

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.11.11.	접수번호	20220214875
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	코오롱제약(주)		
제품명	넬클리어외용액(테르비나핀염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	테르비나핀염산염		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input type="checkbox"/> 전문 <input checked="" type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1mL 중 테르비나핀염산염(EP) 88.0mg (테르비나핀으로서 78.22mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2023.7.12.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	독일(2021.2.10.허가)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서	종양항생약품과 침단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 서정원 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장 (기시) 이나영 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김종민 주무관, 정수경 주무관, 김춘래 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

조갑진균증(손, 발톱무좀)

○ 용법·용량

처음 4주간은 1일 1회, 그 이후는 주 1회 적용합니다.

치료 기간은 손·발톱이 재생되고, 감염부위가 완전히 치유되어 건강한 손발톱이 자랄 때까지 중단없이 지속해야 하는데, 일반적으로 대략 손톱은 6개월 정도, 발톱은 9~12개월 정도 예상됩니다.

치료기간이 끝난 후 국소 치료에 대한 부적절한 반응이 있는 경우 또는 하나 이상의 손발톱 기질(손발톱 아래 조직) 침범을 포함한 심각한 손발톱 감염이 나타난 경우에는 추가적인 경구(먹는 약) 치료가 필요할 수 있으므로 의사와 상담하도록 합니다.

손발톱에만 적용하며, 적용 전에 손발톱과 바로 인접한 피부에서 매니큐어나 기타 화장품을 제거해야 합니다. 적용 전에 바르는 부위를 깨끗이 씻고, 완전히 건조시킨 후 사용합니다.

이 약을 질환 부위의 전체 표면과 손발톱으로부터 약 5mm 까지의 범위, 가능한 경우 손발톱 가장자리 아래 및 손발톱 아래 피부에까지 기구를 사용하여 얇게 바른 후 완전히 마를 때까지 30 초 정도 건조시킵니다.

이 약을 적용 후 적어도 6 시간 동안 씻거나 젖어서는 안됩니다. 따라서 이 약은 저녁 취침 전, 샤워나 목욕 후에 바르기를 권장하고 그 시간이 지나면 정상적인 위생 관리가 가능합니다.

이 약을 제거하고자 할 때에는 유기용매나 네일 파일과 같은 연마제로 제거할 필요가 없으며, 손발톱을 물로 조심스럽게 씻는 것으로 충분합니다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것

- 1) 테르비나핀 및 이 약 성분에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

- 임부: 임부에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 이 약은 동물 실험에서 임

부나 태아에게 유해한 영향을 나타내지 않는다.

- 수유부: 이 약은 모유로 분비되며 국소 적용 후에는 낮은 전신 노출이 예상되므로 유익성이 위험성을 상회(웃돌다)하는 경우에 한하여 투여해야 한다. 또한 신생아 및 영아는 치료 부위와 접촉해서는 안 된다.

- 수태능: 동물실험에서 테르비나핀의 수태능(임신능력)에 대한 영향은 없었다.

3) 18세 미만의 소아 및 청소년

- 이 약은 2-17세의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것

1) 3개 이상의 조갑(손발톱)이 침범되거나 조갑판의 절반 이상이 변형되거나 조갑기질이 침범된 경우

2) 당뇨병 환자

3) 면역질환 환자

4) 혈액순환장애(말초혈관질환) 환자

5) 손발톱 손상, 통증 또는 심각하게 손상된 경우

6) 건선 또는 기타 만성 피부병과 같은 피부병력이 있는 환자

7) 황색조갑증후군(하지부종(다리부기), 호흡장애 및 노란색손톱)의 병력이 있는 환자

8) 다른 약을 사용 중이거나 최근에 사용했거나 사용할 가능성이 있는 경우

9) 알코올이 자극할 수 있는 병변(병에 의한 몸의 변화)이 있는 환자에게 사용 시 주의해야 한다.

3. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것

1) 과도한 자극이 나타나거나 더 심해지면 투여를 중지하고 의사 또는 약사와 상의한다.

2) 이상반응은 적용부위의 피부 발적(충혈되어 붉어짐) 및 자극이 일어날 수 있다.

4. 기타 이 약의 복용(사용)시 주의할 사항

1) 이 약은 외용으로만 적용한다.

2) 이 약이 완전히 마를 때까지 환부(질환 부위)와 다른 신체부위와의 접촉을 피한다.

3) 눈이나 점막에 사용할 경우 자극이 발생할 수 있으므로 눈이나 점막에 닿은 경우 흐르는 물로 깨끗이 씻는다.

4) 이 약을 사용하는 동안 매니큐어 또는 기타 네일 화장품을 사용하지 않는다.

5) 이 약은 운전과 기계조작 능력에 별다른 영향을 주지 않는다.

6) 이 약은 에탄올을 함유하고 있어 손상된 피부에 작열감(화끈감)을 유발할 수 있으므로 주의한다.

- 7) 권장 기간이 끝나기 전에 치료를 중단하면 곰팡이균 감염이 여전히 남아 상태가 다시 악화될 수 있다.
- 8) 사용 시기를 놓쳤을 경우 빠른 시일 내에 이전과 같이 치료를 진행한다. 만약, 다음 적용 시기만 기억난다면, 한 번 만 적용하고 정상적으로 진행한다.
- 9) 이 약을 삼킨 경우 의사 또는 약사, 가까운 병원을 방문한다.
- 10) 이 약은 체내에 거의 흡수되지 않으므로 복용 중인 다른 약을 방해할 가능성은 적다.
- 11) 이 약을 사용하는 동안 환부에 다른 의약품 사용하지 않는다.
- 12) 이 약과 다른 의약품과의 약물 상호작용은 평가되지 않았으나, 권장용량으로 적용한 경우 전신 생체이용률은 무시할 수 있을 정도이므로 전신 상호작용이 예상되지 않는다.
- 13) 과량투여시의 처치: 이 약은 국소 적용 시 과량 투여될 가능성이 없으며, 과량 투여될 경우 전신 징후는 예상되지 않는다. 이 약을 과량 투여하였을 경우, 적절한 대증 요법(증상별로 치료하는 방법)을 수행해야 한다.

5. 저장상의 주의사항

- 1) 이 약을 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오염(잘못 사용)에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 3) 이 약은 특별한 온도 보관 조건이 필요하지 않다.
- 4) 내용물이 마르지 않도록 뚜껑을 잘 닫는다.
- 5) 빛으로부터 보호하기 위하여 외부 상자에 병을 보관한다.
- 6) 이 약은 가연성으로 열과 화기를 멀리한다.
- 7) 개봉 후 6개월 이내 사용한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 빛을 피하여 보관, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

- 제조의뢰자, 1A Pharma, 독일, Industriestraße 18 83607 Holzkirchen
- 제조자, Alfasigma S.p.A, 이탈리아, Via Enrico Fermi, 1 65020 Alanno (PE)
- 수입자, 코오롱제약(주), 대한민국, 대전광역시 대덕구 문평서로18번길 45

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 테르비나핀염산염, 20221215-49-A-375-22, Amino Chemicals Ltd, MRA 050X Industrial Estate, Marsa MRS 3000, Malta

1.4 허가조건

- 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- (안전) 테르비나핀외용액의 국내·외 허가현황 및 검토한 허가사항(안) 등을 고려하여 의약품 분류 자문
 - * 자문일시/위원회 : '23.3.6./약사제도·의약품분류 소분과위원회
- (결과) 테르비나핀외용액의 국내·외 허가현황 및 안전성 등을 고려하여 일반의약품으로 분류

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	2022.11.11.	-	-	-	-
보완요청 일자	2023.3.9.	2023.3.9.	2023.3.9.	2023.3.2. 2023.6.14.	2023.3.9.
보완접수 일자	2023.5.8.	2023.5.8.	2023.5.8.	2023.4.28. 2023.6.26.	2023.5.8.
최종처리 일자	2023.7.12.	-	-	-	-

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분, 제2조제8호 [별표1] 2부 일반의약품 II. 자료제출의약품

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																												비고						
		2								3				4						5			6		7	8										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다												
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)						5)	6)	7)						1)	2)	1)		2)	1)	2)	3)		
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	-		
2.	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	×	○	○	○	
3.	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	
5.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○	

- 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) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료

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]

- 신청품목은 기허가 항진균제인 테르비나핀을 주성분으로 하며, 투여경로 동일하면서 특허기술을 사용하여 약물전달을 개선한 제형 변경 외용 액제로 개발된 자료제출의약품임.
- 비임상 시험자료는 동 규정 제7조제4호 및 제5호에 적절하였으며, 경구제의 사용상의 주의사항에 따르면 동물에 대한 태자 독성시험에서 이상반응이 나타나지는 않았으나, 임신 중 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않은 것으로 알려짐. 동 품목은 국소적용되므로 전신노출이 미미하고, 생식발생독성이 발생될 것으로 예상되지 않음.
- 독성시험자료로서 피부에 적용하는 반복투여 독성시험 결과, 국소 피부반응이 나타났으나, 독성학적으로는 유의미하지는 않았으며, 39주 투여기간은 임상시험 적용기간(48주)에 적합하였음. 세포독성 시험과 국소독성 시험에서도 세포독성 효과가 관찰되어 생체내에서 약한 자극효과가 예측됨. 다만, vehicle군에서도 피부반응이 관찰되어 기제(에탄올 등)의 영향이 있을 수 있음.
- 테르비나핀은 에르고스테롤 전구체인 스쿠알렌을 2,3-oxidoesqualene으로 전환시키는 효소인 스쿠알렌 에폭사이드를 억제하여 진균 세포막에서 에르고스테롤 고갈로 인한 진균 성장 억제 및 스쿠알렌 세포내 축적으로 인지질막을 교란하여 살진균 효과를 나타냄. in vitro에서 손발톱진균증의 감염 원인균인 T. mentagrophytes, T. rubrum, C. parapsilosis, S. brevicaulis, M. canis에 대한 항진균 활성(MIC) 및 투과성이 입증되었으며, in vivo 시험은 실시되지 않았음
- 국소 적용하는 제제에 대한 약동학적 특성에 대해서는 비임상시험에서 적절한 실험모델(돼지 피부, 소발굽 손발톱막 등 체외 손발톱막 모델) 및 손발톱 농도 및 혈중농도 데이터로 설명되었음. 치료기간(48주 또는 24주) 반복투여 후 손발톱 농도는 경구투여시 손발톱에서 측정된 농도 보다 수천배 높았고, MIC 농도와 비교할 때 50만배 이상까지 높게 노출됨. 전신 노출(혈중농도 측정 후 AUC)은 경구 투여 대비 미미한 수준으로 수천배 낮았음.
- 위약대조 3상 임상시험을 수행하여 신청 효능효과에 대한 유효성을 입증함. 핵심 임상시험의 용법용량을 뒷받침하는 추가 임상시험이 실시되어 유효성을 확인하였음. 안전성 프로파일은 경구 및 외용 투여되는 동일 성분의 다른 품목과 유사하였음.
- 1차 유효성 평가는 현미경 검사 음성, 피부사상균 배양 음성 및 임상적 이환대상 질환 없음의 복합 평가 변수인 완치율로서 평가되었으며, 세 가지 개별 요소를 모두 만족해야 하므로 완치 조건을 만족하기 매우 어려우며, 완치율은 매우 낮았음. 대조약은 위약으로 통계적으로 우월성을 입증하여 유효성 개선을 확인하였으므로 적절한 것으로 사료됨. 추가된 분석군으로서 양성대조군에 비해서도 개선은 확인되었지만 통계적 유의성은 없었음. 추가적으로 삶의질 개선 및 치료수용도도 양호한 결과를 얻었음
- 안전성은 테르비나핀이 잘 알려진 성분으로 국소적용 제제로서 전신노출이 미미할 것으로 예상되며 실제 혈중농도 또한 수천배 이상 낮음을 확인하였음. 테르비나핀의 가장 잘 알려진 독성은 간독성인데, 실제 임상시험에서는 관찰되지 않았음. 독성시험에서 예측되었던 바와 같이 국소자극성이 간혹 관찰되었으나 다른 AE 발생빈도는 낮았으며 예측 가능하거나 관리 가능한 수준이었으므로 신청 효능효과를 뒷받침하기 적절함.
- 소아 임상자료 제출되었으나, 단일군 시험으로 비교대상이 없어 유효성 입증되지 않았으며, 성인에 대해서만 효능효과를 적용 가능함.
- TOC 제출(독일), 최신 안전성 정보(Psur) 최신본이 제출되었으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았고, 시판 이후 안전성 관련 변경조치는 없었음.
- 사용상의 주의사항을 동 규정 제17조제3항 일반의약품 규정에 따라 재작성하였으며, 일부 사항은 시정함.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 코오롱테르비나핀외용액(테르비나핀염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): ATC 코드: D01AE15, 항진균제
- 약리작용 기전: 합성 알릴아민으로 에르고스테롤(ergosterol) 전구체인 스쿠알렌(squalene)의 2,3-oxidoesqualene 으로의 전환을 담당하는 효소인 스쿠알렌 에폭사이드(squalene epoxidase)를 억제하여 병원체의 성장 장애에 기여하는 진균 세포막에서 에르고스테롤 고갈에 따른 진균성장억제(fungistatic effect)와, 인지질막을 교란하여 살진균 효과를 발휘하는 스쿠알렌의 세포 내 축적으로 항진균효과를 나타냄
- 제품의 특징점: 키토산의 수용성이며 생물학적으로 불활성인 합성유도체(히드록시프로필키토산, HPCH)의 수성 알코올 용액으로 활성 약물을 손톱으로 전달하는 원천기술 사용
 - 유사품목: 풀케어 네일라카 (필름형성제 히드록시프로필키토산, 최초 허가시 새로운 첨가제에 대한 자료 제출·검토됨)
 - 테르비나핀 네일라커는 환자가 제품을 사용함에 있어 보다 편리함을 제공하는 몇몇 기능들을 지니고 있다. 4주 기간의 일일 부하용량 이후, 테르비나핀 네일라커는 단지 Q1W(o.w.)만 도포하면 되기 때문에 신청인의 다른 제품인 일일 도포가 요구되는 진균 감염 치료(Ciclopoli gegen Nagelpilz SmPC)용 HPCH 국소 제품 Ciclopoli® 와 비교하여 환자의 치료순응도를 보다 용이하게 할 것으로 사료된다. 추가적으로, HPCH 기술로 인해, 해당 제품은 도포 이후 제거 시 용제가 요구되는 시판 중인 다른 네일라커 (예: amorolfine[로세릴® Nail Lacquer 5% SmPC] 및 ciclopirox nail lacquer [Batrafen® SmPC]) 제품들과는 달리 단순히 물로 손발톱을 행굼으로써 쉽게 제거가 가능하다. 더 나아가, 해당 제품의 경우, ciclopirox (Batrafen SmPC) 제품에 권장되는 과사조직제거와 다듬기 등의 추가적인 조치가 필요하지 않다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 매일 도포해야 하는 손발톱 진균 감염 치료제와 비교하여 4 주 동안 1 일 1 회 도포한 후 이후에는 주 1 회 도포를통해 환자의 치료 순응도를 개선하였으며, HPCH 기술을 통해 물로 간단히 행굼 쉽게 제거 가능하도록 개발하였다.
- 국외 허가현황: 이탈리아, 독일 등
 - 독일 CPP 제출됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

손발톱진균증은 손톱이 두꺼워지고 변색되며 손톱이 갈라지고 손톱판이 손톱바닥에서 올라오는 만성적인 진균 감염이다. Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton 등 피부사상균은 발톱감염의 주요 원인생물이며 손톱감염의 50%를 유발한다(Newland, 2009). 이러한 감염은 치료하기 어렵고 재발과 재감염이 매우 흔하다(Sigurgeirsson, 2014). 손발톱진균증은 삶의 신체적, 기능적, 심리적, 정서적 측면에 영향을 미칠 수 있다: 걷기가 어렵고, 신발을 신는 것과, 당황스러움이 흔한 증상이다(Elewski, 2000).

가장 흔한 유형은 원위측 및 외측 손발톱밑 진균증(DLSO)(Elewski, 1998)으로, 근위부로 향하는 손발톱끝밑피부(hyponychium)에서 네일 판의 배측부와 네일 바닥의 곰팡이 침입을 특징으로 한다.

이 질병은 세계적으로 높은 발병률과 유병률을 가지고 있으며, 일반 인구 중 손톱 이상의 흔한 원인이다(Elewski, 2000). 유럽 인구의 전체 유병률은 약 3%에서 10%로 추정된다. (Roberts, 1999).

여러 시험에서 연령과 유병률 사이의 상관관계가 입증되었다(Elewski, 2000). 60세 이상 환자의 경우 손발톱진균증의 유병률이 24%로 가장 높고 반면 40~59세 환자에서는 16%의 유병률을 보인다(Gupta, 2016).

현재 사용 가능한 치료법은 국소 수술 절차(영양된 손톱 조직의 제거 또는 트리밍)와 전신 및 국소 곰팡이 정진균제 또는 살진균제의 사용이다. 케라틴과 손톱 조직에 대한 특별한 굴성 때문에, “gold standard” 치료법은 경구 테르비나핀이다. 이트라코나졸과 플루코나졸과 같은 다른 경구 항진균제 또한 사용 가능하지만, 전신 치료의 주요 제한점은 관련된 심각한 부작용(AEs) 및 약물간의 상호작용이다.

테르비나핀 네일라커를 개발하는 목적은 테르비나핀을 네일 판과 네일 바닥에 상당한 농도로 도달하도록 하는 제제를 만드는 것이지만 또한 테르비나핀의 경구 제제에 비해 훨씬 낮은 전신 노출을 갖는 것이었다.

효율적인 nail-specific 기술을 사용하는 약물 사용은 전신 순환을 방지하고, 간 대사를 먼저 통과하며, 특정 질병 부위에 상당한 농도의 테르비나핀을 전달한다. 따라서, 테르비나핀 네일라커는 구강 테르비나핀 보다 향상된 안전 프로파일로 손발톱진균증에 대한 매우 효과적인 치료법을 제공할 수 있는 잠재력을 가지고 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

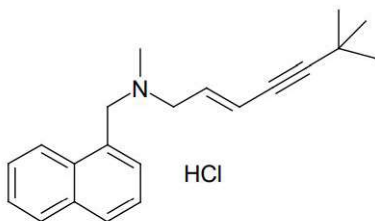
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 테르비나핀염산염

- 명칭: Terbinafine Hydrochloride
- 화학명: (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalenemethanamine hydrochloride
- 분자식: $C_{21}H_{25}NHCl$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 테르비나핀염산염: 유럽약전(EP)에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	유리병, LDPE applicator, PP 마개	기준 내 적합
중간조건시험	30°C/75% RH		
가속시험	40°C/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 빛을 피하여 보관, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	결과	GLP 준수	study #	
단회투여 독성시험							미수행	
반복투여 독성시험	랫드	반밀봉 국소	QD 6시간 28일	동물당 테르비나핀 nail lacquer 10%의 10%, 30%, 또는 100% 희석액 0.7 mL	국소 피부 반응은 용량 의존적인 방식으로 증가하고 여성이 남성보다 더 많은 영향을 받았음에도 불구하고 사망률이나 독성학적 관련 변화는 관찰되지 않았다.	○	B04882	
	랫드	반밀봉 국소	QD 6시간 28일	동물당 테르비나핀 nail lacquer 15%의 10%, 30%, 또는 100% 희석액 0.7 mL	국소 피부 반응이 용량 의존적으로 증가하고 여성이 남성보다 더 많은 영향을 받음에도 불구하고 어떤 용량에서도 사망률이나 독성학적 관련 변화(간 효소 포함)가 관찰되지 않았다.	○	B83182	
	미니피그	피부	4주간 매일	8.7 mg/kg/day (테르비나핀 nail lacquer 5%), 17.4 mg/kg/day (테르비나핀 nail lacquer 10%), 26.4 mg/kg/day (테르비나핀 nail lacquer 15%)	내약성이 좋고, 적용된 용량에서 독성학적으로 유의미한 변화를 유발하지 않았다. NOAEL: 26.4 mg/kg/day	○	85030	
	미니피그	피부	39주간 매일	8.7 mg/kg/day (테르비나핀 nail lacquer 5%), 17.4 mg/kg/day (테르비나핀 nail lacquer 10%), 26.4 mg/kg/day (테르비나핀 nail lacquer 15%)	내약성이 좋고, 적용된 용량에서 독성학적으로 유의미한 변화를 유발하지 않았다. NOAEL: 26.4 mg/kg/day	○	87300	
유독성 시험	복귀변이						미실시 고찰자료 제출	
	염색체 이상							
	소핵							
생식· 발생 독성 시험	Seg I	-					미실시 고찰자료 제출	
	Seg II	-						
	Seg II	-						
	Seg III	-						
면역 독성 시험	항원 성	인간 수지상 세포	in vitro	48시간	테르비나핀 nail lacquer 2% 0.4 mg/mL, 0.08 mg/mL	No enhancement of the immune cellular response Observed. No contact sensitisation detected. 면역 세포 반응의 강화는 관찰되지 않았다. 접촉 감도가 감지되지 않았다.	×	06-47
		기니피그	피부 피내 주사 이후 상피 파취	피내: 24 시간 상피: 48 시간	피내 유도: 테르비나핀 nail lacquer 10%의 25% 희석액 0.1 mL/부위 상피 유발: 테르비나핀 nail lacquer 10% 를 동일 부위에 0.3mL/patch 상피 챌린지: 테르비나핀 nail		○	B18832

시험종류	종 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	결과	GLP 준수	study #
				lacquer 10%의 15% 희석액 0.2 mL/patch			
	기타면역독성	-					미실시
발암성시험	-						미실시 고찰자료 제출
의존성시험	-						미실시
국소독성 시험 (국소내성 시험)	소 각막	in vitro	10분	테르비나핀 nail lacquer 10% 0.75 mL	심한 안구자극이 관찰되었다.	○	41100993
	인공인간 피부모델	in vitro	37° C에서 5시간 및 16시간	테르비나핀 nail lacquer 2% 30 µL (2회 반복)	작은 세포독성 효과가 관찰되었으며, 이는 생체 내에서 약간의 자극 효과를 나타낸다.	×	06-51
	NZW 토끼	국소반밀봉	4시간	테르비나핀 nail lacquer 10% 0.5 mL	토끼 피부에 심각하거나 돌이킬 수 없는 손상이 관찰되지 않았다.	○	B04858
세포독성	형질전환 인간 각질세포(HaCaT cells)	in vitro	-	0.7 mg/mL, 2.1 mg/mL, 6.2 mg/mL, and 18.5 mg/mL of 테르비나핀 nail lacquer 2%	작은 세포독성 효과가 관찰되었으며, 이는 생체 내에서 약간의 자극 효과를 나타낼 수 있다.	○	06-50
광독성	Mouse BALB/c 3T3 c31 세포주	in vitro	1시간 실온에서 50±2분 동안 조사	100 µL/well 용량결정: 1.95, 3.91, 7.81, 15.63, 31.25, 62.50, 125.0, 250.0 µg/mL 주실험: 3.91, 7.81, 15.63, 31.25, 62.50, 125.0, 250.0, 500.0 µg/mL 조사: 1.5-1.9 mW/cm ² (5 J/cm ²)	광독성 없음	○	1408800

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 손발톱에 적용되는 외용액제로 반복투여독성을 39주까지 실시하였고, 임상투여기간 48~52주에 적합함. 국소 피부반응이 관찰되었으나, vehicle군에서도 관찰되어 기제의 영향이 있을 수 있음. 기타독성시험 자료로서 국소독성, 항원성, 세포독성시험을 실시하였고, 약한 세포독성 또는 피부자극/반응이 관찰되었음. 임상시험에서도 유사한 경향이 관찰되어 사용상의 주의사항에 포함됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

1) 1차 효력시험: in vitro에서만 실시됨

① in vitro 시험결과

- (문헌검토) 테르비나핀에 대한 병원성 효모의 감수성은 여러 시험에서 평가되었다(de Wit, 2010). 이러한 초기 시험은 표준화되지 않은 방법을 사용했으며 일부 일관되지 않은 결과가 보고되었다. 1997년, 미국 임상실험위원회 표준 M27-A 매크로 희석법 (US National Committee for Clinical Laboratory (NCCLS) standard M27-A macrodilution methodology)이 소개되었다. 이 방법을 통해 Ryder는 *Candida*와 다른 효모종에 대해 재현성 있는 체외 데이터를 가지고 테르비나핀의 활성이 효모에서 나타나는 것을 발견하였다(Ryder, 1998). 예를 들어, *Candida Albicans*의 259 임상 분리주들에 대해, 1 μ g/mL에서 50% MIC(MIC50) 및 4 μ g/mL에서 90% MIC(MIC90)를 얻었다(Ryder, 1998). 또한 *C. parapsilosis*(0.125 μ g/mL의 MIC90), *C. laurentii* 및 *C. neoformans*의 균주(0.06 ~ 0.25 μ g/mL의 MIC90)에 대해서도 매우 활성이 높았다. Jessup은 이러한 발견을 확인했고, 테르비나핀은 피부사상균에 대한 강력한 활성 외에도 광범위한 사상 진균류(Table 2.4-1)와 효모에서 체외시험시 상당히 효과적이며, 모든 균주에 대해서는 아니지만, 여러 균주에서 MIC 값이 0.03~2.0 μ g/mL 라고 보고하였다. (Table 2.4-2) (Jessup, 2000). 이러한 발견은 사상 진균류의 항진균 감수성에 대한 CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute) standard(M38-A2)배지 희석시험을 통해 추가로 확인되었다. 이에 따르면 테르비나핀은 Trichophyton, Microsporum, Dematiaceae에 이어 Epidermophyton genera, 사상 진균, 그리고 몇몇 선택된 병원성 효모내의 종들에 가장 큰 활성 나타내는 것으로 보고하였다.
- (시험결과)
 - 시험 4971 : 보완자료 제출됨

free 테르비나핀 화합물의 유사한 시험에서 문헌으로 보고된 값과 유사하다. 따라서, 테르비나핀의 항진균 활성은 HPCH 제형에서 손상되지 않는다.

