

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024. 05. 21.	접수번호	20240089946
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	현대약품(주)		
제품명	원레비크림(클라스코테론)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	클라스코테론(수556-3-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	크림제, 1그램 중 클라스코테론 10밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025. 09. 29.	
	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	미국(2020. 08. 26.) 캐나다(2023. 06. 15.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	허혜린 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 서기관
GMP* 평가부서	의약품질과	GMP 담당자	박지혜 심사원, 조정진 사무관, 김정연 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

12세 이상 환자의 중등도 내지 중증 심상성 여드름의 국소 치료

○ 용법·용량

환부를 깨끗하게 씻고 건조시킨 피부에 1일 2회, 아침과 저녁에 얇고 균일하게 바른다.

1회 권장 도포량은 최대 약 1g이다. 약 0.5g은 검지 손가락 끝부터 첫 번째 마디까지 손가락을 따라 짜낸 크립의 양이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자(부위)에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 상처, 찰과상, 습진성 또는 화상을 입은 피부
- 3) 눈, 입 또는 기타 점막
- 4) 임부(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

프로필렌글리콜에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자 (이 약은 프로필렌글리콜을 함유하고 있다.)

3. 이상반응

1) 두 건의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3상 임상시험에서 중등도에서 중증의 얼굴 여드름이 있는 12세 이상의 환자 1,421명에게 이 약 또는 위약(부형제)을 12주 동안 하루 2번 투여하였다. 임상시험 기간 동안 환자 중 1% 이상에서 보고된 약물 이상반응은 없었다. 12주 치료 기간 동안 국소 피부 반응(부종, 홍반/발적, 가려움증, 인설/건조증, 피부 위축, 따끔거림/화끈감, 붉은 튼살, 모세혈관확장증)이 관찰되었으며 위약으로 치료받은 환자의 비슷한 비율에서 발생하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 1% 이상에서 보고된 국소 피부 반응은 다음 표에 나열하였다.

	원레비크림 n = 674 ^a (%)	위약 n = 656 ^a (%)
--	-----------------------------------	--------------------------------

홍반/발적	82 (12.2)	101 (15.4)
인설/건조증	71 (10.5)	68 (10.4)
가려움증	52 (7.7)	54 (8.2)
따끔거림/화끈감	28 (4.2)	28 (4.3)
부종	24 (3.6)	23 (3.5)
붉은 튼살	17 (2.5)	10 (1.5)
피부 위축	11 (1.6)	17 (2.6)
모세혈관확장증	8 (1.2)	12 (1.8)

^a 백분율을 계산하기 위한 분모는 이 약으로 치료받은 피험자 709명 중 674명, 위약으로 치료받은 피험자 712명 중 656명으로, 1일차 이후 국소 피부 반응 결과가 보고되었다.

- 2) 임상시험 및 장기 안전성 연구에서 이 약의 투여 후 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
 대사 및 영양 장애: 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 억제, 고칼륨혈증 (11. 전문가를 위한 정보 항 참조)
 생식 기관 및 유방 장애: 다낭성 난소, 무월경

4. 일반적 주의

- 반드시 외용으로만 사용하며 눈, 입, 코 및 점막, 상처 부위에 닿지 않도록 한다. 닿은 경우 즉시 물로 잘 씻어낸다.
- 이 약의 사용 중 또는 사용 후에 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 억제가 발생할 수 있다. 이 약의 사용 중 HPA 축 억제가 의심되는 경우, 투여 중단을 고려해야 한다. 임상시험에서 이 약의 투여 후 HPA 축 억제가 관찰되었다. 약동학 시험에서 모든 시험대상자는 치료 중단 후 4주 추적 관찰 시점에 정상적인 HPA 축 기능으로 회복되었다.(11. 전문가를 위한 정보 항 참조)
 이 약의 전신 흡수를 증가시키는 조건에는 넓은 표면에 대한 사용, 장기간 사용, 코르티코스테로이드 성분의 제제와 함께 사용 및 폐쇄 드레싱 사용이 포함된다. 소아 환자는 전신 독성에 더 취약할 수 있다.
- 이 약은 국소 자극(부종, 홍반/발적, 가려움증, 각질/건조함, 피부 위축, 따끔거림/화끈감, 붉은 튼살, 모세혈관확장증)을 유발할 수 있다.(3. 이상반응 항 참조) 이 약은 잠재적으로 자극을 일으킬 수 있는 다른 국소 제품(약용 또는 연마성 비누 및 클렌저, 강한 건조 효과가 있는 비누 및 화장품, 고농도의 알코올, 수렴제, 향신료 또는 석회가 함유된 제품)과 함께 사용하지 않아야 한다.

5. 상호작용

- 이 약의 약물 상호 작용 가능성을 평가하는 임상 연구는 수행되지 않았다.
- 이 약을 HPA 축을 억제하는 것으로 알려진 다른 약물(예: 국소 또는 흡입 코르티코스테로이드)과 함께 사용할 때는 주의해야 한다.(11. 전문가를 위한 정보 항 참조)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약을 임부에 투여한 후 주요 선천적 결손, 유산 또는 산모나 태아에게 불리한 결과에

대한 약물 관련 위험을 평가한 자료는 없다. 비임상 생식·발생 독성시험 중 임신한 랫트와 토끼에게 기관 형성 기간 동안 이 약의 주성분(클라스코테론)을 최대 인체 권장용량(MRHD)의 각각 8배 또는 39배의 용량으로 피하 투여 시 랫트의 기형이 증가하고 토끼의 착상 후 손실 및 흡수가 증가했다.(11. 전문가를 위한 정보 항 참조)

2) 사람이나 동물의 모유에 이 약의 성분이나 그 대사산물이 존재하는지, 모유수유를 받는 유아에게 미치는 영향이나 모유 생산에 미치는 영향을 확인하기 위한 연구는 수행되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자는 성인보다 전신 독성에 더 취약할 수 있다.

12세 미만의 소아 여드름 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

최대 2주 동안 일일 권장 용량의 4~6배 높은 용량으로 투여한 임상 2상 연구에서 12~18세 청소년 환자 22명 중 2명(9%)에서 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 억제가 관찰되었다.

모든 시험대상자는 치료 중단 후 4주 추적 관찰 시점에 정상적인 HPA 축 기능을 회복하였다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험 중 65세 이상의 환자는 포함되지 않았다.

65세 이상의 여드름 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 외용으로만 사용한다.

2) 이 약이 눈, 입, 코 부위나 점막부위에 접촉되지 않도록 주의하고 만일 접촉된 경우에는 즉시물로 잘 씻어낸다.

3) 다른 부위에 대한 비의도적인 투여를 피하기 위하여 이 약을 도포한 후 손을 씻는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

2) 조제 후 25° C 이하에서 실온 보관하고, 얼리지 않는다. 사용하지 않은 제품은 조제후 180일 이내 최초 개봉 후 1개월 중 더 빠른 날짜에 폐기해야 한다.

3) 개봉 후 1개월이 지났을 경우에는 이 약을 사용하지 않는다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 안드로젠 수용체 억제제이다. 여드름의 국소 치료를 위한 이 약의 작용기전은 알려져 있지 않다.

2) 약리학적 정보

① 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 억제

2건의 임상시험에서 성인(n=20), 12세 이상~18세 미만 청소년(n=22) 및 9세 이상~12세 미만 소아(n=27) 여드름 환자에게 이 약을 2주 동안 하루 2번 투여한 후 HPA 축 억제 영향을 평가하였다. 코신티로핀으로 부신 피질을 자극한 후 관찰한 혈청 코르티솔 농도로 평가한 HPA 축 억제($\leq 18 \mu\text{g/dL}$)는 성인에서 5%(1/20), 청소년에서 9%(2/22) 및 소아에서 8.7%(2/23)로 관찰되었다. 모든 시험대상자는 치료 중단 후 4주 추적 관찰 시점에 정상적인 HPA 축 기능을 회복하였다. 부신 억제 또는 관련 합병증의 임상적 징후 및 증상은 관찰되지 않았다.

② 고칼륨혈증

임상시험 중 12세 이상 환자에서 이 약을 투여한 환자의 3.6%(17/468), 위약(부형제)을 투여한 환자의 3.9%(4/103)에서 정상 칼륨 수치에서 상승된 수치로의 변화가 관찰되었다. 이 약을 9세 이상~12세 미만 소아(n=27) 여드름 환자에게 권장 일일 용량보다 높은 용량(일일 권장 용량의 4~6배)으로 2주 동안 하루 2번 투여한 임상시험에서 혈장 칼륨 수치의 증가는 33%(9/27)로 관찰되었다.

③ 심장 전기생리학

이 약은 최대 용량에서 관찰된 전신 노출량의 약 2배에서 임상적으로 유의미한 QT 간격 연장을 유도하지 않았다.

3) 약동학적 정보

① 흡수

중등도 내지 중증 여드름이 있는 성인 환자(n=20)에게 이 약 평균 약 6g을 2주 동안 하루 2번 투여한 후 관찰한 클라스코테론의 전신 농도는 5일 차에 항정상태에 도달하였다. 14일차 평균 \pm SD 최대 혈장 농도(C_{max})는 $4.5 \pm 2.9\text{ng/mL}$ 였으며, 투여 간격에 걸친 혈장 농도-시간 하의 평균 \pm SD 면적(AUC_{τ})은 $37.1 \pm 22.3\text{h}\cdot\text{ng/mL}$ 였으며, 평균 \pm SD 평균 혈장 농도(C_{avg})는 $3.1 \pm 1.9 \text{ng/mL}$ 였다.

② 분포

시험관 내(*In vitro*) 연구에서 클라스코테론의 혈장 단백질 결합은 클라스코테론의 농도와 무관하게 84~89%이다.

③ 대사

이 약의 국소 치료 후, 클라스코테론의 주요 대사산물로 추정되는 코르텍솔론의 혈장 농도가 검출 가능했으며, 일반적으로 정량 하한치(0.5ng/mL)보다 낮거나 그와 유사하였다. 시험관 내 연구에서는 $10 \mu\text{mol/L}$ 클라스코테론을 인간 냉동보존 간세포와 배양한 결과, 주요 대사산물로 추정되는 코르텍솔론과 접합 대사산물을 포함한 기타 미확인 대사산물이 관찰되었다.

④ 배설

이 약의 인체 내 배설은 명확하게 확립되지 않았다.

⑤ 특정 집단에서의 약동학

12세 이상~18세 미만 청소년 여드름 환자(n=22)에서 이 약 평균 약 6g을 2주 동안 하루 2번 투여한 후 관찰한 클라스코테론의 전신 농도는 5일 차에 항정상태에 도달하였다. 청소년의 클라스코테론 전신 노출은 성인에서 관찰된 것과 유사하였다.

⑥ 약물 상호 작용

시험관 내 연구에서 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 또는 3A4에 대한 클라스코테론의 억제 영향을 관찰한 결과, IC₅₀은 40 μM 이상으로 관찰되었다.

시험관 내 연구에서 클라스코테론은 최대 30 μM 까지 CYP 1A2, 2B6 또는 3A4를 유도하지 않았다.

이 약의 투여는 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 또는 3A4에 의해 대사되는 약물의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향이 없을 것으로 예상된다.

4) 임상시험 정보

이 약은 두 건의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3상 임상시험에서 중등도에서 중증의 얼굴 여드름 환자에 대한 유효성 및 안전성을 평가하였다.

임상시험에는 얼굴 여드름이 있는 12세 이상의 환자 총 1421명이 등록되었으며, 이 약(n=709) 또는 위약(부형제, n=712)을 12주 동안 하루 2번 투여하였다. 12세 이상~18세 미만의 청소년이 45.1%(n=641)이었고, 18세 이상의 성인이 54.9%(n=780)였다. 62%는 여성이었으며 91%는 백인이었다. 베이스라인 시점에 환자의 평균 염증성 병변 수는 42.4개, 평균 비염증성 병변 수는 61.4개였다. 베이스라인 시점의 연구자 종합 평가(IGA) 결과 환자의 83.3%는 중등증(IGA 3점)이었으며 16.7%(IGA 4점)가 중증이였다.

이 약의 유효성은 12주차에 각 치료군에서 베이스라인 대비 IGA가 최소 2점 감소하고 IGA 점수가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)인 피험자의 비율, 비염증성 및 염증성 병변의 절대적 변화 및 베이스라인 대비 변화율로 평가되었다.

유효성 평가변수	임상시험 1		임상시험 2	
	원레비크림 N=342	위약 N=350	원레비크림 N=367	위약 N=362
IGA 성공 환자^a				
비율	18.8%	8.7%	20.9%	6.6%
위약군 대비 차이 (95% 신뢰구간)	10.1% (4.1%, 16.0%)		14.3% (8.9%, 19.7%)	
비염증성 병변 수				
베이스라인 대비 평균 감소량	20.4	13.0	19.5	10.8
위약군 대비 차이 (95% 신뢰구간)	7.3 (3.5, 11.1)		8.7 (4.5, 12.4)	
베이스라인 대비 평균 감소율	32.6%	21.8%	29.6%	15.7%
위약군 대비 차이 (95% 신뢰구간)	10.8% (3.9%, 17.6%)		13.8% (7.5%, 20.1%)	
염증성 병변 수				
베이스라인 대비 평균 감소량	19.3	15.4	20.1	12.6
위약군 대비 차이 (95% 신뢰구간)	3.9 (1.3, 6.5)		7.5 (5.2, 9.9)	
베이스라인 대비 평균	44.6%	36.3%	47.1%	29.7%

감소율		
위약군 대비 차이	8.3%	17.5%
(95% 신뢰구간)	(2.2%, 14.4%)	(11.8%, 23.1%)

^a IGA 성공은 베이스라인과 비교하여 IGA가 최소 2점 감소하고 IGA 점수가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)인 것으로 정의되었다.

