은 여드름 대상자에서 최대 임상 사용 조건하에 적용되는 용량 (12g의 트리파로텐 50 µg/g 크림, 즉 매일 100 µg의 트리파로텐 적용)보다 12 배 더 높다. TQT 연구에서 관찰된 평균 Cmax는 최대 사용 조건 하에서 트리파로텐 50 µg/g 크림으로 얻은 최고 Cmax보다 3 배 높았으므로, TQT 연구에서 상기 치료 조건이 달성되었음을 확인 하였다. 전반적으로 이 연구의 결과는 트리파로텐이 심장 재분극에 영향을 미치지 않음을 보여 주었다. 분석 민감도를 확인하는 활성 대조군 (moxifloxacin)의 적절한 반응과 결합된 QT 간격 지속 시간에 대한 치료적 용량 (트리파로텐)의 부정적인 영향은 ICH E14 지침에 따라 음성 TQT 연구의 기준을 충족하였다.

10) 특정피험자 집단 및 상황에서의 안전성

Intrinsic factors

TEAE의 발병률은 일반적으로 하위군 전체에서 일관되었으며 안전성 풀 1의 결과와 일치하였다. 일반적으로 최소 1개의 TEAE를 보고한 대상자의 비율이 더 높았다. 각 인구학적 하위군에서 대조군보다 시험약군에서 더 높은 비율의 TEAE를 경험하였고, General disorders and administration site conditions SOC가 주로 보고되었으며 도포 부위 자극 때문이었다. TEAE를 요약했을 때 각 하위군(예, 남성 vs 여성)의 빈도 차이는 관찰되지 않았다.

얼굴과 몸통의 국소 내약성 프로파일은 일반적으로 하위군에 걸쳐 일관되었으며 안전 풀 1의 결과와 일치하였다. 얼굴과 몸통의 국소 내약성 징후 / 증상은 트리파로텐 50 µg/g 크림 대상자의 비율이 더 높았다. 얼굴 및 몸통에 대한 국소 내약성의 심각한 징후 / 증상으로 분류된 최악의 점수를 받은 대상자의 비율은 대부분 대조군에 비해 시험약군에서 더 높았다. 얼굴과 비교하여, 각 인구 통계 하위군에서 시험약 및 기제 모두 몸통에서 양호한 국소 내약성 프로파일이 관찰되었다. 나이, 성별, 인종 또는 피부 타입이 얼굴과 몸통의 내약성 프로파일에 의미있는 영향은 없었다.

전반적으로, 장기 연구 18250에서 연령, 성별, 연령 및 성별, 인종, 민족 및 피부 타입 하위군에서 TEAE의 빈도는 전체 SAF 인구에서 관찰된 것과 유사하였다.

Table 24 Most frequently reported TEAEs by age and gender, by SOC and PT – SAF population

SOC, PT	Age			Gender	
	9-11 years (N = 18)	12-17 years (N = 268)	≥18 years (N = 167)	Female (N = 226)	Male (N = 227)
Number of TEAEs	18	261	189	253	215
Subjects with any TEAE, n (%)	8 (44.4)	129 (48.1)	81 (48.5)	113 (50.0)	105 (46.3)
Infections and infestations	5 (27.8)	66 (24.6)	45 (26.9)	59 (26.1)	57 (25.1)
Nasopharyngitis	1 (5.6)	21 (7.8)	26 (15.6)	25 (11.1)	23 (10.1)
General disorders and administration site conditions	2 (11.1)	33 (12.3)	22 (13.2)	34 (15.0)	23 (10.1)
Application site pruritus	1 (5.6)	13 (4.9)	9 (5.4)	12 (5.3)	11 (4.8)
Application site irritation	1 (5.6)	13 (4.9)	8 (4.8)	13 (5.8)	9 (4.0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (22.2)	30 (11.2)	16 (9.6)	27 (11.9)	23 (10.1)
Sunburn	4 (22.2)	14 (5.2)	9 (5.4)	16 (7.1)	11 (4.8)