테르비나핀 1%, 4%, 8% 네일라커는 *C. parapsilosis*, *S. brevicaulis*, *T. rubrum* 균주에 대해 체외 항진균 가능성을 보였다. 3개 제제 모두에서 *parapsilosis*에 대한 유사한 항진균성 효과가 관찰되었다(최소생장억제농도(MIC): 0.025% 내지 0.05%의 범위로 분포된 0.05%; Table 2.6.2- 1). 테르비나핀 1%, 4%, 8%의 *T. rubrum*에 대한 최소생장억제농도(MIC)는 시험된 최소농도보다 낮거나 이와 동등하였다. *S. brevicaulis*의 경우, 보다 높은 최소생장억제농도(MIC) 수치가 관찰되었다(최대 0.2%).

Table 2.6.2- 1 체외 최소생장억제 결과 - 시험 4971

곰팡이 균주	MIC value (%) (range)			
	Terbinafine nail lacquer			Lamisil Pedisan Terbinafine 1%
	1%	4%	8%	
<i>C. parapsilosis</i>	0.05 (0.025-0.05)	0.05 (0.025-0.05)	0.05 (0.025-0.05)	0.025 (0.012-0.025)
<i>S. brevicaulis</i>	0.05 (0.025-0.05)	0.1 (0.005-0.1)	0.2 (0.1-0.2)	0.05 (0.025-0.05)
<i>T. rubrum</i>	≤0.0003 (-)	≤0.012 (-)	≤0.025 (-)	≤0.0003 (-)

MIC=최소억제농도.

출처: Section 4.2.1.1, Study 4971, Section 5.3.

• 시험5035 : 보완자료 제출됨

테르비나핀 네일라커의 예방 및 치료 활성은 흔히 손발톱 진균증을 일으키는 피부사상균성 곰팡이인 *T. mentagrophytes* (2 strains), *T. rubrum*, and *M. canis*에 대해 체외에서 소의 손발톱을 사용하여 입증하였다(study 5035, section 2.6.2.2.1.2).

예방모델에서는 70 μm 두께의 손발톱을 테르비나핀 네일라커(1%, 4%, 8%)로 치료한 후, 곰팡이 균주들 중 하나를 별도로 접종한 한천배지로 삽입하였다. 4가지 중 3개 균주의 결과가 7, 14, 21일에서 3가지 농도의 테르비나핀 네일라커 각각에 대하여 강력한 항진균활성 (성장억제고리 > 40mm)을 입증하였다. *T. mentagrophytes* 균주 중 하나는 덜 억제된 것으로 보였지만, 이는 실험 모델을 교란시킨 공기 균사체 (aerial mycelium)의 형성 때문일 가능성이 있다.

치료활성시험에서는 120 μm의 손발톱 조각을 각 곰팡이 균주에 최대 3주 동안 한천에서 먼저 노출시켰으며, 배양 1주 후 곰팡이 증식이 뚜렷하였다. 감염된 손발톱 조각을 매주 제거하고 테르비나핀 네일라커로 닦은 후 최대 3주 동안 한천 젤에 두었다. 테르비나핀 네일라커를 각 농도로 처리한 손발톱 조각을 함유한 한천에서는 곰팡이 성장이 없었으나 그렇지 않은 손발톱 조각을 함유한 한천에서는 곰팡이 성장이 관찰되었다.

• 시험5121

4개 균종(*T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *C. parapsilosis*, *S. brevicaulis*)에 대한 체외시험을 통해 소의 손발톱 슬라이스(55μm의 두께)에 대한 테르비나핀(0.5%, 1%, 2%) 네일라커의 항진균성 활성의 투과성이 평가되었다(Module 4, Section 4.2.1.1). 개별 클로람페니콜 포함 SDA 접시에 4개 균질종이 접종되었다. 10μL 테르비나핀 0.5%로 치료된 1개의 중립 디스크(neutral disk; 용어 확인 요망), 그리고 각각 (a)10μL 테르비나핀 0.5%, (b)20μL 테르비나핀 0.5%, (c)10μL 위약으로 치료된 3개의 손발톱 슬라이스가 각각의 접시에 배치되었다. 해당 접시들은 진균 성장의 촉진을 위해 최소 5일의 기간 동안 32±1° C에서 배양되었다. 해당 시험은 테르비나핀 1% 네일라커와 2% 네일라커의 경우에도 유사하게 수행되었다. 4개 균질종 모두에 대한 테르비나핀 네일라커 농도(0.5% 또는 1% 또는 2%)의 항진균성 효과는 용량에 의존적인 경향을 나타내었다. *T. mentagrophytes*와 *T. rubrum*는 다른 2개 균질종과 비교하여 테르비나핀 네일라커(모든 농도)에 보다 민감하였다. 테르비나핀 네일라커에 의한 성장 억제는 테르비나핀으로 치료를 받은 손발톱 슬라이스에 대한 성분의 투과로 인한 한천 배지 확산에 따른 명백한 결과였다. 더 나아가, 20μL 테르비나핀 네일라커(각각 0.5% 또는 1% 또는 2%)로 치료를 받은 손발톱이 10μL 테르비나핀 네일라커(각각 0.5% 또는 1% 또는 2%)로 치료를 받은 손발톱과 비교하여 억제영역이

보다 넓었다. 위약으로 치료를 받은 손발톱의 주위에서 역제는 관찰되지 않았다.

② in vivo 시험 결과 고찰(문헌검토)

Petranyi는 실험 점막, 진균 감염을 가진 쥐와 기니피그를 대상으로 경구 및 국소 테르비나핀을 시험하는 체내 (in-vivo) 시험을 보고하였다 (Petranyi, 1987). 그는 기니피그에 *Trichophyton mentagrophytes* 또는 *Microsporum canis* (실험용 *trichophytosis* 및 *microsporosis*)를 접종하고, *C. albicans*을 별도의 실험을 통해 접종하였다. 감염된 기니피그를 경구 또는 국소 테르비나핀 제제로 치료하였다. 경구 치료를 위해 테르비나핀을 0.5% Tween 80과 2% methyl cellulose에 현탁하고 0.5 mL 용량을 위관영양법으로 9일 동안 매일 1회 투여하였다. 국소치료를 위해 테르비나핀이 함유된 polyethylene glycol 400과 에탄올(75:25, v/v)의 혼합물 0.4 mL를 동물의 감염된 피부 부위에 7일간 매일 1회 도포하였다. 저자들은 0.06~0.5% 사이의 국소 테르비나핀 농도로 진균류 치료율이 35%~100%를 나타낸다고 보고하였다. 또한 이러한 결과는 테르비나핀이 모낭 깊이로 침투하여 짧은 치료 기간 동안 항진균 효과를 발휘하는 능력이 뛰어나다는 것을 보여준다. 기니피그 *microsporosis* 모델의 경구 치료에서 9일 연속 QD 40mg/kg 테르비나핀 용량이 100% 완치를 달성한 최저 용량이었다.

쥐는 감염 3일 전에 estradiol을 한 번 피하 주사하여 *C. albicans*에 대한 질내 감염을 일으켰다 (Petranyi, 1987). 질 점막 감염은 효모세포의 50 μ L 현탁액을 점적함으로써 유발시켰다. 테르비나핀은 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 4%를 함유하는 젤 제제로 사용하였다. 상기 젤은 dimethyl sulfoxide, polyethylene glycol 400 및 Aerosil의 4:5:1 혼합물이었다. 투여용량은 0.1 mL의 젤을 감염 후 4시간 이내에 1일 2회, 4일에 걸쳐 투여하였다. 1%, 2%, 4% 용량에서 50%~100%의 높은 치료율이 보고되었다. De Wit는 또한 기니피그 피부 *M. canis* 감염 모델에서 국소(1%) 및 경구(10mg/kg) 테르비나핀을 시험하였다. 5일간 매일 1회 경구로, 4일간 매일 2회 국소로 치료하며, 총 21일간 관찰하였다(de Wit, 2010). 2가지 투여 요법은 유사한 치료율을 보였다. 경구 테르비나핀 용량으로 얻은 결과는 Petranyi(Petranyi, 1987)의 결과와 일치하는 것으로 보인다. 국소 투여량은 Petranyi가 사용한 것보다 덜 효과적인 것으로 나타났고 이는 아마도 조성물의 차이 때문으로 보인다. 그러나 de Wit 시험에 사용된 위약용액이 설명되지 않아 이를 결정하기 어렵다.

이러한 시험 결과는, 점막 감염의 다양한 모델에서 테르비나핀이 체내에서 효과적이라는 설득력 있는 증거를 제공한다. 이러한 발견을 바탕으로, 테르비나핀 네일라커가 국소 항진균제로 개발되었기 때문에, 본 신청인은 이 국소 제제가 테르비나핀의 잘 확립된 항진균 활성을 전달한다는 것을 입증하기 위해 테르비나핀 네일라커만 체외 약리학적 시험을 수행하였다.

2) 2차 효력시험: 자료 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 자료 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

테르비나핀은 경구 투여에 따른 잘 문서화된 약동학 프로파일을 가지고 잘 확립된 활성 약물이다. 다른 포유류 종에서 테르비나핀의 비임상 약동학적 특성과 신청인의 약동학 데이터는 다음 section에서 언급한다. 테르비나핀 네일라커와 특히 관련이 있는 자료는 고양이에서 경구 투여 후(높은 걸보기 분포 용적에 근거한) (Wang, 2012)와 토끼의 눈에 투여 후(Sun, 2007) 높은 수준의 조직 침투가 있음을 보여주는 자료이다. 이러한 결과와 일치하는 것은 신청인의 약동학 데이터로, 체외 손발톱막 모델에서 테르비나핀 네일라커를 국소적으로 사용한 후, 테르비나핀이 손발톱막을 관통하여 손발톱 바닥(bed)에서 치료에 적절한 농도(약 30 μ g/g)로 도달하는 것을 보여준다(section 2.6.4.3.4). 돼지 피부에 테르비나핀 네일라커를 도포한 신청인의 체내 (in-vivo) 데이터는 전신의 테르비나핀 농도에 도달하지 않은 상태로 상당한 농도의 조직 침투를 확인

하였다(section 2.6.4.1).

- 테르비나핀의 손발톱을 통한 침투는 Gummer-type 확산세포, 사람 손발톱 침투의 체외모델에서 이미 설명한 소발굽 손발톱막을 사용한 2개의 시험(Study PM Ped-002 및 13115)에서 실시됨. 적절한 치료농도에 도달됨을 확인함
- 시험PM Ped-002(section 2.6.4.3.4)에서는 소아 및 성인 손발톱 두께를 모델링하기 위해 2개의 손발톱 두께를 사용하였으며 테르비나핀 HPCH 네일라커 10%를 시험하였다. 테르비나핀의 손발톱을 통한 침투속도는 두꺼운 손톱에서 더 느린 것으로 나타났으나 두두께의 손톱(31, 29 $\mu\text{g/g}$)에서 유사한 평균 포화 농도에 도달하였다. 이는 적절한테르비나핀 치료 농도이며, 피부에 테르비나핀 네일라커를 5%, 10% 또는 15%로 도포한 후 확인된 피부 테르비나핀농도 범위 안에 있다.
- 초기제제 스크리닝 시험(study 13115, section 2.6.4.3.3)는 2가지 다른 첨가제 HPCH를 함유한 테르비나핀 네일라커를 가지고 소에서의 발굽을 통한 침투시험을 실시한 결과, HPCH 함유 테르비나핀네일라커 2%와 10%는 치료 농도의 테르비나핀을 손발톱바닥(bed)으로 전달하는 것을 보여주었다.
- 테르비나핀의 피부 흡수에 관한 데이터는 **8.7~26.4 mg/kg의 테르비나핀 네일라커를 매일 반복투여한 미니피그의 독성동태학시험**에서 얻었다. 테르비나핀 네일라커를 5%, 10% 또는 15%로 피부 반복 투여 39주 후 테르비나핀농도는 표피조직에서 **314~891 $\mu\text{g/g}$** , 진피 조직에서 **8.28~42.6 $\mu\text{g/g}$** 으로 치료적으로 적절한 농도였으며, 낮은전신 노출(혈장 수치는**4.80~30.99ng/mL**)을 보임.
- 다른 반복투여 독성시험 결과에서도 낮은 전신노출(용량범위에서 평균 Cmax 8.2~ 19.0ng/mL)을 보였으며, 다른 반복투여 독성시험(28일 반복)과 유사하였음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

테르비나핀은 수십년동안 사용되어 효능 및 안전성 프로파일이 잘 알려진 성분이며, 경구용 정제가 손발톱 진균증에 허가되어 있음(외용제는 무좀, 백선 등)

- 효력시험
 - 테르비나핀은 에르고스테롤 전구체인 스쿠알렌을 2,3-oxidoesqualene으로 전환시키는 효소인 스쿠알렌 에폭사이드를 억제하여 진균 세포막에서 에르고스테롤 고갈로 인한 진균 성장 억제 및 스쿠알렌 세포내 축적으로 인지질막을 교란하여 살진균 효과를 나타냄
 - in vitro에서 손발톱진균증의 감염 원인균인 T. mentagrophytes, T. rubrum, C. parapsilosis, S. brevicaulis, M. canis에 대한 항진균 활성(MIC) 및 투과성이 입증됨
 - in vivo 시험은 실시되지 않았음
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
 - 미실시
- ADME

- 적절한 실험모델(돼지 피부, 소발굽 손발톱막 등 체외 손발톱막 모델)에서 국소적으로 네일라커를 사용 후 테르비나핀이 손발톱막을 관통하여 손발톱 바닥(bed)에 치료 적절한 농도(약 30ug/g)로 도달하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 제출(독일 TOC, 2022.11.22.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 총 11건 (1상 8건, 2상 1건, 3상 2건)
 - 핵심 임상시험: PM1331 (성인 대상)

Table 2.5- 1 Terbinafine 네일라커로 실시한 임상시험의 개요

Study	시험 설계 및 관리 유형	시험 제품; 복용법	무작위배정 환자수	치료기간
성인환자 시험				
PM1331	임상 III상, 다기관, 무작위 배정, 이중맹검 위약 및 공개활성 대조, 평행군 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.d. 4주 동안 부하용량 이후 10% o.w. 위약 4주 동안 o.d. 부하용량 이후 1일 1주 용량 <i>Amorolfine</i> : 전체 기간 5% o.w.	953	48 주 (부하용량 포함)
PM0731	임상 IIb상, 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군, 용량결정 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 전기간 5% o.d., 10% o.d., 또는 10% o.d. 4주 동안 부하용량 이후 10% o.w. 위약: 해당되는 경우, o.d. 또는 o.w.	588	52 주 (부하용량 포함)
PM0625	임상 I/IIa상, 단일기관, 무작위 배정, 공개, 평행군, 용량결정 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 5% o.d., 10% o.d., 또는 10% o.w.	60	24 주
PM0521	임상 I상, 단일기관, 공개, 다회 사용시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 1%, 또는 2%로 증가된 네일 용액 o.d. (16주차에 배양 양성으로 시험된 환자는 [12주차 손발톱 검체 이 결과] 1%에서 2%로 용량을 증가시켰다)	31	16 or 24 주 (배양 결과에 따라)
소아 환자 시험 (2-17 세)				
PM Ped-004	임상 III상, 다기관, 공개, 단일군 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.d. 4주 동안 부하용량 이후 10% o.w.	20	아동: 24 to 32 주 청소년: 48 주
건강한 성인 피험자 시험				
PC-001	임상 Phase I상, 단일기관, 대상자내, 무작위 배정, 평가자 맹검, 위약대조, 피부자극시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (5% 및 10%), 위약, 양성 대조 (0.1% SLS), 및 음성대조 (0.9% NaCl): 각 시험제품의 0.2mL 를 가진 별도의 피부 패취	65	21 days
PC-002	임상 Phase I상, 단일기관, 대상자내, 무작위 배정, 평가자 맹검, 위약대조, 접촉과민성 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (10%), 위약 및 음성대조 (0.9% NaCl): 각 시험제품의 0.2mL 를 가진 별도의 피부 패취	225	6 주
PC-003	임상 Phase I상, 단일기관, 대상자내, 무작위 배정, 평가자 맹검, 위약대조, 광과민성 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (10%), 위약 및 음성대조 (0.9% NaCl): 각 시험제품의 0.2mL 를 가진 별도의 피부 패취	59	6 주
PC-004	임상 I상, 단일기관, 대상자내, 무작위 배정, 평가자 맹검, 위약대조, 광과민성 시험	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (10%), 위약 및 음성대조 (0.9% NaCl): 각 시험제품의 0.2mL 를 가진 별도의 피부 패취	32	24 시간
인실리코 시험 (In Silico Studies)				
PM Ped-001	인실리코 비대조 약동학 시험 (in silico uncontrolled PK Study)	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 5% o.d., 10% o.d., 또는 10% o.w.	N/A	24 주
PM Ped-003	인실리코 비대조 약동학 시험 (in silico uncontrolled PK Study)	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.w.	N/A	52 주

N/A=해당사항 없음; NaCl=sodium chloride; o.d.=1일 1회; o.w.=1주 1회; PK=약동학; SLS=sodium lauryl sulfate.

모든 시험에 걸쳐 모든 제품이 국소적으로 적용되었다.

출처: Table 2.7.2-1 and Table 2.7.4-1

6.3. 생물약제학시험

- 생체시료 분석방법 개발됨

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	
약동학(PK)					
[PC-001] A Randomized, Vehicle-controlled Study to Assess the Cumulative Skin Irritation of P-3058 (테르비나핀 Hydrochloride) Nail Solution During 21 Days of Skin Patch Application in Healthy Volunteers					
1상	PC-001	<p>1차목표: 위약 네일용액 및 음성대조 비교 10% 네일라커의 누적 피부 자극성 평가</p> <p>2차목표: 안전성 평가</p> <p>시험약 5%, 10%, 위약, 양성대조(0.1% SLSS), 음성대조(0.9% NaCl)</p> <p>코호트1: 저알레르기성 밀봉테이프 Webril 패취</p> <p>코호트2: 저알레르기성 반밀봉 테이프 Webril 패취</p> <p>코호트3: 시험약을 직접 피부도포 후 거즈 및 수술용테이프 처리</p> <p>치료기간 21일</p>	건강 (18세~65세)	65 코호트1 43 코호트2 11 코호트3 11	

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	

[PC-002] A Randomized, Vehicle-controlled Study to Assess the Induction of Contact Sensitization by 테르비나핀 Hydrochloride Nail Solution (P-3058) in Human Subjects

1상	PC-002	<p>1차목표: 위약 네일용액 및 음성대조 비교 10% 네일라커의 접촉 감작성 유도 평가</p> <p>2차목표: 안전성 평가</p> <p>시험약 10%, 위약, 음성대조(0.9% NaCl), 각 0.2mL 포함된 개별 저알레르기성 반밀봉 테이프 Webril 패취</p> <p>치료기간: 6주</p> <p>3주 유도기: 9개의 48~72시간 패취 사용, 10~17일 휴식</p> <p>적용기간: 한 개의 48시간 피부 패취 사용</p>	건강 (18세~65세)	225	
----	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	-----	--

[PC-003] A Within-subject, Randomized, Evaluator-blinded, Vehicle-controlled Study to Assess the Photosensitization Potential of 테르비나핀 Hydrochloride Nail Solution (P-3058) in Human Subjects

1상	PC-003	<p>1차목표: 위약 네일용액 및 음성대조 비교 10% 네일라커의 광감작성 유도 평가</p> <p>2차목표: 안전성 평가</p> <p>시험약 10%, 위약, 음성대조(0.9% NaCl), 각 0.2mL 포함된 개별 저알레르기성 반밀봉 테이프 Webril 패취</p> <p>치료기간: 6주</p> <p>3주 유도기: 6개의 24시간 패취 사용, 10일 휴식</p> <p>적용기간: 한 개의</p>	건강 (18세~65세)	59	병행피부패취 사용
----	--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	----	-----------

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	
		24시간 피부 패취 중복사용			

[PC-004] A Within-subject, Randomized, Evaluator-blinded, Vehicle-controlled Study to Assess the Potential for Phototoxicity of 테르비나핀 Hydrochloride Nail Solution (P-3058) in Human Subjects

1상	PC-004	<p>1차목표: 위약 네일용액 및 음성대조 비교 10% 네일라커의 광독성 유도 가능성 평가</p> <p>2차목표: 안전성 평가</p> <p>시험약 10%, 위약, 음성대조(0.9% NaCl), 각 0.2mL 포함된 개별 저알레르기성 반밀봉 테이프 Webril 패취</p> <p>치료기간: 5일</p> <p>약 24시간 동안 피부적용 후 UVA 및 총 1.52 SED에 대한 전체 스펙트럼 조사를 포함, 총 UVA 양은 16.5J/cm²</p> <p>광독성 조사 후 72시간에 걸쳐 평가</p> <p>적용기간: 한 개의 24시간 피부 패취 중복사용</p>	건강 (18세~65세)	32 병행피부패취사용	
----	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	----------------	--

PD 및 PK/PD

[PM0521] 피부사상균으로 인한 경증 내지 중등도의 DSO 환자 (조갑 반월부 감염, 황색 스파이크, 두께가 4mm를 초과하는 대상 손발톱의 과다각화증이 없는, 손발톱판에 붙어있는 말단 바닥의 25% 이상 60% 이하가 감염된) 대상 1상, 단일 기관, 공개, 반복 투여시험

1상	PM0521	<p>1차목표: 반복투여 후 네일농도 및 안정성 평가</p> <p>공동1차목표: 활성부위(대상 손발톱) 테르비나핀 농도 측정, 피부사상균 박멸 농도와 임상적 유의성 상관관계</p> <p>2차목표: 임상적 유의성과 치료 수용도 조사</p> <p>1% 또는 2% 네일라커 o.d.로 국소도포</p> <p>치료기간 16주 또는 24주 (배양 결과에 따라)</p>	경도 내지 중등도 DSO (25-60%, 네일감염, 반월부 감염 없음)를 가진 남성 및 여성 (18세~80세)	59 1% o.d. 31명 2% o.d. 28명	
----	--------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	----------------------------------	--

