

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.09.22	접수번호	20160236702
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신청인 (회사명)	동아에스티(주)		
제품명	주블리아외용액(에피코나졸)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	에피코나졸(별규) [DMF등록번호 : 수247-13-ND], [DMF등록번호 : 수247-12-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	이 약 1g 중 에피코나졸(별규) 100mg		
신청 사항	효능효과	피부사상균에 의한 조갑진균증	
	용법용량	1일 1회 감염된 조갑 전체에 바른다.	
최종 허가 사항	허가일자	2017.05.17	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • FDA(Jublia, efinaconazole topical solution, 10%) - 허가일자: 최초 2016.09.22. • PMDA(Clenafin, eficonazole 10%) - 허가일자: 최초 2014.07.04. • Canada Health(Jublia, eficonazole topical solution, 10%) - 허가일자: 최초 2013.10.02. • PDR 수재품목 		

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 오호정 (기시) 김동환, 윤경은, 오호정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 우선욱, 김명호

* 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

피부사상균에 의한 조갑(손발톱)진균증

○ 용법·용량

1 일 1 회 감염된 손발톱 전체에 바른다.

이 약은 외용이므로 눈, 경구, 질 내에 사용해서는 안 된다. 손발톱 및 인접한 피부에만 사용한다.

이 약을 바르기 전에 손발톱을 깨끗이 씻은 후 완전히 건조시킨다. 뚜껑을 열고 병을 아래로 기울여 브러시 전체에 용액이 스며들게 한다. 손발톱과 피부가 맞닿아 있는 부분 등 손발톱 전체를 브러시를 사용해 바른다. 이 때 병의 측면을 세게 누르거나 손발톱에 대고 브러시를 강하게 누르거나 문지르지 않는다. 바른 후에는 완전히 건조시킨다. 사용 후에는 뚜껑을 끝까지 돌려 닫는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 환자

2. 이상반응

임상시험은 광범위한 다양한 조건에서 수행되기 때문에 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물의 임상시험에서의 이상반응 발현율과 직접 비교할 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 이상반응 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

2개의 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 1227명의 환자들 중 1161명은 적어도 24주간 투여하였고, 780명은 48주간 투여하였다. 이 약과 대조군(vehicle)을 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 투여 48주 내에 보고된 이상반응을 표 1에 나타낸다.

표 1 : 최대 48주까지 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응, n(%)	이 약 투여군 N=1227	대조약(Vehicle) 투여군 N=413
내향성 발톱	28(2.3%)	3(0.7%)
적용부위 피부염	27(2.2%)	1(0.2%)
적용부위 잔물집	20(1.6%)	0(0.0%)
적용부위 통증	13(1.1%)	1(0.2%)

3. 일반적 주의

이 약을 48주 초과하여 사용하였을 경우의 유효성과 안전성은 확립되어 있지 않다.

4. 상호작용

이 약은 *in vitro* 시험에서 치료적 농도로 CYP 450 효소를 유도하거나 억제하지 않았다.

5. 임부에 대한 투여

임부에게 이 약을 투여한 적절하게 잘 조절된 시험은 없다. 이 약은 임부에게 유익성이 태아에 미치는 잠재 위험성을 상회 한다고 판단되는 경우에만 투여하도록 한다.

전신 배태자 발생시험은 랫드와 토끼를 대상으로 수행되었다. 임신한 암컷 랫드에 에피나코나졸 2, 10, 50mg/kg/day을 기관형성기(임신6~16일) 동안 피하 투여하였다. 모체 독성 존재 하에 배태자 독성(배태자 사망 증가, 생존 태자수 감소, 태반 영향)이 50mg/kg/day[AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 559배]에서 관찰되었다. 10mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 112배)에서는 배태자 독성이 관찰되지 않았다. 50mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 559배)에서 기형은 관찰되지 않았다.

임신한 암컷 토끼에 에피나코나졸 1, 5, 10mg/kg/day을 기관형성기(임신 6-19일)동안 피하 투여하였다. 모체 독성 존재 하에 10mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 154배)에서 배태자 독성 또는 기형은 없었다.

랫드를 대상으로 한 출산전/후 발생 시험에서 에피나코나졸 1, 5, 25mg/kg/day을 기관형성 초기(임신 6일)에서부터 수유 후기(수유 20일)까지 피하 투여하였다. 모체 독성 존재 하에 배태자 독성(출산전 새끼 사망률 증가, 생존 새끼수 감소, 출산후 새끼 사망률 증가)이 25mg/kg/day에서 관찰되었다. 5mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 17배)에서는 배태자 독성은 확인되지 않았다. 출산후 발생에 대한 영향은 25mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 89배)에서 관찰되지 않았다.

6. 수유부에 대한 투여

에피나코나졸이 사람 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았다. 반복 피하 투여 후 젖드의 유즙에서 에피나코나졸이 검출되었다. 많은 약물들이 사람의 모유로 이행되므로, 이 약을 수유부에 투여해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험 전체 환자수에서 65세 이상의 환자는 11.3%이었으며 75세 이상의 환자는 없었다. 고령 환자와 젊은 환자들 사이에 안전성과 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 보고된 다른 임상경험에서 고령자와 젊은 환자들 사이에 반응 차이는 확인되지 않았다. 그러나 일부 고령 환자에서 더 높은 민감도는 배제할 수 없다.

9. 적용상의 주의

- 1) 깨끗하고 건조된 조갑(손발톱)에 하루에 한번 사용한다. 씻거나 샤워, 목욕 후에는 적어도 10분간 말린 후 바른다.
- 2) 이 약 사용 후 적용 부위에 중증의 자극 반응(예, 홍반, 부종, 가려움)이 나타나면 치료를 중단하고 의사가 추천하는 적절한 조치를 취해야 한다.
- 3) 이 약의 유효성에 대한 매니큐어 또는 다른 화장용 네일 제품의 영향은 평가되지 않았다

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 용기는 꼭 닫아 세워서 보관한다.
- 4) 가연성이므로 열과 불을 가까이 하지 않는다.
- 5) 동결을 방지한다.

11. 전문가를 위한 정보

- 1) 약리작용
(1) 작용기전

에피나코나졸은 아졸계 항진균제이며, 진균의 세포막 구성성분인 에고스테롤의 생합성과 관련된 진균의 라노스테롤 14 α -demethylase을 저해한다.

(2) in vitro 및 in vivo 활성

에피나코나졸은 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* 분리주에 대해 in vitro 및 임상 감염에서 활성을 나타낸다. 에피나코나졸은 in vitro에서 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*로 구성된 대부분의(90% 이상) 분리주에 대해 0.06 μ g/mL 이하의 최소억제농도(MIC)를 나타낸다.

(3) 내성 기전

에피나코나졸의 약제 내성발달은 *T.mentagrophytes*, *T.rubrum*, *C.albicans*에 대해 in vitro에서 시험하였다. 연속 계대배양은 에피나코나졸의 발육억제농도 이하에서 최소억제농도(MIC)를 4배까지 증가시켰다. 이 in vitro 결과의 임상적 의의는 밝혀지지 않았다.

2) 약동학적 정보

에피나코나졸의 전신 흡수는 중증의 조갑진균증 18명 성인을 대상으로 10개의 발톱과 0.5cm 인접 피부에 28일간 1일 1회 이 약을 투여하여 확인하였다. 에피나코나졸의 혈장 농도는 1, 14, 28일에서 24시간 동안 다회 측정되었다. 에피나코나졸의 28일에 평균(\pm 표준편차) 혈장 Cmax는 0.67 \pm 0.37ng/mL이며 평균(\pm 표준편차) AUC는 12.15 \pm 6.91ng·h/mL 이었다. 항정상태(Steady state)에서 혈장농도-시간 프로파일은 24시간 투여 간격 동안 일반적으로 완만했다. 별도의 건강한 자원자 대상 시험에서 7일간 10개의 모든 발톱에 매일 투여 시 에피나코나졸의 혈장 반감기는 29.9 시간이었다.

3) 약물상호작용

이 약은 CYP450 효소군의 비억제제로 간주된다. 사람 간 microsoms 을 이용한 in vitro 시험에서 에피나코나졸은 예상되는 임상적 전신 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2PE1, CYP3A4 의 효소 활성을 억제하지 않았다. 사람 일차 간세포를 이용한 in vitro 시험에서 에피나코나졸은 CYP1A2 또는 CYP3A4 활성을 유도하지 않았다.

4) 임상시험정보

발톱 조갑진균증 치료에 대한 이 약 1일 1회 사용의 안전성과 유효성은 2개의 52주, 전향성, 다기관, 무작위배정, 이중맹검의 임상시험으로 임상 표적 발톱의 임상 감염이 20~50%인

(피부사상균종 또는 반월(기질)감염 없음) 18세 이상(18 ~ 70세)에서 평가되었다. 시험은 48주간 이 약과 대조군(vehicle) 용액 치료를 비교하였다. 52주 완전 치유율(치료 완료 후 4주)이 평가되었다. 완전 치유는 표적 발톱의 0% 감염(표적 발톱에서 조갑진균종의 임상적 증거 없음)이면서 진균학적 치유(진균 배양검사와 수산화칼륨(KOH) 검사 음성)로 정의된다. 표2에 시험1과 시험2의 유효성 결과를 나타낸다.

표 2 : 유효성 평가 변수

	시험 1		시험2	
	이 약 투여군	대조약(Vehicle) 투여군	이 약 투여군	대조약(Vehicle) 투여군
	N=656	N=214	N=580	N=201
완전 치유 ^a	117 17.8%	7 3.3%	88 15.2%	11 5.5%
완전 또는 거의 완전 치유 ^b	173 26.4%	15 7.0%	136 23.4%	15 7.5%
진균학적 치유 ^c	362 55.2%	36 16.8%	310 53.4%	34 16.9%

a 완전치유 : 표적 발톱의 임상적 감염이 0%이며 KOH 및 배양검사 음성

b 완전 또는 거의 완전치유 : 표적 발톱의 감염 면적이 ≤5%이며 KOH 및 배양검사 음성

c 진균학적 치유 : KOH 및 배양검사 음성

5) 독성시험정보

마우스를 대상으로 에피나코나졸 3%, 10%, 30% 용액을 매일 국소 투여(경피 투여)한 2년간 피부 발암성 시험이 수행되었다. 모든 용량군에서 치료 부위의 중증 자극이 관찰되었다. 이는 vehicle에서 기인하는 것으로, 에피나코나졸으로 인한 피부 영향 해석에 혼동을 주었다. 고용량 군(30%)은 중증의 피부 반응으로 인해 34주에서 중단되었다. 에피나코나졸 10% 용량(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 248배)까지 약물관련 신생물은 관찰되지 않았다.

2개의 in vitro 유전독성시험 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험과 포유류 배양세포를 이용한 체외염색체이상시험) 및 1개의 in vivo 유전독성시험 설치류 조혈세포를 이용한 체내소핵시험) 결과에 근거하여 에피나코나졸의 변이원성 또는 염색체이상 가능성은 없었다.

임신 전 또는 초기 임신 중에 암컷 및 수컷의 랫드 대상으로 에피나코나졸 25mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 최대권장용량의 279배)까지 피하투여 시에 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 에피나코나졸은 암컷에서 발정 주기를 25mg/kg/day에서 연

장시켰으나 5mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 56배)에서는 연장시키지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광·기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에피나코나졸

* 주성분 제조원 : Yonezawa Hamari Chemicals, Ltd.

- 주소 : 2-4300-18, Hachimampara, Yonexawa, Yamagata, 992-1128, Japan

- DMF 등록번호 : 수247-13-ND

* 주성분 제조원 : SUMITOMO Chemical Co., Ltd. Gifu Plant, Oita Works

- 주소 : 3750, Azajuhachi, Maki, Ampachicho, Ampachi-Gun, Gifu 503-0125, Japan

- DMF 등록번호 : 수247-12-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제2항 (신약)

1. 신약

2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임

- 재심사기간 : 2017.05.16 ~ 2023.05.15

- 재심사신청기간: 2023.05.16 ~ 2023.08.15

3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.)을 준수할 것

4. 위해성관리계획을 승인받은(의약품심사조정과-3190, 2017.5.16) 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.09.22				¹⁾ 2016.09.21 ²⁾ 2016.09.20
보완요청 일자		2016.12.22		2016.12.15	2016.12.30
보완접수 일자		2017.04.18		2017.03.17	207.02.27
최종처리 일자	2017.05.16				2017.04.05

¹⁾수247-13-ND

²⁾수247-12-ND

<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 품목허가신고심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분	자료 번호 ^{주1)}																				비고									
	1	2								3				4				5				6		7	8					
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)										
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	6.나) 동 규정 별표 6 제1항 제2호 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품의 경우 가교자료 제출 면제 가능.																													