Note: Percentages are calculated based on the number of subjects in each category

Data source: Table 14.3.10.1 and Table 14.3.10.3

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ PK(RD.03.spr.18231)				
Pharmacokinetics study of CD5789 50 and 100µg/g cream in Japanese and non-Japanese healthy subjects under maximal use conditions				
1상	건강한 성인 18~65세(39명)	그룹1 50µg/g 크림(일본인) 그룹2 100g/g 크림(일본인) 그룹3 100g/g 크림(비일본인) 1일1회, 4주(29일) 투여, 얼굴/목/가슴 1일최대용량:2g(2mg/cm2)	약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, 등 안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs, 피부안전 성 등	<약동> · 29일동안 반복투여로 인한 CD5789의 전신 흡수는 일본인, 비일본인 모두 낮았으며, 전신노출에 대한 민족성의 영향은 관찰되지 않았음 · 50,100µg/g크림은 모두 내약성이 있었고, 치료중단은 발생하지 않았으며, 피부가려움은 모든 군에서 나타났음

Table 2							Table 4						
Mean CD5789 pharmacokinetic parameters (full analysis population)							Treatment-emergent adverse events with a reasonable possibility of relationship to treatment (safety analysis population)						
Treatment Group	Period (Day)	N (Quantifiable)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	AUC ₀₋₉₆ (pg·h/mL)	System Organ Class Preferred term	Number (%) of subjects					
Group I Japanese CD5789 50 µg/g cream Mean±SD Minimum - maximum	1	13 (0)	BLQ	NR	NR	NR		Japanese		Non-Japanese			
	15	13 (7)	6.6±1.9	4.0	27±17	86±15		CD5789	Subtotal (N=26)	CD5789			
			5.0-10	4.0-4.0	16-68	73-113							
	29	13 (4)	NR ^a 5.4-9.5	NR ^a 4-4	NR ^a 20-59	NR ^a 75-103	50 µg/g (N=13)	100 µg/g (N=13)					
Group II Japanese CD5789 100 µg/g cream Mean±SD Minimum-maximum	1	13 (2)	NR ^a 6.1-6.9	NR ^a 4.0-4.0	NR ^a 16-39	NR ^a 76-81	Any related TEAE	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)		
	15	13 (9)	14.8±14.2	4.0-4.0	135±187	175±165	Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	1 (7.7)	1 (3.8)	0		
			5.0-46.9	4.0-4.0	16-574	73-574							
	29	13 (8)	8.3±5.2	4.8±2.4	49±46	100±39	Scratch	0	1 (7.7)	1 (3.8)	0		
			5.0-8.7	2.0-10.0	16-142	73-186	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)		
Group III Non-Japanese CD5789 100 µg/g cream Mean±SD Minimum-maximum	1	13 (0)	BLQ	NR	NR	NR	Erythema	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (11.5)	1 (7.7)		
	15	13 (10)	9.3±4.7	4.0	49±37	102±96	Pruritus	2 (15.4)	4 (30.8)	6 (23.1)	0		
			5-21	4.0-4.0	16-138	73-201							
	29	13 (9)	9.7±4.7	4.2±0.7	68±78	117±63	Skin burning sensation	1 (7.7)	0	1 (3.8)	0		
			5.0-17.8	3.9-6.0	16-308	73-308	Skin irritation	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)		

BLQ=below the limit of quantification (i.e., <5 pg/mL); NR=not reportable; SD=standard deviation

^a Mean value not calculated because >50% of subjects had BLQ plasma concentrations.

BLQ=below the limit of quantification (i.e. <5 pg/mL); NR=not reportable; SD=standard deviation

^a Mean value not calculated because >50% of subjects had BLQ plasma concentrations.