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	

[PM0625] 최소 1개 엄지발톱에 영향을 미치는 피부사상균으로 인해 경증 내지 중등도의 DSO 환자를 대상으로 하는 I/IIa상, 단일기관, 무작위 배정, 공개, 병행 치료군, 용량 탐색 시험

1/2a 상	PM0625	<p>1차목표: 단회 및 반복투여 후 3개월 용법(5% o.d, 10% o.d, 10% o.w.)의 네일농도 및 안정성 프로파일 평가</p> <p>2차목표: 3개월 용법의 임상적 유의성 평가</p> <p>치료기간 24주</p> <p>o.d. = QD, o.w. = Q1W</p>	<p>경도 내지 중등도 DSO (25-60%, 네일감염, 반월부 감염, 없음을 가진 남성 및 여성 (18세~</p>	60 각 치료군 20명	
--------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	-----------------------	--

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	[Redacted]
			80세)		[Redacted]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	[Redacted]
					[Redacted]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	
<p>[PM0731] 최소 1개 엄지발톱에 영향을 미치는 피부사상균으로 인한 경증 내지 중등도의 DSO 환자를 대상으로 하는 IIb상, 다중기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 병행 치료군, 위약 대조, 용량탐색 시험</p>					
2b상	PM0731	<p>1차목표: 매주 투여 평가, 일차 유효성 평가변수(반응속도)의 용량반응 곡선 평가</p> <p>2차목표: 최대 유효 용량 결정</p> <p>테르비나핀 네일라커 5% o.d., 10% o.d., 10% o.w. 또는 위약 국소도포</p> <p>치료기간 52주</p>	<p>경도 내지 중등도 DSO (25-60%, 네일감염, 반월부 감염 없음)를 가진 남성 및 여성 (18세~80세)</p>	<p>588 5% o.d. 147 10% o.d. 148 10% o.w. 151 위약 142</p>	

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	[Redacted]
					[Redacted]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	

* DSO: 원외부 외측 손발톱밑 손발톱진균증

● 전신 경구투여 시 임상약동학 및 약역학 (Darkes, 2003; Lamisil SmPC)

- (흡수) 경구 투여 후, 테르비나핀은 매우 잘 흡수되며(>70%), 초회 통과대사의 결과의 생체 이용률은 약 50%이다. 단회 250-mg 복용 후 1.5시간 내로 1.3 $\mu\text{g/mL}$ 의 최대 혈장농도가 나타난다. 혈장 안에서 테르비나핀은 혈장 단백질과 강력하게 결합되며 특정 결합구역이 존재하지는 않는다. 약 70%의 항정상태 농도를 달성한 28일 시점에서, 단회 복용과 비교하여 테르비나핀의 최대 혈장농도는 25% 높았으며, 혈중농도시간곡선(AUC)하 면적은 2.3배 증가하였다. 혈장 AUC 증가는 약 30시간의 유효 반감기와 일치한다. 경구 복용 시, 음식은 복용량의 조정이 필요할 정도로 테르비나핀의 흡수에 유의한 영향을 미치지 않는다. 음식과 함께 테르비나핀이 경구 투여된 경우, 테르비나핀의 AUC 내 증가는 <20%로 관찰되었다.
- (대사) 배설에 앞서, 테르비나핀은 광범위하게 대사되며, 이는 주로 cytochrome P450 효소(CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19)를 통해 이루어진다. 체외 및 체내 시험에서 밝혀진 바에 따르면, 테르비나핀은 CYP450 2D6 동질 효소의 억제제이며, 테르비나핀과 병용 투여 시 CYP2D6에 의해 대사되는 약물노출의 증가를 초래할 수 있다.
- (배설) 테르비나핀은 3상 배설 (triphasic elimination)을 나타낸다. 16.5일의 말기 반감기는 피부조직 또는 지방조직과 같은 저조하게 분산된 조직으로부터의 테르비나핀의 느린 제거를 나타낼 수 있다. 투여된 복용량의 약 80%는 소변으로 배설된다. 신장에 또는 간장에 환자의 경우, 테르비나핀의 청소율은 약 50% 감소된다.
- (안전성) 입증된 유효성과 일반적 내약성을 지닌 안전성 프로파일에도 불구하고, 경구 테르비나핀은, 간효소 이상에서 치명적 간부전(Lipner, 2019a)에 이르기까지, 특히 간독성에 있어 잠재적으로 치명적일 수 있는 심각한 부작용과 관련되며, 급성 전신성 발진성 농포증(Sidoroff, 2007), 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군, 독성표피괴사용해(Carstens, 1994; Rzany, 1994; White, 1996)를 포함하는 심각한 피부학적 질환과도 관련된다. 전신 테르비나핀의 부작용으로는, 생명에 위협을 주지 않는 미각장애가 확인되었으며, 이는 심각한 경우 노인 환자에서 음식물 섭취 감소, 체중감소, 우울증상을 초래할 수 있으며, 또한 소아에도 영향을 미친다(Duxbury, 2000; Newland, 2009).

● 성인을 대상으로 한 테르비나핀 의 약동학

- 성인 환자들의 PK를 평가한 3개 시험(시험 PM0521, 시험 PM0625, 시험 PM0731) 모두에서, 테르비나핀 손발톱 농도는 250mg 테르비나핀의 일일 경구 투여 이후 획득한 그것(1.01 $\mu\text{g/g}$) 보다 세 자릿수가 더 컸다. 의도된 용량 용법(예: 4주 기간의 10% QD 부하용량 이후 10% Q1W)을 적용한 경우, 테르비나핀은 4주 기간의 일일 도포 이후 약 10000 $\mu\text{g/g}$ 의 항정상태 농도에 도달하였다(Section 2.7.2.2.3.2(a)). 손발톱 농도는 치료의 종료 이후에도 최대 24주까지 1000 $\mu\text{g/g}$ 에 근접할 만큼 높은 수치를 유지하였다.
- 따라서, 테르비나핀 네일라커는 강력한 항진균성 작용을 입증함으로써, 관련 병원균의 체외 MICs와 비교하여 유의미하게 높은 테르비나핀 손발톱 농도를 달성하였다(Petranyi, 1987).
- 테르비나핀의 흡수는 투여경로(예: 경구 투여 또는 국소 투여)에 따라 상이하다. 허나, 일단 혈류 내에 속하게 된 테르비나핀은 분포, 대사, 제거될 잘 알려져 있다(Section 2.7.2.1.1). 따라서, 투여경로와는

무관한 테르비나핀의 잘 알려진 분포, 대사, 제거를 고려할 때, 테르비나핀 네일라커의 도포 이후 PK 작용을 완전하게 이해하기 위해 요구되는 추가적인 데이터는 흡수과정과 관련된 요소들이다.

- 경구 투여 테르비나핀과 비교할 때, 테르비나핀 네일라커의 도포 이후 테르비나핀의 흡수와 전신 노출은 매우 적다. 포함된 3개 시험 모두에서, 테르비나핀은 도포 이후 오직 혈장 내에서 아주 낮은 농도만이 검출 가능하였다(Sections 2.7.2.2.1.2(b), 2.7.2.2.2.2(b), 2.7.2.2.3.2(a)). 10% Q1W에 대한 혈장 농도-시간 프로파일과 관련하여 시험 PM0625와 PM0731 간 일부 차이가 관찰되었으며, 이러한 차이는 시험 PM0731에서 치료의 최초 4주 동안 10% QD 부하용량을 포함시켰기 때문이다.
- 52주의 치료기간 동안 의도한 용량용법(예: 4주 기간의 10% QD 부하용량 이후 10% Q1W)을 적용하여 테르비나핀 네일라커를 도포한 이후(시험 PM0731)의 혈장 테르비나핀 농도 평균값은 250mg 테르비나핀의 경구 투여 이후의 그것과 비교하여 세 자릿수 이상 더 작았다(Cmax 중앙값 =309 pg/mL vs. 1.70 μ g/mL) (Section 2.7.2.2.3.2(a)). 추적 데이터에 따르면, 테르비나핀은 치료의 종료 이후 24주 내에 혈장에서 거의 완전하게 제거되었다.

- 노출-유효성 간 관계

- 시험 PM0521에서, 1% QD 내지 2% QD의 용량으로 환자를 치료했을 때 테르비나핀 손발톱 농도와 임상적 이점 간 상관관계는 존재하지 않았으며, 유효성 개선을 위해서는 보다 높은 테르비나핀 농도 그리고/또는 보다 장기간의 치료가 요구될 수도 있을 것이라 간주되었다.
- 10% Q1W 용법(4주 기간의 10% QD 부하용량을 포함하지 않음)에 대한 예비적 PK/PD 데이터를 제공한 시험 PM0625에서, 테르비나핀 손발톱 농도가 복합 유효성 파라미터인 완치율과 반응율에 갖는 명백한 상관관계는 관찰되지 않았으며, 반대로 진균 치유에 갖는 정의 상관관계는 관찰되었으며, 해당 비율은 높은 테르비나핀 손발톱 농도를 보이는 환자에서 보다 높아지는 경향을 보였다.

- HPCH 의 약동학

- 소규모 환자 집단을 대상으로 혈장 내 HPCH의 PK를 평가한 시험 PM0731에 기반하여, HPCH의 전신 노출은 매우 적을 것이라 예상되었다(Section 2.7.2.2.3.2(b)). 과반수에 해당하는 환자들(91.5%)은 검출 불가능한 HPCH 혈장 농도를 보였으며, 나머지 환자들은 함량시험의 최저정량한계에 매우 근접한 농도를 보였다. HPCH 흡수와 환자의 내인성 인자들 간 구별 가능한 관계는 관찰되지 않았다. 더 나아가, 안전성과 국소 내약성에 대한 전반적 평가 결과 안전성 관련 우려성은 제기되지 않았다. 이러한 발견점은 HPCH에 대한 추가적인 번식동성 및 전신독성 시험의 면제를 정당화한다.

- 특수한 경우의 시험: 아동을 대상으로 한 테르비나핀 의 모의 약동학에 대한 요약

- 2세 내지 <12세 연령의 아동을 대상으로 테르비나핀 네일라커의 반복 도포 이후 테르비나핀의 전신 노출을 추정함으로써 진균성 손발톱 감염의 치료를 위한 소아과 용량용법을 결정하기 위한 2개의 인실리코 시험(PM Ped-001과 PM Ped-003)이 수행되었다.
- 인실리코 소아시험으로부터 획득한 결과에 기반하여, 2세 내지 <12세 연령의 아동에서 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 도포 이후 테르비나핀의 전신노출은 경구 테르비나핀의 투여 이후 관찰된 전신노출에 비해 약 1000배 낮을 것으로 예측되었으며, 감염부위에서 여전히 매우 유효한 테르비나핀 농도를 초래할 것으로 예측되었다.

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

Table 2.7.3-1 Terbinafine Nail Lacquer의 유효성 평가에 사용된 임상시험의 개요

시험	시험기관번호 위치 시험시작 시험종료	시험설계 및 관리유형	목적	시험약 용법용량 투여경로	치료환자 /유효성 평가 환자 수	핵심 포함/제외 기준	치료기간	일차평가변수
I상 시험 PM0521	1 Latvia 15-Nov-2005 26-Apr-2007	I상, 다회도포, 공개시험	PK/PD 안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 1%, 또는 1% 그리고나서 2%, 네일용액 o.d. 국소 도포 (16자에 배양 양성으로 시험 확인된 환자 [12주차 네일 검체]는 1%에서 2%로 용량 증가를 가졌다.)	31/30 1% o.d.: 31/30 2% o.d.: 28/28 *	남성/여성, ≥18~≤80 세, 경도 내지 중등도 DSO (25%~60% 네일 관여, 반월부위관여 없음)	16 또는 24 주 (배양결과에 따라)	안전성, PK
II상 시험 PM0625	1 Latvia 27-Jun-2007 14-Aug-2008	I/IIa 상, 무작위배정, 공개, 병행군, 용량 결정 시험	PK/PD, 안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 5% o.d., 10% o.d., 또는 10% o.w. 국소 도포	60/57 5% o.d.: 20/18 10% o.d.: 20/19 10% o.w.: 20/20	남성/여성, ≥18~≤80 세, 경도 내지 중등도 DSO (25%~60% 네일 관여, 반월부위 관여 없음)	24 주	안전성, PK
PM0731	37 Canada, Czech Republic, France, Germany, Italy, Latvia, Poland 23-Mar-2009 14-Nov-2012	IIb 상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 병행군.	PK, 안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 5% o.d., 10% o.d., 또는 10% o.w. ^b 국소 도포 <i>유약</i> o.d. 또는 o.w. 국소 도포	588/370 b 5% o.d.: 147/94 10% o.d.: 148/93 10% o.w.: 151/91 <i>유약</i> : 142/92	남성/여성, ≥12 to ≤80 years c, 경도 내지 중등도 DSO (25%~60% 네일 관여, 반월부위관여 없음)	52 주	추적시험 종료시 반응자비율 (76 주)

		위약대조, 용량결정 시험						
III 상 시험								
PM1331	114 Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Germany, Greece, Sweden, Hungary, Iceland, Latvia, Lithuania, Poland, Russia, Slovakia 20-Aug-2015 17-Sep-2018	Phase III, 다기관, 무작위배정, 위약, and 활성대조 병행군 시험 study	유효성, 안전성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.w. *국소 도포 위약: o.w. 국소 도포 <i>Amorolfine</i> : 5% o.w. 국소 도포	950/953 10% o.w.: 406/406 위약: 407/410 <i>Amorolfine</i> 5% o.w.: 137/137	남성/여성, ≥12 세 이상, 경도 내지 중등도 DLSO (20% to 50%: 네일 관여, 반월부위관여 없음)	48 주	60주차 완치율 (48주 치료단계 후 12주)
Ped PM-004	5 Belgium, Germany, Italy, Latvia, Spain 26-Aug-2014 02-Aug-2017	Phase III, 다기관, 공개, 단일군 시험	안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.w. *국소 도포	20/20 아동 (2-11 세): 16/16 청소년 (12-17 세): 4/4 모든 환자들이 발톱 진균증만 가짐	남성/여성, ≥2 to <18 years, 경도 내지 중등도 DSO 스파이크/피부사상균증과 반월부위 관여 없는 또는 백색 표재성 손발톱진균증을 가진	48 주 아동: [손톱: 기존방문배양결과에 따라 16 ~ 24 주, 의도한 치료] 발톱: 24 ~ 32 주 청소년: [손톱: 기존방문배양결과에 따라 24 ~ 32 주의도한	안전성
							치료] 발톱: 48 주	

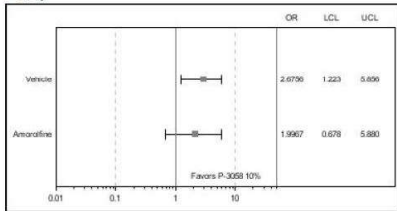
Table 2.7.3-2 *Terbinafine Nail Lacquer*의 유효성 평가에 사용된 임상시험에서 분석된 유효성 평가변수의 개요

평가변수	정의	시험				
		PM1331	PM Ped-004 *	PM0731	PM0625 *	PM0521 *
완치율	대상 발톱에서, 현미경검사 음성, 피부사상균 배양 음성, 및 임상적 잔류 없음(완전히 깨끗한 네일)의 복합	1 차	2 차	2 차	2 차	-
반응자비율	KOH 현미경검사 음성, 피부사상균 배양 음성 및 대상 발톱 잔류 ≤10%의 복합	핵심 2 차	2 차	1 차	2 차	2 차 ^b
진균학적 치료율	대상 발톱에서 KOH 현미경검사 음성 및 피부사상균 배양 음성의 복합	핵심 2 차	2 차	2 차	2 차	-
수정치료율	대상 발톱에서, 피부사상균 배양 음성 및 임상적 잔류 없음 (네일 전체 깨끗)의 복합	지지	2 차	-	-	-
수정 반응자비율	대상 발톱에서, 피부사상균 배양 음성 및 대상 발톱 잔류 ≤10%의 복합	지지	2 차	-	-	-
손발톱 진균증 삶의 질	검증된 ONYCHO® 라이프 설문지의 영역별 베이스라인에서의 변화	지지	-	-	-	-
치료에 대한 환자 수용성	4 가지 기준으로 평가된 치료의 수용성: 1) 나쁨, 2) 보통, 3) 좋음, 또는 4) 매우 좋음	지지	2 차	2 차	2 차	2 차
이환 대상 네일 면적 (%)	대상발톱의 이환면적(%) (관찰된 평면 측정 데이터 및 각 스크리닝 시점 기준, 스크리닝 후 방문에서의 변화)	탐색적 ^c	-	-	-	-
피부과적 평가	대상 네일 위치(오른/왼 발), 손발톱 진균증이 있거나 의심되는 발톱/손톱의 수 및 위치	탐색적 ^d	2 차 ^e	2 차 ^e	-	-

KOH 현미경검사 음성 비	대상 네일에서 KOH 현미경검사 음성인 환자의 수 및 백분율	탐색적	2차	2차	2차	2차
피부사상균 배양 음성 비	대상 네일에서 피부사상균 배양음성인 환자의 수 및 백분율	탐색적	2차	2차	2차	2차
임상적 잔류비(임상치료율)	대상 네일에서 손발톱 진균증의 임상적 잔류가 없는 환자의 수 및 백분율 (이환 대상 네일 면적 = 0%)	탐색적	2차	2차	-	-
이환 대상 네일면적비 ≤10%	이환 대상 네일 면적 ≤10%를 가진 환자의 수 및 백분율	-	2차	2차	2차	-
해당대상 네일면적 감소(대상 네일의 임상적 평가)	베이스라인으로부터 이환 대상 네일 면적의 변화 (%)	-	2차	-	-	-
완치에 걸리는 시간	최초시검도포로부터 완치의 평가변수에 도달하는 시간	-	2차	2차	2차	-
반응에 걸리는 시간	최초시검도포로부터 반응의 평가변수에 도달하는 시간	-	2차	2차	2차	-
치료 후 재발율	치료종료시에 완치이며, 추적시험 종료 시 이환 대상 네일 면적 >10% 또는 피부사상균 배양 양성 또는 KOH 현미경검사 양성을 나타내는 환자의 수 및 백분율	-	2차	-	-	-
후속시험에서 재발율	치료종료시 반응자이면서 추적시험에서 다음의 최소 1 개를 가지는 환자의 수 및 백분율 : 이환 대상 네일 면적 >10%, 피부사상균 배양 양성, 또는 KOH 현미경검사 양성	-	-	2차	2차	2차
임상적 개선율	≤20%의 이환 대상 네일 면적을 가진 환자의 비율	-	-	-	2차	-
임상적 성공율	이환 대상 네일 면적이 ≤20%로 감소한 환자의 비율	-	-	-	-	2차
임상 개선의 비율	베이스라인과 비교하여 이환 대상 네일 면적이 감소하였지만 여전히 >20%인 환자의 비율	-	-	-	-	2차
임상적 성공에 걸린 시간	최초 시험도포에서 임상적 성공의 목표에 도달하는데 걸린 시간	-	-	-	-	2차
임상적 개선에 걸린 시간	최초 시험도포에서 임상적 개선의 목표에 도달하는데 걸린 시간	-	-	-	-	2차
52 주차 무반응자중 64 주차 및 76 주차 반응자의 비	치료종료시에(52 주차) 비반응자중 추적시험에서(64 주차 및 76 주차) 반응자의 수와 백분율	-	-	2차	-	-
건강한 네일의 성장비	[(100% - 각 방문시 손발톱진균증 대상 네일면적의 백분율) - (100% - 베이스라인에서 손발톱진균증 대상 네일면적의 백분율)]로 계산	-	-	2차	2차	2차
대상네일 표면적의 개선	손톱 표면의 광학 프로파일로메트리(optical profilometry) 및 주사 전자현미경 검사로 표면의 거침으로 평가된 대상 네일 표면의 개선	-	-	-	-	2차

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ pivotal 시험				
[PM1331] 손발톱진균증의 치료를 위해 국소적으로 도포된 테르비나핀 네일라커 10%의 유효성과 안전성을 위약(이중				

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																		
맹검)과 비교하여 평가하기 위한 III상, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 병행 치료군 시험 A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL, VEHICLE-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF P-3058 10% NAIL SOLUTION IN THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS - 시험기간: 2015.08.20.~2018.09.17.(마지막 환자 마지막 방문)																						
3상 (13개국 (유럽), 114개 기관)	피부사상균으로 인한 경도 내지 중등도의 손발톱 DSO 감염증 환자 953명 대조군(위약) 406명 시험군(테르비나 핀네일라커 10%) 410명 양성대조군 (아모롤핀) 137명 통합분석에서 성별, 연령 영향 하위분석, 민감도 분석	대조군: 위약(이중맹검) 4주간 QD, 44주간 Q1W 시험약: 테르비나핀 네일라커 10% 4주간 QD, 44주간 Q1W 활성대조군(3군, 추가됨) 아모롤핀 5% 네일라커(로세릴) 48주간 Q1W (공개 방식으로 실시) 비율 3:3:1	1차 유효성 • 완치율(복합평가변수) 핵심 2차 유효성 반응률과 진균학적 치료율 <u>보조적 유효성</u> <u>평가변수</u> 수정된 반응자 비율과 수정된 치료율(아모롤핀 대비), 손발톱 진균증 환자의 삶의 질(QOL), 환자의 치료 수용 <u>탐색적 유효성</u> <u>평가변수</u> 음성 피부사상균 배양, 음성 KOH 현미경 결과, 60주차 대상 손발톱 내 진균증 감염이 더 이상 남지 않은 환부 면적 비율(%), 피부과적 평가 <u>안전성</u> AE, SAE, 사망, 임상실험실 검사, 활력징후 등	1차 유효성 • 완치율 - 60주차에 테르비나핀군 5.7%, 위약군 2.2%, 아모롤핀 치료군 2.9% - 48주 기간동안 치료 후 위약군 대비 거의 3배 높은 완치율을 보였고, 통계적으로 유의하였 음(OR: 2.68, p=0.0138) - 60주차에 아모롤핀군 대비 OR 2.0, 통계적 유의성 없음 Figure 2.7.3-1 60 주차에 완치에 대한 로지스틱 회귀분석의 결과 -LOCF 접근법 (Study PM1331, ITT 모집단)  Table 2.7.3-3 60주차 완치 및 요인으로 치료를 가진 60주차 완치의 로지스틱 회귀 분석-LOCF 접근법 (Study PM1331, ITT 모집단) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terbinafine 10% (N=406) n%</th> <th>Vehicle (N=410) n%</th> <th>Amorolfine (N=137) n%</th> <th>Treatment comparison</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>23 (5.7)</td> <td>9 (2.2)</td> <td>4 (2.9)</td> <td>Terbinafine vs vehicle</td> <td>10% 2.68 (1.22; 5.86)</td> <td>0.0138</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Terbinafine vs amorolfine</td> <td>10% 2.00 (0.68; 5.88)</td> <td>0.2095</td> </tr> </tbody> </table> 핵심 2차 유효성 • 반응률과 진균학적 치료율 <위약 대비> - 반응자 비율: OR 2.02, p=0.0377 - 진균학적 치료율: OR 1.85, p=0.0016 <아모롤핀 대비> - 반응자 비율: OR 1.88, 통계적 유의성 없음 - 진균학적 치료율: OR 1.10, 통계적 유의성 없음 <u>보조적 유효성 평가변수</u> • 수정된 반응자 비율과 수정된 치료율 <위약 대비> - 수정된 반응자 비율: OR 1.51, 통계적 유의성 없음 - 수정된 치료율: OR 1.57, 통계적 유의성 없음 <아모롤핀 대비> - 수정된 반응자 비율: OR 3.03, p=0.0073 - 수정된 치료율: OR 3.05, p=0.0213 • 손발톱진균증 환자의 삶의 질 - 48주차 및 60주차 시점의 변화는 모든 치	Terbinafine 10% (N=406) n%	Vehicle (N=410) n%	Amorolfine (N=137) n%	Treatment comparison	OR (95% CI)	p-value	23 (5.7)	9 (2.2)	4 (2.9)	Terbinafine vs vehicle	10% 2.68 (1.22; 5.86)	0.0138				Terbinafine vs amorolfine	10% 2.00 (0.68; 5.88)	0.2095
Terbinafine 10% (N=406) n%	Vehicle (N=410) n%	Amorolfine (N=137) n%	Treatment comparison	OR (95% CI)	p-value																	
23 (5.7)	9 (2.2)	4 (2.9)	Terbinafine vs vehicle	10% 2.68 (1.22; 5.86)	0.0138																	
			Terbinafine vs amorolfine	10% 2.00 (0.68; 5.88)	0.2095																	
<대상환자군> - 피부사상균으로 인해 최소 1개의 엄지발톱(‘대상 발톱’)에 경도 내지 중등도의 DSO 감염증이 있는 980명 이상의 환자(12세 이상) (조갑 반월부/매트릭스 감염 없이, 스파이크(spikes) 없이, 발톱 두 께가 2mm를 초과하지 않으며, 임상적 평가에 간섭할 수 있는 손발																						