5) 독성시험 정보

① 발암성

이 약(0.1%, 1% 또는 5%)은 랫트에서 2년간 국소 투여한 결과 발암성이 관찰되지 않았다. 비종양성 소견으로 1% 및 5% 크림을 투여받은 수컷 및 암컷에서 투여 부위의 피부 및 피하 조직 위축 발생률 증가가 관찰되었다.

② 유전독성

클라스코테론은 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 체외 염색체 이상시험에서도 염색체 이상을 유발하지 않았다.

랫트에서 피하 주사로 투여한 클라스코테론은 500mg/kg 또는 1000mg/kg에서 골수의 소핵을 유도하지 않았으나, 2000mg/kg에서는 랫드 5마리 중 2마리에서 소핵이 약간 증가한 것으로 관찰되었다.

③ 생식·발생 독성

랫트를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생시험에서 최대 인체 권장용량(MRHD)의 163배에 해당하는 클라스코테론을 피하투여 했을 때 착상 전 소실이 증가했고 수컷의 고환 정자 수 감소와 부고환 하부 정자 수 증가가 관찰되었다. 랫트의 교배 또는 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 최대 인체 권장용량(MRHD)의 33배에 해당하는 클라스코테론을 피하투여 했을 때 발생에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

임신한 랫트를 대상으로 한 배·태자 발생시험에서 최대 인체 권장용량(MRHD)의 8배에 해당하는 클라스코테론을 피하투여 했을 때 2마리(0.9%)에서 외부 및 내장 기형(측두 및 제3뇌실의 심한 확장, 얇은 피부, 작은 크기, 돌출된 혀)이 관찰되었다. 임신한 토끼를 대상으로 한 배·태자 발생시험에서 최대 인체 권장용량(MRHD)의 39배에 해당하는 클라스코테론을 피하투여 했을 때 착상 후 소실 및 재흡수가 증가했으며, 모체 독성이나 태자 기형은 관찰되지 않았다. 최대 인체 권장용량(MRHD)의 12배를 피하투여 했을 때에는 발생독성이 관찰되지 않았다.

임신한 랫트를 대상으로 한 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험에서 임신 6일부터 수유 20일까지 최대 인체 권장용량(MRHD)의 163배에 해당하는 클라스코테론을 피하투여 했을 때 심각한 심각한 모체 또는 발생 독성이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광밀폐용기, 냉장보관 (2~8° C), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 현대약품(주), 충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55

전공정위탁제조(제조의뢰자), (업체 요청으로 비공개)

전공정위탁제조(제조자), Cosmo S.p.A., 이탈리아

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

○ 클라스코테론

- 등록번호 : 수556-3-ND

- 제조소 명칭 : Curia Spain S.A.U

- 제조소 소재지 : 스페인, Parque Tecnológico de Boecillo. Parcela 105, Boecillo, 47151, Valladolid, Espana, Spain

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가 신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료 (첨품)	안전성·유효성 관련 자료 (중앙항생)	제조및품질관리기 준 관련 자료 (품질과)	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.05.21.				2024.05.21.
보완요청 일자	2024.08.23.	2024.08.23.	2024.08.23.	2025.3.7.	2024.08.23.
보완접수 일자	2025.07.31.	2025.07.31.	2025.07.31.	2025.9.4.	2025.07.31.
최종처리 일자	2025.09.29.	2025.08.29.	2025.09.08.	2025.09.08.	2025.09.29.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 품목허가 신청 건임
- 독성시험자료
 - 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식, 발암성, 기타독성(국소내성) 자료를 제출함. 대부분의 핵심임상을 포함하여 GLP를 준수함
 - 1) 반복투여독성: 면역계, 조혈계 및 적용 부위 반응
 - 2) 유전독성: 음성
 - 3) 생식·발생독성: 양성, 최기형성 가능성 확인
 - 4) 발암성: 음성
- 약리에 관한 자료
 - 전신 항안드로겐 활성은 관찰되지 않았으며, 효과적인 국소 항안드로겐 효과가 확인됨. 전반적으로 경구 및 피하 주사, 외용 투여 시 빠른 흡수가 관찰되었으며, 외용 투여에서 가장 적은 전신 노출이 확인되었음. 성별에 따른 의미있는 노출도 차이는 확인되지 않았음
 - 1) 효력시험: *In vitro* 및 *in vivo* 효력시험 자료 제출
 - 2) 안전성 약리시험: 영향은 관찰되지 않음
 - 3) 흡수·분포·대사·배설: 제출
 - 4) 약물상호작용: CYP 유도 또는 억제 경향은 관찰되지 않았음
- 임상약리시험
 - 전반적으로 1건의 임상(업체 요청으로 비공개)을 제외하고는 신청 품목과 동일한 제제로 투여되었음
 - 동 품목은 외용 투여시 전신 노출도가 매우 낮게 관찰되었으며, 시험대상자 중 일부 혈중 농도가 검출이 가능한 경우에도 정량한계 수준이었음. 외용으로 도포 후 4~8h 시점에 혈중 노출이 확인되었으나, 대부분이 정량한계 미만으로 검출되어 일관된 경향은 확인할 수 없음
 - 외용으로 투여된 클라스코테론의 배설이 소변에서 미량 발견되었음(1% 미만)
 - 클라스코테론의 일차 대사산물이자 내인성 물질인 코르테솔론의 혈장 농도는 일반적으로 성인과 청소년 피험자 모두에서 정량 하한(BLQ)(업체 요청으로 비공개)보다 낮았음. 충분한 혈장 농도 검체가 확보되지 않아 PK 매개 변수는 계산할 수 없었음
 - 클라스코테론 투여 이후 QTcF에 미치는 효과는 관찰되지 않았음
 - 전신 노출이 최소치이므로 내인성 또는 외인성 인자로 인해 용량 조절이 요구되지 않음
- 안전성·유효성 시험
 - 2건의 임상 2상이 개념 증명 및 용량 탐색을 위해 수행되었음
 - (CB-03-01/03) 여드름이 있는 성인 남성을 대상으로 위약(부형제) 및 활성 대조약(업체 요청으로 비공개) 대비 시험약(CB-03-01 1% 크림)의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 개념 증명 임상시험
 - (171-7151-201) 다양한 수준의 여드름(경미~중증)이 있는 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 위약(부형제) 및 3개 농도의 시험약(CB-03-01 (업체 요청으로 비공개) 및 1% 크림, BID)의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 용량 결정 임상시험
 - 신청 건의 품목허가를 위한 핵심 임상시험은 2건의 3상이며(CB-03-01/25 및 CB-03-01/26), 해당 임상시험의 장기

안전성 시험으로서 최대 12개월까지 투여한 결과가 함께 제출됨(CB-03-01/27).

- 2건의 핵심 임상 3상시험은 9세 이상 소아 및 성인의 중등증~중증 여드름 치료를 위해 투여한 동 품목의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 부형제 대조 임상시험임
 - 전반적으로 2건의 핵심 임상시험에서 동 품목의 유효성은 일관되게 관찰되었음. 부형제를 투여한 대조군 대비 시험군에서 IGA 치료 성공을 달성한 비율이 더욱 높았으며, 비염증성 및 염증성 병변의 수 변화에서도 동일한 결과가 확인되었음
 - 안전성 평가 결과에서 전반적으로 시험약의 투여 후 발생한 이상반응의 빈도는 낮고 경미하거나 중등증이었음. 보고된 중증의 이상반응은 대부분 시험약과의 연관성이 없는 것으로 판단되었으며, 투여 중단이 원인이 된 이상 반응도 매우 낮은 빈도로 보고되었음. 동 품목을 도포한 후 발생한 국소 이상반응을 확인하기 위한 국소 피부 반응(LSR) 관찰 결과에서도 군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았으며 대부분의 이상반응은 경증이었음
 - 1건의 장기 안전성 시험에서도 최대 12개월 동안 동 품목을 1일 2회 사용한 결과 국소 및 전신 내약성이 확인 되었으며, 동 품목에 대한 새로운 안전성 이슈는 관찰되지 않았음
- 가교자료
 - 동 규정 [별표 6]에 따라 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품의 경우 가교자료 면제됨

[약어 및 정의]

- ACI : Analysis of cumulative irritation, 누적 자극 분석
- ALC : Acne lesion counts, 여드름 병변 수
- ASI : Acne Severity Index, 여드름 중증도 지수
- CB-03-01 : clascoterone, cortexolone 17 α -propionate, 클라스코테론, 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트
- CST : cosyntropin stimulation test, 코신티트로핀 자극 검사
- DHT : Dihydrotestosterone, 디하이드로테스토스테론
- FSH : follicle stimulating hormone, 여포 자극 호르몬
- GnRH : gonadotropin-releasing hormone, 생식샘 자극 호르몬 방출 호르몬
- HPA : hypothalamic-pituitary-adrenal, 시상하부-뇌하수체-부신
- IGA : Investigator's Global Assessment, 임상 반응 종합 평가
- IIS : Individual Irritation Score, 개별 자극 점수
- ILC : Inflammatory lesion count, 염증성 병변 수
- LH : luteinizing hormone, 황체 형성 호르몬
- LHRH : luteinising hormone-releasing hormone, 황체 형성 호르몬 방출 호르몬
- LSR : local skin reaction, 국소 피부 반응
- MCIS : Mean Cumulative Irritation Score, 평균 누적 자극 점수
- NILC : Non-inflammatory lesion count, 비염증성 병변 수
- RIPT : Repeat insult patch test, 피부자극 반복패치 테스트
- SLS : sodium lauryl sulfate, 라우릴황산나트륨
- TCIS : Total Cumulative Irritation Score, 총 누적 자극 점수
- TCIS10 : TCIS modified to represent the rate for 10 subjects, 10명 시험대상자에 대한 비율을 나타내는 보정 TCIS
- TLC : total lesion count, 총 병변 수(염증성 및 비염증성 병변)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 윈레비크림(클라스코테론)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 피부연화제(분류번호: 266)
- 신청 효능·효과 및 용법·용량

<효능·효과>

12세 이상 환자의 중등도 내지 중증 심상성 여드름의 국소 치료

<용법·용량>

환부를 깨끗하게 씻고 건조시킨 피부에 1일 2회, 아침 저녁에 얇고 균일하게 바른다.

1회 권장 도포량은 최대 약 1g이다. 약 0.5g은 손가락 끝부터 첫 번째 마디까지 검지 손가락을 따라 짜낸 크림의 양이다.

- 약리작용 기전 : 안드로겐 수용체 억제제(추정)

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 허가현황: 미국("20.08.26.), 캐나다("23.06.15.) 품목 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법(회사 제출자료 포함)

- 털 피지선 샘 단위의 만성 염증성 질환임. 면포(comedone, 모낭 속에 고여 딱딱해진 피지), 구진(1cm 미만 크기의 솟아오른 피부병변), 고름 물집, 결절, 거짓낭 등 다양한 피부 변화가 나타나며, 이에 따른 후유증으로 오목한 흉터 또는 확대된 흉터를 남김. 피지선이 모여있는 얼굴, 목, 가슴 등에 자주 발생하며 사춘기 청소년의 85%에서 관찰되며 30대 이후에 점차 감소함
- 여드름의 원인은 정확히 밝혀져 있지 않으나 여러 가지 원인이 복합적으로 작용함. 사춘기 남성 호르몬 과잉으로 피지선의 분비가 왕성해지고 모낭의 상피가 이각화를 일으켜 모낭이 막히면서 면포가 형성됨. 모낭 내에 상주하는 균 중 특히 프로피오니박테리움 아크네스(propionibacterium acnes)는 지방분해 효소를 분비하여 피지 중 중성지방을 분해해 유리 지방산을 형성하고 모낭을 자극함. 또한 p. acnes에 대한 면역학적 반응 자체가 염증 반응에 기여함
- 치료제로는
 - 1) 바르는 약으로는 ① 여드름 균에 직접 살균 효과와 함께 유리 지방산이 생성되는 것을 예방하는 국소 외용 항생제(클린다마이신, 에리스로마이신), ② 각질을 제거하여 피지 배출을 돕는 레티노이드 연고(아답팔렌, 트리파로텐), ③ 강력한 항균 제제로서 세균집단을 줄이고 약간의 항염증과 면포 용해 작용이 있는 연고(벤조일퍼옥사이드)가 있음
 - 2) 경구용 의약품으로는 ① 여드름 균을 조절하는 항생제와 ② 피지 조절 효과가 있는 비타민 A를 변형하여 만든 레티노이드가 있음(트레티노인)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성: HPA 축 억제, 투여 부위 피부 자극 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