특별 인구(간 및 신장 손상이 있는 대상자)에 대한 트리파로텐 50 µg/g 크림의 효과를 평가하는 연구는 수행되지 않았다. 임상 연구에서 관찰된 낮은 전신 노출로 인해 이러한 특수 환자 집단에서 트리파로텐 50 µg/g 크림을 사용하면 새로운 안전성 문제가 발생할 가능성이 낮다.

Extrinsic factors

지역별 하위군 분석이 수행되었으며, 그 결과는 일반적으로 하위군간에 일관되고 안전성 풀 1의 전반적인 인구와 비교할 만하였다.

갈더마는 트리파로텐 50 µg/g 크림에 대한 임상 개발 프로그램 동안 음식, 알코올 또는 담배 소비와 같은 외인성 요인에 대한 특정 평가를 수행하지 않았다. 이러한 요인들은 트리파로텐 50 µg/g 크림의 효능 또는 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었다.

Drug interactions

약물상호작용의 가능성은 인간 생체물질을 사용한 5 개의 in vitro 연구, 1개의 PBPK 모델, 1개의 건강한 대상자의 임상 연구에서 조사되었다 (Study 103918). 연구 103918은 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐을 함유하는 경구 피임약과 트리파로텐 크림의 병용 투여가 어느 물질의 PK에도 영향을 미치지 않음을 입증하였다. 이 연구는 트리파로텐이 CYP3A4에 의해 매개된 효소 활성화에 대한 유도 가능성이 없음을 입증하였다. 전체적으로, in vitro, 임상 및 모델링 및 시뮬레이션 연구로부터의 데이터는 여드름 대상자에게 트리파로텐 50 µg/g 크림을 사용할 때 임상적으로 의미있는 DDI는 예상되지 않는다.

Use in pregnancy and lactation

비록 갈더마에서 수행한 모든 임상 연구에서 프로토콜마다 매우 효과적인 피임법의 사용이 요구되었지만, 개발 프로그램이 시작된 이후 12건의 임신이 보고되었다.

- 유산 5건 : 트리파로텐에 노출된 대상자 중 4 명 (코르티코스테로이드를 포함한 다른 국소 치료와 병용) 및 기체에 노출된 대상자 중 1 명,
 - 정상 분만 4건 : 건강한 아기 3 명 (트리파로텐에 노출된 대상자에 1 명, 기체에 노출된 대상자에 2 명), 트리파로텐에 노출된 대상자에서 출생시 일시적 호흡 곤란이 있는 아기 1 명,
 - 기체에 노출된 대상자에서 낙태 1건
 - 대상자 추적 관찰 실패로 결과를 알 수 없는 임신 2건 (두 대상자 모두 트리파로텐 50 µg/g 크림에 노출되었다).
- 모든 유산은 제품의 제한된 전신 흡수, 연구 대상의 위험 인자 (예 : 병행되는 생식기 감염 및 / 또는 이전 부인과 병력) 및 / 또는 병행되는 피임 치료를 고려하여 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

2g의 트리파로텐크림을 국소 투여 시 얻어진 AUC 비교를 토대로, 랫드 및 토끼에서의 비 최기형성 (non-teratogenic) 혈장 노출은 인간에서 관찰된 노출보다 각각 535 및 98 배 더 높았다. 트리파로텐을 임신한 랫드에게 경구 투여 시 혈액 태반 장벽을 통해 태아에게 소량으로 전달되었다. 경구 투여 경로에 트리파로텐에 노출된 동물 연구에서는 트리파로텐에 높게 전신 노출이 될 경우 생식 독성이 나타났다.

트리파로텐 크림을 가지고 임신부에게 실시한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다. 따라서 임신부에서 트리파로텐의 안전성이 확립되지 않았다. 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 초과하지 않는 한 트리파로텐 크림은 임신 중에 사용해서는 안된다.