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
	<p>톱이상증 없이, 대상 발톱의 $\geq 20\%$ 내지 $\leq 50\%$가 감염됨을 대상으로 선정하고자 계획</p> <ul style="list-style-type: none"> - 진균학적으로 확인된 손발톱진균증 (중앙 임상검사실에서 평가된 양성 potassium hydroxide[KOH] 현미경 검사 및 배양 결과)을 앓고 있는 환자로 시험자의 임상평가, 영상처리 전문업체에 의해 스크리닝 방문 시 손발톱에 그려진 경계선에 기반하여 면적측정을 활용한 디지털 이미지 상의 손발톱 환부에 대한 면적산출 수행 - 중앙평가자는 피부과학 또는 족부학 분야에서 인증을 받았으며, 프로토콜 세부사항에 따라 선정, 승인, 교육된 4명의 손발톱 진균증 전문가(3명의 검토자와 1명의 대체자)로 구성된 독립 검토자 패널(IPR), 스크리닝 방문 시 맹검 조건하에 촬영된 이미지 및 각 방문 시점 결과 평가 <p><감염부위 평가방법></p> <ul style="list-style-type: none"> - 시험자: 12~60주차(시험종료시점)까지 각 방문별 감염부위 마킹을 포함하여 대상 엄지발톱에 대한 임상평가와 디지털 사진촬영, 중앙평가자 맹검으로 검토 - KOH gusarud 검사 및 배양: 4-60주차 방문별 손발톱 샘플 채취 후 중앙 임상검사실 평가 <p><완치율 정의></p> <ul style="list-style-type: none"> - 대상 손발톱에서 <u>현미경 검사 음성, 피부사상균 배양 음성, 임상적 잔류 없음(완전히 깨끗한 손발톱)</u>의 복합 평가변수 			<p>료군에서 긍정적, 증상부담 감소 등 의미</p> <ul style="list-style-type: none"> - 60주차 시점의 증상부담만 아모롤핀군에 유리한 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 • 환자의 치료 수용 - 모든 치료군에서 20% 이상의 환자가 보통 (moderate)의 치료 수용을 보고, 약 30%에서 우수한(good) 또는 매우 우수한(very good) 치료수용을 보고함 - poor 15.1%(위약 20.1%, 아모롤핀 16.7%) <p>탐색적 유효성 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 음성 피부사상균 배양, 음성 KOH 현미경 결과 <p><위약군 대비></p> <ul style="list-style-type: none"> - 피부사상균 배양 음성: OR 6.15, $p < 0.0001$ - KOH 현미경 결과 음성: OR 1.68, $p = 0.0060$ - 대상 발톱의 임상적 잔류없음: OR 1.24, 통계적 유의성 없음 <p><아모롤핀 대비></p> <ul style="list-style-type: none"> - 피부사상균 배양 음성: OR 3.19, $p < 0.0001$ - KOH 현미경 결과 음성: OR 1.11, 통계적 유의성 없음 - 대상 발톱의 임상적 잔류없음: OR 2.52, $p = 0.0393$ <ul style="list-style-type: none"> • 이환 대상 네일 면적 비율(%) - 60주차 대상 손발톱 내 진균증 감염이 더 이상 남지 않은 환부 면적 비율(%) - 선별 이후 각 방문시점 평균 변화는 음성, 환부 네일 면적 감소를 의미함 • 피부과적 평가 - 환자별 대상 손발톱 또는 의심 손발톱 총 개수 변화는 시간 경과에 따라 변화 관찰되지 않음 - 4-60주차 환자별 의심되는 손톱 총 개수는 감소하였음 - 손발톱 환부 위치 변화 관찰되지 않음 <p>안전성</p> <ul style="list-style-type: none"> • 내약성이 우수하며, 안전한 제품과 동일함. • 임상시험실 검사 항목, 활력징후, 피부자극 발병률, 치료유발 이상반응(TEAE) 관련하여 치료

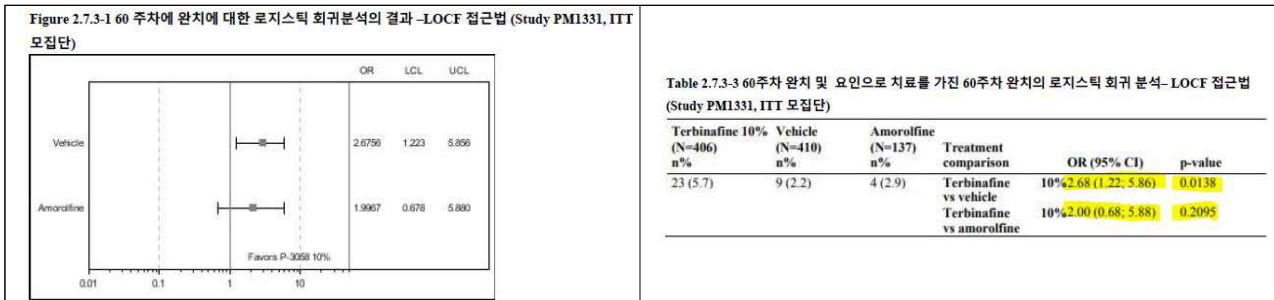
단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
				군간 특정 차이는 관찰되지 않았다. • 시험기간 동안 각 치료군의 손발톱 또는 주위 피부의 자극 발병은 저조하였다. • TEAE는 없었음

1) 유효성

① 1차 유효성

• 완치율

- 60주차에 테르비나핀군 5.7%, 위약군 2.2%, 아모롤핀 치료군 2.9%
- 48주 기간동안 치료 후 위약군 대비 거의 3배 높은 완치율을 보였고, 통계적으로 유의하였음(OR: 2.68, p=0.0138)
- 60주차에 아모롤핀군 대비 OR 2.0, 통계적 유의성 없음



• 개별 요소 평가결과

- Terbinafine 네일라커 치료군에 속한 대부분의 환자(250명의 환자, 61.6%)와 amorolfine 치료군에 속한 대부분의 환자(65명의 환자, 47.5%)는 해당 시험의 종료 시점에서 양성 KOH 현미경 검사결과와 피부사상균 배양결과 음성, 그리고 대상 발톱의 일부 잔류 감염이 관찰되었다. 이와는 정반대로, 위약 치료군에 속한 대부분의 환자(187명의 환자, 45.6%)는 여전히 양성 KOH 현미경 검사결과와 양성 피부사상균 배양결과를 보였으며, 그리고 대상 발톱의 일부 잔류 감염이 관찰되었다.
- BfArM의 권고(바람직한 1차 모델에 대하여 상호작용(interaction) 용어 없이 치료(treatment)와 site 를 사용한 모델)에 기반한 결과

Table 2.7.3-4 60주차 완치 및 요인으로 치료 및 시험기관을 가진 60주차 완치의 로지스틱 회귀분석-LOCF 접근법 (Study PM1331, ITT 모집단)

Terbinafine (N=406) n%	Vehicle (N=410) n%	Amorolfine (N=137) n%	Treatment comparison	OR (95% CI)	p-value
23 (5.7)	9 (2.2)	4 (2.9)	Terbinafine vs Vehicle	10%2.79 (1.23; 6.37)	0.0145
			Terbinafine vs Amorolfine	10%2.11 (0.68; 6.59)	0.1973

- 검출된 데이터 포인트의 quasi-complete separation of data points detected로 인해 SAS 결과가 일부 경고를 생성한 점에 주목해야 한다. 그러나, 치료요인에 대한 계수, 표준오차, 검정통계치는 여전히 유효한 최대우도추정값(maximum likelihood estimate)이다(Allinson, 2008). 이러한 경고로 인해, 시험의뢰자는 1) 해당 국가들 내 기관들을 모아서, 그리고 2) 요인으로써의 국가를 활용(환자의 수가 14명 미만인 국가들을 모아), 해당 모델을 다시 운용하는 것이 적합하다고 판단하였다. 해당 결과는 Table 2.7.3-4에 나타난 결과와 유사했으며, 이는 Section 5.3.5.3, Post-hoc Statistical Efficacy Analyses to Support the Dossier of Terbinafine 10% o.w. (P-3058), Table 9.4.1에 기재되어 있다.
- ITT 모집단을 대상으로 1차 유효성 평가변수에 대해 수행된 5개 민감도 분석으로부터 얻은 결과는 LOCF 접근법을 활용하여 얻은 결과와 일관되었다. 따라서, 결측 정보를 처리하기 위한 상이한 방법들은 1차 유효성 평가변수에 대한 치료효과에 관한 전반적인 결론에 아무런 영향도 미치지 않았다.
- BfArM 권고에 따른 jump-to-reference(J2R) 다중 대체 접근법(Ratitch, 2011) 분석 결과, 1차 평가변수에 대한 결측

데이터 입력을 위한 위약 프로파일을 추정하였을 때, 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료를 받은 환자들은 위약 치료군에 속한 환자와 비교하여 완치될 확률이 2.4배 높았다. 60주차 시점에서 terbinafine 네일라커 10% Q1W 치료군은 위약 치료군과 비교하여 통계적으로 유의한 높은 완치율을 보였다(OR: 2.40, p=0.0326) (Section 5.3.5.3, Post-hoc Statistical Efficacy Analyses, Table 9.4.1).

② 핵심 2차 유효성

● 반응률과 진균학적 치료율

<위약 대비>

- 반응자 비율: OR 2.02, p=0.0377
- 진균학적 치료율: OR 1.85, p=0.0016

<아모롤핀 대비>

- 반응자 비율: OR 1.88, 통계적 유의성 없음
- 진균학적 치료율: OR 1.10, 통계적 유의성 없음

Table 2.7.3-5 60주차 핵심 2차 유효성 평가변수와 요인으로서 치료가 있는 60주차 로지스틱 회귀분석 – LOCF 접근법 (Study PM1331, ITT 모집단)

평가변수	Terbinafine 10% (N=406) n (%)	위약 (N=410) n (%)	Amorolfine (N=137) n (%)	Terbinafine 10% vs 위약 OR (95% CI)	p-value	Terbinafine 10% vs Amorolfine OR (95% CI)	p-value
반응자비율	27 (6.7)	14 (3.4)	5 (3.6)	2.02 (1.04; 3.90)	0.0377	1.88 (0.71; 4.98)	0.2040
진균학적 치료율	83 (20.4)	50 (12.2)	26 (19.0)	1.85 (1.26; 2.71)	0.0016	1.10 (0.67; 1.79)	0.7113

● 치료요인과 시험장소요인을 고려한 반응자 비율 및 진균학적 치료율 추가분석(BrArM 권고)

Table 2.7.3-6 60주차 핵심 2차 유효성 평가변수 및 요인으로서 치료와 시험기관을 가진 60주차 로지스틱 회귀분석 – LOCF 접근법 (Study PM1331, ITT 모집단)

평가변수	Terbinafine 10% (N=406) n (%)	위약 (N=410) n (%)	Amorolfine (N=137) n (%)	Terbinafine 10% vs 위약 OR (95% CI)	p-value	Terbinafine 10% vs Amorolfine OR (95% CI)	p-value
반응자비율	27 (6.7)	14 (3.4)	5 (3.6)	2.12 (1.05; 4.25)	0.0356	2.02 (0.72; 5.62)	0.1791
진균학적 치료율	83 (20.4)	50 (12.2)	26 (19.0)	2.11 (1.35; 3.28)	0.0010	1.10 (0.61; 1.97)	0.7467

③ 보조적 유효성 평가변수

● 수정된 반응자 비율과 수정된 치료율

<위약 대비>

- 수정된 반응자 비율: OR 1.51, 통계적 유의성 없음
- 수정된 치료율: OR 1.57, 통계적 유의성 없음

<아모롤핀 대비>

- 수정된 반응자 비율: OR 3.03, p=0.0073
- 수정된 치료율: OR 3.05, p=0.0213

● 손발톱진균증 환자의 삶의 질

- 48주차 및 60주차 시점의 변화는 모든 치료군에서 긍정적, 증상부담 감소 등 의미
- 60주차 시점의 증상부담만 아모롤핀군에 유리한 통계적으로 유의한 차이를 나타냄

● 환자의 치료 수용

- 모든 치료군에서 20% 이상의 환자가 보통(moderate)의 치료 수용을 보고, 약 30%에서 우수한(good) 또는 매

우 우수한(very good) 치료수용을 보고함
 - poor 15.1%(위약 20.1%, 아모롤핀 16.7%)

④ 탐색적 유효성 평가변수

- 음성 피부사상균 배양, 음성 KOH 현미경 결과
 <위약군 대비>
 - 피부사상균 배양 음성: OR 6.15, p<0.0001
 - KOH 현미경 결과 음성: OR 1.68, p=0.0060
 - 대상 발톱의 임상적 잔류없음: OR 1.24, 통계적 유의성 없음
- <아모롤핀 대비>
 - 피부사상균 배양 음성: OR 3.19, p<0.0001
 - KOH 현미경 결과 음성: OR 1.11, 통계적 유의성 없음
 - 대상 발톱의 임상적 잔류없음: OR 2.52, p=0.0393

Table 2.7.3-7 60주차 지지 및 탐색적 유효성 평가변수 및 60주차 로지스틱 회귀분석 - LOCF 접근법
 (Study PM1331, ITT 모집단)

평가변수	Terbinafine 10%	위약	Amorolfine	Terbinafine 10% vs 위약		Terbinafine 10% vs Amorolfine	
	(N=406) n (%)	N=410 n (%)	(N=137) n (%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
수정된 반응자비율	57 (14.0)	40 (9.8)	7 (5.1)	1.51 (0.98; 2.32)	0.0600	3.03 (1.35; 6.82)	0.0073
수정된 치료율	42 (10.3)	28 (6.8)	5 (3.6)	1.57 (0.96; 2.59)	0.0749	3.05 (1.18; 7.86)	0.0213
KOH 현미경검사 음성	84 (20.7)	55 (13.4)	26 (19.0)	1.68 (1.16; 2.44)	0.0060	1.11 (0.68; 1.82)	0.6666
피부사상균 배양음성	352 (86.7)	211 (51.5)	92 (67.2)	6.15 (4.35; 8.69)	<0.0001	3.19 (2.02; 5.04)	<0.0001
대상 발톱에 임상적 잔류 없음	42 (10.3)	35 (8.5)	6 (4.4)	1.24 (0.77; 1.98)	0.3777	2.52 (1.05; 6.06)	0.0393

- 이환 대상 네일 면적 비율(%)
 - 60주차 대상 손발톱 내 진균증 감염이 더 이상 남지 않은 환부 면적 비율(%)
 - 선별 이후 각 방문시점 평균 변화는 음성, 환부 네일 면적 감소를 의미함
- 피부과적 평가
 - 환자별 대상 손발톱 또는 의심 손발톱 총 개수 변화는 시간 경과에 따라 변화 관찰되지 않음
 - 4-60주차 환자별 의심되는 손톱 총 개수는 감소하였음
 - 손발톱 환부 위치 변화 관찰되지 않음

2) 안전성

① 요약

- 내약성이 우수하며, 안전한 제품과 동일함.
- 임상실험실 검사 항목, 활력징후, 피부자극 발병률, 치료유발 이상반응(TEAE) 관련하여 치료군간 특정 차이는 관찰 되지 않았다.
- 시험기간 동안 각 치료군의 손발톱 또는 주위 피부의 자극 발병은 저조하였다.
- TEAE는 없었음

② 결과

해당 연구에서는 총 953명의 환자가 무작위 배정되었다. 해당 환자들 중 950명이 안전성 모집단에 포함되었으며 안전

성에 대해 분석되었다. 406명은 terbinafine 네일라커 치료군에 속하였으며, 407명은 위약 치료군에 속하였으며, 137명은 amorolfine 치료군에 속하였다. 3명의 환자(terbinafine 네일라커 치료군에 속한 2명과 위약 치료군에 속한 1명)은 치료를 받지 않았으며 안전성 분석에서 제외되었다. 허나, 위약 치료군에 무작위 배정된 2명의 환자는 실질적으로 terbinafine 네일라커를 받았으며, 따라서 안전성을 목적으로 해당 치료군에 포함되었다.(Table 2.7.4-4).

Table 2.7.4-4 치료유발 이상반응의 요약 (Study PM1331)

범주	Terbinafine	위약	Amorolfine
	10% o.w. (N=406)	o.w. (N=407)	5% o.w. (N=137)
치료유발 이상반응을 가진 환자의 수, n (%)	456	476	154
최소 하나의 TEAE	170 (41.8%)	90 (46.7%)	63 (46.0%)
모든 심한 TEAE	17 (4.2%)	14 (3.4%)	8 (5.8%)
모든 치료관련 TEAE ^a	16 (3.9%)	14 (3.4%)	5 (3.6%)
치료중단을 이끈 모든 TEAE	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0
치료중단을 이끈 모든 치료관련 TEAE ^a	1(0.2%)	1(0.2%)	0
최소 하나의 중대한TEAE	21 (5.2%)	22(5.4%)	9(6.6%)
모든 치료관련 중대한 TEAE ^a	0	0	0
치명적인 TEAE ^b	2 (0.5%)	0	0

- Terbinafine 네일라커 치료군(41.9%)에서 관찰된 치료유발 이상반응의 전반적 빈도는 위약 치료군(46.7%)과 amorolfine 치료군(46.0%)에서 관찰된 치료유발 이상반응의 전반적 빈도보다 조금 낮았다. 가장 빈도가 높은 치료유발 이상반응은 비인두염과 두통이었다. 비인두염은 3개 치료군에서 유사한 빈도로 발생하였으며(terbinafine 네일라커 치료군에 속한 39명[9.6%], 위약 치료군에 속한 38명[9.3%], amorolfine 치료군에 속한 13명[9.5%]), 반대로 두통은 terbinafine 네일라커 치료군(19명[4.7%])과 위약 치료군(18명[4.4%])이 amorolfine 치료군(5명[3.7%])과 비교하여 조금 높게 나타났다.
- 치료와 관련된 치료유발 이상반응의 빈도는 3개 치료군에서 유사하게 관찰되었다: terbinafine 네일라커 치료군에 속한 16명(3.9%), 위약 치료군에 속한 14명(3.4%), amorolfine 치료군에 속한 5명(3.7%)
- 대부분의 환자에서 보고된 치료유발 이상반응의 중증도는 경도였다. 심각한 치료유발 이상반응은 terbinafine 네일라커 치료군에 속한 17명(4.2%), 위약 치료군에 속한 14명(3.4%), amorolfine 치료군에 속한 8명(5.8%)에서 보고되었다. Terbinafine 네일라커 치료군에 속한 1명의 환자는 시험 치료와 관련된 확률이 “낮음”으로 판단된 심각한 치료유발 이상반응(간질)을 보였다.
- 중대한 치료유발 이상반응의 빈도는 terbinafine 네일라커 치료군(21명[5.2%])과 위약 치료군(22명[5.4%])에서 유사하게 관찰되었으며, 반대로 amorolfine 치료군(9명[6.6%])에서 조금 높게 관찰되었다.
- 가장 흔하게 보고된 중대한 치료유발 이상반응(모든 치료군에서 1명< 의 환자가 보고됨)은 심박세동(terbinafine 네일라커 치료군에서 보고되지 않음, 위약 치료군에 속한 1명[0.3%], amorolfine 치료군에 속한 2명[1.5%]), 관상동맥질환(terbinafine 네일라커 치료군과 amorolfine 치료군에서 보고되지 않음, 위약 치료군에 속한 2명[0.5%]), 대장염(terbinafine 네일라커 치료군에 속한 2명[0.5%], 위약 치료군과 amorolfine 치료군에서 보고되지 않음), 뇌혈관 장애(terbinafine 네일라커 치료군에 속한 2명[0.5%], 위약 치료군과 amorolfine 치료군에서 보고되지 않음)로 보고되었다. 치료와 관련된 중대한 치료유발 이상반응은 보고되지 않았다.
- 2개의 치명적 치료유발 이상반응(췌장염과 뇌혈관 장애)으로 초래된 2건의 사망(전반적으로 0.2%)이 시험기간 동안 발생하였다. 2개의 반응 모두 terbinafine 네일라커 치료군(0.5%)에서 보고되었다; 해당 반응 모두 시험자에 의해 치료와 관련되지 않음으로 분류되었다.
- 5명의 환자(0.5%)에서 시험 치료의 중단으로 이어진 치료유발 이상반응이 관찰되었다: terbinafine 네일라커 치료군에 속한 4명(1.0%)과 위약 치료군에 속한 1명(0.3%). 해당 환자 중, 2명(terbinafine 네일라커 치료군에 속한 1명[간질]과 위약 치료군에 속한 1명[손발톱탈락증])에서 치료와 관련됨이라 분석된 반응을 관찰되었으나, 여기서 주목할 점은 시험자가 두 반응 모두 시험 치료와 관련된 확률이 “낮음”으로 판단하였다는 점이다. Amorolfine 치료군에 속한 환자에서 시험 중단을 초래하는 치료유발 이상반응은 보고되지 않았다.
- 전반적으로, 치료기간 전반에 걸친 특정 치료유발 이상반응(즉, 지속적 구역, 식욕부진, 피로, 구토, 상복부 통증, 황달, 진한 소변 또는 옅은 변, 미각/후각 장애, 우울증상, 피부발진)의 빈도는 낮았으며(전반적으로 ≤5명의 환자), 가장 빈도가 높은 치료유발 이상반응은 피부발진으로써 4주차 시점에서 terbinafine 네일라커 치료군에 속한 2명(0.5%)과 위약 치료군에 속한 3명(0.7%)에서 관찰되었으며, 따라서 우려할 만한 특정 원인은 확인되지 않았다.