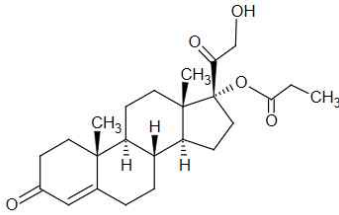
- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 Clascoterone
- 일반명 Cortexolone-17 α -propionate
- 분자식 C₂₄H₃₄O₅ (MW 402.5)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" 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 type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input checked="" 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"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	PE bag, PE drum	기준 내 적합
가속시험	25℃/60% RH		기준 내 적합
가혹시험	광(1.2 million Lux · hr, 200 watt hours/m ²) 온도, 습도, 산, 염기, 과산화		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	알루미늄 튜브, (업체 요청으로 비공개)	기준 내 적합
가속시험	25℃/60% RH	알루미늄 튜브, (업체 요청으로 비공개)	기준 내 적합
가혹시험	광(1.2 million Lux · hr, 200 watt hours/m ²) 온도, 산, 염기, 산화	알루미늄 튜브, (업체 요청으로 비공개)	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광밀폐용기, 냉장보관(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험 유형	TK 평가	종 및 품종	투여 방법	투여 기간	용량(제형)	GLP 준수	시험 결과	보고서
주성분 -클라스코테론(CB-03-01)								
단회투여 독성시험	×	HanRcc:NMRI (SPF) 마우스	IV	단회	(업체 요청으로 비공개)	○	LD ₅₀ >100 mg/kg -사망은 관찰되지 않음	(업체 요청으로 비공개)
	×	HanRcc:NMRI (SPF) 마우스	SC	단회	(업체 요청으로 비공개)	○	LD ₅₀ >1000 mg/kg -사망은 관찰되지 않음	(업체 요청으로 비공개)
	×	HanRcc:WIST (SPF) 랫트	IV	단회	(업체 요청으로 비공개)	○	LD ₅₀ >100 mg/kg -100mg/kg군 3/7 사망	(업체 요청으로 비공개)
	×	HanRcc:WIST (SPF) 랫트	SC	단회	(업체 요청으로 비공개)	○	LD ₅₀ >1000 mg/kg -사망은 관찰되지 않음	(업체 요청으로 비공개)
반복투여 독성시험	○	(업체 요청으로 비공개)						
		(업체 요청으로 비공개)						
		(업체 요청으로 비공개)						
	○	위스터 랫트 (군당 M20, F20)	SC	26주 (+회복4주)		○	NOAEL 2.5 mg/kg/일	
	○	(업체 요청으로 비공개)						
	○	(업체 요청으로 비공개)						
	○	(업체 요청으로 비공개)						
	○	(업체 요청으로 비공개)						
	○	(업체 요청으로 비공개)						

시험 유형	TK 평가	종 및 품종	투여 방법	투여 기간	용량(제형)	GLP 준수	시험 결과	보고서	
	○	괴팅겐 미니피그 (군당 M6, F6)	국소 투여	9개월 (+회복4주)	(업체 요청으로 비공개)	○	NOAEL 5% 크림		
유전 독성 시험	복귀돌연 변이	×	S.typhimurium 및 대장균	in vitro	-	(업체 요청으로 비공개)	○	Not mutagenic	1013900
	염색체 이상	×	인간 림프구	in vitro	-	(업체 요청으로 비공개)	○	Not clastogenic	1093200
	소핵	×	Hsd: SD 랫트 (군당 M5)	SC	단회 투여	(업체 요청으로 비공개)	○	Equivocal at high dose (2000 mg/kg)	AD33DF. 125M.
생식 발생 독성 시험	Seg I	×	스프래그 다우리 랫트 (군당 M25, F25)	SC	M: 짝짓기 4주 전 ~짝짓기 F: 2주 전	(업체 요청으로 비공개)	○	NOAEL 2.5 mg/kg/일 ↓	13-4399
	(업체 요청으로 비공개)								
	Seg II	○	위스터 랫트	SC	GD 6~17		○	NOAEL (모체) 25 mg/kg/일 (태자) <1 mg/kg/일	CB-03-01 /08
	(업체 요청으로 비공개)								
	Seg II	○	뉴질랜드 화이트 토끼	SC	GD 6~18	(업체 요청으로 비공개)	○	NOAEL (태자) 0.4 mg/kg/일	CB-03-01 /10
Seg III	×	스프래그 다우리 랫트	SC	GD 6~ LD 20	(업체 요청으로 비공개)	○	NOAEL (모체) 12.5 mg/kg/일 (태자) 12.5 mg/kg/일	15-4440	
발암성시험	×	스프래그 다우리 CD 랫트 (군당 M65, F65)	국소 투여	~23개월, 매일 1회	(업체 요청으로 비공개)	○	Negative	V01-CB01 -601	
국소 독성 시험	토끼 안자극 시험	×	뉴질랜드 화이트 토끼 (군당 F3)	안구	제1일	(업체 요청으로 비공개)	○	약간의 안구 자극 관찰, 모두 24시간 이내에 해소되었음	0421LT28. 006
	접촉 과민증 시험	×	하틀리 기니피그 (군당 F10)	피하, 국소	2일 유도, 1일 시도, 1일 재시도	(업체 요청으로 비공개)	○	1, 5% 크림에서 민감성 관찰되지 않음	A62921
부형제									

시험 유형	TK 평가	종 및 품종	투여 방법	투여 기간	용량(제형)	GLP 준수	시험 결과	보고서
피부 투여 타당성 평가	×	스프래그 다우리 랫트 (군당 M1, F1)	국소 투여	2~4일	(업체 요청으로 비공개)	×	최대 도포율은 10 mg/cm ² 로 결정됨	
분해 산물								
반복투여 독성시험	×	(업체 요청으로 비공개)			(업체 요청으로 비공개)			
	×	위스타 랫트 (군당 M15, F15)	SC	13주 (+회복4주)	(업체 요청으로 비공개)	○	NOAEL 2.4 mg/kg/일	
유전 독성 시험	복귀돌연 변이	×	(업체 요청으로 비공개)	in vitro	-	(업체 요청으로 비공개)	○	Not mutagenic
	염색체 이상	×	(업체 요청으로 비공개)	in vitro	-	(업체 요청으로 비공개)	○	Not clastogenic

(업체 요청으로 비공개)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 암컷 마우스와 랫트 모두에서 단회 IV 투여 시 LD₅₀은 >100 mg/kg으로 나타났으며, 단회 SC 투여 시 LD₅₀은 >1000mg/kg으로 관찰됨

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- (업체 요청으로 비공개) 랫트 4주 및 13주, 26주 반복투여 독성시험에서 주요 표적 장기는 (업체 요청으로 비공개)로 관찰됨. 전신 항안드로겐 활성으로 인한 변화는 관찰되지 않았음
- (업체 요청으로 비공개) 관찰되었으나 모두 고용량 군에서만 관찰되었고 회복기간 중 해소되었음
- 랫트, 토끼, 미니피크 반복투여 독성시험 결과 영향은 도포 부위에 국한되는 경미한 (업체 요청으로 비공개)으로만 관찰되었음. (업체 요청으로 비공개)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험관 내 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 인간 림프구 염색체 이상 시험에서 음성
- 생체 내 랫트 소핵시험에서 고용량군의 수컷 2마리(/5마리)에서 소핵의 약간 증가 추세가 관찰됨. (업체 요청으로 비공개) 이와 같은 결과는 과거 실험실 대조 범위 대비 다소 높은 수준이었음(Equivocal)

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- (업체 요청으로 비공개) 투여한 수태능 및 초기 배자 발달 시험 결과, 고용량군의 수컷에서 (업체 요청으로 비공개), 암컷에서 (업체 요청으로 비공개), 착상 전 손실 증가 등이 관찰됨. 동 시험의 NOAEL은 2.5 mg/kg/일로 판단됨. 모든 (업체 요청으로 비공개)

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 중추적 EFD 시험에서 랫트에 (업체 요청으로 비공개) GD 6(수태 6일) ~ GD 15까지 투여한 결과, 어느 용량에서도 모자 독성 증거는 발견되지 않았음. (업체 요청으로 비공개)
- 중추적 EFD 시험에서 토끼에 (업체 요청으로 비공개) GD 6 ~ GD 18까지 투여한 결과, 모자 독성 증거는 발견되지 않았음. 다만 고용량의 태자에서 평균 체중 감소와 재흡수 및 착상 후 손실 증가가 관찰되어 F1의 NOAEL은 0.4 mg/kg/일로 결정됨

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫트에 대한 PPND 시험에서 (업체 요청으로 비공개) GD 6 ~ LD 20(수유 20일)까지 투여한 결과, 모체 및 태자 독성 증거는 발견되지 않음. 출생 전후 영향에서도 대조군과의 차이는 관찰되지 않음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 2년 랫트 발암성 시험(업체 요청으로 비공개) 결과, 전신 발암 독성의 증거는 관찰되지 않음
- (업체 요청으로 비공개)를 투여한 (업체 요청으로 비공개) 랫트에서 (업체 요청으로 비공개)하였으나, 이는 SD 랫트에서 흔히 나타나는 자연적 변화 중 하나로서 시험물질 투여와 관련이 없는 것으로 간주됨

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 주요 분해 산물(업체 요청으로 비공개): 반복투여독성시험에서 최대 13주까지 투여한 결과 NOAEL은 2.4 mg/kg/일이며, 시험관내 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 인간 림프구 염색체 이상 시험에서 음성이었음
- 부형제: 최대 도포율은 10mg/cm²로 결정되었으며, (업체 요청으로 비공개)
- 광독성: 예비 광독성 평가에서 290~700nm 스캔에서 빛의 흡수가 나타나지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- '허가규정' [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 발암성, 기타독성 (대사체, 광 독성 등) 자료를 제출함. 대부분의 핵심임상을 포함하여 GLP를 준수함
- 반복투여독성 시험 결과, 주요 표적 장기는 (업체 요청으로 비공개)으로 확인됨
- 전반적으로 전신 항안드로겐 활성의 근거는 관찰되지 않았으며, (업체 요청으로 비공개)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 비임상 효력 및 안전성 약리, ADME에 관한 자료 제출

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험(*in vitro*)

study #	시험결과
(업체 요청으로 비공개)	[안드로겐 수용체에 대한 시험관 내 결합] - 세포주: LNCaP(전립선암 유래 세포주) - CB-03-01은 인간 안드로겐 수용체에 대해 높은 친화도가 관찰 (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개)
(업체 요청으로 비공개)	[피지세포 지질 염증성 사이토카인 생성에 미치는 영향] (업체 요청으로 비공개)

5.2.2. 생체 내 시험(*in vivo*)

study #	시험결과
(업체 요청으로 비공개)	[국소 항안드로겐 활성] - 골든 시리아 햄스터(F), (업체 요청으로 비공개), 외용, (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개) CB-03-01이 전신이 아닌 국소적으로 작용했음을 간접적으로 확인하였음
(업체 요청으로 비공개)	[국소 항안드로겐 활성] - 골든 시리아 햄스터(F), (업체 요청으로 비공개), 외용, (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개)
(업체 요청으로 비공개)	[국소 항안드로겐 활성] - 골든 시리아 햄스터(F), (업체 요청으로 비공개), 외용, (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개)
(업체)	[전신 항안드로겐 활성]

study #	시험결과
요청으로 비공개)	- 미성숙 거세 위스타 랫트(M), (업체 요청으로 비공개), SC, (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개)

5.2.3. 이차 약력학

study #	시험결과
(업체 요청으로 비공개)	[성선자극호르몬 과다 분비에 미치는 영향] - (업체 요청으로 비공개) 위스타 랫트(M)에 CB-03-01을 (업체 요청으로 비공개) 용량으로 (업체 요청으로 비공개) 투여한 결과, CB-03-01은 (업체 요청으로 비공개) 성선자극호르몬의 과분비를 억제하지 않음 [혈장 코르티코스테론에 미치는 영향] - 수컷 위스타 랫트에 CB-03-01을 (업체 요청으로 비공개) 투여한 결과, 부형제 대비 CB-03-01 (업체 요청으로 비공개) 투여는 혈장 코르티코스테론 생성이 유의하게 억제됨
(업체 요청으로 비공개)	[시험관 내 스크리닝 분석] - (업체 요청으로 비공개) 오프-타겟 수용체를 사용한 in vitro 스크리닝 분석 결과, 유의미한 억제 또는 유도의 활성은 관찰되지 않음
(업체 요청으로 비공개)	[GnRH (LH-RH) 수용체 결합 분석] - (업체 요청으로 비공개)
(업체 요청으로 비공개)	[면역 조절 효과에 대한 생체 외 평가] - (업체 요청으로 비공개)
(업체 요청으로 비공개)	[에스트로겐 활성 평가] - 미성숙 암컷 마우스에게 (업체 요청으로 비공개) - (업체 요청으로 비공개) CB-03-01 투여군의 경우 변화가 관찰되지 않음
(업체 요청으로 비공개)	[항염증 활성 평가] - (업체 요청으로 비공개)

study #	시험결과
(업체 요청으로 비공개)	[프로게스틴 활성 평가] - 미성숙 암컷 뉴질랜드 토끼에게 (업체 요청으로 비공개) 조직학적 자궁내막 증식 여부를 평가함 - (업체 요청으로 비공개) CB-03-01은 프로게스테론 활성이 있음을 확인함
(업체 요청으로 비공개)	[인체 표피 테스트스테론 대사에 미치는 영향] - (업체 요청으로 비공개)