유즙에 트리파로텐이 존재하는지에 관한 자료는 없다. 경구 투여한 동물 연구에 따르면 수유 랫드의 유즙에는 트리파로텐이 배설되는 것으로 나타났다. 따라서 트리파로텐 50 µg/g 크림을 수유 여성에게 투여할 때는 주의를 기울여야 한다. 영아에게 노출을 피하기 위해 수유 중에 사용될 때는 가슴에 트리파로텐 50 µg/g 크림을 바르지 않아야 한다.

Overdose

만일 약물을 과도하게 도포하더라도, 더 빠르고 더 나은 결과를 얻을 수 없으며 발적, 인설 또는 피부 불편이 발생할 수 있다. 이 경우 대상자는 사용을 중단하고 피부가 회복될 때까지 기다려야 한다. 실수로 섭취한 경우 적절한 대증 요법을 취해야 한다. 약물의 만성 섭취는 비타민 A의 과도한 경구 섭취와 관련된 부작용과 동일한 부작용을 유

발할 수 있다.

Drug abuse

트리파로텐 50 $\mu\text{g/g}$ 크림의 의존성에 대한 조사는 수행되지 않았다. 국소 도포 및 제품의 작용 기전에 따른 제한된 전신 노출을 고려할 때 의존성 또는 중독이 발생할 가능성은 거의 없다.

11) 기타 안전성 주제

- 해당없음

12) 이상약물반응

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중요3상 연구(18251,18252) 및 중요 장기연구(18250)을 통해서 트리파로텐 50 $\mu\text{g/g}$ 의 유효성을 입증하기위해서 3 가지 공동 1 차 유효성 평가지표 (얼굴 IGA 성공률, 염증성 및 비염증성 병변 수) 및 3 가지 공동 2 차 유효성 평가지표 (몸통 PGA 성공률, 염증성 및 비염증성 병변 수)을 실시하였고, 통계적인 기제 대해 유의성을 입증되었다($p < 0.001$).
- 연구 18251에서, 염증성 병변에 대해 통계적으로 유의한 작용 발현이 2 주차 및 4 주차 (각각 얼굴 및 몸통)에서 관찰되었고, 2 주차 및 4 주차에 비염증성 병변(각각 얼굴 및 몸통)에서도 관찰되었다. IGA와 PGA는 각각 4 주차와 8 주차에 통계적으로 유의한 차이가 발생하였다. 연구 18252에서, 염증성 및 비염증성 병변에 대한 통계학적으로 유의한 작용 발현이 각각 얼굴과 몸통에 대해 1 주차와 2 주차에 관찰되었으며, IGA와 PGA는 각각 8 주차에 통계적으로 유의한 차이가 발생하였다.
- 중요 및 장기 연구에서 얼굴 및 몸통 여드름의 전체적인 평가는 전반적인 성공과 매우 관련성있는 데이터를 제공하였다 (동일한 대상자에서 얼굴 [IGA] 및 몸통 [PGA] 치료 성공률). 연구 18251에서, 12 주차에서의 전반적인 성공은 시험약군에서 21.0 %, 기제군에서 14.0 %, 연구 18252에서, 시험약군에서 34.7 %, 기제군에서 21.2 %에서 달성되었다. 또한, 연구 18250에서 시험약군의 22.0%가 12주차에 전반적인 성공에 도달하였고, 52주차에 57.9 %가 도달하여 트리파로텐 50 $\mu\text{g/g}$ 크림을 1년 동안 사용했을 때 점차적으로 여드름을 개선하여 임상적인 의미가 있는 것으로 판단된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 풀 1 (연구 18251 및 18252)에서 시험약군에서 적어도 1% 이상 보고된 TEAE(PT level)는 도포 부위 자극(6.9%), 인후두염(4.1%), 화상(2.7%), 도포 부위 가려움(2.4%), 상기도 감염(1.6%), 두통(1.3%)이었다. 또한 장기안전성 연구에서는 인후두염(총 48명[10.6%])이었고 피부과 TEAE인 화상(27명[6.5%]), 도포 부위 가려움(23명 [5.1%]), 도포 부위 자극(22명 [4.9%])가 보고되었다. 특이적으로, 피부과 TEAE 건수는 시간이 지남에 따라 상당히 감소하였다.
- 사망은 보고되지 않았고, 시험중단을 이끈 TEAE는 일반적으로 피부자극 관련 된 것이었으며, 얼굴과 몸통에 대한 국소내약성 평가를 통해서 4개 평가지표(즉, 홍반, 인설, 건조, 얼얼함/화끈감)에 대한 평가를 했을 때 얼굴은 시험군에서 1제주에, 몸통은 2제주에 가장 높았고, 12주까지 지속적으로 감소하였다. 기제군의 경우 모든 평가지표가 안정적으로 유지되었다.
- 임신부에서의 적절하기 잘 통제된 시험은 없었으며, 임신부에 대한 50 $\mu\text{g/g}$ 의 안전성은 확립되지 않았으며, 모