- 60주 기간의 시험기간 동안, 혈액학적 파라미터, 임상화학적 파라미터, 소변검사 파라미터와 관련하여 오직 소수의 이상만이 임상적으로 유의하다고 판단되었으며, 치료군 간 특별한 차이는 관찰되지 않았다. 이 중, 오직 terbinafine 네일라커 치료군에 속한 2명의 환자에서만 치료유발 이상반응이라 보고된 심각한 임상적으로 유의한 실험실검사 수치 이상이 관찰되었다: 1명의 환자는 48주 시점에서 호산구 증가증(22.9%)이 관찰되었으며(해당 환자는 0주차 시점에서 비정상적으로 높은 호산구 또한 관찰되었음(14.1%)), 1명의 환자는 4주차 시점에 앞서 계획에 없던 방문 시점에서 치료유발 이상반응(치료와 관련되지 않음)이라 보고된 높은 γ -GT 수치(1074 U/L)가 관찰되었다(해당 환자는 0주차 시점에서 비정상적으로 높은 γ -GT 수치(1062 U/L 또한 관찰되었음). 해당 실험실 치료유발 이상반응 모두 중대하지 않았으며 실험실 치료유발 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 존재하지 않았다.
- 각 치료군에 속한 대부분의 환자(>94%)는 각 시험 방문 시점에서 손발톱 자극 또는 손발톱 주위 피부자극의 증거를 보이지 않았다. Study PM1331에서 24주차 시점의 자극과 관련하여, 손발톱 감염의 임상적 증거를 보인 환자의 수가 적었기 때문에, 반대로 대부분의 환자(>90%)는 각 방문 시점에서 “해당 없음” 이라 답하였다.
- 치료기간 동안, 발톱의 피부자극 발병률은 모든 치료군에서 낮았으며 유사하게 관찰되었다: terbinafine 네일라커 치료군과 위약 치료군에서 발톱-시간 당 0.080%로 관찰되었으며, amorolfine 치료군에서 발톱-시간 당 0.083%로 관찰되었다. 발톱의 피부자극 발병률은 Q1W 도포기간 또는 추적기간과 비교하여 terbinafine 네일라커(발톱-시간 당 0.578%)의 QD 도포가 진행된 최초 4주 기간 동안 보다 높게 관찰되었다; 허나, 해당 발병률은 치료기간 내내 QD 용량용법이 적용된 amorolfine 치료군(발톱-시간 당 0.502%)과 유사하였다. 해당 최초 치료단계 이후, terbinafine 네일라커로 치료를 받은 환자(Q1W 기간: 발톱-시간 당 0.027%; 추적기간: 발톱-시간 당 0.007%)는 위약으로 치료를 받은 환자(Q1W 기간: 발톱-시간 당 0.058%; 추적기간: 발톱-시간 당 0.034%)와 amorolfine으로 치료를 받은 환자(QD 기간: 발톱-시간 당 0.039%, 추적기간: 발톱-시간 당 0.029%)와 비교하여 낮은 피부자극 발병률을 보였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	
<p>[PM Ped-004] 경도 내지 중등도의 손발톱진균증을 앓는 소아 환자를 대상으로 테르비나핀 네일라커의 내약성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 단일군, 국제 시험</p> <p>MULTICENTRE, OPEN LABEL STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY OF P-3058 NAIL SOLUTION IN PAEDIATRIC PATIENTS AFFECTED BY MILD-TO-MODERATE ONYCHOMYCOSIS</p> <p>- 시험기간: 2014.08.26.~2017.08.02.(임상 완료일)</p>				
3상 (5개국 (유럽), 5개 기관)	<p>피부사상균으로 인한 경도 내지 중등도의 발톱 DSO 감염증이 있는 소아 환자</p> <p>20명</p> <p>단일군</p> <p>(16명 아동, 4명 청소년)</p> <p>층화: 연령대 (2~11세, 12~17세)와 대상발톱</p>	<p>시험약: 테르비나핀 네일라커 10%</p> <p>4주간 QD, 44주간 Q1W</p>	<p><u>1차 목적</u></p> <p>내약성</p> <p><u>핵심 2차 유효성</u></p> <p>완치율</p> <p>반응자 비율</p> <p>진균학적 치료율</p> <p><u>기타 2차 유효성</u></p> <p>KOH 현미경</p> <p>검사결과 음성 비율, 피부사상균 배양결과 음성 비율, ≤10%인</p>	

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	
			대상 발톱 환부 면적 비율, 대상 발톱 감염부/환부의 감소 비율, 완치까지의 시간, 반응까지의 시간, 치료 이후 재발률, 대상 발톱의 임상평가, 치료수용 <추가> KOH 현미경검사를 포함하지 않는 수정된 치료율, 수정된 반응자 비율 <u>안전성</u> AE, SAE, 사망, 임상실패실 검사, 활력징후 등	
<p><시험 평가></p> <p>선별 및 각 방문시점에서 시험자가 표준화된 방법을 사용하여 디지털 사진 촬영 및 중앙평가 실시</p> <p>손발톱 샘플 채취 후 KOH 현미경 검사와 진균배양 검사를 위해 국소 처리됨</p>				

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	[REDACTED]
				[REDACTED]
[PM0731] 경도 내지 중등도의 DSO 환자를 대상으로 하는 III상, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 병행 치료군, 위약 대조, 용량탐색 시험				
2b상	피부사상균으로 인한 경도 내지 중등도의 손발톱 DSO 감염증 환자 588명 5개 치료군 1: 147명 2: 148명 3: 151명 4: 95명 5: 47명 3:3:3:2:1 비율 총화:	5개 치료군 1: 5% 네일라커 QD 2: 10% 네일라커 QD 3: 10% 네일라커 Q1W 4: 위약 QD 5: 위약 Q1W 4주간 QD, 44주간 Q1W	<u>1차 유효성</u> • 반응자 비율 <u>핵심 2차 유효성</u> 완치율과 진균학적 치료율 복합 평가변수의 개별 요소(음성 배양 비율 및 KOH 현미경 검사 결과, ≤10%인 대상환부, 임상치료 등) <u>안전성</u>	[REDACTED]
				[REDACTED]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	[REDACTED]
[PM0625] 최소 1개 엄지발톱에 영향을 미치는 피부사상균으로 인해 경증 내지 중등도의 DSO 환자를 대상으로 하는 I/IIa상, 단일기관, 무작위 배정, 공개, 병행 치료군, 용량 탐색 시험				
1/2a상	피부사상균으로 인한 경도 내지 중등도의 손발톱 DSO 감염증 환자 60명 각군 20명	1: 5% 네일라커 QD 2: 10% 네일라커 QD 3: 10% 네일라커 Q1W 치료기간 24주	1차목표: 단회 및 반복투여 후 3개 용법 (5% o.d., 10% o.d., 10% o.w.)의 네일농도 및 안정성 프로파일 평가 2차목표: 3개 용법의 임상적 유의성 평가	
[PM0521] 피부사상균으로 인한 경증 내지 중등도의 DSO 환자 (조갑 반월부 감염, 황색 스파이크, 두께가 4mm를 초과하는 대상 손발톱의 과다각화증이 없는, 손발톱판에 붙어있는 말단 바닥의 25% 이상 60% 이하가 감염된) 대상 1상, 단일기관, 공개, 반복 투여시험				
1상	피부사상균으로 인한 경도 내지 중등도의 손발톱 DSO 감염증 환자	1% 또는 2% 네일라커 QD로 국소도포 치료기간 16주 또는 24주 (배양 결과에 따라)	1차목표: 반복투여 후 네일농도 및 안정성 평가 공동1차목표: 활성부위(대상 손발톱) 테르	

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	
	59명 1% o.d. 31명 2% o.d. 28명		비나핀 농도 측정, 피부사상균 박멸 농도와 임상적 유의성 상관관계 2차목표: 임상적 유의성과 치료 수용도 조사	

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

1) 시험 모집단

- 통합분석 환자 수는 총 999명, 497명은 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군(시험 PM1331에 참여한 406명, 시험 PM0731에 참여한 91명)에 속하였으며 502명은 위약 치료군(시험 PM1331에 참여한 410명과 시험 PM0731에 참여한 92명)에 속하였다(Table 2.7.3-16). 전반적으로, 총 189명의 환자가 시험을 중단하였다; 가장 일반적인 중단 이유는 동의 철회(102명), 추적 불능(76명), 프로토콜 위반(71명)이었다.

Table 2.7.3-16 PM1331 (ITT 모집단) 및 PM0731 (MITT 모집단) 시험에서 환자 배치 및 분석 모집단

	PM1331				PM0731				
	Terbinafine				Terbinafine				
	10% o.w.	위약	Amorolfine	Total	10% o.w.	10% o.d.	5% o.d.	위약	Total
무작위 배정	406	410	137	953	151	148	147	142	588
안전성 모집단, n	406	407	137	950	150	147	147	141	585
ITT 모집단, n	406	410	137	953	150	147	148	140	585
MITT 모집단, n	-	-	-	-	91	93	94	92	370
PP 모집단,	343	339	117	799	51	57	59	57	224
환자 상태, n (%)									
완료	349 (86.0)	353 (86.1)	120 (87.6)	822 (86.3)	51 (56.0)	57 (61.3)	59 (62.8)	57 (62.0)	224 (60.5)
중단	57 (14.0)	57 (13.9)	17 (12.4)	131 (13.7)	40 (44.0)	36 (38.7)	35 (37.2)	35 (38.0)	146 (39.5)
중단 이유, n (%)									
동의 철회	25 (6.2)	32 (7.8)	9 (6.6)	66 (6.9)	10 (25.0)	10 (27.8)	10 (28.6)	6 (17.1)	36 (9.7)
이상사례	4 (1.0)	1 (0.2)	0	5 (0.5)	1 (2.5)	2 (5.5)	0	0	3 (0.8)
프로토콜 위반	4 (1.0)	2 (0.5)	0	6 (0.6)	12 (30.0)	17 (47.2)	18 (51.4)	18 (51.4)	65 (17.5)
치료된 네일의 1 (0.2)	2 (0.5)	0	3 (0.3)	-	-	-	-	-	-
약화 관련									
추적시험 분손실	19 (4.7)	17 (4.1)	8 (5.8)	44 (4.6)	9 (22.5)	7 (19.4)	7 (20.0)	9 (25.7)	32 (8.6)
비준수	4 (1.0)	1 (0.2)	0	5 (0.5)	8 (20.0)	0	0	2 (5.7)	10 (2.7)
기타	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)	-	-	-	-	-

• 인구학적 특성과 베이스라인 질병 특성

인구학적 특성과 베이스라인 특성의 측면에서 통합 분석 내 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 대조군과 위약 대조군은 균형을 이루고 있었다(Table 2.7.3-17).

시험 PM331과 PM7031에서 적격성을 갖춘 환자는 피부사상균으로 인해 최소 1개 발톱(‘대상 손발톱’)에 경도 내지 중등도의 DSO를 앓는 환자여야 했다. 시험 PM1331의 경우, 조갑 반월부/바탕질의 감염 없이, 스파이크 없이, 발톱 두께가 2mm를 초과하지 않으며, 임상적 평가에 간섭할 수 있는 손발톱이상증 없이, 대상 손발톱의 $\geq 20\%$ 내지 $\leq 50\%$ 가 감염된 경우에 적격성을 갖춘 것으로 판단되었다. 시험 PM0731의 경우, 조갑 반월부의 감염 또는 황색 스파이크 없이, 두께가 4mm를 초과하는 대상 손발톱의 과다각화증 없이 원위 손발톱바닥 점착 손발톱판의 $\geq 25\%$ 내지 $\leq 60\%$ 가 감염된 경우에 적격성을 갖춘 것으로 판단되었다. 따라서, 감염 가능한 손발톱진균증 환부는 시험 PM0731이 시험 PM1331과 비교하여 더 넓었다.

2개 시험 모두에서, 환자는 진균학적으로 확인된 손발톱진균증(양성 KOH 현미경 검사결과와 배양결과)을 앓고 있어야 했으며, 손발톱진균증에 대한 검사실 확인과 더불어, 환자 적격성은 선별 시점에서 Independent Panel of Reviewers(시험 PM1331) 또는 중앙 평가자 맹검으로(시험 PM7031) 수행되는 시험자의 임상평가에 대한 검사를 포함하였다. 시험 PM0731에서, 환자의 무작위 배정은 본래 양성 KOH 현미경 검사결과와 양성 임상평가를 받은 이후 피부사상균 배양의 확인에 앞서 수행되었다. 그러나, 이는 프로토콜에 대한 개정 2에 따라 임상평가 이외에도 양성 KOH 현미경 검사결과와 양성 피부사상균 배양결과를 모두 받은 이후에 한하여 무작위 배정이 이루어질 수 있도록 변경되었다. 이러한 과정이 당시 시험 PM1331에서 적용된 접근법이였다. 시험 PM0731에서, 무작위 배정된 각 환자는 훈련된 시험 간호사에 의해 수행되는 총 8개의 프로토콜이 명시된 손발톱 관리 세션(손발톱 박리증 부위의 제거, 각질 물질의 제거, 대상 손발톱을 원위 고랑에 최대한 가깝게 다듬기로 구성)을 진행하였다. 상기 명시된 네일 관리 세션은 시험 PM1331에서는 진행되지 않았다.

인구학적 특성과 베이스라인 특성의 측면에서 각 시험 내 치료군은 일반적으로 균형을 이루고 있었다(Table 2.7.3-17). 치료군의 총 대상 손발톱 환부의 평균 백분율은 시험 PM0731(39.72%와 42.12% 사이)이 시험 PM1331(36.55%와 37.88% 사이)보다 높았으며, 이는 시험 PM0731의 환자가 시험 PM1331의 환자와 비교하여 보다 심각한 질병을 앓고 있었을 가능성을 시사한다. 2개 시험 모두의 치료군 대상 발톱에서 Trichophyton rubrum이 가장 흔한 피부사상균이었으며, Trichophyton mentagrophytes이 두 번째로 흔한 피부사상균이었

다.

Table 2.7.3-17 통합 분석(Pooled Analysis), PM1331 시험(ITT 모집단) 및 PM0731 (MITT 모집단)에서 인구학적, 베이스라인 특성

범주	Pooled Analysis		PM1331			PM0731			
	Terbinafine		위약		Amorolfine	Terbinafine		위약	
	10% o.w. (N=497)	(N=502)	10% o.w. (N=406)	(N=410)		10% o.w. (N=91)	10% o.d. (N=93)	5% o.d. (N=94)	o.d./o.w. (N=92)
나이 (연령)									
평균 (SD)	57.99 (12.63)	58.22 (12.87)	58.99 (12.65)	59.19 (13.06)	58.19 (12.72)	53.55 (11.58)	54.03 (12.09)	51.79 (13.19)	53.90 (11.10)
중간값 (Min-Max)	59.00 (19.00- 86.00)	59.00 (16.00- 89.00)	61.00 (19.00- 86.00)	61.00 (16.00- 89.00)	60.00 (24.00- 87.00)	55.00 (24.00- 76.00)	54.00 (25.00- 77.00)	54.50 (18.00- 78.00)	54.50 (22.00- 77.00)
성별, n (%)									
남성	258 (51.9)	287 (57.2)	226 (55.7)	253 (61.7)	85 (62.0)	32 (35.2)	32 (34.4)	39 (41.5)	34 (37.0)
여성	239 (48.1)	215 (42.8)	180 (44.3)	157 (38.3)	52 (38.0)	59 (64.8)	61 (65.6)	55 (58.5)	58 (63.0)
인종, n (%)									
Caucasian	493 (99.4)	499 (99.4)	405 (99.8)	407 (99.3)	137 (100.0)	88 (97.8)	92 (100.0)	92 (98.9)	92 (100.0)
Black 또는 African American	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
Asian	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.1)	0	0	0
기타	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
손발톱 진균증 진단이후 경과시간, n (%)									
<1 year	48 (9.7)	40 (8.0)	38 (9.4)	33 (8.1)	13 (9.5)	10 (11.0)	14 (15.1)	11 (11.7)	7 (7.6)
≥1 and ≤3 years	130 (26.2)	141 (28.1)	111 (27.3)	109 (26.6)	27 (19.7)	19 (20.9)	20 (21.5)	25 (26.6)	32 (34.8)
>3 and ≤5 years	92 (18.5)	82 (16.3)	66 (16.3)	67 (16.3)	30 (21.9)	26 (28.6)	24 (25.8)	15 (16.0)	15 (16.3)
>5 and ≤10 years	87 (17.5)	105 (20.9)	70 (17.2)	83 (20.2)	37 (27.0)	17 (18.7)	21 (22.6)	21 (22.3)	22 (23.9)
>10 years	140 (28.2)	134 (26.7)	121 (29.8)	118 (28.8)	30 (21.9)	19 (20.9)	14 (15.1)	22 (23.4)	16 (17.4)

Category	Pooled Analysis		PM1331		Amorolfine (N=137)	PM0731			o.d./o.w. (N=92)
	Terbinafine		Vehicle			Terbinafine		Vehicle	
	10% o.w. (N=497)	(N=502)	10% o.w. (N=406)	(N=410)		10% o.w. (N=91)	10% o.d. (N=93)	5% o.d. (N=94)	
Percent of total affected target nail area									
Mean (SD)	37.24 (9.60)	37.31 (9.40)	36.55 (9.05)	36.58 (9.05)	37.88 (9.10)	40.32 (11.29)	42.12 (10.52)	39.72 (11.14)	40.55 (10.26)
Median (Min-Max)	36.99 (19.00- 70.00)	36.14 (20.00- 64.00)	36.18 (20.35- 59.73)	35.64 (20.00- 59.25)	37.24 (20.33- 56.48)	37.24 (19.00- 70.00)	43.00 (14.00- 63.00)	38.50 (21.00- 62.00)	40.00 (21.00- 64.00)
Species of dermatophytes in target nail, n (%)^a									
<i>Trichophyton rubrum</i>	375 (75.5)	397 (79.1)	319 (78.6)	347 (84.6)	107 (78.1)	56 (61.5)	55 (59.1)	54 (57.4)	50 (54.3)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	85 (17.1)	74 (14.7)	61 (15.0)	44 (10.7)	14 (10.2)	24 (26.4)	28 (30.1)	34 (36.2)	30 (32.6)
Other species	45 (9.1)	36 (7.2)	36 (8.9)	24 (5.9)	17 (12.4)	11 (12.1)	10 (10.8)	6 (6.4)	12 (13.0)

2) 유효성 결과 비교

① 핵심 유효성 평가변수 비교

통합 분석에 따르면, 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료를 받은 환자가 60/64주차 시점에서 완치될 확률이 위약 치료군에 속한 환자와 비교하여 거의 3배 더 높았다. 해당 통합 분석의 보다 큰 규모의 데이터 세트에서 완치율에 대한 교차비(OR)는 시험 PM1331의 그것(교차비: 2.68)과 동일한 규모(교차비: 2.69)를 유지하였으며, 해당 p-value는 0.0031로 감소하였다(시험 PM1331의 경우, p=0.0138).

더 나아가, 통계적으로 유의한 반응자 비율(교차비: 2.01, p=0.0066)과 진균학적 치료율(교차비: 1.70, p=0.0011)이 관찰되었으며, 이는 결정적 III상 시험 PM1331의 결과(각각 교차비: 2.02, p=0.0377, 교차비: 1.85, p=0.0016)와 일관되었다.

시험 PM0731의 경우 64주차 시점에서 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군은 확연하게 높은 치료율, 반응

자 비율, 진균학적 치료율을 보였으나, 위약 치료군과 비교하여 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 2.7.3-18 핵심 유효성 평가변수; PM1331 및 PM0731 시험과 통합 분석 (Pooled Analysis)

Variable, n (%)	Pooled Analysis				PM1331 (ITT Population)				PM0731 (MITT Population)			
	Terbinafine 10% (N=497)	Vehicle (N=502)	OR (95% CI)	p-value	Terbinafine 10% (N=406)	Vehicle (N=410)	OR (95% CI)	p-value	Terbinafine 10% (N=91)	Vehicle (N=92)	OR (95% CI)	p-value
Complete cure rate at Week 60/64*	33 (6.6)	13 (2.6)	2.69 (1.40; 5.18)	0.0031	23 (5.7)	9 (2.2)	2.68 (1.22; 5.86)	0.0138	10 (11.0)	4 (4.4)	2.70 (0.59; 17.43)	N.S.
Responder rate at Week 60/64* (9.7)	48 (9.7)	26 (5.2)	2.01 (1.21; 3.32)	0.0066	27 (6.75)	14 (3.4)	2.02 (1.04; 3.90)	0.0377	21 (23.1)	12 (13.0)	2.00 (0.77; 5.18)	N.S.
Mycological cure rate at Week 60/64*	125 (25.2)	85 (16.9)	1.70 (1.24; 2.34)	0.0011	83 (20.4)	50 (12.2)	1.85 (1.26; 2.71)	0.0016	42 (46.2)	35 (38.0)	N.A.	N.A.

② 보조적 유효성 평가변수 비교

시험 PM1331의 60주차 시점:

- 60주차 시점에서 KOH 현미경 검사결과 음성(교차비: 1.68, p=0.0060)와 피부사상균 배양결과 음성(교차비: 6.15, p<0.0001)에 대해 테르비나핀 네일라커 10% 치료는 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 보다 나은 결과를 보였다.
- 대상 발톱의 임상적 잔류 없음에 대한 교차비(1.24)는 위약과 비교하여 테르비나핀 네일라커에 유리하게 나타났으나, 통계적 유의성에 도달하지 못하였다.

시험 PM0731의 64주차 시점:

- 복합 평가변수의 개별 요소에 대해 테르비나핀 네일라커 10% Q1W가 위약과 비교하여 수치 상으로 가장 유효한 용법으로 확인되었으나, 보조적 평가변수는 모두 통계적 유의성에 도달하지 못하였다.

Table 2.7.3-19 60 주차 (PM1331 시험, ITT 모집단) 및 64주차 (PM0731 시험, ITT 모집단) 지지 유효성 평가변수

변수, n (%)	PM1331				PM0731			
	Terbinafine 10% (N=406)	위약 (N=410)	OR (95% CI)	p-value	Terbinafine 10% (N=91)	위약 (N=92)	OR (95% CI)	p-value
배양 음성	352 (86.7)	211 (51.5)	6.15 (4.35; 8.69)	<0.0001	68 (74.7)	55 (59.8)	N.A.	0.1910
KOH 현미경 검사	84 (20.7)	55 (13.4)	1.68 (1.16; 2.44)	0.0060	45 (49.5)	41 (44.6)	N.A.	0.6724
임상적 잔류 없음	42 (10.3)	35 (8.5)	1.24 (0.77; 1.98)	0.3777	14 (15.4)	11 (12.0)	N.A.	0.2528

③ 부분 모집단 비교

- 성별

여성환자는 남성환자와 비교하여 테르비나핀 네일라커 10%를 통한 치료로부터 이익을 얻을 확률이 보다 높은 것으로 나타났다. 완치율에 대한 교차비는 남성환자가 여성환자와 비교하여 높게 나타났으나(각각 교차비: 3.98와 교차비: 2.30), 치료 비교는 오직 여성환자(p=0.0257)에서만 통계적 유의성을 달성하였다. 반응자 비율과 진균학적 치료율에 대한 교차비는 남성환자와 여성환자에서 유사하게 나타났다; 그러나, 치료 비교는 이번에도 역시 여성환자에서만 통계적 유의성을 달성하였다(반응자 비율[교차비: 1.98, p=0.0250], 진균학적 치료율[교차비: 1.78, p=0.0056]).

Table 2.7.3-20 성별 하위군 분석 : 60/64주차 핵심 유효성 평가변수 및 60/64주차 핵심 유효성 평가변수의 로지스틱 회귀 분석 -LOCF 접근법 (PM1331 및 PM0731 시험)

	Treatment group	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value
완치율					
	남성	258	7 (2.7)	3.98 (0.82; 19.32)	0.0870
	위약	287	2 (0.7)		
	여성	239	26 (10.9)	2.30 (1.11; 4.79)	0.0257
	위약	215	11 (5.1)		
	반응자비율				
남성	Terbinafine 10%	258	11 (4.3)	1.78 (0.67; 4.75)	0.2463
	위약	287	7 (2.4)		
여성	Terbinafine 10%	239	37 (15.5)	1.98 (1.09; 3.59)	0.0250
	위약	215	19 (8.8)		
진균학적 치료율					
	남성	258	34 (13.2)	1.41 (0.82; 2.44)	0.2148
	위약	287	28 (9.8)		
	여성	239	91 (38.1)	1.78 (1.18; 2.68)	0.0056
	위약	215	57 (26.5)		

• 연령

연령이 낮은 환자가 연령이 높은 환자와 비교하여 테르비나핀 네일라커 10%를 통한 치료로부터 보다 큰 이익을 얻는다. 평가된 각 유효성 평가변수의 경우, 치료 비교는 오직 65세 이하 연령의 환자에서만 통계적으로 유의하였다(완치율[교차비: 2.75, p=0.0057], 반응자 비율[교차비: 2.24, p=0.0051], 진균학적 완치 비율[교차비: 1.69, p=0.0048]).