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
- 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제품명(성분명): 주블리아외용액(에피나코나졸 10%)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 진균의 세포벽 합성을 저해하는 트리아졸계 항진균제

- 신청 효능효과: 피부사상균에 의한 조갑(손발톱)진균증
- 기전: 에르고스테롤 생합성에 관여하는 lanosterol 14 α -demethylase를 저해
- 외국 허가사항: FDA TOC 제출, 의약품집 수재 품목(미국의약품집), 일본 CPP 제출(개발국 일본), 현재 캐나다, 미국, 일본에 허가사항 있음.
- 국내 유사제제: 이트라코나졸(스포라녹스), 테르비나핀(라미실)이 경구로 투여하는 제제이며, 국소제제로는 씨클로피록스 네일라카, 아몰로핀염산염 네일라카가 있음.
- 효력시험: 이 약의 주성분인 에피나코나졸은 in vitro에서 피부사상균(백선균(Trichophyton), 소포자균(Microsporum), 표피사상균(Epidermophyton))과 효모균(말라세지아류(Malassezia species), 칸디다알비칸스(Candida albicans)을 포함한 다른 칸디다류(Candida species))에 효과적인 것으로 나타났다. 케라틴에 대한 efinaconazole의 흡수는 85.7%을 보이며 amorolfine, ciclopirox, terbinafine, itraconazole(각각 98.1%, 99.3%, 98.9%, 99.5%)보다 유의하게 낮았다. 에피나코나졸의 낮은 케라틴 친화력은 손/발톱 감염 부위에서의 약물 작용 능력을 증가시키는 결과를 나타낼 것으로 예상된다.
- 안전성약리시험: 중추신경계 및 호흡계, 심혈관계에 유의한 영향을 미치지 않았다.
- ADME: 랫드에 ¹⁴C-efinaconazole 단회 투여 시 efinaconazole의 조직 분포는 광범위했다. efinaconazole은 혈장단백질에 약 97%의 매우 높은 비율로 결합하였다(In vitro). 주요 혈장 대사산물은 H3이었다. efinaconazole은 인간 간세포에서 CYP1A2 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다(in vitro). 국소 투여로 흡수된 방사능의 약 92%가 48시간 이내(랫드, 경피) 또는 72시간(개, 피하)이내 요 또는 대변으로 배설되었다. 수유 랫드에 피하투여 결과 efinaconazole과 대사산물이 유즙으로도 분비됨을 알 수 있었다.
- 독성시험: 마우스를 이용한 급성독성시험(복강내 투여)에서 LD₅₀값은 2000mg/kg 이상이였다. pivotal 반복독성시험은 6개월 랫드(피하 투여), 9개월 미니피그(경피 투여)가 수행되었고 흥반이 흔하게 관찰되었다. 6개월 랫드 피하 투여시 NOAEL은 10mg/kg/day였고, 9개월 미니피그 경피 투여시 NOAEL은 30%였다. 발암성시험은 2년 동안 마우스를 이용한 경피 경로로 적용되었다. 생식발생독성시험은 Seg I(랫드 피하투여), Seg II(랫드 피하투여, 토끼 피하투여), Seg III(랫드 피하투여)가 수행되었다. 랫드 시험에서 발정 주기를 연장시키며 배태자 생존과 조기 출산 후 생존을 감소시켰다. 생식발생독성 관련 내용을 사용상의 주의사항에 반영하였다.
- 임상시험: 2개의 3상 임상시험은 동일하게 디자인되었다. 본 시험은 조갑진균증 성인환자에게 48주간 1일 1회 적용 시에 vehicle 대비 우월성을 입증하는 명시된 목적을 달성하였다. 전체적으로 시험약(efinaconazole 농도 1%, 5%, 10%)에 노출된 환자들(건강한 자원자와 조갑진균증 환자 모두)사이에서 보고된 AE의 평가를 근거로 발톱과 패치로 등 피부에 적용하였을 때 중대한 안전성 징후와 경향은 관찰되지 않았다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 주블리아외용액(에피나코나졸 10%)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 진균의 세포벽 합성을 저해하는 트리아졸계 항진균제
- 약리작용 기전 : 에르고스테롤 생합성에 관여하는 lanosterol 14 α -demethylase를 저해
- 신청 효능효과: 피부사상균에 의한 조갑(손발톱)진균증

1.2. 기원 및 개발경위

- 작용기전: 이 약의 주성분인 에피나코나졸은 에르고스테롤 생합성에 관여하는 lanosterol 14 α -demethylase를 저해한다. 14 α -methyl sterol의 축적과 진균 세포벽의 순차적인 에르고스테롤 손실이 에피나코나졸의 균발육 억제 작용과 살균작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.
- 2006년 일본 Kaken사가 원개발사로 미국 Dow pharmaceutical sciences에 라이선스 아웃
2012년 FDA, Health Canada에 Dow에서 신청, PMDA에 Kaken사가 신청
2013년 캐나다에서 최초로 허가 취득(2013년 10월 2일, MAH: Dow)
2014년 미국(2014년 6월 6일, MAH: Dow)과 일본(2014년 7월 4일, MAH: Kaken)에서 허가 취득
- 기원 및 개발경위: 조갑판(plate)에 침투하고 효과적이도록 충분한 양을 조갑상(bed) 감염부위에 도달하는 제형을 만드는 것은 어려우며, 이는 국소 조갑진균증 치료제의 개발에 영향을 주고 있다. 조갑 침투가 어려운 이유는 분자량, 친유성, 케라틴 결합을 포함하는 항진균제의 물리화학적 기능에 있다. 국내에서 승인된 국소 조갑진균증 치료제로서 씨클로피록스 네일라카, 아몰로핀염산염 네일라카가 있다. 주블리아외용액 10%(Efinaconazole Topical Solution 10%)은 광범위한 병원균에 대해 활성이 있는 새로운 트리아졸계 항진균제이며, 조갑진균증 치료에 효과적일 것으로 기대된다. 에피나코나졸의 낮은 케라틴 친화력은 손/발톱 감염 부위에서의 약물 작용 능력을 증가시키는 결과를 나타낼 것으로 예상된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 조갑진균증(Onychomycosis)은 조갑의 만성 및 재발성 곰팡이 감염이다. 조갑진균증은 조갑 질환의 절반 정도를 차지하고 있으며, 효모감염(Yeast infection), 칸디다알비칸스(Candida albicans)에 의해서도 발생될 수 있지만, 일반적으로 피부 사상균, 적색 백선균(Trichophyton rubrum)(71%) 또는 백선 종창(Trichophyton mentagrophytes)(20%)에 의해 발생한다.

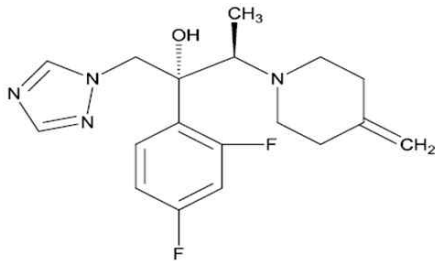
- 조갑진균증은 조갑상(조갑 bed)의 진행성 감염으로, 시간이 지나면서 기질(matrix) 또는 판(plate)에까지 퍼지며, 발톱의 파괴와 변형에(손톱에서는 덜 자주) 이르게 한다. 성공적인 치료 후에도 재발율은 11.9%에서 33.7%에 달한다.
- 최신 조갑진균증 치료는 전신과 국소 치료제를 포함한다. 치료 성공은 환자의 순응도, 약물 침투, 조갑상.bed)에 전달, 항진균성과 내성에 의존한다. 경구 치료제는 일반적으로 조갑진균증에 사용되어 왔으나, 약물 상호작용으로 인해 일부 환자들, 특히 병용약물이 많은 노인들, 다른 안전성 우려(e.g. 간독성), 모니터링의 잠재 필요성으로 인해 제한된다. 간독성은 전신적 노출과 연관이 있으며, 이는 terbinafine과 itraconazole 허가사항에 기재되어 있다. 전신 부작용의 가능성과 실험실적 모니터링 필요가 줄어들 수 있다면 조갑진균증에서 국소 치료제가 선호된다. Ciclopirox lacquer(우리나라는 현재 다양한 제네릭으로 사용가능함)는 경증~중등도의 반월(lunula)을 수반하지 않은 조갑진균증 치료에 적당한(modest) 효과를 입증하였고, 완전 치유율은 5.5%~8.5%로 보고되었다(Gupta 2000b). 이 제품을 사용할 때는 빈번한 조갑 조직제거(debridement)가 필요하다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : (2R,3R)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol
- 일반명 : 에피나코나졸
- 분자식 : $C_{18}H_{22}F_2N_4O$ (mw 348.39)



- 구조식 :

2.1.2 원료의약품 시험항목

- | | | | | | | |
|---|--|---|--|------------------------------|--|-------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 | 시정치 (<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 checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" 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 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다 | | | | | | |

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성장 ■ 확인시험 시성치 (pH 비중 기타)

순도시험 (■ 유연물질 기타) 건조감량/수분

특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험

봉해/용출시험 질량(용량)편차/제제균일성시험 입도시험/입자도시험

금속성이물시험 단위분무량시험/단위분무당함량시험

무균시험 ■ 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험

알코올수시험 엔도톡신/발열성물질시험 점착력시험 형상시험 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	1차 : 이중 PE백	적합
가속시험	25℃/60% RH	2차 : 플라스틱 드럼	적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출	빛에 불안정

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE)	적합
가속시험	40℃/75% RH		
광안정성시험	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출	빛에 불안정

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광·기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월
- FDA(Jublia, efinaconazole topical solution, 10%)
- PMDA(Clenafin, eficonazole 10%)
- Canada Health(Jublia, eficonazole topical solution, 10%)
- PDR 수재품목

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)에 따라 수행한 결과 6개월간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 36개월간 장기보존시험에서 안정하므로 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day) / 함량
단회투여 독성시험		마우스	IP	단회	250, 500, 1000, 2000
		랫드	dermal, SC	단회	2000/20% dermal; 1000 SC
		비글견	dermal	단회	800/ 20%
반복투여 독성시험		마우스	dermal	2주	0, 3, 10, 30%
		마우스	dermal	2주	0, 30%
		마우스	dermal	13주	0, 3, 10, 30%
		랫드	dermal	4주+회복	25, 100, 400 / 25%
		랫드	경구&SC	7일 DRF	5 Oral; 30, 100, 300 SC
		랫드	SC	4주	0.5, 5, 50
		랫드	SC	4주+회복	0.5, 5, 50
		랫드	SC	3개월	3, 10, 30
		랫드	SC	6개월+회복	3, 10, 40(f), 40 / 30%(m)
		비글견	dermal	2주	12.5, 50, 200
		비글견	dermal	4주+회복	12.5, 50, 200
		미니피그	dermal	4일 DRF	0, 1, 10, 30%
		미니피그	dermal	4주	0, 1, 10, 30%
		미니피그	dermal	9개월+회복	5, 27, 54, 161 / 1, 5, 10, 30%
유전독성 시험	복귀돌연변이시험	Ames test TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA			2.4-1250 µg/plate
	염색체이상시험	CHL/IU cell 마우스 림프종			10-150 µg/mL
	소핵시험	마우스(CD-1) 골수 소핵			125, 250, 500
생식· 발생 독성시험	Seg I 수태능 및 초기배 발생, 착상	랫드	SC	2주 DRF	0.4, 2, 10, 50
		랫드	SC	수: -GD28~necropsy 암: -GD14~GD7	1, 5, 25
	Seg II 배태자 발생	랫드	SC	GD7~GD17 DRF	2, 10, 50
		토끼	SC	GD7~GD20 DRF	0.5, 5, 50, 0.5/10%
	토끼	SC	GD6~GD19	1, 5, 10	
Seg III 출생전후 발생 및 모체기능	랫드	SC	GD6~PD20	1, 5, 25	
발암성시험		마우스	dermal	2년	32, 106/ 3, 10%
국소자극성시험		토끼	dermal	primary irritation	0, 10%
		토끼	dermal	primary irritation	0, 1, 2, 10%
		토끼	dermal	primary skin irritation	0, 1, 2%
안자극성시험		토끼	ocular	primary ocular	0, 10%

시험종류	종	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day) / 함량
			irritation	
	토끼	ocular	primary ocular irritation	0, 1, 2%
	토끼	ocular	primary ocular irritation	0, 1, 2%
피부감작성시험 (Buehler)	기니아피그	dermal	skin sensitization	0, 2.5, 5, 10%
피부감작성시험 (Maximization)	기니아피그	SC&dermal	-	0, 1, 5, 20%
광독성시험	기니아피그	dermal	-	0, 1, 5, 20%
	EpiOcular Tissue Const-ruct	in vitro	-	0, 5%
축적자극성시험	토끼	dermal	축적자극 (14일)	0, 1, 2, 10%
	토끼	dermal	축적자극 (14일)	0, 1, 2%

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

① 마우스에서 복강내(IP) 단회 투여 독성

- efinaconazole의 급성 독성시험은 수컷 Crj;CD1 마우스로 수행하였다. efinaconazole은 수컷 랫드 (5/group)에 복강내 투여로 250, 500, 1000, 2000mg/kg를 투여하였다. 사망, 임상 징후, 체중을 96시간 동안 평가하였다. RET(Peripheral reticulocyte) smear를 준비하고 검사하였다.
- 모든 마우스는 1000, 2000mg/kg에서 48시간 내 사망했다. 운동활성(locomotor activity)이 감소하였으며 완서호흡(bradypnea), 저체온증(hypothermia), 청색증(cyanosis)이 관찰되었다. 고용량군에서는 체중이 감소했다. 다른 동물들은 예정된 종료시점까지 생존했다. 500mg/kg에서 감소된 운동활성이 관찰되었으며 체중에 약간의 감소를 보였다. 250mg/kg에서는 유해한 임상 징후가 관찰되지 않았고 체중은 증가하였다.
- 250, 500mg/kg에서 소핵 RET의 수 증가는 없었다. efinaconazole 단회 복강내 투여한 마우스의 LD50은 500~1000mg/kg였다.

② 랫드에서 경피(dermal), 피하(SC) 단회 투여 독성

- efinaconazole의 급성 독성은 경피, 피하 투여로 암/수컷 Crj;CD(SPF) 랫드에서 평가하였다. KP-103T 제형에서 efinaconazole의 최대 용해 농도는 200mg/mL이었으며, 이를 2000mg/kg으로 랫드(6/sex)에 경피(10mL/kg)로 투여하였다. vehicle 대조군 또한 동시에 평가되었다. 모든 경구 소화로 인한 흡수를 최소화하기 위해 투여 후 24시간까지 elizabethan collars를 적용하였다. 임상 징후

와 체중은 투여 후 14일까지 평가하였다. 적용 부위 피부는 부검하여 육안으로 평가하였다.