유에 대한 자료도 없다. 경구투여한 동물실험에서 수유랫드의 유즙에서 트리파로텐이 분비되므로 트리파로텐 크림을 수유여성에게 투여시 주의가 필요할 것으로 판단된다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 유익한 효과

중요 3상 연구(18251,18252)을 통해서 트리파로텐 50 μ g/g크림의 1차 안면(IGA 성공, 절대 염증성 및 비염증성 병변수) 및 2차 몸통(PGA 성공, 절대 염증성 및 비염증성 병변수) 유효성을 평가하였고, 연구18251에서는 기제와 비교하여 얼굴(IPG) 9.8% 및 몸통(PGA) 10.7% 치료성공의 차이를 보였고, 연구18252에서는 기제와 비교하여 얼굴(IPG) 16.6% 및 몸통(PGA) 12.7% 치료성공의 차이를 보였다. 국제피부과학회는 활성과 기제 또는 위약 치료간에 10%의 차이가 있으면 임상적으로 의미가 있다고 확립(Management of acne: Canadian clinical practice guideline, CMAJ, 2016) 되어 있으므로 두 핵심임상연구를 통해서 관찰된 얼굴 및 몸통 여드름의 치료상의 차이는 임상적으로 의미가 있는 것으로 판단된다.

- 또한 여드름은 만성피부질환으로, 장기치료가 필요하며 1년 공개라벨 연구(18250)을 통해서 트리파로텐 50 μ g/g 크림은 IGA 성공률이 12 주차에서 26.6%, 52 주차에서 65.1 %이었으며, PGA 성공률은 12 주차에서 38.6%, 52 주차에서 66.9 %로 증가하여 임상적으로 의미있는 개선을 보여주었다. 전반적인 성공률(동일한 대상자에서 IGA 및 PGA 모두 성공)은 각각 12 주차 및 52 주차에서 22.0 % 및 57.9 %에 의해 달성되었다. 전반적인 성공률은 부위, 얼굴 및 몸통이 동일한 대상자에서 발생하고 치료될 때 의미있는 이익이 있음을 나타낸다.

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

임상결과를 통해서 잠재적 위험은 국소피부반응, 화상, 알레르기성 피부염, 색소장애, 눈장애 및 최기형성이 있으며, 내약성 프로파일을 보다 잘 특성화하기 위해서 국소 내약성 징후/증상(홍반, 인설, 건조, 열열함/화끈감)을 별도로 수집한 결과 얼굴의 경우 1주차, 몸통의 경우 2주~4주차에 점수가 최대에 도달한 후 감소하였다. 도포부위 자극을 관리하기 위해, 트리파로텐 50 μ g/g을 바르기 전에 피부를 건조하게 하거나 또는 전후에 충분한 시간을 두고 필요한 만큼 보습제를 사용하거나, 필요시 도포 빈도를 일시적으로 줄이거나 중단하는 등이 필요할 수 있다.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 9세 이상의 환자의 얼굴과 몸통 여드름 치료를 위한 국소치료제로서 트리파로텐 50 μ g/g 크림은 3상임상(18251,18252)을 통해서 기제 대비 통계적 유의성을 보였으며($p < 0.001$), 1년 공개라벨 연구(18250)를 통해서 전반적인 성공률 12주(22.0%), 52주(57.9%)을 나타냈다. 위해성은 국소피부반응, 화상, 알레르기성 피부염, 색소장애, 눈장애 및 최기형성이 있으며, 이는 국소 레티노이드에서 발생하는 것으로 알려진 것으로 환자에게 적절한 가이드(예:보습제 사용, 햇빛의 과도한 노출 최소화, 눈, 입술, 점막등을 피해서 사용)를 제공하여 관리할 필요가 있으며, 임신시 잠재적 이익이 태아의 잠재적위험보다 높지 않는 한 임신중에는 사용해서는 안되며, 수유중 사용시 가슴에 트리파로텐을 도포하지 않아야 한다.