Table 2.7.3-21 연령별 하위군 분석: 60/64주차 핵심 유효성 평가변수 및 60/64주차 핵심 유효성 평가변수의 로지스틱 회귀 분석 -LOCF 접근법 (PM1331 및 PM0731 시험)

	Treatment group	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value
완치율					
	≤65 years	348	28 (8.0)	2.75 (1.34; 5.62)	0.0057
	위약	351	11 (3.1)		
	>65 years	149	5 (3.4)	2.67 (0.51; 14.01)	0.2451
	위약	151	2 (1.3)		
	반응자비율				
≤65 years	Terbinafine 10%	348	41 (11.8)	2.24 (1.27; 3.93)	0.0051
	위약	351	21 (6.0)		
>65 years	Terbinafine 10%	149	7 (4.7)	1.49 (0.46; 4.80)	0.5073
	위약	151	5 (3.3)		
진균학적 치료율					
	≤65 years	348	99 (28.4)	1.69 (1.17; 2.44)	0.0048
	위약	351	70 (19.9)		
	>65 years	149	26 (17.4)	1.90 (0.96; 3.76)	0.0651
	위약	151	15 (9.9)		

• 손발톱진균증 병력

손발톱진균증 병력이 보다 짧은 환자가 테르비나핀 네일라커 10%를 통한 치료로부터 보다 큰 이익을 얻는다. 평가된 각 유효성 평가변수의 경우, 치료 비교는 오직 손발톱진균증 병력이 ≤5년인 환자에서만 통계적으로 유의하였다(완치율[교차비: 3.15, p=0.0037], 반응자 비율[교차비: 2.21, p=0.0141], 진균학적 치료율[교차비: 2.09, p=0.0007]).

Table 2.7.3-22 손발톱 진균증 병력에 의한 하위군 분석 : 60/64주차 핵심 유효성 평가변수 및 60/64주차 핵심 유효성 평가변수의 로지스틱 회귀분석 - LOCF 접근법 (PM1331 및 PM0731 시험)

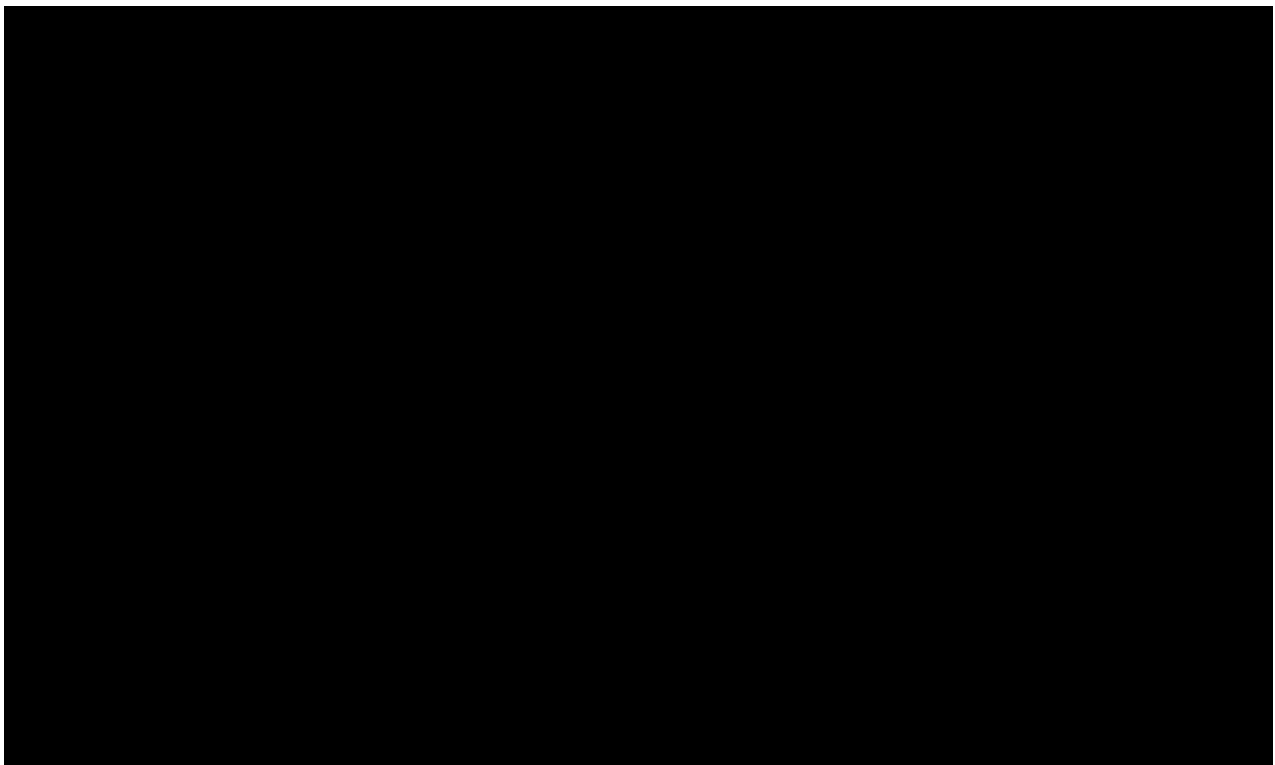
	Treatment group	N	n (%)	OR (95% CI)	p-value
완치율					
≤5 years	Terbinafine 10%	270	27 (10.0)	3.15 (1.45; 6.86)	0.0037
	위약	263	9 (3.4)		
>5 years	Terbinafine 10%	227	6 (2.6)	1.60 (0.44; 5.75)	0.4730
	위약	239	4 (1.7)		
반응자비율					
≤5 years	Terbinafine 10%	270	33 (12.2)	2.21 (1.17; 4.16)	0.0141
	위약	263	16 (6.1)		
>5 years	Terbinafine 10%	227	15 (6.6)	1.66 (0.72; 3.48)	0.2381
	위약	239	10 (4.2)		
진균학적 치료율					
≤5 years	Terbinafine 10%	270	80 (29.6)	2.09 (1.36; 3.21)	0.0007
	위약	263	46 (17.5)		
>5 years	Terbinafine 10%	227	45(19.8)	1.28 (0.79; 2.09)	0.3120
	위약	239	39 (16.3)		

④ 권장 용법용량 관련 임상정보 분석

• 성인 치료 권장 용량

- 최대 48주 기간(4주 기간의 QD 부하용량 도포 포함) 동안 10% Q1W를 감염된 대상 손발톱에 도포
- PM0731 연구 결과에 따라 결정된 최적 용량이며, 핵심시험 PM1331에서 사용됨

가. 핵심 3상시험(PM1331)에서 사용된 용량 근거



- 결정적 III상 시험 PM1331의 결과는 다음을 입증한다: 손발톱진균증을 앓는 손발톱에 4주 기간 동안 QD 부하 용량을 도포한 이후 테르비나핀 네일라커 10%를 Q1W 도포한 결과:
- 이는 임상적 기준과 진균학적 기준 모두에 대한 성공이 요구되는 1차 평가변수(완치율)에 대하여, 그리고 핵심 2차 평가변수(반응자 비율과 진균학적 치료율)에 대하여, 이중 맹검 조건 하에서 위약과 비교하여 보다 우월한 유효성을 보였다. 48주 기간 동안 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료를 받은 환자는 위약 치료군에 속한 환자와 비교하여 완치를 달성할 확률이 3배 더 높았으며(교차비: 2.68, p=0.0138), 반응의 종말점을 달성할 확률이 2배 더 높았으며(교차비: 2.02, p=0.0377), 진균학적 치료를

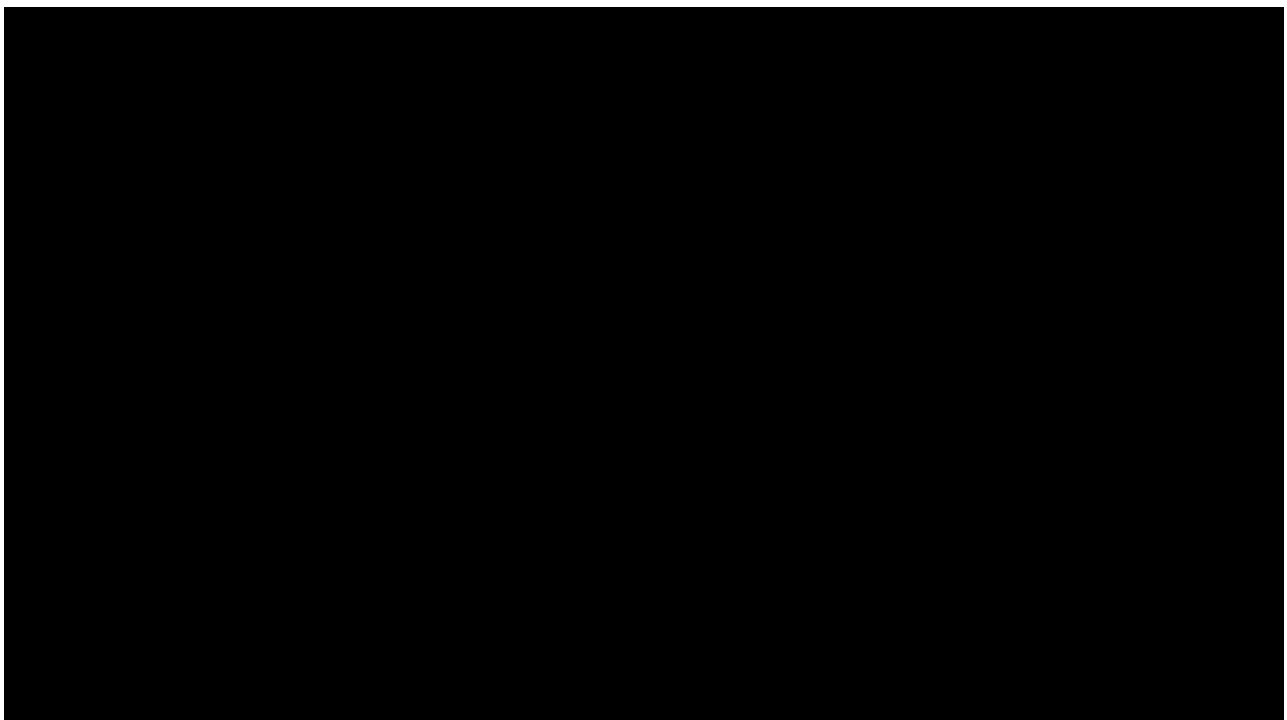
달성할 확률이 거의 2배 더 높았다(교차비: 1.85, $p=0.0016$).

- 이는 60주차 시점에서 수정된 반응자 비율(교차비: 1.51), 수정된 치료율(교차비: 1.57), 대상 엄지발톱의 임상적 잔류의 부재 비율(교차비: 1.24)의 측면에서 위약과 비교하여 테르비나핀 네일라커에 유리한 경향과 연관되었다.
- 이는 수정된 반응 비율(교차비: 3.03, $p=0.0073$), 수정된 치료율(교차비: 3.05, $p=0.0213$), 피부사상균 배양 결과 음성 비율(OR: 3.19, $p<0.0001$), 대상 엄지발톱의 임상적 잔류의 부재 비율(교차비: 2.52, $p=0.0393$)의 측면에서 amorolfine과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이는 보다 높은 수치의 개선을 보이는 것으로 관찰되었다.

테르비나핀 네일라커의 안전성 프로파일은 내약성이 우수하며 안전한 제품의 그것과도 같다. 실험실 파라미터, 활력징후, 피부자극 발병률, 치료유발 이상반응(TEAE)과 관련하여 치료군들 간 특정한 차이는 관찰되지 않았다. 시험기간 동안 각 치료군의 손발톱 또는 주위 피부의 자극 발생은 낮았다. 모든 치료군에서 순응도와 수용도는 일반적으로 높았으며 우수하였다. 결론적으로, 결정적 시험의 결과는 임상적 기준과 진균학적 기준을 모두 포함하는 복합 평가변수에 기반하여 경도 내지 중등도의 손발톱진균증의 치료에 있어 테르비나핀 네일라커 10%가 위약과 비교하여 보다 우월한 유효성을 지니고 있음을 입증하였다. 해당 제품의 우수한 전반적 안전성과 환자수용도를 고려할 때, 테르비나핀 네일라커를 사용함으로써 얻게 되는 잠재적 유효성은 amorolfine 네일라커와 같은 이미 기존에 승인된 약물로부터 얻게 되는 유효성과 최소 동등하거나 그보다 우수한 가치 있는 선택이라고 환자들에 의해 간주될 수 있다.

⑤ 유효성의 지속성 및/또는 내성 효과

해당 데이터는 테르비나핀 네일라커의 유효성의 지속성을 최대 52주차 시점까지 입증한다. 시험 PM1331에서 지속된 48주 기간의 치료기간 동안, 그리고 시험 PM0731에서 지속된 52주 기간의 치료기간 동안, 테르비나핀 네일라커를 통해 달성한 효과에 대한 내성 그리고/또는 감소의 증거는 관찰되지 않았다.



3) 안전성

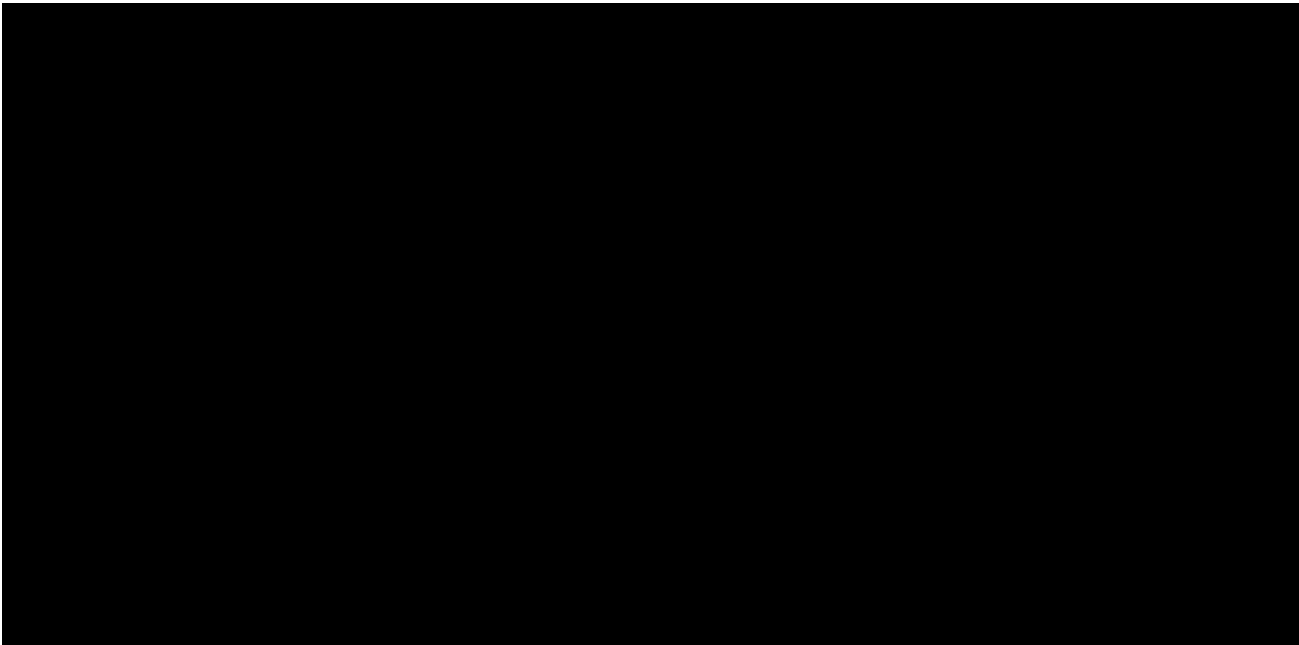
① 안전성 모집단 및 노출 정도 (요약표)

Table 2.7.4-1 Terbinafine Nail Lacquer 안전성 평가에 사용된 임상시험의 개요

시험	시험기관번호 위치 시험시작 시험종료	시험설계 및 관리유형	목적	시험약 용법용량 투여경로	치료환자 /안전성 평가 환자 수	핵심 포함/제외 기준	치료기간	안전성 평가변수
성인환자 시험								
PM1331	114 Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Germany, Greece, Sweden, Hungary, Iceland, Latvia, Lithuania, Poland, Russia, Slovakia 20 Aug 2015 17 Sep 2018	Phase III, 다기관, 무작위배정, 위약 활성 대조, 병행군 시험	안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.w. * 국소도포 <i>위약</i> : o.w. a 국소도포 <i>Amorolfine</i> : 5% o.w. 국소도포	953/950 ^b 10% o.w.: 406/406 ^c <i>위약</i> : 410/407 <i>Amorolfine</i> 5% o.w.: 137/137	남성/여성, ≥12 세 ^a 이상, 경도 내지 중등도 DSO ^a (20% ~ 50% 네일감염, 반월부위 감염 없음)	48 주	이상반응, 활력징후, 신체검사, 임상시험실 검사, 및 국소 내약성 (피부 자극)
PM0731	37 Canada, Czech Republic, France, Germany, Italy, Latvia, Poland 23 Mar 2009 14 Nov 2012	Phase IIb, 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 용량 결정시험	PK 안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 5% o.d., 10% o.d. 또는 10% o.w. a 국소도포 <i>위약</i> : o.d. or o.w. a 국소도포	588/585 f 3% o.d.: 147/147 10% o.d.: 148/147 10% o.w.: 151/150 <i>위약</i> : 142/141	남성/여성 ≥12 ~ ≤80 세 ^a 경도 내지 중등도 DSO (25% ~ 60% 네일감염, 반월부위감염 없음)	52 주	이상반응, 활력징후, ECG, 신체검사, 임상시험실 검사, 및 국소 내약성 (피부 자극)
PM0625 1	1 Latvia 27 Jun 2007 14 Aug 2008	I/IIa 상, 단일기관, 무작위배정, 공개 병행군, 용량 결정시험	PK/PD 안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 5% o.d., 10% o.d. 또는 10% o.w. 국소도포	60/60 3% o.d.: 20/20 10% o.d.: 20/20 10% o.w.: 20/20	남성/여성 ≥12 ~ ≤80 세, 경도 내지 중등도 DSO (25% ~ 60% 네일감염, 반월부위감염 없음)	24 주	이상반응, 활력징후, 및 임상시험실 검사
PM0521	1 Latvia 15-Nov-2005 26-Apr-2007	I 상, 단일기관, 공개, 다회도포 시험	PK/PD 안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 1% 또는 2% o.d. 국소도포 (16 주 차에 배양 양성으로 시험 확인된 환자 [12주차 네일 검체]는 1% 에서 2% 로 용량을 증가했다.)	31/31 1% o.d.: 31/30 2% o.d.: 28/28 *	남성/여성, ≥18 ~ ≤80 세, 경도 내지 중등도 DSO (25% ~ 60% 네일 감염, 반월부위감염 없음)	16 또는 24 주 (배양결과에 따라)	이상반응, 활력징후, 및 임상시험실 검사
아동환자 시험								
Ped PM-004	5 Belgium, Germany, Italy, Latvia, Spain 26 Aug 2014 02 Aug 2017	III 상, 다기관, 공개, 단일군 시험	안전성, 유효성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> : 10% o.w. a 국소도포	20/20 아동 (2-11 세): 16/16 청소년 (12-17 세): 4/4	남성/여성, ≥2 ~ <18 세, 경도 내지 중등도 DSO, 스파이크/ 피부사상균종 없음, 반월부위감염 없음, 백색 표재성 손발톱 진균증 있음	48 주 아동: 발톱: 24 ~ 32 주 청소년: 발톱: 48주 모든 환자는 발톱만 조각진균증 에 감염됨	이상반응, 활력징후, 신체검사, 및 국소 내약성 (피부 자극)
건강한 성인 피험자 시험								
PC-001	1 United States 13 Sep 2011 19 Dec 2011	I 상, 단일기관, 피험자내 무작위배정, 평가자 맹검, 위약대조, 피부자극시험	Safety	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (5% 및 10%), <i>위약 양성 대조</i> (0.1% SLS), 및 <i>음성대조</i> (0.9% NaCl); 각 시험약 0.2 mL 의 개별 피부 패취 Cohort 1: Webril 패취 + 일봉 테이프; Cohort 2: Webril 패취 +	65/60 Cohort 1: 43/43 Cohort 2: 11/11 Cohort 3: 11/11	건강한 성인 피험자 ≥18 ~ ≤65 세	21 일	국소 내약성 (피부자극), 이상반응, 및 임상시험실 검사

				semi-일봉 테이프; Cohort 3: 피부에 직접 도포+ 거즈와 종이 수술용 테이프				
PC-002	1 United States 09 Apr 2012 26 Jun 2012	I 상, 단일기관, 피험자내, 무작위배정, 평가자 맹검, 위약 대조, 접촉 감작성 시험	Safety	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (10%), 위약, 및 음성 대조 (0.9% NaCl): 각 시험약 0.2 mL 의 개별 피부 패취	225/225 (병행 피부 패취 사용)	건강한 성인 지원자 $\geq 18 \sim \leq 65$ 세	6 주 3주 유효기간: 9-48-72-시간 피부패취 사용; 10-17- 일 휴식기간; 적용기간: 1 48 시간 피부 패취 사용	국소 내약성 (비부사국), 이상반응, 및 임상실험실 검사
PC-003	1 United States 22 May 2012 16 Jul 2012	I 상, 단일기관, 피험자내, 무작위배정, 평가자 맹검, 위약 대조, 광 감작성 시험	안전성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (10%), 위약, 및 음성 대조 (0.9% NaCl): 각 시험약 0.2 mL 의 개별 피부 패취	(병행 피부 패취 사용)	건강한 성인 지원자 $\geq 18 \sim \leq 65$ 세	6 주 3-주 유효기간: 6 24-h 피부패취 사용; 10-일 휴식기간; 적용기간: 124-시간 피부패취 사용	피부 광감작성광감작 가능성, 이상반응, 및 임상실험실 검사
PC-004	1 United States 17 Jul 2012 03 Aug 2012	I 상, 단일기관, 피험자내, 무작위배정, 평가자 맹검, 위약 대조, 광 독성 시험	안전성	<i>Terbinafine nail lacquer</i> (10%), 위약, 및 음성 대조 (0.9% NaCl): 각 시험약 0.2 mL 의 개별 피부 패취	32/32 (병행 피부 패취 사용)	건강한 성인 지원자 $\geq 18 \sim \leq 65$ 세	24 시간	피부 광독성 가능성, 이상반응, 및 임상실험실 검사

• 전반적 노출 범위



- 시험 PM1331과 시험 PM0731 (통합분석)

통합된 안전성 모집단의 경우, 노출 지속기간의 중앙값은 통합된 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 위약 Q1W 치료군 간 유사하게 나타났다(약 48주)(Table 2.7.4-6). 대부분의 환자는 최소 24주 기간 동안 테르비나핀 네일라커 10% Q1W(556명 중 463명, 83.3%) 또는 위약 Q1W(454명 중 419명, 92.3%)에 노출되었으며, 해당 환자 중 50.3%와 41.5%는 최소 48주 기간 동안 각각 테르비나핀 네일라커 10% Q1W와 위약 Q1W에 노출되었다.

시험 PM1331의 경우, 950명의 환자가 최소 1개 용량의 시험 치료를 적용 받았다. 시험 치료에 대한 노출 지속기간의 중앙값은 3개 치료군 모두에서 약 47주로 유사하게 나타났다(Table 2.7.4-7). 평균 치료순응도는 3개 치료군 모두에서 >98%로 높게 나타났으며, 대부분의 환자(>98%)는 치료순응도의 측정에 대해 80% 내지 100%의 목표 범위에 속하였다.

시험 PM0731의 경우, 585명의 환자가 최소 1개 용량의 시험 치료를 적용 받았다. 시험 PM1331과 비교할 때, 시험 PM0731에 참여한 환자의 치료기간이 4주 더 길었다(Table 2.7.4-8). 시험 치료에 대한 노출 지속기간 중앙값은 약 51주 내지 52주였다. 노출이 ≥ 28 인 환자의 백분율은 모든 치료군 간 유사하게 나타났으며, 그 범위는 56.0% 내지 63.8%로 나타났다. 높은 치료순응도가 관찰되었으며, 대부분의 병(60.7% 내지 69.5%)은 비어진 상태로 또는 잔여 제품이 <25%인 상태로 반환되었다.