- 모든 용량 군에서 사망은 관찰되지 않았다. 투여 5시간 후 efinaconazole군과 vehicle군에 수컷 랫드에서 Chromodacryorrhea가 관찰되었으며 투여 당일에 회복되었다. 이 소견은 Elizabethan collars의 스트레스에 기인한 것이었다. 임상 징후에 변화는 관찰되지 않았다. efinaconazole-의존성 체중증가의 변화는 관찰되지 않았다. efinaconazole-의존성 육안적 관찰은 확인되지 않았다. 따라서 랫드에서 efinaconazole의 경피 LD50은 >2000mg/kg이다.
- propylene glycol에 efinaconazole의 최대용해농도인 200mg/mL을 피하(5mL/kg)로 랫드(6/sex)에 1000mg/kg으로 투여하였다. 투여 후 14일까지 임상 징후와 체중을 평가하였다. 주사 부위 반응은 부검시 육안으로 모든 동물에서, 현미경상으로 2 animals/sex/group에서 관찰되었다. 모든 용량군에서 사망은 관찰되지 않았다. 피하 결절이 efinaconazole 처리한 암컷과 수컷군에서 주사부위 부근에서 관찰되었으나, 대조군에서는 관찰되지 않았다. 이 결절은 뚜렷하게 투여 후 14일까지 있었다. 다른 임상 징후는 관찰되지 않았다. 체중 증가에 대한 efinaconazole 관련 변화는 관찰되지 않았다.
- 결절의 부검으로 육안 검사는 불투명한 흰 물질의 deposit을 확인하였다. 적용 부위 피부로의 경미~중등의 면역세포 침윤이 efinaconazole 처리군에서 관찰되었다. 랫드에서 efinaconazole의 피하투여의 LD50은 > 1000mg/kg이었다. 피하 결절에서 관찰된 불투명한 흰 물질은 흡수되지 않은 efinaconazole 침전물로 추정된다.

③ 비글견에서 피부(dermal) 단회 투여 독성

- efinaconazole이 폐색 하에 경피(4mL/kg)로 비글견(1/sex)에 800mg/kg 투여되었다. 또한 vehicle 대조군이 동시에 평가되었다. 모든 개는 투여 후 24시간까지 Elizabethan collar와 animal vest를 경구 소화에 의한 흡수를 최소화하기 위해 적용하였다. 투여 후 14일까지 임상 징후, 체중, 혈액, 임상화학을 평가하였다.
- 모든 용량에서 사망은 관찰되지 않았다. 체중증가, 혈액, 임상 화학에서의 efinaconazole 관련 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 개에서 efinaconazole의 LD50은 >800mg/kg이었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

반복 독성시험은 마우스, 랫드, 개, 미니피그의 대상으로 수행되었다. 2개의 pivotal 반복독성시험이 수행되었으며, efinaconazole의 전신 독성 평가는 피하 투여를 통해 6개월간 랫드 대상으로, 경피 투여를 통해 9개월간 미니피그 대상으로 평가되었다.

① 마우스에서 경피(dermal) 2주간 반복 독성

- efinaconazole의 반복투여 경피독성과 독성동태는 마우스를 대상으로 GLP 적용 시험으로 평가하였

다. efinaconazole(0, 1, 10, 30%)는 0.1mL/animal/day로 1일 1회 CD-1마우스(5 animals/sex/group) 대상으로 2주간 투여되었다. 동물은 투여 시작 시기에 약 7주령이었다. 임상 징후, 체중, 체중 변화, 먹이섭취, 경피자극(Draize), 육안 부검 소견, 장기의 중량, 선택 조직의 조직병리학을 평가하였다.

- 사망, 체중, 먹이섭취, 임상 징후에서 efinaconazole 관련 효과는 관찰되지 않았다. 2주에서 모든 용량 군에서 피부 자극이 관찰되었다(대조군 포함). 10%, 30% 함량에서 발생률이 증가했다. 1주에서는 나타나지 않았으며, 자극의 징후는 2주에서 나타났다. 홍반은 흔한 소견으로 매우 경미~분명한 정도의 범위를 보였고, 부종의 소견은 드물었고 매우 경미한 정도로 제한되었다. 딱지(eschar)는 1%, 10%, 30% 군에서 수컷 2/5, 1/5, 3/5과 암컷 0/5, 2/5, 5/5 으로 각각 실험 2주차에서 관찰되었다.
- 현미경적 피부병변은 최소-중등도 표피의 과형성(경피비후)(최소-중등도), 각막비후증(hyperkeratosis), 부전각화증(parakeratosis)이었다. 중용량군 암컷 한마리에서 현미경상의 최소한의 피부 병변/궤양이 관찰되었다.
- 30% 함량에서 간과 비장의 중량이 증가했다. 간 중량은 현미경으로 관찰된 소엽중심성 비대(centrilobular hypertrophy)와 관련되었다. 비장은 현미경으로 관찰된 수외조혈 증가와 관련되었다.

② 마우스에서 경피(dermal) 2주간 반복 독성

- 반복 경피 독성과 독성동태 시험은 마우스를 대상으로 GLP 적용하여 시험하였다. 안정성 개선을 위해 개발된 후보 제형의 국소 독성을 확인하기 위해 진행되었다(특히, EDTA(ED 제형)과 시트르산(CA 제형)의 첨가에 의한 변색의 제거). 이 시험을 통해 14일간 0.2mL/day의 경피 투여하였을 때 EDTA 또는 시트르산 첨가 제형이 중요한 국소 내성 영향을 미치지 않는다는 것을 확인하였다. 이 제형들 모두 최종 제형으로 선택되지 않았다.

③ 마우스에서 경피(dermal) 13주간 반복 독성

- efinaconazole 반복 경피 독성과 독성동태를 마우스를 대상으로 GLP 적용시험에서 평가하였다. efinaconazole(0, 3, 10, 30%)는 13주간 CD-1 마우스(15마리/sex/군: 38마리/sex/군)에 1일 1회 0.1mL/animal/day로 투여되었다. 동물들은 투여 초기 약 9주령이었다.
- 사망, 체중, 안과학, 혈액에 대한 efinaconazole 관련 영향은 없었다. 먹이섭취는 10, 30%에서 증가되었다. efinaconazole은 경피투여시 매우 높은 내약성을 보였다. efinaconazole 처리군에서 Dry skin, scaling, 약간의 부종이 관찰되었다.
- 홍진은 또한 드문 빈도로 관찰되었으나, 용량의존적 발생률 및 중대성을 보였다. 가장 중증의 홍진(중등~중증)은 마지막 1-3주에서만 관찰되었으며, 중용량과 고용량군 모두 1 mouse/gender에서만 나타났다. test article 관련 육안 병리학 소견은 처리/미처리 군에서 피부, 귀, 아래턱 림프 결절(manidbular lymph node)이 나타났다. 피부 소견으로는 피부에 찰과상(abrasion)/딱지(scab)가 관찰되었고 현미경상으로 귀에 미란/궤양이 관찰되었다. 이 소견들은 test article의 국소 적용 결과로

간주되었다. 경미한 임상 화학 변화(총 단백질, 글루코즈, 알부민, 칼슘의 감소)는 efinaconazole 10, 30%함량에서 일반적으로 용량 의존성 없이 관찰되었다. 평균 AST, ALT 활성의 증가는 모든 치료군(Vehicle 포함)에서 관찰되었으며, 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하지 않았다.

- 30% 함량에서 암수컷에서 간 중량 증가가 관찰되었으며, 암컷에서는 난소 중량 감소가 관찰되었다. 현미경상 efinaconazole 관련 전신 영향은 30% 함량에서 암수컷의 간에서 panlobular hepatocellular hypertrophy으로 제한되었으며 적응영향으로 고려되었다. 처리된 피부에서 현미경적 소견(각막비후, 경피 비후, mononuclear infiltrates)는 모든 군(vehicle 군 포함)에서 관찰되었으나 일반적으로 최소-경도의 중대도였다. 가장 중증의 처리 피부 병변은 중등 정도의 각막비후, 경피 비후, 미란/퀘양이며 일반적으로 10%, 30% 함량 용량군에서 3 mice/gender/group이하로 보고되었다. paracortical lymphoid hyperplasia, 골수에서 과립 비후, 비장에서 증가한 수외조혈(extramedullary hematopoiesis)이 관찰되었으나 피부염증변화보다 부차적인 것으로 간주되었다. NOAEL은 30% 함량, 약 940mg/kg/day 이었다.

④ 랫드에서 피하(SC) 1개월 반복 독성 시험과 1개월 회복 시험

- efinaconazole의 반복 피하 투여 독성과 독성동태 평가는 랫드를 대상으로 GLP 적용 시험으로 수행하였다. efinaconazole(0, 0.5, 5, 50mg/kg/day)는 피하로(2mL/kg in propylene glycol) 1일 1회 4주간 Sprague Dawley Crj:CD(SD) 랫드(10/sex/독성 dose 군; 6/sex/recovery dose 군)에 투여되었다.
- 사망과 안과에 대한 efinaconazole 관련 영향은 관찰되지 않았다. 주사부위에서 비후(thickening)과 scab 형성이 모든 용량에서 암/수컷 모두에서, 결절은 50mg/kg 군에서 확인되며 efinaconazole과 propylene glycol vehicle은 내약성이 좋지 않았다. 적용부위에 현미경적 병변은 많았으며 염증성 세포 침윤(cell infiltration)과 fibrous(매우 경미-중등이 중대도)가 모든 처리군(vehicle 군을 포함하여)에서 나타났다. efinaconazole 고용량군에서, giant cell과 이물질(foreign bodies)가 흡수되지 않은 test article로 고려되었다.
- 미처리 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 다양한 변화는 고용량의 efinaconazole 랫드군에서 보고되었고, 주로 수컷에서 나타났다. 이 변화는 체중(13%), 먹이 섭취, 레마토크릿(6-7%), 헤모글로빈(4-6%), 말초혈액에 lymphocytes의 비율(32%), serum, albumin, A/G 비율, 혈액 glucose(21%), 전립선 중량(40%)의 감소, 백혈구 수(24-44%), 호중구 비율(34-40%), 골수 M/E 비율(63% 증가), myeloid cell(22% 증가), 비장 중량(50%)의 증가를 포함했다. 감소된 알부민과 혈액학적 변화는 2차적인 주사부위 만성 염증과 관련이 있다. 감소된 총 콜레스테롤과 인지질은 지방간에 기인하였다.
- 간과 골수는 간조직에 지방 변화와 혈액학적 변화를 근거로 efinaconazole 독성의 잠재 표적 장기였다. 말초혈액에 neutrophilia는 지속적인 피하자극과 관련된 국소 부위 염증에 기인한 것으로 보였다. efinaconazole 독성의 징후는 1개월 회복 기간의 말에 회복되거나 일부 회복되었다. 이는 efinaconazole 독성은 치료중단에 가역적이라는 것을 시사한다. NOAEL은 0.5mg/kg/day였다.

⑤ 랫드에서 피하(SC) 3개월 반복 독성

- efinaconazole의 반복 피하 독성 시험과 독성동태 시험은 랫드를 대상으로 GLP에서 평가되었다. efinaconazole(0, 3, 10과 30mg/kg/day)는 피하(2mL/kg in propylene glycol)로 1일 1회 90마리(수컷) 또는 91(암컷) Sprague Dawely Crl:CD(SD) 랫드(15/sex/군; 9/sex/군)에 연속적으로 투여되었다. 투여 시작시 동물은 약 8주령이었다. 임상 징후, 체중, 체중 변화, 먹이 섭취, 안과학, 임상 병리학 파라미터(혈액학, 응고, 임상 화학, 요검사), 육안 부검 소견, 장기 중량, 조직병리학이 평가되었다. 처리관련 임상 징후는 주사 부위 또는 근처로 제한되었다.
- 모든 군에서 부은 면적(raised area)이 vehicle 군을 포함하여 확인되었으며 빈도 증가는 용량과 관련이 있었다. Open-lesion은 또한 모든 군에서 관찰되었으나, 30mg/kg/day에서 더 많은 빈도로 관찰되었다. 체중과 체중 증가에 대한 efinaconazole의 영향은 30mg/kg/day 수컷에서 감소된 체중 증가의 결과로써 체중의 약간의 감소로 제한되었다. 먹이 섭취, 혈액학적 파라미터, 응고 파라미터, 임상 화학 파라미터, 요검사 파라미터, 안과학적 소견, 조직병리학에 대한 efinaconazole 관련 영향은 관찰되지 않았다.
- 투여 방법과 propylen glycol vehicle과 관련된 영향은 주입 부위 반응, 육안 부검 소견 관찰, 현미경적 병리 검사에서 관찰되었다. 주사 부위에서, 국소 반응(변색의 임상 징후, scabbing, thickness, 결절; 출혈의 현미경적 징후, 섬유증(fibrosis), 괴사, 부종, cystic cavities, mineralization, hemosiderin pigment, 피하조직에 만성 염증, 궤양, 표면 crust 형성의 표피(epidermis)의 표피중(acanthosis)이 관찰되었으며, 다양한 주사 부위 또는 vehicle을 포함한 군간에 이러한 변화의 발생률과 중대도의 뚜렷한 차이가 없었다.
- efinaconazole 노출의 증가는 AUC_{0-24h} 에서 직선성을 보이며, C_{max} 은 용량 비례 보다 낮은 수준이었다. NOAEL과 피하 efinaconazole의 최대 내성 용량은 >30mg/kg/day로 고려된다. efinaconazole의 전신 독성은 관찰되지 않았고, 독성의 표적 장기는 확인되지 않았다. efinaconazole의 영향은 30mg/kg/day에서 주사부위의 임상적 징후의 증가된 빈도로 제한되었다. NOAEL 10mg/kg/day 이었다.