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	study #	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg)	시험결과	GLP 여부
중추신경계	<i>in vivo</i>	(업체 요청으로 비공개)	위스타 랫드(M) 군 당 8마리	SC	(업체 요청으로 비공개)	[Irwin's method] -단회투여 후 ~24h 까지 전반적인 시험동물의 상태 및 행동 관찰 결과, 모든 용량에서 행동 또는 체온 등의 영향이 관찰되지 않았음 -(업체 요청으로 비공개)	○
순환기계	<i>in vitro</i>	(업체 요청으로 비공개)	(업체 요청으로 비공개)	-	(업체 요청으로 비공개)	[hERG Current assay] -hERG 전류 측정 결과, 용량에 따른 억제 증가 경향이 관찰되었음 (업체 요청으로 비공개)	×
	<i>in vivo</i>	(업체 요청으로 비공개)	비글견(M, F) (업체 요청으로 비공개) *용량-증량, 6일 간격	SC	(업체 요청으로 비공개)	[Telemetry method] -투여 후 ~24h 까지 혈압(수축기, 이완기, 평균), 심박수, ECG 측정 결과, 부형제 군 대비 투여군에서 유의적인 변화는 관찰되지 않음	○
		(업체 요청으로 비공개)					

호흡기계	<i>in vivo</i>	-	-	-	-	반복투여 독성시험 중 랫트, 토끼 및 미니피그에서 임상 징후를 검토한 결과, 호흡기 관련 이상소견 없음	-
------	----------------	---	---	---	---	-----------------------------------------------------------	---

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

1) 마우스

- (업체 요청으로 비공개) (5일 경구 및 14일 SC 반복투여 독성시험)
 - 5일간 (업체 요청으로 비공개) 경구로 투여한 군 1과 14일간 (업체 요청으로 비공개) SC로 투여한 군 2 및 군 3에서 투여 후 5일, 14일 시점의 0.5h, 3h, 6h의 클라스코테론 및 코르텍솔론의 혈장 농도를 확인함
 - (업체 요청으로 비공개)
 - (업체 요청으로 비공개)
 - (업체 요청으로 비공개)

2) 랫트

- (업체 요청으로 비공개)
- (업체 요청으로 비공개)
- CB-03-01/22(26주 SC 반복투여 독성시험 +4주 회복기, GLP)
 - 제1일 및 제182일 시점의 혈액 중 클라스코테론 수치를 확인한 결과, 두 시점 모두에서 T_{max} 는 0.5~2h 범위로 빠른 흡수가 관찰되었음
 - C_{max} 는 용량 비례 미만으로 증가하였으나, AUC는 일관된 경향이 관찰되지 않았음
 - (업체 요청으로 비공개)
- (업체 요청으로 비공개)
- CB-03-01/08(배태자 독성, SC 투여, GLP)
 - GD 6~17일 시점에 1, 5, 25mg/kg을 SC로 투여하고 제6일 및 제17일 시점에 혈액 중 클라스코테론 및 코르텍솔론을 분석함
 - (업체 요청으로 비공개)

3) 토끼

- (업체 요청으로 비공개)
- CB-03-01/10(배태자 독성, SC 투여, GLP)
 - GD 6~18일 시점에 (업체 요청으로 비공개) SC로 투여하고 제6일 및 제18일 시점에 혈액 중 클라스코테론 및 코르텍솔론을 분석함
 - (업체 요청으로 비공개)

4) 미니피그

- (업체 요청으로 비공개)
- (업체 요청으로 비공개)
- (업체 요청으로 비공개)
- CB-03-01/31(9개월 외용 반복투여 독성시험 +4주 회복, 크림 제형, GLP)
 - (업체 요청으로 비공개) 제1일 및 제272일 시점에 혈액 중 클라스코테론 및 코르텍솔론을 분석함
 - 전반적으로 용량 선형성 등 결론을 내릴 수 없었음
 - (업체 요청으로 비공개)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- (업체 요청으로 비공개) *in vitro* 단백질 결합 시험 결과, 마우스, 랫트, 토끼, 미니피그, 인간에서 혈장 단백질 결합은 전반적으로 중간 정도의 편이었음
- (업체 요청으로 비공개)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- (업체 요청으로 비공개) *in vitro* 간세포 대사체 시험 결과, 총 15개의 잠재적 대사 산물이 관찰됨
- 주요 대사체로는 코르텍솔론(M2, (업체 요청으로 비공개))가 확인되었으며, 랫트를 제외한 모든 동물종에서 가장 높은 피크로 확인됨. (업체 요청으로 비공개)
- (업체 요청으로 비공개)
- 인간 고유의 또는 불균형한 대사체는 관찰되지 않았음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 미수행(인체 약동학 시험에서 소량의 전신노출 후 1% 미만이 소변로 배설됨 확인)

5.4.5. 약물 상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

- (CB-03-01/16) *in vitro* 시험에서 클라스코테론의 CYP 1A2, 2B6 및 3A4에의 유도 영향은 관찰되지 않았음
- (CB-03-01/18) *in vitro* 시험에서 클라스코테론의 8가지 CYP(1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)에의 억제 영향을 관찰한 결과, (업체 요청으로 비공개)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력에 관한 자료 검토 결과,
- *in vitro* 시험에서 CB-03-01은 인간 안드로젠 수용체에 대해 (업체 요청으로 비공개)
- *in vivo* 시험에서 햄스터 측면 조직 분석을 통해 항안드로젠 약물로서 CB-03-01의 효력이 (업체 요청으로 비공개) CB-03-01 국소 투여의 전신 영향은 미미한 것이 간접적으로 확인됨(업체 요청으로 비공개)
- 약리에 관한 자료 검토 결과,
- 안전성 약리에 대한 자료로서 중추신경계, 순환기계에 대한 영향을 관찰함. 랫트에게 최대 ~250mg/kg를 SC 투여 시 중추신경계에서 이상 반응은 나타나지 않았고, 개에게 최대 ~250mg/kg SC 투여 시 심혈관계에 이상 반응은 관찰되지 않았음. *in vitro* hERG 분석 시험에서 CB-03-01은 (업체 요청으로 비공개) 농도에서 약 40%의 억제가 관찰되었으나, 해당 농도는 인체 투여에서 관찰된 최고 혈장 노출 농도(업체 요청으로 비공개) 대비 (업체 요청으로 비공개)에 해당함
- 호흡기계에 대한 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, 반복투여 독성시험 중 랫트, 토끼 및 미니피그에서 임상 징후를 검토한 결과에서 호흡기 관련 이상조건이 관찰되지 않았음
- ADME에 관한 자료 검토 결과,
- 전반적으로 경구 및 SC, 외용 투여 시 빠른 흡수가 관찰되었으며, 외용 투여에서 가장 적은 전신 노출이 확인되었음. 의미있는 성별의 노출 차이는 확인되지 않았음
- (업체 요청으로 비공개)
(업체 요청으로 비공개)
(업체 요청으로 비공개)

- 단회투여 대비 반복투여 시 증가한 C_{max} 및 AUC를 통해 반복투여에 따른 축적이 경향이 관찰되었으나, 일정 농도 임계 이상에서는 더 이상 축적되지 않는 결과를 확인하였음
- 인간 특이적인 대사체는 관찰되지 않았으며, 전반적으로 유사한 단백질 결합이 확인되었음
- 클라스코테론은 DDI 시험에서 다른 CYP 유도 또는 억제 경향이 관찰되지 않았음
- 비임상시험 결과와 최대 권장 인체 용량(MRHD)을 바탕으로 안전역을 환산함
 - (업체 요청으로 비공개)
 - 비임상시험에서 관찰된 AUC를 MRHD에서 추정된 AUC 기준으로 계산한 노출 계수는 최소 8배에서 최대 336배로 확인됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 12건(1상 5건, 2상 4건, 3상 3건)

6.3. 생물약제학시험

- 전체 임상시험에서 신청된 크림 1% 제형이 사용되었으며, 단 1편의 임상(QT/QTc 시험)에 한하여 일정 수준 이상의 노출도에 도달하기 위해 용액 제형이 사용되었음

1) 인체 피부 침윤 및 침투(Penetration and Permeation, M 5.3.2.3)

- 2가지 부형제(업체 요청으로 비공개)를 비교하기 위하여 인체 피부와 프란츠형 확산 세포를 활용한 피부 침투 시험을 수행함. (업체 요청으로 비공개)
 - 피(업체 요청으로 비공개)
- 총 (업체 요청으로 비공개)가지의 제형 또는 대조군(업체 요청으로 비공개)를 비교하기 위하여 인체 피부와 프란츠형 확산 세포를 활용한 피부 침투 시험을 수행함(업체 요청으로 비공개)
 - (업체 요청으로 비공개)

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	Study CB-03-01/02	용량 증량, FIH 시험	단일기관 (업체 요청으로 비공개), 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	건강 성인 (18~65세) 남성 -24명 -군 당 8명	(업체 요청으로 비공개) -양쪽 팔 중 한쪽은 시험약을 바르고 반대쪽 팔에는 같은 양의 위약을 도포함. 비폐쇄 드레싱으로 8h 간 유지함 -각 코호트 당 2명은	단회 (8h)	<1차> -안전성 및 내약성 <2차> -PK (~36h)	-시험약과 위약은 모든 용량에서 내약성이 있었음 -CB-03-01은 외용 투여 시 전신 노출률이 매우 낮음 -피부에 침투 후 24h 이내 시험대상자의 약 40%에서 혈장 내 정량이 가능했음 (업체 요청으로 비공개) -코르텍솔론의 경우에도