Table 2.7.4-6 통합 치료 노출 (Pooled Treatment Exposure) 요약 (PM1331 및 PM0731 시험)

	통합분석	
	Terbinafine (N=556)	10% o.w. 위약 (N=454)
실제노출기간(주)		
Mean (SD)	41.29 (16.02)	44.21 (11.27)
Median	47.71	47.57
Min. Max	0.14-73.14	0.14-60.29
범주별 노출기간, n (%)		
0 to <3 weeks	7 (1.3%)	1 (0.2%)
≥ 3 to <24 weeks	86 (15.5%)	34 (7.5%)
≥ 24 to <48 weeks	230 (41.4%)	245 (54.0%)
> 48 weeks	233 (41.9%)	174 (38.3%)

노출 기간은 첫 번째 치료 적용일에서 마지막 치료 적용일까지 경과된 시간을 주 (week) 단위로 정의했다.

출처: Section 5.3.5.3, Post-hoc Statistical Safety Analyses, Table 14.

② 피험자 집단의 인구통계학적 특성 및 기타 특성

통합된 안전성 모집단의 경우, 통합된 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 위약 Q1W 치료군은 환자의 인구통계학적 측면에서 일반적으로 균형을 이루고 있었다(Table 2.7.4-12). 환자 연령 중앙값은 통합된 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에서 59.0세로 나타났으며, 통합된 위약 Q1W 치료군에서 60.5세로 나타났다. 대부분의 환자(>99%)는 백인/코카시안이었다.

통합된 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군은 동등한 비율의 양측 성별로 구성된 환자로 구성되었으며, 반대로 통합된 위약 Q1W 치료군은 남성의 비율(59.5%)이 보다 높았다.

통합된 안전성 모집단의 경우, 대부분의 환자(>60%)는 >3년 동안 손발톱진균증을 앓고 있었으며, 손발톱진균증 질환 병력은 통합된 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 위약 Q1W 치료군 간 유사하게 나타났다: 각각 36.2%의 환자와 37.7%의 환자가 3년 내지 ≤ 10 년 동안 해당 질병을 앓고 있었으며, 각각 26.8%의 환자와 27.8%의 환자가 >10년 이상 해당 질병을 앓고 있었다. 주목할 만한 점은, 시험 PM1331의 경우, 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 위약 치료군에 속한 약 34% 내지 37%의 환자가 3년 내지 ≤ 10 년 동안 손발톱진균증을 앓고 있었으며, 약 29%의 환자가 >10년 동안 손발톱진균증을 앓고 있었다는 점이다. 시험 PM0731의 경우, 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 위약 Q1W 치료군에 속한 약 43% 내지 47%의 환자가 3년 내지 ≤ 10 년 동안 해당 질병을 앓고 있었으며, 약 20%의 환자가 >10년 동안 해당 질병을 앓고 있었다. 이는 시험 PM1331에 속한 환자들이 시험 PM0731에 속한 환자와 비교하여 약간 더 만성인 질병을 앓고 있었을 수 있을 가능성을 시사한다.

통합된 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군(36.1%)과 위약 Q1W 치료군(35.6%)의 감염된 대상 손발톱 부분의 평균 백분율은 유사하게 나타났다. 감염된 대상 손발톱 부분은 시험 PM0731(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에서 39.9%, 위약 Q1W 치료군에서 42.3%)이 시험 PM1331(동일한 치료군에서 약 35%)과 비교하여 보다 높았으며, 이는 시험 PM0731에 속한 환자들이 시험 PM1331에 속한 환자와 비교하여 약간 더 심각한 질병을 앓고 있었을 수 있을 가능성을 시사한다. 각 시험 내에서 치료군들은 인구학적 및 베이스라인 특성의 측면에서 균형을 이루고 있었다.

Table 2.7.4-12 인구학적, 배이스라인 특성 – 통합 및 시험 별 (PM1331 및 PM0731 시험)

범주	통합분석		PM1331		PM0731	
	Terbinafine 10% o.w. (N=556)	위약 o.w. (N=454)	Terbinafine 10% o.w. (N=406)	위약 o.w. (N=407)	Terbinafine 10% o.w. (N=150)	위약 o.w. ^a (N=141)
연령, 나이						
Mean (SD)	57.42 (12.47)	58.67 (13.05)	59.03 (12.63)	59.18 (13.10)	53.05 (10.93)	53.82 (11.18)
Median (range)	59.00 (19–86)	60.50 (16–89)	61.00 (19–86)	61.00 (16–89)	53.00 (24–76)	55.00 (22–78)
성별, n (%)						
Men	277 (49.8%)	270 (59.5%)	225 (55.4%)	252 (61.9%)	52 (34.7%)	58 (41.1%)
Women	279 (50.2%)	184 (40.5%)	181 (44.6%)	155 (38.1%)	98 (65.3%)	83 (58.9%)
인종, n (%)						
N	555	453	406	407	149	140
White or Caucasian	551 (99.3%)	450 (99.3%)	405 (99.8%)	404 (99.3%)	146 (98.0%)	140 (100.0%)
Other	4 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	3 (2.0%)	0
조갑진균증 진단후 경과시간, n (%)						
N	556	454	406	407	150	47
<1 year	53 (9.5%)	37 (8.1%)	38 (9.4%)	33 (8.1%)	15 (10.0%)	4 (8.5%)
≥1 and ≤3 years	153 (27.5%)	120 (26.4%)	112 (27.6%)	108 (26.5%)	41 (27.3%)	12 (25.5%)
>3 and ≤5 years	105 (18.9%)	79 (17.4%)	66 (16.3%)	67 (16.5%)	39 (26.0%)	12 (25.5%)
>5 and ≤10 years	96 (17.3%)	92 (20.3%)	71 (17.5%)	82 (20.1%)	25 (16.7%)	10 (21.3%)
>10 years	149 (26.8%)	126 (27.8%)	119 (29.3%)	117 (28.7%)	30 (20.0%)	9 (19.1%)
이환부 대상 네일 면적 (총 네일면적의 %)						
Mean (SD)	36.09 (10.41)	35.60 (10.50)	34.72 (9.92)	34.83 (10.12)	39.79 (10.84)	42.28 (11.42)
Median (range)	35.00 (15–70)	35.00 (20–69)	35.00 (20–50)	35.00 (20–50)	39.50 (15–70)	41.00 (24–69)

N=치료군당 환자 총수 ; o.d.=1일1회; o.w.=1주 1회; SD=표준편차

a) PM0731 시험에서, 위약군의 인구학은 o.d. 및 o.w. 양쪽 위약군 데이터를 포함한다.

출처: Section 5.3.5.3, Post-hoc Statistical Safety Analyses, Table 1 and Table 15; Section 5.3.5.1, Study PM1331 CSR, Tables 14.1-4.1.2 and Study PM0731 CSR, Section 14, Table 1.4.1-1.

③ 이상반응

- 흔한 이상반응

체기관 분류 및 대표 용어 순의 분류

안전성 모집단의 경우, 흔히 감염되는 MedDRA SOCs(모든 치료군에 속한 환자의 ≥3%) 중, 치료유발 이상반응의 빈도는 위약 Q1W 치료군이 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 비교하여 일반적으로 보다 높았다(Table 2.7.4-18). 치료유발 이상반응은 SOC 감염 및 기생충감염이 가장 높은 빈도를 보였으며, 치료유발 이상반응의 빈도는 치료군 간 유사하였다: 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 환자의 17.5%와 위약 Q1W 치료군에 속한 환자의 19.2%. 감염된 체기관 분류 순으로 분류했을 때, 통합된 치료군들 간 치료유발 이상반응의 빈도에서 주목할 만한 불균형은 관찰되지 않았다.

대표 용어 순으로 분류했을 때, 가장 높은 빈도로 보고된 치료유발 이상반응은 비인두염(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 환자의 7.7%와 위약 Q1W 치료군에 속한 환자의 8.4%)과 두통(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 환자의 4.5%와 위약 Q1W 치료군에 속한 환자의 5.1%)이었다(Table 2.7.4-19). 대표 용어 순으로 분류했을 때, 통합된 치료군들 간 치료유발 이상반응의 빈도에서 주목할 만한 불균형은 관찰되지 않았다.

시험 치료와의 관련성 순의 분류

안전성 모집단의 경우, 치료와 관련된 치료유발 이상반응의 전반적 빈도는 낮았으며(<3%), 보고된 반응의 빈도는 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군(11명[2.0%])이 위약 Q1W 치료군(3명[0.7%])과 비교하여 보다 높았다(Table 2.7.4-20). 높은 빈도로 보고된 치료와 관련된 치료유발 이상반응(모든 통합된 치료군에 속한 1명<의 환자에서 보고됨)은 피부반응, 특히 홍반과 관련된 대표 용어들을 포함하였다: 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 5명의 환자(0.9%)와 위약 Q1W 치료군에 속한 0명의 환자. 치료와 관련된 모든 홍반 반응의 중증도는 경도였으며 시험의 종료시점에서 해결되었다.

중증도 순의 분류

통합된 안전성 모집단의 경우, 심각한 치료유발 이상반응의 전반적 빈도는 낮았으며 치료군들 간 유사하였다

(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 환자의 3.2%와 위약 Q1W 치료군에 속한 환자의 3.1%)(Table 2.7.4-14). 가장 높은 빈도수로 보고된 심각한 치료유발 이상반응(모든 통합된 치료군에 속한 1명<의 환자에서 보고됨)은질한, 특히 관상동맥질환이었다: 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 0명의 환자와 위약 Q1W 치료군에 속한 2명의 환자[0.4%](Section 5.3.5.3, Post-hoc Safety Analyses, Table 7).

2개의 반응(심각한 관상동맥질환) 모두 시험 PM1331의 위약 Q1W 치료군에서 보고되었으며, 2개의 반응 모두 중대한 치료유발 이상반응이라 판단되었다(Section 2.7.4.2.4.1).

Table 2.7.4-18 국제의학용어 기관계 대분류에 따른 가장 흔한 치료유발 이상반응의 요약 (통합된 치료군중 하나에서 환자의 ≥3% 이상에서 보고된) – 통합 및 시험별 (시험 PM1331 및 PM0731)

기관계 대분류	반응을 가진 환자 수, n (%)					
	통합분석		PM1331		PM0731	
	Terbinafine 10% o.w. (N=556)	위약 o.w. (N=454)	Terbinafine 10% o.w. (N=406)	위약 o.w. (N=407)	Terbinafine 10% o.w. (N=150)	위약 o.w. (N=47)
최소 하나의 TEAE	200 (36.0%)	206 (45.4%)	170 (41.9%)	190 (46.7%)	30 (20.0%)	16 (34.0%)
감염 및 기생충 감염	97 (17.5%)	87 (19.2%)	84 (20.7%)	82 (20.1%)	(4.7%)	5 (10.6%)
신경계이상	38 (6.8%)	38 (8.4%)	31 (7.6%)	33 (8.1%)	(4.7%)	5 (10.6%)
근골격계 및 연조직 이상	34 (6.1%)	39 (8.6%)	32 (7.9%)	33 (8.1%)	(1.3%)	6 (12.8%)
소화기계이상	28 (5.0%)	24 (5.3%)	25 (6.2%)	23 (5.7%)	(2.7%)	1 (2.1%)
손상, 중독 및 시술 합병증	24 (4.3%)	30 (6.6%)	17 (4.2%)	29 (7.1%)	(4.7%)	1 (2.1%)
피부 및 피하 조직 장애	21 (3.8%)	28 (6.2%)	17 (4.2%)	27 (6.6%)	(2.7%)	1 (2.1%)

Table 2.7.4-19 대표 용어에 따른 가장 흔한 치료유발 이상반응의 요약 (통합된 치료군중 하나에서 환자의 2% 이상에서 보고된) – 통합 및 시험별 (시험 PM1331 및 PM0731)

대표용어	반응을 가진 환자 수, n (%)					
	통합분석		PM1331		PM0731	
	Terbinafine 10% o.w. (N=556)	위약 o.w. (N=454)	Terbinafine 10% o.w. (N=406)	위약 o.w. (N=407)	Terbinafine 10% o.w. (N=150)	위약 o.w. (N=47)
최소 하나의 TEAE	200 (36.0%)	206 (45.4%)	170 (41.9%)	90 (46.7%)	30 (20.0%)	6 (34.0%)
코인두염	43 (7.7%)	38 (8.4%)	39 (9.6%)	8 (9.3%)	(2.7%)	
두통	25 (4.5%)	23 (5.1%)	19 (4.7%)	8 (4.4%)	(4.0%)	(10.2%)
요통	12 (2.2%)	15 (3.3%)	10 (2.5%)	8 (3.2%)	(1.3%)	(4.3%)
기관지염	12 (2.2%)	10 (2.2%)	11 (2.7%)	(2.0%)	(0.7%)	(4.3%)
고혈압	8 (1.4%)	14 (3.1%)	8 (2.0%)	4 (3.4%)		
언플루엔자	6 (1.1%)	12 (2.6%)	5 (1.2%)	1 (2.7%)	(0.7%)	(2.1%)

MedDRA= 국제의학용어; N=치료군당 총 환자수; TEAE=치료유발이상반응.

비고: MedDRA 버전 18.0이 통합 데이터에 대한 이상반응을 코딩하는데 사용되었다. PM1331 시험에서, MedDRA 버전 18.0 이 사용되었고, PM0731 시험에서는 MedDRA 버전 14.0가 사용되었다.

출처: Section 5.3.5.3, Post-hoc Statistical Safety Analyses, Table 4; Section 5.3.5.1, Study PM1331 CSR, Table 14.3.1-1.2 and Study PM0731 CSR, Section 14, Table 3.1.1.3.

Table 2.7.4-20 국제의학용어 기관계 대분류 및 대표 용어에 따른 치료관련 이상반응의 요약 (통합된 치료군중 하나에서 환자 1명 <에서 보고된) – 통합 및 시험별 (시험 PM1331 및 PM0731)

기관계 대분류	반응을 가진 환자 수, n (%)					
	통합분석		PM1331		PM0731	
	Terbinafine 10% o.w. (N=556)	위약 o.w. (N=454)	Terbinafine 10% o.w. (N=406)	위약 o.w. (N=407)	Terbinafine 10% o.w. (N=150)	위약 o.w. (N=47)
최소 하나의 치료관련 TEAE*	11 (2.0%)	3 (0.7%)	9 (2.2%)	(0.2%)	2 (1.3%)	2 (4.3%)
피부 및 피하 조직 장애	5 (0.9%)	0	3 (0.7%)		(1.3%)	
홍반	5 (0.9%)	0	3 (0.7%)		(1.3%)	

MedDRA= 국제의학용어; N=치료군당 총 환자수; TEAE=치료유발이상반응.

a) 시험치료와 관련이 있거나 또는 있는 것으로 시험자가 판단한 TEAE 가 포함된다.

비고: MedDRA 버전 18.0이 통합 데이터에 대한 이상반응을 코딩하는데 사용되었다. PM1331 시험에서, MedDRA 버전 18.0 이 사용되었고, PM0731 시험에서는 MedDRA 버전 14.0가 사용되었다.

출처: Section 5.3.5.3, Post-hoc Statistical Safety Analyses, Table 5; Section 5.3.5.1, Study PM1331 CSR, Listing 14.3.2-1, Study PM0731 CSR, Section 14, Table 3.1.3.1 and Table 3.1.3.2.

• 사망

임상 프로그램을 진행하는 전체 기간 동안 2건의 사망이 보고되었다; 치명적 치료유발 이상반응의 전반적 빈도는 테르비나핀 네일라커 치료를 받은 1342명의 대상자 중 0.1%였다. 해당 2개 치명적 치료유발 이상반응(췌장암과 뇌혈관 장애)은 결정적 유효성 시험 PM1331에서 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료 이후에 보고되었다. 해당 2개 반응은 치료의 중단을 초래하였으며, 해당 2개 반응 모두 시험자에 의해 치료와 관련이 없다고 분류되었다.

• 중대한 이상반응

통합된 안전성 모집단의 경우, 중대한 치료유발 이상반응(치명적 치료유발 이상반응 포함)의 빈도는 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군과 위약 Q1W 치료군 간 유사하였다(각각 4.0% 대비 4.8%)(Table 2.7.4-28). 44 명의 환자에서 보고된 56개의 반응 중, 시험 PM0731에서 정신적 외상 후 발병한 1개의 화농성 육아종 반응

을 제외한 모든 반응은 시험 PM1331에서 보고되었다.

가장 높은 빈도로 감염된 SOCs는 부상, 중독 및 시술 후 합병증, 양성/악성/불특정 신생물, 신경계 질환이었다. 대표 용어 순으로 분류했을 때, 가장 높은 빈도수로 보고된 중대한 치료유발 이상반응은 뇌혈관 장애(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 2명의 환자와 위약 Q1W 치료군에 속한 0명의 환자), 대장염(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 2명의 환자와 위약 Q1W 치료군에 속한 0명의 환자), 관상동맥 질환(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 0명의 환자와 위약 Q1W 치료군에 속한 2명의 환자)이었다.

통합된 치료군에 속한 44명의 환자 중 총 19명이 중대한 치료유발 이상반응(중증도: 심각)을 경험하였으며(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 8명과 위약 Q1W 치료군에 속한 11명); 해당 19명 환자 모두 시험 PM1331에 속하였다(Section 5.3.5.1, Study PM1331 CSR, Table 12-6). 보고된 중대한 치료유발 이상반응 중 시험자에 의해 치료와 관련되었다고 판단된 반응은 존재하지 않았다.

Table 2.7.4-28 국제의학용어 기관계 대분류 (통합치료군 어느 하나에서 환자 3명 ≤ 에서 보고된) 및 대표 용어(통합치료군 어느 하나에서 환자 1명 < 에서 보고된) 따른 가장 흔한 치료유발 이상반응의 요약-통합 및 시험별 (시험 PM1331 및 PM0731)

기관계대분류	통합분석		PM1331		PM0731	
	Terbinafine 10% o.w. (N=556)	위약 o.w. (N=454)	Terbinafine 10% o.w. (N=406)	위약 o.w. (N=407)	Terbinafine 10% o.w. (N=150)	위약 o.w. (N=47)
최소 하나의 TEAE	22 (4.0%)	22 (4.8%)	21 (5.2%)	22 (5.4%)	1 (0.7%)	0
손상, 중독 및 시술 합병증	5 (0.9%)	6 (1.3%)	5 (1.2%)	6 (1.5%)		0
악성 및 상세 부명이 신생물(낭종 및 용종 포함)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	(0.7%)	0
신경계 장애	4 (0.7%)	2 (0.4%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)		0
뇌혈관 사고	2 (0.4%)	0	2 (0.5%)	0		0
외과적 및 내과적 시술	3 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)		0
소화기 장애	3 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)		0
대장염	2 (0.4%)	0	2 (0.5%)	0		0
근골격 및 연조직 장애	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)		0
심혈관 장애	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)		0
관상동맥질환	0	2 (0.4%)	0	2 (0.5%)		0

• 치료중단 관련 이상반응

Appendix 2.7.4-2 시험치료의 중단을 이끈 치료유발 이상사례의 목록 (시험 PM1331 및 PM0731)

시험	대표용어	관련성	중증도	중대성	발현 (시험일)	기간(일)	결과
Terbinafine nail lacquer 10% o.w.							
PM1331	관절염	관련 없음	경도	중대하지 않음	120	285	회복/해결
	혜장암	관련 없음	중등도	중대함	336	266	치명적
	뇌혈관사고	관련 없음	중등도	중대함	157	376	치명적
	간질	관련 없음	중증	중대하지 않음	338	1	회복/해결
PM0731	하지골절	관련 없음	중등도	중대하지 않음	3	90	회복/해결
	통풍(족부통풍)	관련 없음	중등도	중대하지 않음	5	22	회복/해결
위약 PM1331	손발톱 탈락	관련 없음	중등도	중대하지 않음	82	1	회복/해결

• 다른 유의성 있는 이상반응

통합된 안전성 모집단의 경우, 시험 치료의 중단을 초래한 치료유발 이상반응의 빈도는 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군(6명[1.1%])이 위약 Q1W 치료군(1명[0.2%])과 비교하여 약간 높았다(Table 2.7.4-29). 해당 반응들에 대한 목록은 Appendix 2.7.4-2에 기재되어 있다. 1명<의 환자에서 치료의 중단을 초래한 치료유발

이상반응이 보고된 유일한 SOC는 신경계질환(테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 2명의 환자 [0.4%, 뇌혈관장애와 간질]와 위약 Q1W 치료군에 속한 0명의 환자)이었다. 심각한 간질을 제외하면, 모든 기타 치료유발 이상반응의 중증도는 경도 또는 중등도였다. 7명의 환자에서 보고된 해당 치료유발 이상반응은 모두 치료와 관련되었다고 간주되었다(관련될 확률 있음/관련될 확률 높음).

주목할 만한 점은, 시험 PM1331에서 보고된 반응(간질과 손발톱탈락증)들은 시험 치료와 관련될 확률이 낮다고 간주되었으나; 해당 반응들은 본 시험에 적용된 분석에 대한 접근을 활용한 CSR에서 치료와 관련되었다고 보고되었다.

Table 2.7.4-29 국제의학용어 기관계 대분류 및 대표용어에 따른 치료중단을 이끈 치료유발 이상반응의 요약-통합 및 시험별 (시험 PM1331 및 PM0731)

	사례를 가진 환자의 수 (%)					
	통합분석		PM1331		PM0731	
	Terbinafine 10% o.w. (N=556)	위약 o.w. (N=454)	Terbinafine 10% o.w. (N=406)	위약 o.w. (N=407)	Terbinafine 10% o.w. (N=150)	위약 o.w. (N=47)
기관계대분류						
투여중단을 초래한 최소 하나의 TEAE	6 (1.1%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (1.3%)	0
손상, 중독 및 시술 합병증	1 (0.2%)	0	0	0	(0.7%)	0
하지골절	1 (0.2%)	0	0	0	(0.7%)	0
대사 및 영양장애	1 (0.2%)	0	0	0	(0.7%)	0
통풍	1 (0.2%)	0	0	0	(0.7%)	0
근골격계 및 연조직 이상	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0		0
관절염	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0		0
약성 및 샷세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0		0
혈장암	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0		0
신경계이상	2 (0.4%)	0	2 (0.5%)	0		0
뇌혈관 사고	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0		0
간질	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0		0
피부 및 피하조직 장애	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)		0
손발톱 탈락	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)		0

• 발현 부위 또는 증후군별 이상반응의 분석

특수 이상반응에 대한 별도의 분석은 수행되지 않았다. 시험 PM1331의 경우, 전반적 치료유발 이상반응 프로파일의 일부로써 분석된 요주의 특정 치료유발 이상반응(즉, 지속적 구역, 식욕부진, 피로, 구토, 상복부 통증, 황달, 진한 소변, 옅은 변, 미각/후각 장애, 우울증상, 피부발진)에 대한 설문에 특별 중점을 두었다. 시험 기간 동안 해당 반응의 빈도는 낮았으며(전반적으로 ≤5명의 환자), 4주차 시점에서 가장 빈도가 높은 피부발진은 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 2명의 환자(0.5%)와 위약 Q1W 치료군 환자군에 속한 3명의 환자(0.7%)에서 보고되었으며, 따라서 특정 우려요인은 확인되지 않았다.

• 임상 실험실적 평가

시험 PM1331의 경우, 평가된 모든 임상 실험실 파라미터의 평균값에서 관찰된 베이스라인으로부터의 임상적으로 유의한 변화 또는 치료군 간 차이는 존재하지 않았다. 오직 혈액학적 파라미터, 혈청화학적 파라미터, 소변검사 파라미터에 대한 소수의 이상만이 임상적으로 유의한 것으로 간주되었으며, 치료군 간 특정한 차이는 존재하지 않았다. 이 중, 오직 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 치료군에 속한 2명의 환자에서만 치료유발 이상반응이라 보고된 심각한 임상적으로 유의한 실험실검사수치 이상이 관찰되었다: 호산구 증가증과 높은 높은 γ -GT 수치; 해당 2명 환자 모두 이미 0주차 시점에서 해당 파라미터에 대한 비정상적인 수치를 보였다. 해당 실험실 치료유발 이상반응은 모두 중대하지 않았으며, 실험실 치료유발 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자는 존재하지 않았다.