⑥ 랫드에서 피하(SC) 6개월 반복 독성 및 회복 시험

- 반복 피하 독성과 독성동태 시험은 랫드를 대상으로 GLP 적용 시험이었다. efinaconazole(0, 3, 10, 40/30, 40mg/kg/day)은 피하(2ml/kg in propylene glycol)로 1일 1회 180(수컷) 또는 181(암컷) 연일 Sprague Dawely Crl:CD(SD) 랫드에 투여하였다. 수컷에서 고용량으로 40mg/kg/day로 첫 91일간 그 후 30mg/kg/day로 시험 나머지를 투여하였다; 암컷에서는 고용량으로 40mg/kg/day로 전체 시험에서 투여되었다.
- 사망은 모든 군, 암수컷 모두에서 관찰되었다. 0, 3, 10mg/kg/day 수컷군에서 치사율은 유사했고

(2/group) 중증의 주사부위 반응과 후유증에 기인한 것이었다. 사망(9마리)은 40/30mg/kg/day 수컷 군에서 관찰되었다. 체중 증가의 감소 관련 사망은 Day 92째 수컷군에서 고용량군 40mg/kg/day에서 30mg/kg/day로 용량을 감소하게 하였다. 용량 감소는 고용량군에서 사망을 감소시키는 것으로 보이지 않았다(용량 감소 후 발생한 9건 중 4건). 증가된 사망률의 원인은 밝혀지지 않았고, 주사부위반응에 육안과 현미경적 소견의 중대도는 모든 군에서 유사했고, 고용량군에서 특별한 병리학적 소견은 없었다. 사망은 암컷에서 관찰되지 않았으며, 수컷보다 적은 발생률에도 불구하고, 총 3마리의 암컷 랫드가 죽었다. 암컷 사망은 오직 10, 40mg/kg/day 용량군에서 관찰되었다.

- 임상징후는 주로 vehicle 대조군을 포함한 모든 군에서 주사부위 소견으로 제한되었다. propylene glycol의 efinaconazole의 다른 피하 랫드 독성시험과 일관되었다. 즉, 중증의 자극. 국소 자극의 징후는 scab, 부어오름(raised area), 부기, open lesion을 포함했다. 안과학적 소견, 임상 병리학 파라미터(혈액학적, 응고, 임상 화학, 요검사), 장기 중량에 대한 test article 관련 유해한 영향은 없었다.
- 통계학적으로 유의했으나 독성학적으로 관련되지 않은 혈액학적, 응고, 임상 화학, 요검사에 대한 영향이 관찰되었다. Day 181에 대조군에 비교하여 고용량 암컷군에서 적혈구 파라미터(적혈구 수, 9.1%와 헤모글로빈, 8.6%)에서 efinaconazole-관련된 약간의 감소는 Day 209에 회복 기간의 종료에서 회복동물에서 정상 내로 제한되었다. leukocytes와 개개 백혈구 population(즉, lymphocytes, segmented neutrophils, monocytes, eosinophils, basophils, large unstained cells)의 efinaconazole 관련 증가는 주사 부위의 염증과 관련되었다. 상기 변화는 변화의 정도에 근거하여 유해하지 않다고 간주되었다.
- efinaconazole과 관련되지 않은 주사 부위에 육안, 현미경적 검사가 관찰되었다. 중증의 주사부위 반응은 대조군과 처리군에서 관찰되었으며, scabbing(표면 crust, ulceration), 변색(출혈, 혈철소), 증가된 두께(fibrosis)에 의해 특정화되었다. 현미경적 평가는 표피의 출혈, cystic spaces, 괴사, fibrosis, 만성 염증, mineralization, 피하 조직에서 농양 형성을 수반하는 표면 crust와 궤양을 나타냈다. 전형적인 주사 부위는 피하조직에서 국소적 cystic space와 괴사조직(necrotic tissue)를 수반하는 space를 포함했다. 주사 부위 반응 발생률의 중대도는 주사 부위와 군간에서 유사했다. 따라서, 주사 부위 소견은 efinaconazole이 아닌 propylene glycol의 반복 피하 주사에 기인했다. 28일 회복 기간 후, 주사 부위 반응의 발생률과 중대도는 감소되었다.
- 투여 종료 후 대조군 대비 17% 감소한 체중과 주사 부위에 중증의 임상 징후의 증가된 빈도를 근거로 수컷에서 최대 내성 용량은 40/30mg/kg/day이었다. efinaconazole의 NOAEL은 암컷과 수컷에서 10mg/kg/day이었다.

⑦ Gottingen Mini-pig에서 경피(dermal) 4주 Dermal Range Finding 시험

- efinaconazole의 반복 경피독성과 독성동태는 Gottingen 미니피그(16/sex)에서 GLP 적용 DRF 시험으로 평가되었다. efinaconazole(0, 1, 10, 30%)은 국소적으로(0.02mL/cm²)으로 1일 1회 28일(수컷),

29일(암컷)에 10%의 체표면적에 투여되었다. 폐색 없이 24시간 동안 진행되었다.

- 질병/사망, 신체적 관찰, 임상 관찰, 안과적 검사, ECG, 임상화학, 혈액, 응고, 먹이 섭취, 체중, 육안 병리학, 장기 중량에 대한 efinaconazole 관련 영향은 관찰되지 않았다. 피부에 대한 efinaconazole 관련 영향은 관찰되었다. 일시적인 홍진(매우 약간~중등~중증)과 부종(very slight to well-defined)이 몇몇 동물, 10%(1/sex), 30%(2/sex) 투여 후 2, 3주에서 관찰되었다. 일시적인 blanching과 궤양이 10%, 30%에서 관찰되었다.

⑧ Gottingen Mini-pig에서 경피(dermal) 9개월 반복 독성 및 회복 시험

- efinaconazole의 반복 경피 독성과 독성동태는 미니피그 대상으로 GLP 적용 시험으로 수행하였다. efinaconazole 0, 1/5, 10, 30%는 국소적으로(0.02mL/cm²)는 1일 1회 체표면적의 10%에 1일 1회 연속 273일(수컷) 또는 274일(암컷)에 투여되었다. 저용량군은 첫 163일간 1%, 그 후 시험 나머지에 5% efinaconazole를 투여받았다. 동물은 투여 초기 3개월령이었다.
- 질병/사망, 체중, 먹이 섭취, 신체검사, 임상 관찰, 안과학적 검사, ECG, 임상화학, 혈액학, 응고, 요 검사, 경피 내약성, 육안 병리학, 장기 중량에 대한 efinaconazole의 유해영향은 관찰되지 않았다.
- efinaconazole과 관련되지 않은 경피 영향은 투여 부위에 관찰되었다. 투여 후 첫 3개월간 일시적인 홍진(매우 약한-중증)이 관찰되었다. 시험 중 7건의 홍진 중 4건이 발생했으며, 중증의 홍진의 단회 발생이 2마리 수컷과 2마리 암컷에서 확인되었다. 그러나 용량 또는 기관 관련성은 없었다. 중증의 erythema 소견은 Day 4(1/5% 수컷 1과 0% 암컷 1) 또는 Day 11(10% 수컷 1과 30% 암컷 1)에서 발생하였다. 또한, 일시적인 홍진이 투여 후 바로 나타났으며, 2시간 내로 회복되었다.
- 투여 3주에 모든 동물에서 신체검사 중 각막비후증(hyperkeratosis)이 관찰되었다. 이러한 모든 효과는 vehicle 관련으로 고려되며 1개월 DRF 시험과 일관된다. 조직병리학을 통해 efinaconazole 관련 전신 또는 경피 독성은 없었다. modest한 각막비후증(hyperkeratosis), 표피중(acanthosis), 국소염증이 vehicle 대조군을 포함하여 모든 용량 군에서 관찰되었다.
- efinaconazole과 H3은 1/5, 10, 30%함량으로 처리한 동물의 혈장에서 검출되었다. efinaconazole 혈장 농도와 노출은 용량에 따라 증가했으나 일반적으로 용량 비례방식으로 증가했다. 경피와 전신 독성의 NOAEL은 30% 함량으로(약 150mg/kg/day efinaconazole), 이는 고용량으로 최대 투여가능 용량이었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이시험: base substitution과 frameshift point mutation을 검출하기 위해, Salmonella typhimurium strain TA100, TA1535, TA98, TA1537과 E. coli strain WP2uvrA가 사용되었다. DRF 시험에서, 5, 20, 78, 313, 1250, 5000(limit dose)ug/plate로 평가되었다. efinaconazole은 돌연변이성

이 없었다.

- 염색체이상시험: 포유류 cell에서 염색체이상을 검출하기 위해, Chinese hamster의 lung fibroblast cell 이 이용되었다. phenobarbital과 5,6-benzoflavone으로 유도된 랫드의 liver homogenate로부터 얻은 S9 fraction으로 대사활성이 제공되었다. 따라서 efinaconazole은 염색체이상을 나타내지 않았다.
- 소핵시험: clastogenicity를 검출하기 위해 Crj:CD- 1마우스 대상으로 IP를 투여하고 peripheral blood reticulocyte에서 소핵을 평가하였다. 소핵의 빈도는 efinaconazole 처리군과 대조군 사이에서 유사했으며, assay의 타당성을 확인하였다. 추가적으로 reticulocyte의 빈도는 모든 처리군에서 유사했다. 이는 efinaconazole이 골수의 cell 증식에 영향을 주지 않는다는 것을 보여준다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

피하경로가 dose 대비 전신 노출의 높은 비율을 나타냈고, 혈장 약물 대사 프로파일이 임상(국소 조감) 경로와 유사하였기 때문에 피하 경로가 선택되었다. 랫드 대상으로 수태능과 초기 배아 발생에 대한 efinaconazole의 영향이 평가되었고, 랫드와 토끼 대상으로 배태자 발생에 대한 efinaconazole의 영향 및 발생과 출산 전/후 생식 독성에 대한 영향이 평가되었다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험(Seg I)

① 피하(SC) 투여한 랫드의 수태능과 초기 배아 발생시험(definitive 시험)

- efinaconazole의 수태능과 초기 배아 발생 시험은 랫드를 대상으로 피하 투여를 통해 평가되었다. 이 시험의 목적은 Crj:CD(SPF) 랫드에 efinaconazole의 사전교배에서 수컷과 암컷에 수정, 암컷에서 수정에서 착상까지 유해한 영향을 평가하기 위한 것이었다. 수컷에서 사전교배 기간 투여는 1개월 피하 반복 투여 피하 독성시험에서 장기 중량과 현미경적 병리학으로 측정된 고환과 부고환에 대한 efinaconazole의 영향의 부족을 근거로 했다. 수컷은 efinaconazole로 28일에서 교배, 교배기간 중, 부검(49~53 연일) 전일까지 투여되었다. 암컷에 대한 투여 기간은 14일에서 교배 전까지, 교배기간 중, 임신일 7일까지(23-37 연속일)였다.
- 3개의 용량 레벨(1, 5, 25mg/kg/day)인 vehicle, 대조군, 미처리 대조군이 평가되었다. 고용량은 모체독성에 근거하여 정의되었다(발정 주기의 연장). 랫드(n=16/sex/day group)에 피하 주사로 (2mg/kg) 1일 1회 propylen glycol로 efinaconazole을 투여하였다.
- 주사부위에 피부 thickening은 efinaconazole 처리 5mg/kg 또는 그 이상의 군에서 관찰되었다. 추가적으로 피하 결절, 현미경적 소견(출혈, fibroblast 증식, muscle-fiber regeneration, fibrosis, vascularization, hemosiderin의 deposit, 염증 cell infiltration, giant cell 형성, 피하 조직에 test 물질 관련 이물질)이 vehicle과 모든 efinaconazole 용량군에서 관찰되었다. 이러한 국소 독성 소견은 다른

반복독성시험(피하투여)에서의 관찰과 일관되었으며 efinaconazole 관련은 아니었다.