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					양쪽 팔에 모두 위약을 투여하였음			일부 시험대상자에 한하여 정량 가능하였으나 해당 수준이 매우 낮아 통계적 검정은 하지 않았음 -소변 검사에서 투여 후 6h 시점에 CB-03-01(유리 및 결합체 포함)이 검출됨 (업체 요청으로 비공개) -소변 검사에서 코르텍솔론 분석 결과, 위약에서와 유사한 수준으로 확인됨 (내인성 물질과의 관계는 확립되지 않음)
1상	Study CB-03- 01/04	다회투여, 용량증량	단일기관 (업체 요청으로 비공개), 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	건강 성인 (18~65세) -24명 -군 당 12명	(업체 요청으로 비공개) -등에 15cm×20cm으로 시험약을 도포하고 다른편 등에 위약을 동일하게 도포함. 비폐쇄 드레싱으로 4h 간 유지하였음	2주 (QD)	<1차> -안전성 및 내약성 <2차> -PK (~24h)	-시험약은 모든 용량에서 내약성이 있었음 -CB-03-01은 검체 대부분에서 정량 한계 미만으로 검출되었으며, 도포 후 4~8h 시점의 일부 검체에서 검출되었으나 일관된 패턴은 관찰되지 않았음 -도포된 용량의 1% 미만의 CB-03-01가 ~24h 이내 소변에서 검출되었음
1상	Study CB-03- 01/05	다회투여, 피부 누적 자극 분석	단일기관 (업체 요청으로 비공개), 무작위배정, 단일눈가림, 활성약 및 위약 대조	건강 성인 (18~65세) -36명	(업체 요청으로 비공개) -등의 4곳에 시험약(업체 요청으로 비공개) 1곳, 양성 대조군(업체 요청으로 비공개)1곳, 음성 대조군(업체 요청으로 비공개) 2곳에 폐쇄 상태로 투여함 -월~목의 경우 ~24h,	총 15회	<1차> -안전성 및 내약성	(업체 요청으로 비공개)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					금의 경우 ~72h 간 부착이 고정되었음			
1상	Study CB-03- 01/32	다회투여, 피부자극 반복패치 테스트 (RIPT)	단일기관 (업체 요청으로 비공개), 무작위배정, 단일눈가림, 부형제 및 위약 대조	건강 성인 (18~65세) -250명	(업체 요청으로 비공개) -등의 3곳에 시험약(업체 요청으로 비공개), 부형제 크림 및 (업체 요청으로 비공개) 식염수를 폐쇄 상태로 투여함(~48h) -3주간 주 3회로 총 9회를 도포하며, 약 2주의 휴약 후 반대편 등 3곳에 재투여 -Modified Draize 방법에 따름	총 10회	<1차> -안전성 및 내약성	- (업체 요청으로 비공개) -2명에서 SAE(업체 요청으로 비공개)가 보고되었으나 모두 시험약과의 관련성은 없었음
1상	Study 171-71 51-203	다회투여, 환자 대상 최초 내약성 및 PK 확인	단일기관 (업체 요청으로 비공개), 공개라벨	18세 이상, IGA 기준 중증(등급 3 또는 4) 얼굴 여드름 +가슴 및/또는 등 여드름 동반 환자 -8명	(업체 요청으로 비공개) -1회 6g을 QD, 6주 동안 자가 도포	6주 (QD)	<1차> -안전성 및 내약성 <2차> -PK (~24h)	-시험약은 전반적으로 내약성이 있었음. (업체 요청으로 비공개) -제42일 시점의 혈장 내 평균 CB-03-01의 C _{max} 는 2.71ng/mL, 중앙값 2ng/mL로 대체로 낮은 전신 노출이 관찰되었음. 평균 AUC는 33.45ng/mL, 중앙값 28.39ng/mL 이었음 -정상 상태의 C _{avg} 는 평균 1.39ng/mL이었으며, 정상 상태에 도달하는 시점은 투여 1주일 이내로 관찰됨 -(업체 요청으로 비공개) -제42일 시점의 총 소변 (업체 요청으로 비공개)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
2상	Study 171-71 51-202	다회투여, 환자 대상, 내약성 및 PK 확인	다기관(업체 요청으로 비공개), 공개라벨	12세 이상, IGA 기준 중증(등급 3 또는 4) 얼굴 여드름 +가슴 및/또는 등 여드름 동반 환자 -42명	(업체 요청으로 비공개) -코호트 1: 18세 이상 성인 (20명), 1일 6g을 BID로 2주 동안 자가 도포 -코호트 2: 12세 이상, 18세 미만 (22명) ·BSA 1.6m ² 이하인 경우 4g을, 그 외엔 6g을 BID, 2주 동안 자가 도포	2주 (BID)	<1차> -안전성 및 내약성 (부신 억제 평가) <2차> -PK (~12h)	-시험약은 전반적으로 내약성이 있었음. (업체 요청으로 비공개) -제14일차 CB-03-01의 평균 C _{max} (CV%) 및 AUC _τ 는 성인에서 4.46ng/mL(67%) 및 37.14h·ng/mL(62%), 청소년에서 4.61ng/mL(103%) 및 30.97h·ng/mL(80%)으로 유사하게 관찰됨 -성인 기준, 제1일차의 평균 C _{max} 및 AUC _τ 는 3.23ng/mL 및 22.02h·ng/mL이며 제14일차의 평균 C _{max} 및 AUC _τ 는 4.46ng/mL 및 37.14h·ng/mL으로 약간의 축적이 관찰됨(약 1.8~2.1배 증가). 항정상태 도달은 투여 시작 후 96h 시점으로 관찰되었음 -혈장 대사체(M2)는 모두 LLOQ(0.5ng/mL) 미만임 -CST로 부신 피질 자극 후 관찰한 혈청 코티솔 농도로 평가한 HPA 축 억제(코티솔 ≤18μg/dL)는 코호트 1의 1명과 코호트 2의 2명에서 관찰됨(3/42, 약 7% 해당). 해당 환자의 코티솔 수준은 모두 정상 수준(업체 요청으로 비공개) 범위였으며, 4주 후속 방문 시 모두 회복되었음
2상	Study CB-03-01/28	다회투여, 환자 대상, 내약성 및	다기관(업체 요청으로 비공개),	9~<12세, IGA 기준 중증(등급	(업체 요청으로 비공개) -1회 2g을 BID, 2주	2주 (BID)	<1차> -안전성 및	-시험약은 전반적으로 내약성이 있었음. (업체 요청으로 비공개)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		PK 확인	공개라벨	3 또는 4) 얼굴 여드름 +가슴 및/또는 등 여드름 동반 환자 -27명	동안 자가 도포		내약성 (부신 억제 평가) <2차> -PK	-전반적으로 제2일차, 7일차 및 14일차 시점의 CB-03-01 평균 농도는 (업체 요청으로 비공개) LLOQ 수준(업체 요청으로 비공개)이었음 -CST로 부신 피질 자극 후 관찰한 혈청 코티솔 농도로 평가한 HPA 축 억제(업체 요청으로 비공개)는 (업체 요청으로 비공개)명에서 관찰됨(업체 요청으로 비공개). 해당 환자의 코티솔 수준은 모두 정상 수준(업체 요청으로 비공개) 범위였으며, 4주 후속 방문 시 모두 회복되었음 -실험실적 검사 결과 최초 베이스라인 시점에 정상 칼륨 수준이었던 시험대상자 중 마지막 방문 시점에 칼륨 수치가 증가한 비율이 높게 관찰됨(33.3%, 9/27명)
1상	Study CB-03- 01/33	QT 시험	단일기관 (업체 요청으로 비공개), 이중눈가림, 위약 대조	건강 성인 (18~40세) -31명	(업체 요청으로 비공개) -시험군: 23명 -위약군: 8명 -3mL(업체 요청으로 비공개)를 두피 및 허벅지에 제1~3일차에 BID, 4일차에 QD 투여	7회	PK/PD	-시험약은 전반적으로 내약성이 있었음. (업체 요청으로 비공개) -제1일차에 단회투여 후 5h 시점의 평균 C _{max} 는 2.26ng/mL, AUC _{0-12h} 는 19.96ng/mL으로 첫 번째 투여 후 24h 시점에 정상 상태에 도달하였음 -제4일차의 평균 C _{max} 는 7.65ng/mL, AUC _{0-24h} 는 113.94ng/mL으로 축적의 경향이 관찰되었음 -제4일차의 평균 T _{max} 는 26.80h -대사체(M2)는 대부분 LOQ

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								미만으로 관찰되었음 -QTcF에 미치는 시험약 관련 투여 효과가 관찰되지 않았음 (업체 요청으로 비공개)

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

- 전반적으로 클라스코테론은 제안된 용량에서 매우 낮은 수준의 전신 노출이 관찰되었음
- (업체 요청으로 비공개)
- 외용으로 투여된 클라스코테론의 배설이 소변에서 미량 발견되었으며(투여량 대비 단회투여 시 0.5% 미만, 반복 투여 시 1% 미만), 주요 대사체인 코르텍솔론은 대부분 정량한계 미만으로 검출됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령(소아, 성인)
- 연령에 따른 노출도 차이는 관찰되지 않았음
- 고령자의 경우 일반적으로 여드름의 영향을 받지 않을 것으로 판단되며(임상시험 중 65세 이상 고령자 미포함), 외용 투여 시 전신 노출이 매우 낮은 점을 고려하여 신장에 또는 간장애에 대한 영향은 평가되지 않음
- 12세 이상, IGA 기준 중등증 이상(IGA 등급 3 또는 4) 얼굴 여드름 환자에서 2주 동안 BID로 투여한 후 제14일 차에 관찰한 평균 $C_{max}(CV\%)$ 는 성인에서 4.4ng/mL(67%), 12~18세 청소년에서 4.6ng/mL(103%) 이었음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 미수행
- 외용 투여 시 전신 노출이 매우 낮은 점을 고려할 때 외인성 인자(식이 영향, DDI 등)에 의한 PK 영향은 미미할 것으로 판단됨 (업체 요청으로 비공개)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 미수행
- 외용 투여 시 전신 노출이 매우 낮은 점을 고려할 때 인정 가능함

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT 시험
- 클라스코테론 투여 이후 QTcF에 미치는 효과는 관찰되지 않았음 (업체 요청으로 비공개)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 총 5건의 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 2건, 3상 3건)을 진행
 - 2건의 임상 2상이 개념 증명 및 용량 탐색을 위해 수행되었음
 - (CB-03-01/03) 여드름이 있는 성인 남성을 대상으로 위약(부형제) 및 활성 대조약(업체 요청으로 비공개) 대비 시험약(CB-03-01 1% 크림)의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 개념 증명 임상시험
 - (171-7151-201) 다양한 수준의 여드름(경미~중증)이 있는 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 위약(부형제) 및 3개 농도의 시험약(CB-03-01 (업체 요청으로 비공개) 및 1% 크림, BID)의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 용량 결정 임상시험
 - 신청 건의 품목허가를 위한 핵심 임상시험은 2건의 3상이며(CB-03-01/25 및 CB-03-01/26), 해당 임상시험의 장기 안전성 시험으로서 최대 12개월까지 투여한 결과가 함께 제출됨(CB-03-01/27)

단계	시험(번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
§ 치료적 탐색 임상시험								
[CB-03-01/03] Efficacy and safety of CB-03-01 1% cream in the treatment of facial acne vulgaris. A randomized, double blind, comparative pilot study versus Retin-A® 0.05% cream and versus Placebo cream								
2상	CB-03-01/03	무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 및 활성약 대조, 평행군, 다기관 설계 (업체 요청으로 비공개)	경중~중등증 얼굴 여드름 병변이 있는 성인 남성 -총 병변의 수 20~100, 최소 10~50 염증성 병변 포함 -80명 등록, 총 77명 무작위배정 후 72명이 분석 포함	저녁에 1일 1회, 얼굴 병변 부위에 자가 도포 -시험약: CB-03-01 1% 크림 -위약: CB-03-01 1% 크림에 대한 부형제 -활성 대조약: (업체 요청으로 비공개)	8주 (QD)	배경요법: 모든 국소 또는 전신 항-여드름 치료는 병용 불가 (처방 비누 또는 항균 비누 포함)	<유효성> -총 병변수 (TLC) -염증성 병변수(ILC) -여드름 심각도 지수 (ASI) -연구자 종합 평가(IGA) -얼굴 양면 및 얼굴 사진 색상 <안전성> -AE, 신체검사, 활력징후, 임상실험실 검사 및 국소 및 전신 내약성	<유효성> -TLC 평가 결과, 시험약은 활성 대조약과 유사하며 위약 대비 유의적인 차이가 확인됨(각각 p값 <0.05) -ILC 평가 결과, 시험약은 활성 대조약 및 위약 대비 유의적인 차이가 확인됨(각각 p값 <0.05) -ASI 평가 결과 시험약은 활성 대조약과는 유사하고 위약 대비 유의적인 차이가 확인됨(p값 <0.05) -연구 종료 시점에 TLC 및 ILC 개선 50% 미만인 환자 수 비교에서 시험약의 통계적 유의성이 관찰됨 -(업체 요청으로 비공개) -전반적으로 내약성 및 복약순응도 높음. SAE는 보고되지 않았으며, 대부분의 AEs는 경증임(78.6%) -AEs의 경향에서 군 간 차이는 관찰되지 않았음

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
<p><주요 선정기준> -18~45세 성인 남성 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><주요 제외기준> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><1차 유효성 평가변수> -베이스라인 대비 8주 시점의 총 병변 수(TLC) 및 염증성 병변 수(ILC) 개선의 비율 -8주 시점에 시험자 종합 평가(IGA)에서 0등급 또는 1등급으로 정의된 '성공'으로 평가된 시험대상자의 비율. 다만 베이스라인 시점에 2등급인 경우 0등급에 한하여 '성공으로 평가함</p> <p><2차 유효성 평가변수> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><투여 방법> -매일 저녁 1일 1회, 턱, 이마, 양쪽 뺨의 여드름 부위에 자가 도포</p> <p><유효성 분석 결과> 1) 총 병변 수(TLC) -(업체 요청으로 비공개) - 8주 시점에 위약 대비 시험약은 $p=0.0017$로 통계적 유의성이 관찰됨</p> <p>2) 염증성 병변 수(ILC) -(업체 요청으로 비공개) -방문 시점 별 군 간 차이를 평가한 결과, 8주 시점에 위약 대비 시험약은 $p=0.0134$로 통계적 유의성이 관찰됨 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p>3) 시험자 종합 평가(IGA) -8주 시점에 사전에 정의된 치료 성공(매 방문 시점에 IGA ≤ 1등급이 확인되고, 8주 시점에 등급의 변화가 발생)으로 정의된 시험대상자의 비율은 군 간 유의미한 차이가 관찰되지 않았음. 다만, 성공한 시험대상자의 비율이 시험군 (업체 요청으로 비공개), 활성 대조군 (업체 요청으로 비공개), 위약군(업체 요청으로 비공개)로 시험군에서 가장 높게 관찰되었음</p> <p>4) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>5) (업체 요청으로 비공개)</p> <p><안전성 분석 결과> - (업체 요청으로 비공개)</p>								
[171-7151-201] A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Dose Escalating Study to								

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과												
Evaluate the Safety and Efficacy of Cortexolone 17α-Propionate (CB-03-01) Cream Applied Once or Twice-Daily for 12 Weeks in Subjects with Facial Acne Vulgaris																				
2상	171-715 1-201	무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 용량증량, 평행군, 다기관 설계 (업체 요청으로 비공개)	경증~중증 얼굴 여드름 병변이 있는 12세 이상 청소년 및 성인 (업체 요청으로 비공개) -363명 등록, 총 304명 연구 완료	1일 2회 또는 1일 1회, 얼굴 병변 부위에 자가 도포 -시험약: CB-03-01 (업체 요청으로 비공개) 1% 크림 -위약: CB-03-01 크림에 대한 부형제	12주 (BID 또는 QD)	배경요법: 모든 국소 또는 전신 항-여드름 치료는 비용 불가 -등록 전 최소 1개월 간 일관된 피부 관리 프로그램 필수 수행 (화장품, 보습제, 비누, 자외선 차단제 등 포함)	<유효성> -연구자 종합 평가(IGA) -여드름 병변 수(ALC) -환자 보고 전반적인 만족도 평가 <안전성> -AE, 신체검사, 활력징후, 임상실험실 검사 및 국소 및 전신 내약성	<유효성> -(업체 요청으로 비공개) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">치료 성공</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">(업체 요청으로 비공개)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table> *치료 성공: 12주 시점에 IGA 등급 0 또는 1을 보이고 (and) 베이스라인 대비 2등급의 개선 확인 -여드름 병변의 수는 염증성 및 비염증성 병변에 대한 절대 변화량에 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨 -베이스라인 대비 12주 시점의 총 병변 수 변화량은 CB-03-01 1% BID 군에서 가장 큰 절대량 변화량이 관찰됨 -전반적으로 내약성 및 복약순응도 높음 -(업체 요청으로 비공개) -AEs의 경향에서 군 간 차이는 관찰되지 않았음		치료 성공	(업체 요청으로 비공개)									
	치료 성공																			
(업체 요청으로 비공개)																				
<주요 선정기준> -12세 이상 청소년 및 성인 -(업체 요청으로 비공개)																				
<주요 제외기준> -(업체 요청으로 비공개)																				
<1차 유효성 평가변수> -IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'*을 달성한 환자의 비율 *치료 성공: 12주 시점에 IGA 등급 0 또는 1을 보이고 (and) 베이스라인 대비 2등급의 개선 확인																				