6.6. 가교자료

- [별표6] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 I.대상,2호, 마목에 따라 ‘국소적용목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품’의 경우에 해당하므로 검토 대상이 아님.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청한 적응증(9세이상의 얼굴 또는 몸통에 있는 여드름치료)에 대한 유효성을 평가한 결과 안면 및 몸통에서 통계적으로 유의한 차이가 발생하여 효과를 입증하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.
- 안전성 평가결과 잠재적 위험은 국소피부반응, 화상, 알레르기성 피부염, 색소장애, 눈장애 및 최기형성으로 나타났다.
- 소아(9-11세)의 사용에 대한 타당성은 study18250의 4주,52주 약동학적 자료에 근거하여 PBPK를 제출하였으며, 9-11세의 노출수치가 12-17세의 노출범위안에 들어가 있으며, 전반적으로 혈중농도가 BLOQ이하이므로 전신노출의 위험은 거의 없는 것으로 판단되며 나이에 따른 내약성의 프로파일에 의미있는 영향은 없었으므로 소아(9-11세)의 사용은 타당성이 인정됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA AKLIEF®(trifarotene) cream, for topical use, 2019.10.24
- 캐나다 AKLIEF®(trifarotene) cream, 2019.11
- 프랑스 AKLIEF®(trifarotene) cream, 2020.02

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	아크리프크림0.005%(트리파로텐)	디페린겔0.1%(아다팔렌)
효능 효과	9세 이상의 얼굴 혹은 몸통에 있는 여드름의 치료	12세 이상의 면포, 구진, 농포가 나타나는 여드름의 국소치료
용법 용량	환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 다음 1일 1회 저녁에 얼굴 혹은 몸통의 여드름 부위에 얇게 도포한다. 눈과 입술, 코와 점막과의 접촉을 피한다.	환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 후 취침 전에 1일 1회 눈과 입술, 점막, 코 주변을 피하여 여드름 부위에 얇게 바른다. 피부 자극이 나타나면 도포 횟수를 줄이거나(예, 2일에 한 번) 치료를 중단한다. 자극이 가라앉으면 다시 도포 횟수를 늘리거나 치료를 시작할 수 있다. 4 ~ 8주의 치료 후에 임상적 개선이 나타나고, 3개월 후에 추가적인 개선이 나타날 수 있다. 3개월의 투약 후에 환자의 개선 정도를 평가하여 증상의 개선이 나타나지 않는 경우에는 중지한다.

위해성 관리 계획 요약

☐ 품목 개요

회사명	갈더마코리아(주)	허가일	2021.4.27.
제품명	아크리프크림0.005%(트리파로텐)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V.1.0
주성분 및 함량	트리파로텐 0.05mg/g		
효능·효과	만 9세 이상에서 면포, 구진, 농포가 나타나는 중등도 여드름의 국소 치료(얼굴 또는 몸통)		

☐ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당없음	- 해당없음	- 해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 초기형성 : 임신 중 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부분서
3. 중요한 부족정보		
- 1년 초과 사용 - 여드름 치료제와 병용사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부분서

* 첨부분서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당 의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)