- 수컷에서는 절대적이며 상대적인 비장 중량이 증가되었고, 약간의 수외조혈(extramedullary hematopoiesis)이 25mg/kg에서 관찰되었다. peripheral hepatocytes의 microvacuolation은 간에서 5, 25mg/kg에서 관찰되었다. 전립선, 고환, 정낭, 부고환, 부신, 신장 중량에서 test article 변화는 관찰되지 않았다. 수태능 index, 수정 index, 정자수, 정자 운동성, 비정상 정자의 비율에서 test article 변화는 관찰되지 않았다. 암컷에서 발정주기 연장의 경향은 25mg/kg 군에서 관찰되었으나, 교미에는 영향을 주지 않았다.
- 생식독성 NOAEL은 생식주기 연장을 근거로 암컷에서 5mg/kg/day 이었으며, 고용량에서 독성 소견의 부재를 근거로 수컷에서는 25mg/kg/day보다 컸다. 조기 배아 발생의 NOAEL은 고용량에서 독성의 부재를 근거로 25mg/kg/day보다 컸다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험(Seg II)

① 피하(SC) 투여한 랫드의 배·태자 발생시험

- efinaconazole의 배태자 발생 독성 시험은 SC 투여를 통해 자연 사육된 랫드에서 평가하였다. 이 실험의 목적은 Crj:CD(SD) 수컷 랫드에서 efinaconazole 처리시 착상에서 경구개 폐쇄까지의 유해한 영향을 확인하는 것이었다. 관찰은 key fatal endpoint의 평가가 가능하게 하기 위해 임신 말까지 계속되었다. 세 개의 용량 레벨(2, 10 및 50mg/kg/day), vehicle 대조군, 미처리 대조군이 평가되었다. 고용량은 예비시험에서 50mg/kg에서 관찰되었으나 10mg/kg에서 관찰되지 않은 모체독성(수외조혈과 국소 내약성)과 태아 독성(태반 영향) 근거로 정해졌다. 랫드(n=20/dose group)은 임신일(GD) 7~17까지 1일 1회 피하 주입(2mL/kg)으로 efinaconazole을 투여하였다.
- 사망한 동물은 없었으며 임상징후에서 test article 관련변화가 모든 군에서 관찰되지 않았다. 모체 국소독성(주사부위에서 피부 두꺼워짐, 피하 결절)이 50mg/kg 과 10mg/kg에서 관찰되었다. 현미경상 소견(출혈, 부종, fibroblast 증식, muscle-fiber 재생, fibrosis, vascularization, 염증성 세포 침윤, giant cell 형성과 시험물질관련 이물질)이 vehicle 대조군과 efinaconazole 용량군에서 관찰되었다. 이 소견은 다른 반복투여독성시험(SC)에서 vehicle에서의 관찰과 일관되었으며, efinaconazole 관련은 아니었다.
- 모체 전신 독성은 50mg/kg에서 비장에서의 증가와 먹이 섭취, 증가된 비장의 육안 관찰, 수외조혈의 현미경적 증거, megakaryocytes 의 증식을 포함하였다. 황체수와 수정에서의 변화는 관찰되지 않았다. 태아 영향은 50mg/kg에서 배태자 사망의 수 증가, 생존 태아 수 감소, 태반 중량과 지름의 증가를 포함하였다. 기형 및 구조적 이상은 생존 태아에서는 평가되지 않았다. efinaconazole의 모체 독성 NOAEL은 10mg/kg, 발달 독성 NOAEL은 2mg/kg이었다.

② 피하(SC) 투여한 토끼의 배·태자 발생시험(Dose Range Finding)

- 6개월령의 암컷 New Zealand White[Hra:(NZW)SPF] 토끼(n=6/dose group)에 efinaconazole 을 피하로 0, 0.5, 5, 50mg/kg/day(2mL/kg in propylene glycol)을 1일 1회 임신일(GD) 7~20 일에 걸쳐 투여하였다. 이는 배태자 발생 독성의 결정적(definitive) 시험에서 용량 선택을 가능하게 하기 위함이었다. GD 11일째, 0.5mg/kg/day군은 2개의 군으로 나뉘었다(n=3). 이 중 1개의 군은 0.5mg/kg/day 투여를 지속하였으며, 다른 한 군은 10mg/kg/day 를 투여하였다.
- 주사 부위에서 유의한 국소 독성(홍반, 부종, fissuring, 박리, 딱지(eschar), exfoliation, blanching, 피하출혈, 갈색 변색과 coriaceousness)이 중대성 또는 발현시점에서 용량 관계없이 모든 군에서 관찰되었다(대조군 포함). Test article 투여 중 0.5/10mg/kg/day 용량군에서 유의하게 낮은 평균 체중 증가(67%)가 관찰되었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험(Seg III)

① 출생 후 행동학적/기능적 평가를 포함한 피하조직 발달 및 출생 전/후 생식능에 관한 연구(랫드)

- GLP 기준에 적합하도록 랫트에 efinaconazole을 피하 투여한 후, 출생 후 행동학적/기능적 평가를 포함하여 발달상의 출생 전/후 생식독성에 관한 실험을 수행하였다. 본 연구의 목적은 CrI:CD(SD) 암컷 랫트에 efinaconazole 처리 시 나타나는 유해 영향을 밝히는 것이다. 약물 이식 후부터 수유 및 젖떼기(weaning)까지의 기간 동안 암컷 랫트의 임신, 출산, 수유, 모성행동(maternal behavior) 그리고 그 자손의 발달에 나타나는 유해 영향을 연구하였다. F1 세대 랫트의 성숙숙기(sexual maturity)까지 지속적으로 관찰하였다. 왜냐하면 이 약물 노출 기간 동안 유도된 약물효과의 징후가 자손 세대에서는 지연될 것으로 예상했기 때문이다.
- 자연 사육된 F0 암컷 랫트에(n= 25/ 독성량 투여군; n= 9/ 독성동태연구용량 투여군) 추정 임신기간 7일부터 산후 20일까지 또는 추정 임신기간 24일(새끼를 낳지 않은 랫트의 경우)동안 프로필렌 글리콜을 사용하여 efinaconazole을 피하 주사하였다(1 mL/kg). 세 가지 용량의 efinaconazole (1, 5, 25 mg/kg/day) 및 vehicle 대조군에 대해 평가가 이루어졌다. 초기 배아 발달 연구에서 생식능 관련 모체독성(발정 주기 연장) 연구를 위해 25 mg/kg 용량을 사용했었으므로 고용량으로서 25 mg/kg이 선택되었다. F1 세대의 새끼들에는 직접적으로 efinaconazole을 투여하지 않았으나 모체 임신기간 중(자궁 내 노출)에 또는 수유기간 중에 모유를 통해서 test article에 노출됐을 것으로 사료된다.
- F0 실험동물 평가 내용에는 활력, 임상적 관찰사항, 체중, 사료 섭취량, 모성 행동, 새끼(litter) 관찰 사항, 자연 출산(natural delivery), 새끼(pup) 체중, dam, 새끼(pup) 부검 관찰사항이 포함된다. 혈액 샘플은 독성동태 연구 샘플용으로 배정된 랫트에서 임신일(gestation day(DG)) 7, 17일에 그리고 수유일(lactation day(DL)) 20일에 채취하였다. 모유 샘플은 DL 14일에, 새끼를(litter)를 낳은 다섯 마

리의 랫트로부터(투여군마다) 수집하였다.

- 임신기간 중 F0 세대에서는 test article로 인한 사망은 없었으며 용량 의존적으로 빈도가 증가하는 임상 부작용 결과도 없었다. 수유기간 중 vehicle을 포함한 모든 용량군에서 국소적 독성반응(부기, 덩어리 만져짐)이 나타났으나, 25 mg/kg/day 용량군에서 유의미하게 심해졌다. 부작용 증상은 이 vehicle을 사용한 다른 반복 피하투여 독성실험에서 관찰된 것과 동일하였다. 이와 유사하게 복부 조직 및 기관의 협착증상이 모든 용량에서 나타났으나 5, 25 mg/kg/day에서 약간 더 빈번하게 나타났다. 이러한 결과는 동일한 test article과 vehicle을 사용한 피하 반복 투여 독성실험에서의 관찰 결과와 일치한다. 약물 주사 부위에서의 붓기나 덩어리가 만져지는 증상 등을 보았을 때 이러한 협착증상은 염증과 관련이 있는 것으로 추측된다. 또한 프로필렌 글리콜 vehicle의 피하 투여와도 관련이 있는 것으로 추측되며 test article에 의해 악화되는 것으로 보인다.
- 임신기간 중에 test-article과 관련된 체중변화 및 체중 증가는 없었다. DL 1일 25 mg/kg/day 투여군에서 체중이 유의미하게 감소했으며(6.6%) 이러한 체중 감소는 새끼(litter)의 크기와는 상관관계가 없었다. DL 1~4일에 모체 무게 증가량은 25 mg/kg/day 투여군에서 유의미하게 증가하였으며 이러한 무게 증가량은 LD 1일에 죽은 채로 발견된 새끼(pup)의 숫자와 상관관계가 없었다. 이는 대조군과의 차이가 낮은 영양소 요구량과 관련이 없음을 암시한다. 나머지 수유기간 동안 체중 증가량은 4개 투여군 간에 일반적으로 유사했다. 임신기간 중 또는 수유 중 test-article과 연관된 절대적/상대적 사료섭취량의 변화는 관찰되지 않았다.
- 출산 후 새끼(pup)의 사망률은 25 mg/kg/day 투여군에서 증가하였다. 25 mg/kg/day 투여군에서 살아서 태어난 새끼(litter)의 크기는 감소했으며, DL 1, 2, 4일에 죽은 채로 발견되는 새끼(pup)의 숫자는 유의미하게 증가하였다. 따라서, 25 mg/kg/day 투여군에서 살아서 태어나는 새끼(litter) 중 생존하는 새끼(pup)의 평균수 및 무게 측정시 새끼(litter)의 크기가 유의미하게 감소하였다. Weaning 이후에는 F1 세대 중에 test article과 관련된 죽음, 임상적 증후, 주검 관찰사항은 없었다. post-weaning, pre-cohabitation, 그리고/또는 임신 기간 중에 test-article 와 관련해서 체중, 체중 증가량, 절대적 또는 상대적 사료 섭취량에 변화가 발생하지는 않았다.
- F1 세대에서 성적 성숙도에 있어서 test-article와 관련된 차이점은 없었다. 짝짓기 능력이나 생식력에 test article와 관련된 영향은 없었다. F1 세대에서 부고환 한 쌍 무게나 고환의 무게에서 관련된 영향도 없었다. Caesarean-sectioning 이나 새끼(litter)에 관련된 요소에서도 test article과 관련된 차이점은 없었다. 대조군 대비 25 mg/kg/day 투여군이 임신기간이 상대적으로 증가했으나 testing Facility에서 historical ranges에 속하는 범위 내의 값이다. test article과 관련된 태아 총체적 외부 변화도 없었다.
- efinaconazole과 대사산물 H3, H1은 유즙으로 분비된다. 대사산물 H3, H1의 유즙 농도의 용량 의존성은 거의 직선형이다. 그리고 유즙/혈장 비율은 거의 일정하다. efinaconazole의 유즙 농도는 혈장 농도보다 높았다.

- efinaconazole 모체독성 NOAEL 값은 5mg/kg/day이다. 어미(dams)생식독성 NOEL값은 25 mg/kg/day이다. 임신 기간에 대한 또는 새끼 출산 능력에 대한 독성학적 영향은 관찰되지 않았다. 활력, 자손 성장력에 대한 NOAEL값은 5mg/kg/day이다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- efinaconazole 용액은 발암가능성을 평가하기 위해 최대 102주까지 1일 1회 0, 3, 10, 30%를 8주령 Crl:CD1(Icr) 마우스에게 경피로 투여했다. 추가적인 미처리 대조군(n=60/sex)이 동시에 평가되었다. 첫 24주간 efinaconazole 또는 vehicle이 0.1 mL/kg/day로 투여되었으며, 매일 0, 3, 10, 30% 함량을 각각 투여하였다. 용량 적용 부위는 rostral scapular region에 약 1cm²이었으며 폐색되지 않았다. 25주에서, 모든 동물에게 명백한 자연발생의 젖과 궤양성 피부염의 피부 병변의 회복을 유도하기 위해 6주간 투여 공백을 주었다. 33주 동안, test material 이 궤양성 피부염이 관찰되었던 마우스의 cervical region으로 이동되는 가능성을 감소시키기 위해 적용 부위는 caudal에서 mid-dorsum으로 이동시켰다.
- 30% efinaconazole 함량은 31주에서 group 5 마우스에서 10%로 감소시켰다(용량은 0.05mL/kg/day). test article은 시험에서 동물의 사망 원인과 관련이 없었다. 34주 동안 일부 동물은 뚜렷한 젖과의 궤양성 피부염과 관련된 과도한 scabbing과 abrasion으로 윤리적 이유로 중단되었다. 투여 공백 후 30% efinaconazole 고함량은 시험 디자인에서 제거되었다.
- scab은 일반적으로 cervical region, shoulder, forearm에 국소화되었고 적용 부위에는 그렇지 않았다. test article 용액은 투여 부위를 넘어 neck과 forelimb까지 확산된 것으로 보인다. scabbing 마우스는 또한 bald forelimbs를 나타냈고, 반복 biting의 결과였다. scabbing의 발생률은 용량-의존적이었으나 중대도와는 관련되지 않았다. scab는 적용 부위에 피부 자극의 Draize 점수와 대응되지 않았으며 이는 병변이 test article에 의한 것이 아니라는 것을 시사한다.
- 투여 부위 피부 반응은 3%, 10%의 수컷과 암컷에서 매우 약한~명확한 홍진을 포함하였다. 중등~중증의 홍진은 때때로 3%와 10%에 주 검사에 1마리 동물에서 관찰되었다. 시험 초기에 3%와 10%에서 수컷과 암컷에서 매우 약한~명확한 부종이 확인되었으며 시험 8개월 후에 멈췄다. 시험 중에 1 또는 2마리의 0% 군에서 주 검사에서 매우 약한 부종이 때때로 발견되었다. 경피 자극의 낮은 레벨 증거는 확연히 중증의 scabbing과 abrasion 임상 관찰과 비교하여 달랐다. 표피 증식(epidermal hyperplasia), hyperkeratosis, serocellular crust, 진피에 아급성/만성 염증, 진피세어 mast cell aggregate 현미경적 변화는 0%와 비교하여 3%, 10% 암/수컷에서 발생률과 중대도의 증가가 있었

다. 이 변화는 test article의 경증 자극 영향에 2차적인 것으로 고려되었다. 미란과 궤양의 결과를 나타내지는 않았다.

- 결론적으로, efinaconazole은 0, 3, 10% 농도로 2년간 1-25주에 100uL/마우스로 투여되고 시험 끝까지 31주간 50uL/마우스로 투여된 마우스에 매일 경피투여 후 발암성을 보이지 않았다. 고함량, 10%는 마우스에서 발암성, 염색제이상의 NOAEL이었다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

efinaconazole의 국소독성은 GLP에 따라 국소투여 경로를 통한 토끼와 기니피그에서 평가되었다.