시험 PM0731의 경우, 평가된 모든 임상 실험실 파라미터의 평균값에서 관찰된 베이스라인으로부터의 임상적으로 유의한 변화 또는 치료군 간 차이는 존재하지 않았다. 오직 테르비나핀 네일라커 5% QD 치료군에 속

한 1명의 환자에서만 임상적으로 유의하다고 간주된 요산수치의 증가가 관찰되었으며, 따라서 이는 치료유발 이상반응으로 보고되었다. 다른 2명의 환자(테르비나핀 네일라커 5% QD 치료군에 속한 1명과 위약 QD 치료군에 속한 1명)에서 임상적으로 유의한 혈중 콜레스테롤의 증가로 인해 치료유발 이상반응이 관찰되었다(시험을 위한 안전성 실험실 파라미터 패널에 포함되지 않음). 테르비나핀 네일라커 5% QD 치료군에 속한 다른 1명의 환자에서 치료유발 이상반응이라 보고된 진성 당뇨병이 관찰되었다. 실험실 안전성 파라미터의 비정상적인 변화로 인한 추가적인 건의 치료유발 이상반응은 존재하지 않았다.

• 활력징후 및 신체검사 소견

체중, 수축기/이완기 혈압, 심박동수의 평균값에서 관찰된 베이스라인으로부터의 임상적으로 유의한 변화 또는 치료군 간 차이는 존재하지 않았다.

• 국소 내약성

발톱 자극

시험 PM1331과 시험 PM0731의 경우, 각 치료군에 속한 대부분의 환자(각각 >94%와 >99%)는 각 시험 방문 시점에서 발톱자극 또는 주위 피부자극의 증거를 보이지 않았다. 소수사례에서 경도의 자극이 관찰되었다:

- 시험 PM1331의 경우, 치료기간 동안 발톱의 피부자극 발병률은 낮았으며 모든 치료군에서 유사하였다: 테르비나핀 네일라커 치료군과 위약 치료군에서 발톱-시간 당 0.080%이었으며, amorolfine 치료군에서 발톱-시간 당 0.083%이었다(Table 2.7.4-31). 최초 4주 기간의 테르비나핀 네일라커 QD 도포기간 동안 관찰된 발톱의 피부자극 발병률은 Q1W 도포기간 또는 추적기간과 비교하여 보다 높았다; 허나, 해당 발병률은 시험기간 동안 Q1W 용량이 적용된 amorolfine 치료군과 유사하였다. 최초 치료기간 이후, 테르비나핀 네일라커로 치료를 받은 치료군에서 관찰된 피부자극 발병률은 위약 치료군과 amorolfine 치료군과 비교하여 가장 낮았다.
- 시험 PM0731의 경우, 5명의 환자(0.9%)에서 6개의 발톱자극 반응이 관찰되었다: 테르비나핀 네일라커 5% QD 치료군에 속한 1명, 10% QD 치료군에 속한 1명(2건), 10% Q1W 치료군에 속한 2명, 위약 치료군에 속한 1명(Section 5.3.5.1, Study PM0731 CSR, Table 73). 3개의 반응(테르비나핀 네일라커 5% QD 치료군에 속한 1명, 10% Q1W 치료군에 속한 1명, 위약 치료군에 속한 1명)은 치료단계의 매우 초기(16주차)에 발생하였으며, 반대로 나머지 3개 반응은 치료의 중단 이후에 발생하였다. 가장 빈도가 높은 징후는 “겨우 감지 가능한 미미한 흥반” 이었다.

Table 2.7.4-31 시험기간별 발가락에서 피부자극의 발생률 (시험 PM1331)

	Terbinafine 10% o.w.			위약			Amorolfine		
	n	엄지발가락-시간(일)	비율 (엄지발가락-시간 당 %)	n	엄지발가락-시간(일)	비율 (엄지발가락-시간 당 %)	n	엄지발가락-시간(일)	비율 (엄지발가락-시간 당 %)
전기간	105	1586830	0.066	114	1602525	0.071	40	551020	0.073
치료기간	103	1292230	0.080	104	1304073	0.080	37	447230	0.083
매일 치료기간	71	122930	0.578	36	122705	0.293	21	41850	0.502
매주치료기간	32	1169300	0.027	68	1181368	0.058	16	405380	0.039
후속관찰기간	2	294600	0.007	10	298452	0.034	3	103790	0.029

손톱 자극

시험 PM1331의 경우, 오직 위약 치료군에 속한 1명의 환자에서만 손톱자극에 대한 일부 증거가 관찰되었으며, 반대로 대부분의 환자(>90%)는 손톱 감염에 대한 임상 증거를 지닌 환자의 수가 적음으로 인하여 각 방문 시점에서 “해당 없음” 이라 답하였다. 시험 PM0731의 경우, 보고된 손톱자극의 건은 존재하지 않았다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- PSUR 제출(2017.10.1.~2022.9.30.)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

핵심(Pivotal) 3상시험 Study PM1331의 결과는 경도~중등도 손발톱진균증 치료에서 테르비나핀네일라커10% Q1W의 효능을 보여주었다. 본 시험은 테르비나핀 네일라커가 이중맹검 조건(교차비: 2.68, $p=0.0138$)에서 위약에 비해 60주차 완치율(진균학적으로 치료와 임상적으로 완전히 깨끗한 대상 손발톱의 복합)이 우수함을 입증하는 1차 효능 목표를 충족하였다. 반응율(임상적 잔여10% 이하를 허용하는)과 진균학적 치료율의 다른 핵심 2차 유효성 평가변수 또한 위약군에 비해 테르비나핀 네일라커군에 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 20.4%의 높은 진균학적 치료율은 이 손발톱진균증 치료치의 강력한 지표이다. 또한 Study PM1331과 PM0731의 통합(pooled) 유효성 분석결과는 핵심 3상시험에서 보았던 것과 같거나 더 우수했으며, 경도~중등도의 손발톱 진균증 치료에서 위약에 비해 테르비나핀 네일라커10%의 효능이 더 우수함을 보여주었다. 중요한 것은, 통합분석에서 1차 유효성 평가변수(완치율)가 개별 3상시험보다 통계적 유의성 ($p=0.0031$)이 약간 더 나은 수준을 달성하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

9개의 임상시험에서 테르비나핀 네일라커로 치료받은 평균 48주(성인과 청소년) 또는 24주(아동) 동안 노출된 1342명의 성인 및 소아 피험자의 통합 임상경험은 안전하고, 내약성이 좋으며, 양호한 약물 순응도와 수용을 보였으며 새롭거나 예상치 못한 독성이 관찰되지 않았다. 이는 테르비나핀 네일라커의 안전성 프로파일의 위약과 이미 승인된 약물인 아몰로핀과 유사하거나 경우에 따라서는 더 우수하다는 사실을 입증한다. 이 결론은 다음과 같은 안전성 결과를 기반으로 한다. 성인 환자의 5% 미만이 테르비나핀 네일라커를 사용하여 치료 관련 TEAE, 심각한 TEAEs, 치료중단으로 이어진 TEAEs 및 치명적인 TEAE를 경험했다. 전신노출은 미미하며, 단 하나의 임상수치 이상값은 약물효과라고 보기에 임상적 유의성이 없다. Study PM1331에서 테르비나핀 네일라커10% Q1W 군(41.9%)에서 전체 TEAE의 빈도는 amorolfine 군(46.0%)보다 낮았으며, 심각한 TEAE는 테르비나핀 네일라커 10% Q1W 군에서 4.2%, amorolfine 군에서 5.8%였다. 홍반(성인환자의 0.9%)과 발톱의 피부자극(소아환자의 15%)과 같은 경미하고 일시적인 국소증상을 제외하고, 테르비나핀 네일라커 도포로 인한 약물 부작용은 관찰되지 않았다. 또한, 이러한 부작용은 특별한 검사 없이도 감지할 수 있기 때문에, 환자들이 쉽게 식별하고 적절한 조치를 취할 수 있다. 테르비나핀 네일라커 와 위약 모두 4개의 임상1상 피부 안전성 시험에서 접촉 과민성 유발이나 광과민성 유발 또는 광독성 유발 가능성이 발견되지 않았다. 또한, 테르비나핀 네일라커의 국소내약성은 2상/3상 시험에서 두 연령대(성인과 소아환자) 모두에서 양호하였다. 전반적으로 피부 자극 비율은 낮았고, 도포 빈도가 매일에서 매주 한번으로 떨어졌던 첫 4주 이후에는 더욱 감소했다. 건강한 피험자를 대상으로 한 Study PC-001에서 밀봉 및 반밀봉조건에서 테르비나핀 네일라커 QD도포로 약간의 가벼운 피부 자극이 발생했다. 그러나 임상에서 주로 볼 수 있는 개봉(open) 사용에서는 위와 같은 문제가 나타나지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

특허받은 HPCH 기술을 사용한 국소제제의 개발은 손발톱의 목표조직에서 훨씬 더 높은 농도를 달성하는 동시에, 문헌에 설명된 경구투여보다 훨씬 낮은 전신노출을 유지할 수 있게 했다. 핵심3상시험 Study PM1331의 결과는 DSO로 표면적의 최대 50%가 영향을 받은 대상발톱에서 테르비나핀 네일라커 10% Q1W(10% QD의 4주 초기 부하용량 포함)의 효능을 보여주었다. 핵심3상 시험 Study PM1331의 결과는 경도-중등도의 손발톱 진균증을 일으키는 피부 사상균에 기인한 DSO에 의해 표면적의 최대 50%가 영향을 받은 대상발톱에서 테르비나핀 네일라커10% Q1W(10% QD 4주 초기 부하용량 포함)의 효능이 위약 대조군보다 우월하다는 것을 보여주었다. 이를 입증하기 위한 1차 유효성 평가변수는 치료 종료 12주 후인 60주

차 완치율이었으며, 테르비나핀 네일라커군 5.7%, 위약군 2.2%, amorolfine 군(ITT 모집단) 2.9%의 치료성공률을 달성하였고, 이는 단독 위약 군 대비 완치율(교차비2.68; p=0.0138)이 3배 이상이었다. 활성대조군으로서 아몰로핀으로 무작위배정된 군의 치료성공률은 19.0%였고, 테르비나핀 네일라커군의 치료성공률은 20.4%로 강력한 임상적 연관성을 입증한다. 주요 2차평가변수에대한 결과는 통계분석과 관련하여 사후(post-hoc) 분석을 포함하여 결측 데이터 등을 처리하기 위한 다양한 접근 방식을 사용하여 다수의 민감도 분석을 수행했을 때 일관성이 있었고 견고했다. 또한, 주요 위약 대조군 시험인 PM1331 및 PM0731의 데이터를 통합했을 때 위약에 비해 테르비나핀 네일라커 10%의 우수한 효능이 완치율 및 반응율에 대해 각각 개별 핵심 3상시험에서보다 훨씬 더 강한 통계적 유의성(p=0.0031 and p=0.0066)을 보였다. 경구 테르비나핀의 안전성 프로파일은 수십 년에 걸쳐 확립되어 왔으며, 제안된 용량요법에서 국소적으로 적용되는 테르비나핀은 낮은 수준의 TEAEs와 관련되어, 기대하지 않았던 안전성의 문제는 없었다. 부작용 측면에서는 국소 자극과 홍반 사이에 인과관계가 있는 것으로 나타났으며, 초기 4주동안 매일 투여량을 주간투여로 대체하였을 때 이러한 반응의 빈도가 감소하였다. 경구 테르비나핀의 간 독성의 문제와 달리 혈액검사가 필요하지 않으며 국소자극이 환자에게 분명하게 나타나는 환자는, 경우에 따라 사용을 중단할 수 있다. 1상의 안전성 시험들은 접촉 과민성, 광과민성 또는 광독성 측면에서 특별한 문제가 없음을 보여주었다. 건강한 피험자 시험에서 유일하게 양성인 결과는 밀봉 하에서 사용하는 것이 국소 반응의 심각성을 증가시킨다는 것으로, 이는 피부 밀봉 효과에 대한 이해와 일치하며 의도한 임상적 사용과는 관련이 없는 것으로 나타났다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 국소 적용하는 제제에 대한 약동학적 특성 규명을 위해 손발톱 농도 및 혈중농도 데이터를 측정하였음. 손발톱 농도는 7000~9000 µg/g정도로, 경구투여시 손발톱에서 측정된 농도(1.01 µg/g) 보다 수천배 높았고, MIC 농도와 비교할 때 50만배 이상까지 높았음. 전신 노출은 경구 투여(250mg 투여 후 Cmax 1.70 µg/mL) 대비 미미한 수준으로 수천배 낮았음.
- 적절한 투여용량에 대한 탐색시험(PM0521, PM0625, PM0731) 결과가 확증 임상시험에 사용된 용량 근거로서 뒷받침되었음
- 1차 유효성 평가는 현미경 검사 음성, 피부사상균 배양 음성 및 임상적 이환대상 질환 없음의 복합 평가변수인 완치율로서 평가되었으며, 세 가지 개별 요소를 모두 만족해야 하므로 완치 조건을 만족하기 매우 어려우며, 완치율은 매우 낮았음. 대조약은 위약으로 통계적으로 우월성을 입증하여 유효성 개선을 확인하였으므로 적절한 것으로 사료됨. 추가된 분석군으로서 양성대조군에 비해서도 개선은 확인되었지만 통계적 유의성은 없었음. 추가적으로 삶의질 개선 및 치료수용도도 양호한 결과를 얻었음
- 안전성은 테르비나핀이 잘 알려진 성분으로 국소적용 제제로서 전신노출이 미미할 것으로 예상되며 실제 혈중농도 또한 수천배 이상 낮음을 확인하였음. 테르비나핀의 가장 잘 알려진 독성은 간독성인데, 실제 임상시험에서는 관찰되지 않았음. 독성시험에서 예측되었던 바와 같이 국소자극성이 간혹 관찰되었으나 다른 AE 발생빈도는 낮았으며 예측 가능하거나 관리 가능한 수준이었으므로 신청 효능효과를 뒷받침하기 적절함.
- 1차보완 후 신청사항을 일반의약품에 적합하게 수정하였으며 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 독일(2021.02.10.허가), 이탈리아(2021.05.05.허가) 등

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	기허가품목 3	기허가품목 4	기허가품목 5	신청품목
제품명	로세릴네일라카 (아모롤핀염산염) 1999-07-12 일반	플게어 네일라카 (시클로피록스) 2008-12-23 일반	로푸록스네일라카 (시클로피록스) 1994-01-14 일반	주블라이외용액 (에피나코나졸) 2017-05-16 전문	라미실정125밀리그램 테르비나핀염산염) 2003-03-03 전문	코오롱테르비나핀외용액 허가신청중 일반/전문
효능효과	피부사상균, 효모균 및 곰팡이에 의한 조갑진균증 (감염부위가 조갑 표면의 80% 이하인 경우)	조갑진균증 (손, 발톱무좀)	조갑진균증(손발톱진균증)(손, 발톱무좀)	피부사상균에 의한 조갑(손발톱)진균증	1. 성인 1) 피부사상균에 의한 다음의 피부진균증 : 족부백선, 체부백선, 고부백선(완선) 2) 손·발톱진균증	조갑진균증(손, 발톱무좀)
용법용량	주 1-2회 감염된 조갑(손 또는 발톱)에 다음과 같이 바른다. 1. 이 약을 초회 바르기 전에, 감염된 조갑(특히 조갑 표면) 부위를 침부된 줄을 사용하여 가능한 한 완전히 갈아내야 한다. 그런 다음 침부된 패드로 조갑 표면을 닦고 기름끼를 제거한다. 이 약을 다 시 바르기 전에도 감염된 조갑을 줄로 다시 갈아내야 하며, 반드시 남아있는	손발을 씻고 건조시킨 후 하루에 한번 얇은 막이 형성되도록 환부(질환 부위)에 바른다. 손발톱진체와 손발톱 주위 5mm의 피부, 가능한 경우 30초 정도 건조 시킨 후 적어도 6시간 동안은 다음 침부된 패드로 조갑 표면을 닦고 기름끼를 제거한다. 이 약을 다 시 바르기 전에도 감염된 조갑을 줄로 다시 갈아내야 하며, 반드시 남아있는	이 약을 처음 사용할 때에는 먼저 손톱깎기 나 가위 등으로 가능한 한 많은 환부(질환 부위)를 제거하고 남아있는 환부(질환 부위)는 침부된 손발톱용 사포(Sand paper)나 줄을 사용하여 거칠게 해주어야 한다. 특별한 지시가 없는 한 이 약은 첫째 달은 이틀에 한번씩, 둘째 달은 유기용매나 물로 충분히 씻어내야 하며, 셋째 달 이후에는 1회 씩 바르도록 한다. 이 약은 이틀에 한번씩, 둘째 달은 유기용매나 물로 충분히 씻어내야 하며, 셋째 달 이후에는 1회 씩 바르도록 한다. 이 약은 이틀에 한번씩, 둘째 달은 유기용매나 물로 충분히 씻어내야 하며, 셋째 달 이후에는 1회 씩 바르도록 한다. 이 약은 이틀에 한번씩, 둘째 달은 유기용매나 물로 충분히 씻어내야 하며, 셋째 달 이후에는 1회 씩 바르도록 한다.	1 일 1 회 감염된 손발톱 전체에 바른다. 이 약은 외용이므로 눈, 질 내에 사용해서는 안 된다. 손발톱 및 인접한 피부에만 사용한다. 이 약을 바르기 전에 손발톱을 깨끗이 씻은 후 발톱을 깨끗이 건조시킨다. 뚜껑을 열고 병을 아래로 기울여 브러시 전체에 용액이 스며들게 한다.	테르비나핀으로서 1회 125 mg, 1일 2회 또는 1회 250 mg, QD 투여한다. 질환에 따른 투여기간은 다음과 같다. 1) 피부사상균증 족부백선(지간형, 족저형/모카신 타입) : 2~6 주	처음 4주간은 1일 1회, 그 이후는 주 1회 적용합니다. 치료 기간은 손·발톱이 재생되고, 감염부위가 완전히 치유되어 건강한 손발톱이 자랄 때까지 중단 없이 지속해야 하는데, 일반적으로 대략 손톱은 6개월 정도, 발톱은 9~12개월 정도 예상됩니다. 치료기간이 끝난 후 국소

<p>리키는 페드로 님아내야 한다.</p> <p>주의 : 감염된 조갑에 사용할 수 없는 건강한 조갑에 사용해서는 안된다.</p> <p>2. 침부된 재사용 가능한 스파툴라를 사용하여 감염된 조갑 표면 전체에 이 약을 바르고 건조시킨다. 감염된 각 조갑에 병을 때마다 스파툴라를 안에 담겨 사용하고 남은 약을 병 입구에 닦아내지 않는다. 바른 후 스파툴라를 조갑을 닦기 위해 사용되는 페드로 깨끗이 닦아낸다.</p> <p>3. 유기용매(신나, 휘발유 등)를 사용하는 작업시에는 조갑 위에 바른 약을 보호하기 위해 유기용매 침투방지 장갑을 착용한다.</p> <p>4. 매니큐어는 이 약을 바른 후 적어도 10분 후에 사용하도록 한다. 약을 닦지 바르기 전에는 매니큐어를 충분히 지우고 난 후 동일한 순서에 따라 약을 바른다.</p>	<p>약을 다시 바른다.</p> <p>정기적으로 사라난 손발톱 끝 부분과 환부(질환 부위)는 가위나 손톱깎이 등으로 잘라준다. 적용기간은 완전한 미생물학적 그리고 임상적 치료가 되고, 건강한 손발톱이 자랄 때까지 지속해야 하는 데 일반적으로, 손톱의 경우는 대략 6개월 발톱의 경우는 9~12개월이 예상된다. 만약 효과가 없거나 환부(질환 부위)가 광범위할 경우 의사와 상의하도록 한다. 남아 있는 약을 닦기 위해 사용되는 페드로 깨끗이 닦아낸다.</p> <p>3. 유기용매(신나, 휘발유 등)를 사용하는 작업시에는 조갑 위에 바른 약을 보호하기 위해 유기용매 침투방지 장갑을 착용한다.</p> <p>4. 매니큐어는 이 약을 바른 후 적어도 10분 후에 사용하도록 한다. 약을 닦지 바르기 전에는 매니큐어를 충분히 지우고 난 후 동일한 순서에 따라 약을 바른다.</p>	<p>도록 환부(질환 부위)에 바른다. 매주 1회 정도는 침부된 1회용 광택 제거제를 사용하여 카막 전체를 벗겨낸 사포를 사용하여 과 같이 환부(질환 부위)를 거칠게 해준다. 중도에 라카막이 벗겨졌을 경우에는 벗겨진 부분에만 바르는 것으로 충분하다. 적용기간은 다르나, 6개월을 초과하지 않도록 한다.</p>	<p>손발톱과 피부가 맞닿아 있는 부분 등 손발톱 전체를 브러시를 사용하여 바른다. 이 때 병의 측면을 세게 누르거나 손가락에 누르거나 문지르지 않는다. 바른 후에는 완전히 건조시킨다. 사용 후에는 뚜껑을 꼭꼭 닫는다.</p>	<p>체부백선 : 2~4주</p> <p>고부백선(완선) : 2~4주</p> <p>2) 손·발톱진균증</p> <p>보통 6주~3개월간 투여한다. 손톱이나 비교적 작은 발가락에 감염된 경우, 또는 나이 어린 환자일 경우 치료기간은 3개월 이하로 단축될 수 있다. 발톱감염 치료기간은 보통 3개월이면 충분하지만 일부 환자들에서는 6개월 내지 그 이상의 시간이 걸릴 수도 있다. 발톱 성장 속도가 느린 환자일 경우 치료기간이 길어질 수 있다.</p>	<p>치료에 대한 부적절한 반응이 있는 경우 또는 하나 이상의 손발톱 기질 침범을 포함한 심각한 손발톱 감염이 나타난 경우에는 추가적인 경우(먹는 약) 치료가 필요할 수 있으므로 의사와 상담하도록 합니다.</p> <p>손발톱에만 적용하며, 적용 전에 손발톱과 바로 인접한 피부에서 매니큐어나 기타 화장품 제거해야 합니다. 적용 전에 바르는 부위를 깨끗이 씻고, 완전히 건조시킨 후 사용합니다.</p>	<p>이 약을 질한 부위의 전체 표면과 손발톱으로부터 약 5mm까지의 범위, 가능한 경우 손발톱 아래 피부와 손발톱 자유연 아래까지 기구를 사용하여 얇게 바른 후 완전히 마를 때까지 30 초 정도 건조시킵니다.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>조갑이 재생되고 감염부위가 완전히 치유될 때까지 중단없이 치료를 계속한다.</p> <p>치료기간은 감염의 정도 및 감염부위에 따라 다르다. 일반적으로 손톱의 경우 6개월, 발톱의 경우에는 9-12개월이다.</p>			<p>감염의 재발을 막기 위해서는 규칙적으로 적절히 정해진 기간동안 치료해야 한다.</p> <p>1) 체중 20 kg 미만(5세 미만) : 1회 62.5 mg, QD 투여한다. 투여경험이 부족하므로, 치료의 유익성과 위험성을 고려해서 투여 여부를 결정해야 한다.</p> <p>2) 체중 20 ~ 40 kg(5세 ~12세) : 1회 125 mg, QD 투여한다.</p> <p>3) 체중 40 kg 초과(12세 초과) : 1회 250 mg, QD 투여한다.</p> <p>3. 신장에 환자</p> <p>크레아티닌 청소율이 분당 50 mL 미만인 환자는 1일 투여량을 1/2 감량한다.</p>	<p>이 약을 적용 후 적어도 6 시간 동안 씻거나 씻어서는 안됩니다. 따라서 이 약은 저녁 취침 전, 샤워나 목욕 후에 바르기를 권장하고 그 시간이 지나면 정상적인 위생 관리가 가능합니다.</p> <p><u>이 약을 제거하고자 할 때에는</u> 유기용매나 네일 파일과 같은 연마제로 제거할 필요가 <u>없으며</u>, 손 발톱을 물로 조심스럽게 씻는 것으로 충분합니다.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------