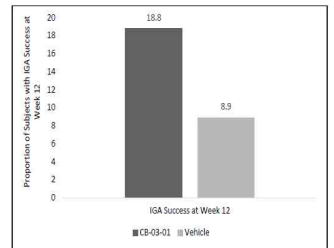
단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과																												
<p>-베이스라인 대비 12주 시점에 염증성 및 (and) 비염증성 병변 수의 절대적 변화량(코의 병변은 별도로 기록하되, 총 병변 수에는 포함하여 계산함)</p> <p><2차 유효성 평가변수> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><투여 방법> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><유효성 분석 결과> 1) IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'을 달성한 환자의 비율 (업체 요청으로 비공개)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Failure</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Success</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>-ITT군 분석 결과 모두 치료 성공 비율은 치료군 간 유의적 차이는 관찰되지 않았음. (업체 요청으로 비공개)</p> <p>2) 베이스라인 대비 12주 시점에 염증성 및 (and) 비염증성 병변 수의 절대적 변화량 -염증성 병변의 절대적 변화량에서 1% BID군이 가장 큰 차이가 관찰되었으며, 해당 변화는 (업체 요청으로 비공개) 대비 통계적으로 유의적인 차이였음(p값<0.05) -비염증성 병변의 절대적 변화량에서 평균값은 1% BID군과 (업체 요청으로 비공개)군이 유사한 수준이었으나, 중앙값은 약 2배 정도 1% BID군에 유리한 결과가 관찰되었음. 해당 변화는 (업체 요청으로 비공개) 대비 통계적으로 유의적인 차이였음(p값<0.05)</p> <p>3) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>4) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>5) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>6) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>7) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>8) (업체 요청으로 비공개)</p> <p><안전성 분석 결과> -(업체 요청으로 비공개)</p>																ITT							Failure						-	Success						-
ITT																																				
Failure						-																														
Success						-																														

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과																
§ 치료적 확증 임상시험																								
[CB-03-01/25] A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Clascoterone1 (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice Daily for 12 Weeks in Subjects with Facial Acne Vulgaris * pivotal-1																								
3상	CB-03-01/25	무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 다기관 설계 (업체 요청으로 비공개)	중등증~중증 얼굴 여드름 병변이 있는 9세 이상 청소년 및 성인 -최소 30~ 최대 75개 염증성(낭종 2개 이하), 최소 30~ 최대 100개 비염증성 병변 포함 -708명 등록, 총 708명 연구 완료	1일 2회(아침, 저녁), 얼굴 병변 부위에 자가 도포 -시험약: CB-03-01 1% 크림 -위약: CB-03-01 크림에 대한 부형제 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><th>ITT</th><th>n수</th></tr> <tr><td>1.0% BID</td><td>353</td></tr> <tr><td>부형제</td><td>355</td></tr> <tr><td>총 등록</td><td>708</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><th>PP</th><th>n수</th></tr> <tr><td>1.0% BID</td><td>270</td></tr> <tr><td>부형제</td><td>260</td></tr> <tr><td>총 등록</td><td>530</td></tr> </table>	ITT	n수	1.0% BID	353	부형제	355	총 등록	708	PP	n수	1.0% BID	270	부형제	260	총 등록	530	12주 (BID)	배경요법: 모든 국소 또는 전신 항-여드름 치료는 병용 불가 -등록 전 최소 1개월 간 일관된 피부 관리 프로그램 필수 수행 (화장품, 헤어제품, 보습제, 비누, 자외선 차단제 등)	<유효성> ·12주 시점에 IGA 치료 성공 달성 환자의 비율, 베이스라인 대비 12주 시점에 NILC 및 ILC의 절대 변화량	·1차 유효성 평가변수 분석 결과, -P1: IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'을 달성한 환자의 비율은 시험군에서 18.8%, 대조군에서 8.9%로 군 간 통계적으로 유의한 차이 관찰됨(p값=0.0008) -P2/3: 베이스라인 대비 12주 시점에 비염증성 병변 수(NILC) 및 염증성 병변 수(ILC)의 절대 변화량은 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨
ITT	n수																							
1.0% BID	353																							
부형제	355																							
총 등록	708																							
PP	n수																							
1.0% BID	270																							
부형제	260																							
총 등록	530																							
<p><시험 목적> -얼굴 심상성 여드름(facial acne vulgaris, 보통 여드름)이 있는 환자에게 12주 동안 1일 2회 투여한 CB-03-01 1% 크림의 부형제 대비 안전성과 유효성을 확인</p> <p><주요 선정기준> -9세 이상 소아 또는 성인 -(업체 요청으로 비공개) -IGA 3 또는 4에 해당하는 중등증~중증 얼굴 여드름을 진단받은 환자 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><주요 제외기준> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><투여 방법> -(업체 요청으로 비공개)</p>																								

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
								<p>-이 약 1g을 손가락에 분배하여 얼굴의 여러 부위(코, 턱, 이마, 양쪽 뺨 등 여드름 부위)에 자가 도포 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><유효성 분석> (업체 요청으로 비공개) (업체 요청으로 비공개)</p> <p>3) 연구자의 종합적 평가(IGA): 매 방문 시 여드름의 전반적인 심각도를 평가, 베이스라인과의 비교가 아닌 특정 시점에 대한 정적 형태학적 척도로서 베이스라인 시점에는 3점 또는 4점에 해당해야 함</p> <p>4) 여드름 병변 수: 얼굴의 헤어라인부터 코를 포함하여 아래 턱까지 수직으로, 귀에서 귀까지 수평으로 염증성 병변(구진, 농포, 결절)과 비염증성 병변(면포)의 수를 세어 결정함. 베이스라인 시점에는 비염증성 병변이 최소 30~최대 100개, 염증성 병변이 최소 30~최대 75개(단 2개 이하의 결절)에 해당해야 함</p> <p><1차 유효성 평가변수> *계층 검정</p> <p>-P1: IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'*을 달성한 환자의 비율 *치료 성공: 12주 시점에 IGA 등급 0 또는 1을 보이고 (and) 베이스라인 대비 2등급의 개선 확인</p> <p>-P2: 베이스라인 대비 12주 시점에 비염증성 병변 수(NILC)의 절대 변화량</p> <p>-P3: 베이스라인 대비 12주 시점에 염증성 병변 수(ILC)의 절대 변화량</p> <p><2차 유효성 평가변수> *계층 검정</p> <p>-S1: 베이스라인 대비 12주 시점에 총 병변 수(TLC)의 절대 변화량</p> <p>-S2: 베이스라인 대비 12주 시점에 TLC의 백분율 변화</p> <p>-S3: 베이스라인 대비 12주 시점에 NILC의 백분율 변화</p> <p>-S4: 베이스라인 대비 12주 시점에 ILC의 백분율 변화</p> <p><결론></p> <ul style="list-style-type: none"> • 베이스라인 특성 <p>-선별 825명, 무작위배정 및 등록 708명, 시험군 353명 및 대조군 355명 (1:1 배정)</p> <p>-임상을 완료한 시험대상자 수는 시험군 287명(81.3%) 및 대조군 290명(81.7%)로 군 간 유사한 중단 비율임</p> <p>-PP 분석 세트의 시험대상자 수는 총 530명(74.9%)으로 시험군 270명(76.5%) 및 대조군 260명(73.2%)가 포함됨</p> <p>-인구통계 및 베이스라인 특성은 군 간 균형이 유지되었음. 여성이 다수(61.6%) 포함되었으며, 대부분(84.0%)이 백인으로 평균 연령은 19.9세, 연령 중앙값 18.0세, 범위 9-58세였음</p> <p>-IGA 평가에서 베이스라인 시점의 약 82%는 등급 3(중등증)에 해당하였으며, 약 18%가 등급 4(중증)임</p> <p>-베이스라인 시점의 병변 수도 전반적으로 군 간 유사한 경향으로 관찰됨</p> <p>-(업체 요청으로 비공개)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 복약 순응도 <p>-두 군 모두 높은 복약 순응도가 확인됨. (업체 요청으로 비공개)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1차 유효성 평가 <p>-P1: IGA 평가에 따라 12주점에 '치료 성공'을 달성한 환자의 비율은 시험군에서 18.8%, 대조군에서 8.9%로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0008)</p>

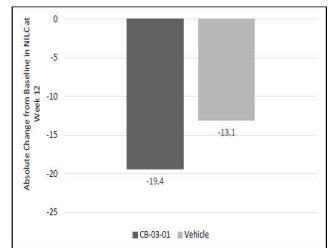
단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
----	---------	-----	------	------	-------	------	------	----

	CB-03-01 N=353	VEH N=355	군 간 비교
At least 2-point IGA reduction from baseline and IGA =0 or 1 at Week 12			
Adjusted proportion	18.8%	8.9%	
Difference between treatments			9.9%
95% CI			1.43, 3.88
p-value (two sided)			0.0008



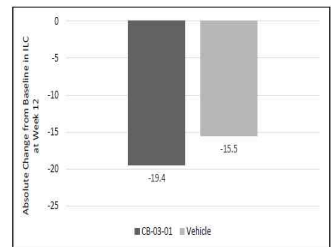
-P2: 베이스라인 대비 12주 시점에 비염증성 병변 수(NILC)의 절대 변화량은 시험군에서 -19.4, 대조군에서 -13.1로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0016)

	CB-03-01 N=353	VEH N=355	군 간 비교
Change from Baseline at Week 12			
Adjusted proportion	-19.4	-13.1	
Difference between treatments			-6.3
95% CI			-10.2, -2.4
p-value (two sided)			0.0016



-P3: 베이스라인 대비 12주 시점에 염증성 병변 수(ILC)의 절대 변화량은 시험군에서 -19.4, 대조군에서 -15.5로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0029)

	CB-03-01 N=353	VEH N=355	군 간 비교
Change from Baseline at Week 12			
Adjusted proportion	-19.4	-15.5	
Difference between treatments			-3.9
95% CI			-6.5, -1.3
p-value (two sided)			0.0029



• 2차 유효성 평가

-S1: 베이스라인 대비 12주 시점에 총 병변 수(TLC)의 절대 변화량은 시험군에서 -39.2, 대조군에서 -28.9로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0002)

-S2: 베이스라인 대비 12주 시점에 TLC의 백분율 변화는 시험군에서 -37.1, 대조군에서 -28.5로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0016)

-S3: 베이스라인 대비 12주 시점에 NILC의 백분율 변화는 시험군에서 -30.7, 대조군에서 -21.9로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0141)

-S4: 베이스라인 대비 12주 시점에 ILC의 백분율 변화는 시험군에서 -44.8, 대조군에서 -36.6로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0070)

• 안전성 평가

-(업체 요청으로 비공개)

-(업체 요청으로 비공개)

-전체 이상반응은 두 군에서 모두 낮고 유사하게 확인되었음. 총 81명(11.4%) 시험대상자에서 AEs가 보고되었으며, 이는 시험군 40/353, 11.3%, 대조군 41/355, 11.5%로 군 간 유사하였음