① 토끼대상의 efinaconazole 1차 경피 자극 시험

- 1차 경피 자극을 유발하는 efinaconazole의 가능성은 토끼에서 온전한 피부, 벗긴(abraded) 피부에서 평가하였으며 GLP 적용한 시험이었다. 시험약을 clipped dorsal trunk of New Zealand White rabbit(3 수컷)에 1회 0.5ml/적용부위로 두 곳의 적용부위(각 6x6 cm²)에 24시간 동안 반폐색하여 적용하였다. 한 곳의 적용 부위는 온전한 피부였고 다른 하나는 벗긴(abraded) 피부였다. 사망, 임상, 피부관찰은 매일 이뤄졌다.
- 홍진, 딱지, 부종의 관찰은 적용 후 9일간 Drazie에 따라 매일 기록되었다. 홍진, 딱지, 부종은 온전한 피부 부위에서 관찰되지 않았다. 명백한 홍진과 약간의 부종이 벗겨진 피부(abraded site)에서 관찰되었고 적용 후 10일 내에 회복되었다. 10% 제형의 1차 자극 Index(PII)는 온전한 부위에서는 0이었고, 벗긴 피부 부위(abraded site)에서 1.7이었다. 모든 PII가 ≤5 이므로(16 CRF 1500.3(c)(4)에 따라), 이 약은 온전한 피부, 벗긴 피부 대해 경피 자극제가 아니었다. 이러한 토끼 소견은 마우스, 랫드, 기니피크, 개, 미니피그 대상의 반복투여독성시험(경피투여) 결과와 일관되었다.

② efinaconazole의 토끼에서 1차 눈 자극 시험

- 눈 자극에 대한 efinaconazole의 가능성은 토끼에서 GLP 적용시험으로 평가되었다. 10% efinaconazole은 마취된 New Zealand White 토끼의 오른쪽 눈에 0.1mL/animal로 주입되었다(3마리 수컷). 투여전, 투여 후 1, 24, 48, 72시간에서 두 눈 모두 눈자극을 검사하였다. 왼쪽 눈은 대조군으로 하였다. 사망과 임상관찰은 매일 이뤄졌다. 눈 관찰은 Drazie(1944)와 Kay and Calandra(1962)에 따라 점수를 매겼다.
- 홍채염, 결막 충혈, 결막 부종, discharge가 관찰되었고 72시간 내에 회복되었다. 각막과 관련된 눈 자극은 관찰되지 않았다.

③ 기니피그에서 연장된 접촉 과민성

- 연장된 경피 접촉 과민성에 대한 efinaconazole의 가능성은 guinea pig에서 GLP를 적용한 시험으로 Buehler 방법으로 평가되었다. 초기 prototype 제형이 주 1회 0.3ml로 폐색 하에 Hil top chamber patch를 통해 6시간 동안 clipped dorsal trunk of Hartley guinea pig(10/sex)에 적용되었다. 첫 2주간 10% 함량은 50%로 희석한 vehicle(5% active)로 같은 부위에 적용하였다; 3주에 10% 함량이 25%로 희석된 vehicle(2.5% active)을 새로운 부위에 적용하였다. 3번째 노출 후에 14일째 0.3ml로 1회 새로운 적용 부위에 폐색으로 clipped dorsal trunk에 적용하였다. 이 변화로 10% 함량은 10%로 희석되어 vehicle(1% active)로 적용되었다. 투여 후 24시간 48시간 후에 적용 부위에 대한 흥반과 부종을 검사하였다. 사망과 임상관찰은 매일 수행되었다.
- 초기 prototype 제형은 5%와 2.5%의 농도에서 sensitizing 하였다. 초기 prototype 제형 vehicle 또한 sensitizing 하였다. 따라서, 초기 prototype 제형의 감작 가능성은 vehicle 단독 혹은 vehicle과 efinaconazole 둘 다에 기인하는 것으로 보인다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험자료로 신약의 경우 제출해야 하는 자료를 모두 제출하였으며, 의약품 등의 독성시험기준에 모두 적합하다(GLP).
- 단회투여: 급성 노출에 대해 efinaconazole은 마우스(복강내 투여)의 LD50은 500~1000 mg/kg, 랫드(경피투여)의 LD50은 >2000mg/kg, 랫드(피하투여)의 LD50은 > 1000mg/kg, 개(경피투여)의 LD50은 >800mg/kg이었다.
- 반복투여독성: 마우스(경피투여), 랫드(경피투여, 경구투여, 피하투여), 개(경피투여), 미니피그(경피투여)에서 시험하였다.
- 마우스(dermal) 13주 반복독성시험은 0, 3, 10, 30%로 시험하였으며, 경피투여시 매우 높은 내약성을 보였다. efinaconazole 처리군에서 Dry skin, scaling, 약간의 부종이 관찰되었다. 홍진은 또한 드문 빈도로 관찰되었으나, 용량의존적 발생률 및 중대성을 보였다. NOAEL은 30% 함량, 약 940mg/kg/day 이었다.
- 랫드(SC) 6개월 반복독성시험은 0, 3, 10, 40/30, 40mg/kg/day에서 피하투여(2ml/kg)하였다. 임상징후는 주로 vehicle 대조군을 포함한 모든 군에서 주사부위 소견으로 제한되었다. efinaconazole과 관련되지 않은 주사 부위에 육안, 현미경적 검사가 관찰되었다. 중증의 주사부위 반응은 대조군과 처리군에서 관찰되었으며, scbbing(표면 crust, ulceration), 변색(출혈, 혈철소), 증가된 두께(fibrosis)가 관찰되었다. efinaconazole의 NOAEL은 암수에서 10mg/kg/day이었다. Day 180 AUC₀₋₂₄값은 efinaconazole은 1883(수컷), 1668(암컷)ng · h/mL이며 H3은 17080(수컷), 3354(암컷) ng · h/mL 였다.
- 간 영향: 피하 시험과 비교하여 경구 시험에서 훨씬 높은 약물 노출의 축적(간)과 혈중 노출으로 설명될 수 있다. 간독성은 itraconazole 과 fluconazole, allyl amine 항진균제 terbinafin 을 포함한

시판제제에서 나타나는 독성 표적 장기였다. efinaconazole은 매우 높은 전신 노출에서 간독성을 보일 수 있으나 현재 비임상시험 프로그램에서 유해한 간소견은 일관성이 부족했고, 간독성이 국소 efinaconazole 조갑진균증 치료에 관련된 위험이 아니라는 것을 확인했다.

- 미니피그(dermal) 9개월 반복독성시험은 0, 1/5, 10, 30%에서 적용되었다. 국소적으로(0.02mL/cm²)는 1일 1회 체표면적의 10%에 1일 1회 연속 273일(수컷) 또는 274일(암컷)에 투여되었다. 투여 3주에 모든 동물에서 신체 검사 중 각막비후증(hyperkeratosis)이 관찰되었다. 이러한 모든 효과는 vehicle 관련으로 고려되며 1개월 DRF 시험과 일관된다. 명백한 efinaconazole 관련 경피독성은 없었다. 고용량, 최대 투약가능 용량에서 전신독성의 표적 장기는 확인되지 않았다. 경피와 전신 독성의 NOAEL은 30% 함량으로(약 150-200mg/kg/day efinaconazole), 이는 고용량으로 최대 투약가능 용량이었다. 경피 미니피그 시험에서 최대 투약가능 농도에서 전신독성과 관련된 efinaconazole 독성은 없었다.
- 유전독성: efinaconazole은 유전자 변이 시험(Ames test), 포유류 cell에서 염색체 손상에 대한 cytogenic in vitro 평가(CHL cell에서 염색체 이상 시험), 설치류 hematopoietic cell에서 염색체 손상 in vivo 시험(마우스 소핵 시험)에서 돌연변이성, 염색체이상(clastogenic)을 나타내지 않았다.
- 발암성: efinaconazole은 2년간 마우스 대상으로 2년간 경피 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았다. efinaconazole을 경피 노출로 약 142mg/kg/day(고용량)의 life-time으로 유발된 만성독성은 피부에 현미경적 자극 징후로 구성되었다. 투여 부위 피부 반응은 3%, 10%의 수컷과 암컷에서 매우 약한~명확한 홍진을 포함하였다. 또한 간에서 최소-경증의 centrilobular hypertrophy의 적응 반응이 고용량에서 보고되었다. 저용량에서는 다른 영향은 관찰되지 않았다. 고용량은 임상 함량(10%)이며 NOAEL이었다.
- 피하(SC) 투여한 랫드의 수태능과 초기 배아 발생시험: 1, 5, 25mg/kg/day에서 시험하였다. 주사부위에 피부 thickening은 efinaconazole 처리 5mg/kg 또는 그 이상의 군에서 관찰되었다. 국소 독성 소견은 다른 반복 피하 독성 시험에서의 관찰과 일관되었으며 efinaconazole 관련은 아니었다. 부계, 모계 독성 NOAEL은 국소 독성을 근거로 1mg/kg/day이었다. 조기 배아 발생의 NOAEL은 고용량에서 독성의 부재를 근거로 25mg/kg/day보다 컸다.
- 피하(SC) 투여한 랫드의 배·태자 발생시험: 2, 10 및 50mg/kg/day에서 시험하였다. 모체 국소독성(주사부위에서 피부 두꺼워짐, 피하 결절)이 50mg/kg과 10mg/kg에서 관찰되었다. 이 국소 독성 소견은 다른 반복 투여 SC 독성 시험에서 vehicle 에서의 관찰과 일관되었으며, efinaconazole이 관련되지 않았다. efinaconazole의 모체 독성 NOAEL은 10mg/kg이었다. 배태자 사망, 태반 endpoint, 골격 변이에 근거하여 발달 독성 NOAEL은 2mg/kg이었다.
- 피하(SC) 투여한 토끼의 배·태자 발생시험: 0, 1, 5, 10mg/kg/day에서 시험하였다. 주사 부위에서 자극(blanching, 홍반, 부종, 딱지, 박리, exfoliation, 피하 출혈, 갈색 변색)이 발현시점과 중대성의 경향에서 efinaconazole과 관련 없이 모든 용량 군에서 관찰되었다. 육안 관찰, 투여 전후 착상 실패,

황체와 착상 부위의 수, 태반과 gravid 자궁 중량, 생존 litter size(한배새끼수)에서 efinaconazole과 관련된 변화는 부검에서 관찰되지 않았다. 자궁내 성장과 생존, 태아 성별 비, 평균 태아 중량, 외부, 내장, 골격 기형, 발생변이에서 efinaconazole 관련 변화는 관찰되지 않았다. 배태자 발생의 NOAEL 은 10mg/kg/day이었다.

- 출생 후 행동학적/기능적 평가를 포함한 피하조직 발달 및 출생 전/후 생식능에 관한 연구(랫드): 세 가지 용량의 efinaconazole (1, 5, 25 mg/kg/day)에 대해 평가가 이루어졌다. F1 세대의 새끼들에는 직접적으로 efinaconazole을 투여하지 않았으나 모체 임신기간 중(자궁 내 노출)에 또는 수유기간 중에 모유를 통해서 test article에 노출됐을 것으로 사료된다. 임신기간 중 F0 세대에서는 test article로 인한 사망은 없었으며 용량 의존적으로 빈도가 증가하는 임상 부작용 결과도 없었다. 수유기간 중 vehicle을 포함한 모든 용량군에서 국소적 독성반응(부기, 덩어리 만져짐)이 나타났다. 부작용 증상은 이 vehicle을 사용한 다른 반복 피하투여 독성실험에서 관찰된 것과 동일하였다. 약물 주사 부위에서의 붓기나 덩어리가 만져지는 증상 등을 보았을 때 이러한 협착증상은 염증과 관련이 있는 것으로 추측된다. 출산 후 새끼(pup)의 사망률은 25 mg/kg/day 투여군에서 증가하였다. efinaconazole 모체 독성 NOAEL 값은 5 mg/kg/day이다. 어미(dams)생식독성 NOEL값은 25 mg/kg/day이다. 자손 성장력에 대한 NOAEL값은 5mg/kg/day이다.
- efinaconazole 발생/생식독성은 시판된 azole과 allyl amine 항진균제 약물과 관련된다. voriconazole 과 terbinafine은 랫드에서 발정 주기를 연장시키며 배태자 생존과 조기 출산후 생존을 감소시킨다. 랫드의 배태자, 출산 후 사망은 오직 efinaconazole 고용량에서만 관찰되었다. 랫드에서 efinaconazole 의 배태자 독성을 근거로, 생식독성에 대한 사항을 허가사항 '사용상의 주의사항'에 반영하였다.
- efinaconazole은 국소 경로에서 주요 경피 자극은 없었고, 경미한 눈 자극만이 있었다. efinaconazole 용액은 약한 피부 감작성의 가능성이 있었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 의약품집 수재 품목(미국의약품집)
- 기전: 이 약의 주성분인 efinaconazole은 에르고스테롤 생합성에 관여하는 lanosterol 14 α -demethylase를 저해한다. 14 α -methyl sterol의 축적과 진균 세포벽의 순차적인 에르고스테롤 손실이 efinaconazole의 균발육 억제 작용과 살균작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. in vitro 시험에서 efinaconazole은 케라틴에 상당히 많이 흡수되나 케라틴과의 결합은 약한 것으로 나타났다.
- 효력시험: 이 약의 주성분인 efinaconazole은 in vitro에서 피부사상균(백선균(Trichophyton), 소포자균(Microsporium), 표피사상균(Epidermophyton))과 효모균(말라세시아류(Malassezia species), 칸디다알비칸스(Candida albicans)을 포함한 다른 칸디다류(Candida species))에 효과적인 것으로 나타났다.

5.2. 효력시험

- 조갑진균증에서 가장 흔한 감염성 진균은 피부사상균으로, 일반적으로 3개의 속이 있다(Trichophyton, Epidermophyton, Microsporium). Filamentous 피부사상균 Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes는 대부분의 발톱 감염의 원인이 되는 균이다.
병원성 효모, 주로 Candida albicans는 또한 손톱감염에 연루되지만 발톱 감염에서는 드물다. 비피부사상균, e.g.. Aspergillus, Scoopulariopsis, Acremonium, Fusarium은 발톱의 조갑진균증의 몇몇 케이스에서 주요 organism으로 보고되고 있다(보고되는 비율은 다양하다). 이러한 종들은 일반적으로 케이스의 5% 미만을 차지한다.
- efinaconazole은 조갑진균증 원인이 되는 미생물에 대한 광범위한 항진균성을 나타낸다. 다른 항진균제와 같이 efinaconazole은 lanosterol 14 α -demethylase를 억제하고, 균막의 중요 구성성분인 ergosterol의 생합성을 방해한다. 균의 세포막 구조와 기능은 ergosterol의 결핍과 14 α -methyl sterol의 축적 결과에 의해 약화된다. 이로 인해 균의 성장은 억제되고 일부는 세포 죽음까지 이르게 된다.

[in vitro]

- efinaconazole은 T.rubrum, T.mentagrophytes, C.albicans 병원균에 대해 MIC90(0.008-0.13ug/mL)를 나타내며 강력한 in vitro 항진균성을 갖고 있다. amorolfine, ciclopirox, itraconazole, terbinafine를 포함하여 시판된 항진균제와 비교하여, efinaconazole은 유사하거나 더 강력한 활성을 나타낸다.
efinaconazole은 MIC보다 1-2배 높은 농도에서 피부사상균에 대해 살균효과를 나타낸다.
- In vitro에서 efinaconazole의 항진균성은 케라틴 존재 하에 최소한의 영향을 받는다. 대조적으로, 케라

틴이 존재할 때 amorolfine과 terbinafine의 활성은 각각 8배, 32배로 감소된다. 상대적으로 케라틴에 efinaconazole의 약한 결합이 균 감염 부위의 free drug를 더 많이 전달할 것이라고 예상된다.

- efinaconazole은 T.mentagrophytes, T.rubrum에 대해 in vitro와 임상 감염에 대해 활성을 보였다. In vitro에서 efinaconazole은 3상 임상시험에서 얻은 근래의 진균 분리주에서 좁은 농도 범위 $\leq 0.002\sim 0.06$ ug/mL 내에서 강력한 항진균성을 보였다. 거의 모든 T.mentagrophytes 및 T.rubrum 분리주는 ≤ 0.015 ug/mL에서 저해되었다.
- 더 많은 분리주의 최근 연구에서, T.rubrum과 T.mentagrophytes에 대한 efinaconazole의 항진균성은 CLSI M38-A2를 사용하여 terbinafine, ciclopirox, itraconazole, amorolfine과 비교되었다. MIC는 T.rubrum, T.mentagrophytes에서 정해졌다. 시험된 모든 표본은 베이스라인 방문(2009-2010)에서 3상 임상시험에서 수집되었다. efinaconazole의 MIC50과 MIC90은 amorolfine과 terbinafine과 유사하고, ciclopirox와 itraconazole보다 8-64배 낮았다.
- efinaconazole은 대부분 (≥ 90 %)의 Candida albicans균주에서 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 보다 낮은 농도 MIC를 보이며 in vitro에서 강력한 항진균성을 나타냈다. 또한, Trichophyton tonsurans, Trichophyton verrucosum, Trichophyton schoenleinii, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Scopulariopsis brevicaulis, Acremonium spp., Fusarium spp., Candida parapsilosis, Candida krusei, Candida tropicalis을 포함한 조갑진균증의 원인이 되는 다른 병원균 분리주에 대해 in vitro $\leq 0.002 \sim 2$ ug/mL MIC를 나타냈다.
- efinaconazole의 성장 저해 활성은 1995 Standardization Committee of Japanese Society of Medical Mycology를 사용하여 C.albicans에 대해 시험되었다. 44개 일본 임상 분리주가 시험되었고, MIC90은 0.0039ug/mL 이었다. MIC 결과는 최신 CLSI 방법에서 얻은 값과 유사하였다.

[In vitro 조갑 침투 및 작용기전 확인]

- efinaconazole의 in vitro 투과성은 반복 연일 적용에서 사람 조갑(손발톱)에서 조사되었다. 사람 조갑은 Franz-type 확산 cell(n=6)에 장착하였고 ^{14}C -efinaconazole로 spiked한 efinaconazole을 28일간 55.1 uL/cm^2 의 적용률로 조갑판에 연일 적용하였다. Receptor fluid와 조갑 뿐만 아니라 washing 용액과 먼 봉에서 방사능이 확인되었다.
efinaconazole은 조갑을 침투하였고, 28일 후 receptor fluid와 조갑판에 축적된 방사능은 각각 0.03%와 0.16%였다. 모든 시스템 구성요소에서 회수된 전체 방사능은 94.7%였다.
- 다른 triazole 항진균제와 같이, efinaconazole은 lanosterol-14 α demethylase을 억제하고 따라서 진균막 ergosterol 합성을 막는다. 진균 세포막 구조와 기능은 ergosterol 결핍에 의해 약화되며 14 α -methyl sterols 축적은 진균 성장을 저해하고, 일부 세포 사멸을 초래하기도 한다.
T.mentagrophytes의 ergosterol 합성에 대한 efinaconazole의 영향은 sterol fraction에서 $[1,2-^{14}\text{C}]$ -sodium acetate 포함을 측정하여 평가하였다. itraconazole은 reference compound로 사용되었다. compound와 배양 후에 방사능 표지된 ergosterol은 농도-의존적으로 감소하였고, lanosterol은 증가하였

다. efinaconazole은 itraconazole에 비해 ergosterol 합성에 대해 더 강력히 저해하였다(각각 IC50 = 0.007 ug/mL, IC50 = 0.0338 ug/mL). Ergosterol 합성의 저해에 대해 itraconazole 대비 efinaconazole의 4-8배 증가는 efinaconazole의 8배 낮은 MIC와 일관된다.

[내성]

- efinaconazole에 대한 내성이 생기는 *T.rubum*에 대한 가능성과 시판되는 다른 항진균제와의 교차 내성 가능성에 대해 *in vitro*에서 평가되었다. 일본에서 얻어진 6개의 임상 종은 sub-inhibitory 12 passage에 대한 efinaconazole 또는 itraconazole의 sub-inhibitory 농도 존재 하에 계대배양 되었고, 각 passage의 말에 MIC가 정해졌다. MIC는 수정된 CLSI M38-A2 방법에 의해 정해졌다(RPMI 1640 medium 대신 Sabouraud Dextrose Broth를 사용). efinaconazole과 itraconazole, amorolfine, hydrochloride, ciclopirox olamine, terbinafine hydrochloride을 포함하여 상용되는 항진균제의 MIC는 12 passage 후 첫 passage 전에 정해졌다.
- efinaconazole 하에 12 passage 후, 2종은 2배 및 4배 MIC의 증가를 보였고, 반면 나머지 4종은 MIC 값의 변화가 없었다. Itraconazole의 경우, 3종은 pre-passage에 비해 MIC를 증가시켰고(4배 및 16배), 반면에 3종은 efinaconazole의 MIC에서 변화가 없었다. efinaconazole의 MIC 증가는 itraconazole보다 낮거나 유사했다. 이러한 결과는 efinaconazole 처리가 efinaconazole 또는 다른 사용 항진균제에 대한 *T.rubrum* 종의 내성 발전의 결과를 나타내지 않음을 보여준다.
- 1개의 *T.mentagrophytes* 임상 분리주(일본 기원)에 대한 유사한 시험에서, efinaconazole과 clotrimazole의 sub-inhibitory 농도에서 10 passage의 반복 계대배양은 두 약물에서 2배까지 MIC를 증가시켰다.
- efinaconazole 항진균성에 대한 내성 발전의 가능성은 또한 *C.albicans*에서 평가되었다. Sub-inhibitory efinaconazole 농도(0.5-배 MIC)에서 반복(10번) *C.albicans*의 계대배양은 efinaconazole MIC 값의 2배 증가를 보였다. Sub-inhibitory clotrimazole 농도에서 10 passage의 반복 계대배양은 clotrimazole의 MIC를 4배까지 감소시켰다.

[케라틴 결합과 항진균 활성]

- 동물에서 efinaconazole의 케라틴 powder에 대한 친화력은 amorolfine, ciclopirox, terbinafine, itraconazole와 유사했다. 각 약물을 케라틴(efinaconazole과 itraconazole의 10ug/g 약물/케라틴 비율, amorolfine, ciclopirox, terbinafine의 20ug/g 약물/케라틴 비율)과 Tris buffer pH 7.4에서 1시간, 37도에서 shaking하며 인큐베이션하였다. 혼합물은 원심분리되었으며 약물 농도는 LC-MS/MS를 통해 상청액에서 측정되었다.
- 케라틴에 대한 efinaconazole의 흡수는 85.7%를 보이며 amorolfine, ciclopirox, terbinafine, itraconazole(각각 98.1%, 99.3%, 98.9%, 99.5%)보다 유의하게 낮았다. 5번 wash 후 케라틴으로부터 efinaconazole의 축적 release는 46.0%로 amorolfine, ciclopirox, terbinafine, itraconazole(각각 6.9, 2.4, 3.5, 1.7%)로 더 높

았다. 따라서 케라틴에 대한 efinaconazole의 초기 친화력은 다른 참조 약물에 비해 더 낮았고 연이어 더 많은 release를 보였다.

[in vivo]

- efinaconazole 제형의 유효성은 guinea pig 조갑/족부 백선 모델에서 평가되었다. 이 모델에서 guinea pig에 뒷발의 발가락 사이의 면적은 T.mentagrophytes의 분절포자 현탁액에서 적신 filter paper로 감염되었으며 7일~228일간 덮었다. 일부 시험에서, 감염 부위는 filter paper 제거 후 추가적인 기간 동안 탄성 붕대로 덮었다. test article은 국소적으로 발바닥 피부와 조갑 또는 경구로 28-30일 동안 적용되었다. 조갑/족부에 대한 유효성은 발바닥 피부에서 T.mentagrophytes의 CFU 수로 정해졌다. 조갑백선에 대한 유효성은 조갑에서의 CFU 수로 정해졌다.
- efinaconazole 3%, 10% 함량의 유효성은 guinea pig 조갑백선 모델에서 평가되었고 Loceryl (5% amorolfine)과 ciclopirox 국소 용액(generic 8% ciclopirox), 경구 terbinafine과 itraconazole (20mg/kg)과 비교하였다. Loceryl은 주 1회 라벨대로 적용되었고 나머지 약물들은 1일 1회 적용되었다. 국소로 적용한 efinaconazole은 vehicle에 비해 감염된 조갑에서 유의하게 fungal burden(균질 존재량)을 감소시켰다. 3%와 10% 함량에서 유효성 차이는 없었다. 10% efinaconazole은 치료 14일 후와 비교하여 28일 후에 유의하게 fungal burden을 감소시켰다. 이는 유효성이 시간이 지남에 따라 개선된다는 것을 나타낸다. 미처리된 대조군과 비교하여 모든 비교약물은 유의하게 조갑 CFU/foot을 감소시켰다. efinaconazole (3%와 10%)는 fungal burden을 감소시킴에 있어 Loceryl보다 유의하게 더 강력하였고, ciclopirox 국소 용액과는 유사하였다.
- 다른 guinea pig 조갑 백선 시험에서, 국소 efinaconazole (1% 용액)은 조갑 파괴를 감소시켰으며 vehicle과 비교하여 조갑 fungal burden을 감소시켰다. terbinafine은 국소적으로(1% 용액) 또는 경구 (40mg/kg/day)로 투여되었으며 amorolfine(1% 용액)은 조갑백선 모델에서 치료 효과를 보이지 않았다. 이 시험은 또한 발바닥 피부에 fungal burden을 측정함으로써 같은 동물에서 족부 백선 모델을 평가하였다. amorolfine은 fungal burden을 감소시키며 몇몇 동물에서만 감염을 근절하였다.
- efinaconazole의 유효성은 또한 guinea pig 체부백선 모델에서 평가되었다. 이 모델에서, guinea pig의 등을 벗기고 T.mentagrophytes의 분절포자 현탁액을 접종하였다. 감염 후 3일 또는 4일 후, 피부에 efinaconazole 또는 비교 약물로 4-15일 연속일 치료하였다. 유효성은 fungal 성장 양성, 양성 배양으로 최소 1 피부 부분의 동물 수, 5_{mm} X 5_{mm} 피부 부분(out of total of 10 per animal)수를 측정하여 평가하였다. efinaconazole은 guinea pig 체부 백선 모델에서 T.mentagrophytes에 대해 유효성을 보였다. Lanoconazole과 butenafine 유효성은 efinaconazole과 유사했고, nitoconazole의 활성은 훨씬 낮았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• GLP 준수