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
<p>-가장 빈번하게 보고된 AEs는 비인두염, (업체 요청으로 비공개) 통증이었음</p> <p>-전체 AEs 중 시험약물과 관련이 있는 것으로 간주된 ADRs은 13명(1.8%)에서 보고된 16건으로, (업체 요청으로 비공개)</p> <p>-대조군의 2명의 시험대상자가 2건의 SAEs를 보고하였음(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-사망은 보고되지 않았음</p> <p>-투여 중지의 원인이 된 AEs는 9명에서 보고된 9건의 AEs(시험군 3건, 대조군 6건 포함)으로, (업체 요청으로 비공개)</p> <p>-(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-LSR에 대한 평가에서도 치료군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았음. 대부분은 시험기간 동안 경미한 LSR을 보고하였음. 2명(시험군, 대조군 각 1명)의 경우 중증의 따끔거림/화끈거림, 소양증 및 홍반이 보고되었으나, 해당 시험대상자의 경우 베이스라인 시점에 시험약의 적용 전에 심한 홍반을 동반하였음</p> <p>-전반적으로 CB-03-01 1% 크림에 대한 내약성이 관찰되었으며, 군 간 안전성 프로파일은 유사하였음</p>								
<p>[CB-03-01/26] A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Clascoterone1 (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice Daily for 12 Weeks in Subjects with Facial Acne Vulgaris * pivotal-2 (pivotal-1 시험의 쌍둥이 임상시험)</p>								
3상	CB-03-01/26	무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 다기관 설계 (업체 요청으로 비공개)	중등증~중증 얼굴 여드름 병변이 있는 9세 이상 청소년 및 성인 -최소 30~ 최대 75개 염증성(낭종 2개 이하), 최소 30~ 최대 100개 비염증성 병변 포함 -732명 등록, 총 732명 연구 완료	1일 2회(아침, 저녁), 얼굴 병변 부위에 자가 도포 -시험약: CB-03-01 1% 크림 -위약: CB-03-01 크림에 대한 부형제	12주 (BID)	배경요법: 모든 국소 또는 전신 항-여드름 치료는 병용 불가 -등록 전 최소 1개월 간 일관된 피부 관리 프로그램 필수 수행 (화장품, 헤어제품, 보습제, 비누, 자외선 차단제 등)	<유효성> ·12주 시점에 IGA 치료 성공 달성 환자의 비율, 베이스라인 대비 12주 시점에 NILC 및 ILC의 절대 변화량	·1차 유효성 평가변수 분석 결과, -P1: IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'을 달성한 환자의 비율은 시험군에서 20.8%, 대조군에서 6.5%로 군 간 통계적으로 유의한 차이 관찰됨(p값<0.0001) -P2/3: 베이스라인 대비 12주 시점에 비염증성 병변 수(NILC) 및 염증성 병변 수(ILC)의 절대 변화량은 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨
<p><시험 목적></p> <p>-얼굴 심상성 여드름(facial acne vulgaris, 보통 여드름)이 있는 환자에게 12주 동안 1일 2회 투여한 CB-03-01 1% 크림의 부형제 대비 안전성과 유효성을 확인</p>								

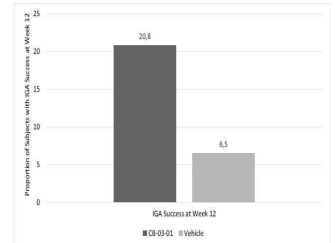
단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
								<p><주요 선정기준> -9세 이상 소아 또는 성인 -(업체 요청으로 비공개) -IGA 3 또는 4에 해당하는 중등증~중증 얼굴 여드름을 진단받은 환자 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><주요 제외기준> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><투여 방법> -(업체 요청으로 비공개) -이 약 1g을 손가락에 분배하여 얼굴의 여러 부위(코, 턱, 이마, 양쪽 뺨 등 여드름 부위)에 자가 도포 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><유효성 분석> (업체 요청으로 비공개)</p> <p><1차 유효성 평가변수> *계층 검정 -P1: IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'*을 달성한 환자의 비율 *치료 성공: 12주 시점에 IGA 등급 0 또는 1을 보이고 (and) 베이스라인 대비 2등급의 개선 확인 -P2: 베이스라인 대비 12주 시점에 비염증성 병변 수(NILC)의 절대 변화량 -P3: 베이스라인 대비 12주 시점에 염증성 병변 수(ILC)의 절대 변화량</p> <p><2차 유효성 평가변수> *계층 검정 -S1: 베이스라인 대비 12주 시점에 총 병변 수(TLC)의 절대 변화량 -S2: 베이스라인 대비 12주 시점에 TLC의 백분율 변화 -S3: 베이스라인 대비 12주 시점에 NILC의 백분율 변화 -S4: 베이스라인 대비 12주 시점에 ILC의 백분율 변화</p> <p><결론> • 베이스라인 특성 -선별 756명, 무작위배정 및 등록 732명, 시험군 369명 및 대조군 363명 (1:1 배정) -임상을 완료한 시험대상자 수는 시험군 302명(81.8%) 및 대조군 282명(77.7%)로 군 간 유사한 중단 비율임 -PP 분석 세트의 시험대상자 수는 총 554명(75.7%)으로 시험군 286명(77.5%) 및 대조군 268명(73.8%)가 포함됨 -인구통계 및 베이스라인 특성은 군 간 균형이 유지되었음. 여성이 다수(63.4%) 포함되었으며, 대부분(96.3%)이 백인으로 평균 연령은 19.2세, 연령 중앙값 18.0세, 범위 10-50세였음 -IGA 평가에서 베이스라인 시점의 약 85%는 등급 3(중등증)에 해당하였으며, 약 18%가 등급 4(중증)임 -베이스라인 시점의 병변 수도 전반적으로 군 간 유사한 경향으로 관찰됨 -(업체 요청으로 비공개)</p> • 복용 순응도 -두 군 모두 높은 복용 순응도가 확인됨. (업체 요청으로 비공개)

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
----	---------	-----	------	------	-------	------	------	----

• 1차 유효성 평가

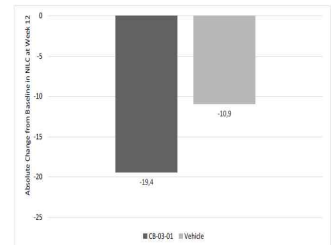
-P1: IGA 평가에 따라 12주 시점에 '치료 성공'을 달성한 환자의 비율은 시험군에서 18.8%, 대조군에서 8.9%로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

	CB-03-01 N=369	VEH N=363	군 간 비교
At least 2-point IGA reduction from baseline and IGA =0 or 1 at Week 12			
Adjusted proportion	20.8	6.5%	
Difference between treatments			14.3%
95% CI			2.19, 6.43
p-value (two sided)			<0.0001



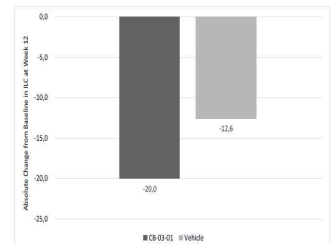
-P2: 베이스라인 대비 12주 시점에 비염증성 병변 수(NILC)의 절대 변화량은 시험군에서 -19.4, 대조군에서 -10.9로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

	CB-03-01 N=369	VEH N=363	군 간 비교
Change from Baseline at Week 12			
Adjusted proportion	-19.4	-10.9	
Difference between treatments			-8.4
95% CI			-12.4, -4.5
p-value (two sided)			<0.0001



-P3: 베이스라인 대비 12주 시점에 염증성 병변 수(ILC)의 절대 변화량은 시험군에서 -20.0, 대조군에서 -12.6로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

	CB-03-01 N=369	VEH N=363	군 간 비교
Change from Baseline at Week 12			
Adjusted proportion	-20.0	-12.6	
Difference between treatments			-7.4
95% CI			-9.6, -5.0
p-value (two sided)			<0.0001



• 2차 유효성 평가

-S1: 베이스라인 대비 12주 시점에 총 병변 수(TLC)의 절대 변화량은 시험군에서 -40.3, 대조군에서 -23.7로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

-S2: 베이스라인 대비 12주 시점에 TLC의 백분율 변화는 시험군에서 -37.7, 대조군에서 -22.2로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

-S3: 베이스라인 대비 12주 시점에 NILC의 백분율 변화는 시험군에서 -29.3, 대조군에서 -15.8로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

-S4: 베이스라인 대비 12주 시점에 ILC의 백분율 변화는 시험군에서 -47.0, 대조군에서 -29.8로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값<0.0001)

• 안전성 평가

단계	시험(번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
								<p>-총 노출량은 시험군과 대조군에서 차이가 관찰되지 않았으며, 1일 도포량도 유사하였음</p> <p>-(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-전체 이상반응은 두 군에서 모두 낮고 유사하게 확인되었음. 총 92명(12.6%) 시험대상자에서 AEs가 보고되었으며, 이는 시험군 42/369, 11.4%, 대조군 50/363, 13.8%로 군 간 유사하였음</p> <p>-(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-21명(2.9%)의 시험대상자에서 총 24건의 ADRs이 보고되었으며, 이는 시험군 8명(2.2%)에서 9건 및 대조군 13명(3.6%)에서 15건이 포함됨. (업체 요청으로 비공개)</p> <p>-대조군 1명의 시험대상자가 1건의 SAEs를 보고하였음(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-LSR에 대한 평가에서도 치료군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았음. 대부분은 시험기간 동안 경미한 LSR을 보고하였음. 2명(시험군)의 경우 중증의 따끔거림/화끈거림 및 가려움증이 보고되었음</p> <p>-(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-전반적으로 CB-03-01 1% 크림에 대한 내약성이 관찰되었으며, 군 간 안전성 프로파일은 유사하였음</p>

[CB-03-01/27] An Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Clascoterone (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice-Daily in Subjects with Acne Vulgaris * 장기 연장 시험

3상	CB-03-01/27	다기관, 공개라벨, 장기 연장시험 (업체 요청으로 비공개)	3상 핵심 임상시험 (CB-03-01 /25 또는 /26)에 등록되어 참여를 완료한 시험대상자 -이전 임상시험의 visit 4 (12주) 방문 이후 3일 이내 동 시험으로 전환, 총 609명	1일 2회(아침, 저녁), 얼굴 병변 부위에 자가 도포 -시험약: CB-03-01 1% 크림 -만약 몸통 여드름 치료 부위를 지정하고자 할 경우 연구자와 협의 후 지정이 가능하며, 치료 부위의 여드름이 사라질 경우(IGA 0등급 또는 최소 1등급 달성) 투여 중단, 이후 추가 방문에서 IGA ≥2등급 발생 시 치료 재개 가능	추가 9개월 (BID)	배경요법: 모든 국소 또는 전신 항-여드름 치료는 병용 불가 -등록 전 최소 1개월 간 일관된 피부 관리 프로그램 필수 수행 (화장품, 헤어제품, 보습제, 비누, 자외선 차단제 등)	<1차> ·최대 12개월 동안 CB-03-01 1% 크림, bid에 노출된 환자에서의 장기 안전성 평가	·유효성 평가로서 매 방문 시점에 수행한 IGA 평가 결과, EOT 시점인 Day 274를 기준으로 IGA 0 또는 1에 달성한 환자의 비율은 얼굴에서 29.8%(181/609명), 몸통에서 31.5%(79/251명) 수준으로 높게 관찰됨 ·핵심 임상시험에서 관찰된 결과 대비 추가적으로 가증된 안전성 결과는 관찰되지 않았음
----	-------------	----------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<시험 목적>
-3상 핵심 임상시험을 완료한 얼굴 심상성 여드름(facial acne vulgaris, 보통 여드름) 환자를 대상으로 9개월간 추가로 1일 2회 투여한 CB-03-01 1% 크림의 장기 안전성을 확인

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
								<p><주요 선정기준> -3상 핵심 임상시험 (CB-03-01 /25 또는 /26)에 등록되어 치료 순응도 $\geq 80\%$로 임상시험을 완료한 시험대상자 -임상시험계획서에 따라 9개월 간 얼굴과 몸통 여드름(시험자가 지정하고 피험자가 원하는 경우)을 치료하는데 동의한 경우 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><주요 제외기준> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><비용 금지> -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><투여 방법> -(업체 요청으로 비공개) -매일 QD(저녁) 또는 BID(아침, 저녁), 투여 간격의 최소 시간은 8시간 이상 유지 -이 약 1g을 손가락에 분배하여 얼굴의 여러 부위(코, 턱, 이마, 양쪽 뺨 등 여드름 부위)에 자가 도포. 만약 몸통 여드름을 치료하기 위해 결정된 경우, 몸통의 지정된 부위(어깨, 가슴 및/또는 등)에 얇고 균일하게 도포함. (업체 요청으로 비공개) -(업체 요청으로 비공개)</p> <p><유효성 분석> 1) 연구자의 종합적 평가(IGA): 매 방문 시 여드름의 전반적인 심각도를 평가, 베이스라인과의 비교가 아닌 특정 시점에 대한 정적 형태학적 척도로서 베이스라인 시점에는 3점 또는 4점에 해당해야 함. 베이스라인 수치는 얼굴의 경우 이전 핵심 임상시험의 V4(12주 시점)의 평가 결과가, 얼굴의 경우 V4-LTF의 평가 결과가 활용됨. 여드름의 개선(IGA 0등급 또는 최소 1등급의 달성) 또는 악화(IGA ≥ 2등급)를 기록하기 위함임</p> <p><결론> • 베이스라인 특성 -선별 609명, 이전 핵심 임상시험에 투여된 군으로는 시험군이 317명, 부형제 대조군이 292명이었음 -(업체 요청으로 비공개)</p> <p>• 복약 순응도 -두 군 모두 높은 복약 순응도가 확인됨(업체 요청으로 비공개) -(업체 요청으로 비공개)</p> <p>• 유효성 평가 -시험대상자의 대부분(업체 요청으로 비공개)이 베이스라인, Day 29, 85 및 연구 종료(EOT) 시점에 IGA 등급 0 또는 1의 비율이 높게 관찰되었음. IGA 등급 0 또는 1의 비율은 시험약의 투여 기간에 따라 증가하는 것으로 관찰됨 -얼굴 여드름에 대한 IGA 평가 결과, 이전 핵심 임상시험에서 부형제를 투여받았던 환자에서도 Day 85일 시점에는 시험군과 유사한 IGA 0 또는 1에 달성하였으며, 투여 기간의 증가에 따라 치료 성공의 달성 비율이</p>

단계	시험(번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
								<p>증가하였음(업체 요청으로 비공개)</p> <p>-몸통 여드름에 대한 IGA 평가 결과에서도 시간의 경과에 따라 중등도 이상의 시험대상자 비율이 감소하는 경향이었음 (업체 요청으로 비공개)</p> <p>• 안전성 평가 (업체 요청으로 비공개)</p> <p>-최대 12개월까지 시험약을 사용한 결과 내약성이 확인되었으며, 연구 전반에서 AEs 및 LSR의 발생 빈도는 낮음</p>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 2건의 임상 3상이 수행되었음
 - 2건의 핵심임상시험(CB-03-01/25 및 CB-03-01/26)은 동일한 시험대상자 및 시험 설계로 진행되었으며, 해당 두 건의 임상시험에 참여한 시험대상자에 대해 최대 12개월의 장기 후속 시험이 1건이 수행됨(CB-03-01/27)

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

- 2건의 임상 2상이 개념 증명 및 용량 탐색을 위해 수행되었음
 - 여드름이 있는 성인 남성을 대상으로 위약(부형제) 및 활성 대조약(업체 요청으로 비공개) 대비 시험약의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 개념 증명 임상시험이 수행되었으며, 시험약은 활성 대조약과 유사하고 위약 대비 유의적인 여드름 개선 효과가 관찰됨
 - 다양한 수준의 여드름이 있는 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 위약(부형제) 및 3개 농도의 시험약(CB-03-01 (업체 요청으로 비공개) 및 1% 크립, BID)의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 용량 결정 시험이 수행되었으며, 베이스라인 대비 12주 시점에 평가한 총 병변수 변화량은 CB-03-01 1% BID 군에서 가장 크게 관찰됨

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 1건의 장기연장시험이 실시되었음(CB-03-01/27)
 - 3상 핵심 임상시험 (CB-03-01/25 또는 /26)에 등록되어 참여를 완료한 시험대상자로서 12주 방문 이후 3일 이내에 동 시험으로 전환된 609명 환자에서 시험약을 얼굴 또는 몸통 부위에 최대 12개월(얼굴) 또는 9개월(몸통)까지 투여한 후 얼굴 및 몸통 여드름에 대해 IGA 평가 결과, 얼굴에서 29.8%(업체 요청으로 비공개), 몸통에서 31.5%(업체 요청으로 비공개)에서 0등급 또는 최소 1등급 달성이 관찰됨

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

- 2건의 임상 3상 시험은 동일한 시험대상자 및 시험 설계로 진행되어 통합 분석됨(ISE, ISS)
 - 전체 통합(n=1440) 데이터에서 성별(남/녀), 연령(업체 요청으로 비공개) 등에 따라 하위군 분석을 수행함. 대부분 하위군에 따른 경향은 관찰되지 않았음. (업체 요청으로 비공개) IGA 평가 결과 군 간 통계적 유의성이 낮게 관찰되었으나, 하위군의 적은 레수로서 해석에 한계가 있음
 - 연령에 따른 하위군 분석에서 9세부터 12세 미만의 환자는 (업체 요청으로 비공개)으로, 해당 하위군의 경우 적은 레수로 인해 별도의 통계 분석을 수행하지 않음. 별도 부록자료로서 3가지 연령별 하위군 분석을 수행한 결과 9~11세 연령의 경우 투여군 간 통계적인 유의성이 관찰되지 않음

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

- US FDA에 제출한 PADER(Periodic Adverse Drug Experience Report) 2건 제출

- 미국에서 2020.08.26.자로 승인, 2021.10.25. 출시되었음. 그 이후 현재까지 동 품목의 시판 후 경험에서 새롭게 확인된 안전성 이슈는 없음(현재까지 검토 진행 중)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 핵심임상시험에서 동 품목의 유효성이 일관되게 관찰되었음
 - IGA 3 또는 4에 해당하는 중등증~중증 얼굴 심상성 여드름(facial acne vulgaris, 보통 여드름)이 있는 환자에게 12주 동안 1일 2회 투여한 CB-03-01 1% 크림의 부형제 대비 안전성과 유효성을 확인한 결과, 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의적인 치료적 개선이 관찰됨
 - 부형제를 투여한 대조군 대비 시험군에서 IGA 치료 성공을 달성한 비율이 더욱 높았으며, 비염증성 및 염증성 병변의 수 변화에서도 동일한 결과가 확인되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 핵심임상시험에서 동 품목의 안전성이 일관되게 관찰되었음
 - 전반적으로 시험약의 투여 후 발생한 이상반응의 빈도는 낮고 경미하거나 중등증이었음. 보고된 중증의 이상 반응은 대부분 시험약과의 연관성이 없는 것으로 판단되었으며, 투여 중단이 원인이 된 이상반응도 매우 낮은 빈도로 보고되었음
 - 동 품목을 도포한 후 발생한 국소 이상반응을 확인하기 위한 국소 피부 반응 관찰 결과에서도 군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았으며 대부분의 이상반응은 경증이었음
 - 동 품목과 관련된 잠재적 이슈인 HPA 축 억제와 관련하여 임상 2상에서 관찰하였음. 해당 임상시험에서 관찰된 HPA 축 반응 감소는 임상적 징후나 증상은 없고 실험실적 수치 결과로만 관찰되었음. 해당 변화는 4주 후속 방문 시점에 모두 정상으로 회복되었으며, 해당 실험실적 수치의 절대값도 정상 범위와 거의 인접한 수준이었음(171-7151-202 및 CB-03-01/28)
- 1건의 장기 안전성 시험에서도 동 품목에 대한 새로운 안전성 이슈는 관찰되지 않았음
 - 최대 12개월 동안 동 품목을 1일 2회 사용한 결과, 국소 및 전신 내약성이 확인되었으며, 대부분의 이상반응은 중증도가 경미하였고 발생한 국소 피부 반응 관찰 결과도 동일하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
 - 여드름 발병은 피지 생성 변화, 염증 과정, 호르몬 환경 조절 장애, 피부 공생 박테리아의 증식 등 다양한 요인에 의함. 특히 안드로겐은 피지 세포의 증식과 분화를 유도하고 피지 내로 혼입된 지질의 합성을 조절하며 염증성 여드름 병변에서 발견되는 사이토카인의 생성을 촉진함. 동 품목은 안드로겐 수용체 억제제로서 여드름을 치료하고자 하는 새로운 작용기전의 의약품임
 - 동 품목의 여드름에 대한 치료 효과는 2건의 핵심 임상시험에서 긍정적으로 확인되었음. 베이스라인 대비 투여 12주차에 통계적으로 의미있는 변화가 관찰되었으며, 전반적으로 높은 치료 순응도와 낮은 중도 탈락률이 확인됨. 대부분(83%) 중등증에 해당하는 IGA 등급 3의 얼굴 여드름이 있는 환자에서 12주 투여 후 염증성 병변이 전혀 없거나(등급 0) 거의 없고(등급 1), 베이스라인 대비 2등급의 개선이 확인된 환자의 비율은 부형제 투여 대비 2.5배 높게 관찰되었음(각각 19.5%, 7.7%). 또한 염증성 또는 비염증성 병변 수의 개선 항목에서도 부형제 투여 대비 통계적 유의성이 확인되었음
 - 핵심 임상시험을 완료한 시험대상자를 대상으로 동 품목의 1일 2회 투여를 9개월간 추가로 실시하여 총 12개월의 장기 안전성을 관찰한 결과에서도 치료적 이점이 관찰되었음. 시험대상자의 대부분(업체 요청으로 비공개)이 베이스라인, Day 29, 85 및 연구 종료(EOT) 시점에 IGA 등급 0 또는 1의 비율이 높게 관찰되었으며, IGA 등급 0 또는 1의 비율은 시험약 투여 기간에 따라 증가하는 것으로 관찰되어 내성의 발현 증거가 없었음

- 얼굴 여드름을 명확하게 또는 거의 명확하게 평가하고 병변 수를 줄이는 것이 임상적으로 중요하다는 사실은 이미 잘 알려져 있음. 중등도에서 중증 여드름은 불안감, 자존감 저하, 극단적인 경우 우울증을 유발할 수 있으며 교정하기 어려운 영구적인 흉터가 생길 수 있음. 따라서 여드름을 조기에 효과적으로 치료하는 것이 주된 치료 목표인 점을 고려할 때 동 품목의 사용에서 관찰된 임상적 변화는 대상 환자군에서 의미있는 결과로 판단됨
- 환자 관점에서 동 품목의 치료 효과에 대한 만족도를 평가한 결과에서도 긍정적인 결과가 확인됨. 경증~중증 얼굴 여드름 병변이 있는 청소년 및 성인에서 동 품목을 12주 동안 투여한 후 치료 만족도를 4가지 등급으로 평가한 결과(매우 만족, 비교적 만족, 보통, 불만족), 높은 수준의 만족도 등급(매우 만족 또는 비교적 만족)을 보고한 비율은 72.6%로 비교적 높게 관찰됨
- 안전성 측면에서 고려할 때, 동 품목의 내약성은 우수한 것으로 관찰되었음. 건강한 시험 대상자에서 평가한 총 누적 자극 점수를 확인한 결과, 동 품목의 누적 자극은 관찰되지 않았으며, 감각을 유발하지 않았음. 환자 대상 임상시험에서도 이상반응의 발생 비율이 전반적으로 낮았고, 보고된 이상반응의 강도 역시 대부분이 경미하거나 중등도 이하로 확인됨. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염이었음. 치료 중 가장 빈번하게 보고된 국소 피부 반응의 경우 홍반, 각질/건조증, 가려움증이었으며, 부형제를 투여받은 대조군과 발생 빈도가 유사하였고 강도는 대부분 경미하거나 중등도 이하로 확인됨
- 위해성
 - 동 품목의 약리작용에 따라 잠재적 위해성으로 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축의 억제가 예상됨. 비임상 반복 투여 독성시험에서도 부신의 미세 변화(평균 무게 감소, 부신 피질의 위축 등)가 관찰되었음
 - 2건의 임상시험에서 동 품목의 투여 후 HPA 축 억제 가능성이 평가되었음. 중등증~중증 얼굴 여드름이 있는 소아 또는 성인 환자에서 동 품목을 신청한 용법·용량 대비 고용량(업체 요청으로 비공개)을 투여한 후 혈청 코티솔 농도로 HPA 축 억제 여부를 확인함. 총 65명 시험대상자 중 5명(약 7.7%)에서 비정상적인 실험실적 수치가 확인되었음. 이때 관찰된 수치의 변화는 임상적 징후 또는 증상이 동반되지 않았으며 정상 수치 범위에서 경계에 해당하는 수준으로, 4주 이후 후속 방문에서 모두 정상 수치로 회복되었음. 핵심 임상시험 및 장기 연장 시험(최대 장기 1년)에서 부신 억제를 시사할 수 있는 이상반응으로 중증 피로, 체중 감소, 식욕 감소, 색소 침착, 저혈압, 저혈당, 오심, 설사, 구토 또는 복통과 같은 증상 및 징후는 관찰되지 않았음
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
 - 중등도 이상의 환자를 대상으로 수행된 2건의 핵심 임상시험에서 확인된 얼굴의 염증성 및 비염증성 병변의 개선과 함께 병변이 거의 없는 수준으로 개선된(IGA 치료 성공) 시험 대상자의 비율이 통계적으로 유의하게 높은 수준으로 관찰된 점은 임상적으로 의미있는 결과로 판단됨. 12주 간 치료 효과의 부족으로 투여를 중단한 비율이 매우 낮았던(0.4%) 점을 함께 고려할 때에도 의미있는 치료 이점이 있었다고 예상되며, 투여 부위의 국소 내약성도 매우 우수하였음
 - 동 품목의 위해성 중 하나는 HPA 축의 억제 가능성이지만 그 수준이 매우 낮음. 만약 HPA 축의 억제가 발생 하더라도 치료 중단 후 몇 주 내로 코르티솔 수치가 가역적으로 회복되는 점을 함께 고려할 때, 안전성 우려 사항은 낮다고 판단하여 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨. 또한 동 품목은 위해성 관리 계획(RMP)을 수행함에 따라 해당 위해성을 완화할 계획임

6.6. 가교자료

- 해당 없음
 - 동 규정 [별표 6]에 따라 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품의 경우 가교자료 면제 가능

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2건의 핵심 임상시험이 진행되었으며, 해당 임상시험 결과 동 품목의 안전성 및 유효성이 일관되게 관찰되었음. 12주 시점에서 부형제 투여군 대비 유효성 측면에서 우월성을 입증하고 최대 1년까지 장기 안전성이 유지되는

것을 확인함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	현대약품(주)	허가일	
제품명	원레비크림(클라스코테론)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V 1.0(2025.07.30.)
주성분 및 함량	이 약 1그램 중, 주성분 '클라스코테론' 10 밀리그램		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 해당 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 시상하부-뇌하수체 부신 축 억제 · 국소 피부 반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 능동적 감시활동(시판후관찰연구)	-첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 임신과 수유 시 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 능동적 감시활동(시판후관찰연구)	-첨부문서

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