시험항목	성분	세부항목	동물종, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)
심혈관계	Efinaconazole	in vitro (hERG assay)	5개 HEK293 replicates	in vitro	0, 1 and 10 μ M
	Efinaconazole	in vivo	비글견(수컷), 각 4마리	IV	0, 0.3, 3 and 30
	H3	In vitro (hERG assay)	5개 HEK293 replicates	in vitro	0, 1, 10 and 100 μ M
중추신경계	Efinaconazole	in vivo	마우스(수컷), 각 6마리(Irwin) 및 10마리(운동능력)	SC	0, 1, 10 and 100
	Efinaconazole	in vivo	마우스(수컷), 각 10마리	SC	0, 0.3, 1, 10 and 100
	Efinaconazole	in vivo	마우스(수컷), 각 10마리	SC	0, 1, 10 and 100
	Efinaconazole	in vivo	마우스(수컷), 각 15마리	SC	0, 1, 10 and 100
호흡계	efinaconazole	in vivo	비글견(수컷), 각 4마리	IV	0, 0.3, 3 and 30

- 행동에 대한 efinaconazole의 유일한 영향은 2마리의 마우스에서 피하투여(SC) 후 2-4시간에서 관찰된 고용량에서 vocalization이었다. 그리고 50시간 내에 사라졌다. vocalization은 test article의 피하투여로 인한 자극과 고통에 의한 것이었다.
- efinaconazole과 H3의 QT 연장과 arrhythmic 가능성은 hERG 결과에 근거하여 매우 낮거나 존재하지 않는다. 마취 비글견에 정맥투여(IV)하였을 때 efinaconazole은 고용량 30mg/kg에서 일시적으로 혈압, 심박수, ECG, 호흡률에 영향을 주었다.
mice에 0.6% 아세트산 투여 2시간 전에 efinaconazole의 투여는 analgesic(진통)에 대한 영향은 없었다. IP 주입 후 5-15분 동안 writhes의 수로 pain(고통)을 측정하였다. 양성대조군 indomethacin은 writhes의 수의 80%를 감소시켰다. efinaconazole은 rat에서 직장 체온에 영향을 주지 않았다.
- 위장관계 및 비뇨기계에 대한 efinaconazole의 영향: efinaconazole은 고용량을 제외하고 위장관 기능에 영향이 없었다. 고용량의 efinaconazole 마우스 소변량은 감소되었으며 또한 소변 Na⁺와 Cl⁻의 레벨도 감소하였다. 이는 일부 신장 기능의 손상을 시사한다. furosemide 양성 대조군은 기대된 이뇨를 발생시켰으며, 통계학적으로 유의한 증가된 소변양과 전해질을 증가시켰고, 소변 pH는 감소하였다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

efinaconazole 제제의 비임상 약동학 시험(PK)는 랫드와 개에서 수행되었으며 경피(dermal), 경구(PO), 피하(SC), 정맥(IV) 투여하였다. efinaconazole의 흡수에 대해서는 랫드에서 경피(dermal), 경구(PO), 피하(SC) 투여 후 평가되었고, 개에서 경피(dermal) 투여 후 평가되었다. efinaconazole의 전신 분포는 랫드에서(SC,

dermal) 평가되었다. 대사산물은 개와 랫드 각각에서 피하투여(SC) 후 분석 및 규명하였다. 정량적 정성적 혈장분석은 선별된 독성동태학 샘플에서 수행되었으며 마우스, 미니피그에 efinaconazole을 경피투여 하였을 때 그리고 반복투여독성시험에서 랫드와 토끼에 efinaconazole을 피하투여하였을 때 분석이 이루어졌다. efinaconazole의 배설 및 대사산물에 대한 평가는 랫드(dermal, SC), 개(SC)에서 수행하였다. in vivo에서 efinaconazole의 이성질체 변환 또는 유즙배설, 태반으로의 이행 등 추가적인 시험은 랫드에 피하투여(SC) 후 이루어졌다.

efinaconazole의 단백질결합에 관하여 규명하기 위해 In vitro 시험을 수행하였다. 인간 간세포와 마이크로솜에서 각각 CYP450 효소계에 대한 유도 및 저해 가능성이 평가되었다. ¹⁴C-efinaconazole의 전신 생체이용률은 168시간 동안 총 뇨배출 및 대변으로의 방사능 배출량을 측정하여 계산되었다.

시험종류	시스템	투여방법	study #
Absorption			
Absorption	Rats	dermal	SA970105 SA970106 M100203
Absorption, distribution, excretion	Rats, Dogs	dermal, SC, IV	PK9533
Absorption	Rats	PO	M110102
Absorption	Rats	IV, SC	M080107
Absorption	Rats	SC	SA960306
Distribution			
Plasma protein binding	Rats, dogs	In vitro and SC	SA950310
Absorption, distribution, excretion	Rats, Dogs	Dermal, SC, IV	PK9533
Plasma protein binding	Humans	In vitro	SA950311
Distribution	Guinea pigs	Dermal	SA970110
Placental transfer	Rats	SC	P101077
Metabolism			
Metabolism	Rats	SC	SA960307
Metabolism	Dogs	SC	P101078
Metabolites in plasma	Minipigs	Dermal	IAS 07-MS-13-DM IAS 07-MS-14-DM
Metabolites in plasma	Mice, rats, rabbits	Dermal, SC	IAS-09-DW-02-PK IAS-09-DW-03-DM

시험종류	시스템	투여방법	study #
Isomers in plasma	Rats, humans	Dermal, SC	IAS-09-DW-06-PK
Metabolites in plasma	Mice	Dermal	IAS-09-DW-07-PK
	Mice, rats, rabbits and humans	Dermal, topical (toenail), SC	DCN1003756
	Rats and humans	Dermal, topical (toenail), SC	DSIN-7001-A6HP-38-11
Metabolites in urine and bile	Rats, rabbits, dogs	SC	SA970108
In vitro metabolism	Rat, dog, human microsome and S9 fractions	In vitro	SA970103
In vitro metabolism	Human and minipig hepatocytes	In vitro	IAS-07-MS-15-DM
In vitro metabolism	Rat, dog, minipig and human hepatocytes	In vitro	M100202
In vitro metabolism	Human liver microsomes and recombinant CYP enzymes	In vitro	DSIN-7001-A6HP-25-09
CYP inhibition	Human liver microsomes	In vitro	DSIN-7001-A6HP-02-06 M090201
CYP inhibition	Human hepatocytes	In vitro	P101080
Excretion			
Excretion	Rats	Dermal	SA970109
Absorption, distribution and excretion	Rats, dogs	Dermal, SC, IV	PK9533
Milk excretion	Rats	SC	P101077 DSIN-7001-A6HP-26-09

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 수용성 용액으로서 랫드에 30 mg/kg 용량으로 경구투여(PO) 시 efinaconazole 생체이용률이 1% 미만으로 저조하였다. 반면에 1 mg/kg 로 피하투여(SC) 했을 때 빠르고 완전하게 전신순환계에 흡수되었으며 정맥투여(IV)시와 비슷한 배설률을 나타냈다.
- efinaconazol을 1 mg/kg 정맥투여(IV)시 랫드에서의 반감기 및 분포용적은 각각 3시간, 6L/kg이었다. 반

면에 폐색요법을 사용하여 efinaconazole 용액을 경피투여(dermal) 했을 때는 반감기가 8시간이었다. 랫드 및 비글견에 0.2, 1, 5% efinaconazole 경피투여(dermal)시 2~50 mg/kg 범위에서 용량 비례의 전신 노출을 보였다. 정상상태(steady state)는 반복 피하투여(SC) 4일 후에 도달하였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- ^{14}C -efinaconazole의 조직분포도는 경피(dermal)나 피하(SC)를 통해 단회투여시 양쪽 모두 유사하게 광범위한 양상을 보였다. 투여 1시간, 8시간 후 조직/혈장 ^{14}C -radioactivity 비율값은 대부분의 조직에서 2 미만이었다. 간, 부신, 백색/갈색 지방 그리고 하더샘(harderian gland)(피하 투여만)에서의 비율값은 0.7-30 범위였다. 이러한 결과를 통해 efinaconazole과 그 대사산물이 체내에서 제거되기 이전에 이 기관들에 어떤 양상으로 분포하는지 알 수 있다.
- 투여 후 168시간(7일) 후에는 대부분의 기관에서 방사능이 측정되지 않는 것으로 보아 조직에 잔류하지는 않음을 알 수 있다. 반복적으로 피하 투여 시 방사능은 조직에 균일하게 분포되었고 최종 투여 후 7일이 지났을 때는 매우 낮은 수준으로 나타났다. WBA(whole body Autoradiography)값으로 조직분포를 계산했을 때 상기 결과들과 일치했다.
- 임신한 동물의 경우 방사능 분포도가 비임신 동물과 비슷한 양상을 보였고, 특히 간과 부신, 갈색 지방에 축적되어 있었다. 방사능은 임신한 랫드에 피하투여(SC) 후 태아(fetal) 조직에서 검출되었다. 이는 efinaconazole이 태반을 통과하고 태아(fetus)에 분포된다는 것을 보여준다. 태아에서는 간과 신장 심장 그리고 위장관계에 축적되어 있었다.
- ^{14}C -efinaconazole을 10mg/kg 경피투여(dermal)시 guinea pig 피부에 다양한 형태로(heterogeneously) 분포되었다. 피부에서의 방사능 소실 속도는 낮았으므로 efinaconazole이 적용 부위에서 유지된다는 것을 보여주었다.
- in vitro 실험결과, 개와 랫드에서 efinaconazole의 단백질결합률은 97.2-98.0% 였고, 사람에서는 이보다 약간 낮은 95.8-96.5% 이었다. 결합은 가역적이었고 실험범위인 50~2500 ng/mL에서는 용량 의존적이지 않았다.
- efinaconazole은 인간 혈장 알부민, α 1-acid glycoprotein, β -globulin과 결합하였는데 이 중 인간 혈장 알부민에 대한 결합률이 가장 높았다. 랫드, 개 모두에서 피하(SC)로 단회 투여 후 1시간, 24시간 이후 측정 시 혈장단백에 대한 결합률이 각각 전체 방사능 대비 약 70%, 30%였다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- efinaconazole은 광범위하게 대사되었다. efinaconazole의 대사산물은 재조합 CYP isoform, 마이크로솜, S9, 간세포 배양을 통해서 규명되었다(in vitro). 그리고 이후 비임상 실험 동물종과 인간 혈장 분석(in

vivo)을 통해 재확인되었다. 혈장샘플은 미지의 대사산물에 대해서도 분석이 수행되었다. 이러한 시험 과정에서 추가적인 glucuronidation 대사과정 및 산화/환원적 대사산물 형성과정이 밝혀졌다.

- 랫드에서 경피 및 피하투여 후에 흡수된 대부분의 방사능이 간으로 분포되며 또한 피하투여 후 간의 방사능이 H4 다음 H3에 대응하기 때문에 efinaconazole의 대사의 주요 부위는 간으로 보인다. efinaconazole의 대사체는 랫드와 개에서 담즙과 뇨로 배설되었다.
- efinaconazole 용액을 최대 사용량으로(at maximal use conditions) 투약 받던 조갑진균증 환자의 혈장에서 측정된 efinaconazole의 주요 대사산물은 2-hydroxyl 2-difluorinated phenyl triazole (H3)이었다. 비임상 동물 실험중에 대한 in vivo 실험에서 규명되고, 인간에서는 매우 낮은 농도로 측정된 혈장 대사산물은 triazole(H1), 2,3-hydroxyl 2-difluorinated phenyl triazole(H2), piperidine diol(H4), monohydroxylated piperidine(H5), 2-amino-3-difluorophenyl-1-triazole-butan-3-ol(M5), 1-difluorophenyl-2-triazole-ethanone(케톤대사체), efinaconazole-piperidine-4-carboxylic acid(카르복실산 대사체)가 있었다.
- 인간, 랫드, 개, 간 마이크로솜, S9 인큐베이션을 통해 규명된 efinaconazole 대사산물은 모두 동일하였다. 유사하게 인간 간세포 배양을 통해 밝혀진 대사산물은 랫드, 개, 미니피그의 간세포 배양에서보다 비슷하거나 낮은 비율로 존재했다. 즉 인간 특이적인 대사산물은 없었다.
- in vitro 분석 시 H4는 가장 양이 많은 대사산물이었고, 반면 H1, H3, H4는 보통의 경우 모체대비 비슷하거나 높은 수준으로 혈장에서 발견되었다.
- 랫드에서 지배적인 대사체(free과 glucuronidated forms)는 ¹⁴C-efinaconazole 피하투여 후 뇨에서 H1> H2> H3의 순이며, 담즙에는 H2> H3> H4 순이었다. efinaconazole의 대사체는 랫드와 개에서 담즙과 뇨로 배설되었다. 개에서 피하투여 후 주요 대사체는 뇨에서는 H1> H4> H2이며 담즙에서 H4> H2> H3순이었다.
- 비임상실험 동물중에 β-glucuronidase를 처리했을 때 혈장, 담즙, 뇨 중의 H2, H3, H4, H5의 농도가 증가하였다. 이를 통해 대사산물이 glucuronic acid에 conjugate 되었음을 알 수 있다.
- 인간 혈장의 분석은 H3이 유일한 주요 efinaconazole 대사체라는 것을 확인했다. H3 외에 주요한 다른 인간 혈장 대사체가 없다는 것은 조갑진균증 환자 대상의 최대 사용 PK 시험에서 얻은 샘플의 부분으로 확인하였다.
- 경구투여의 azole계 항진균제와는 달리 조갑진균증의 국소 치료는 매우 낮은 전신 노출을 보이며 따라서 CYP 억제로 인한 약물상호작용의 가능성이 없거나 제한적이다. 샘플은 총 일곱 명의 건강한 성인에서 수집되었고, 단회 및 반복(7일) 투여 후 여러 시점을 포함하였고, 피부 약물 농도가 높을수록 efinaconazole 및 H3 대사체의 전신 노출이 높아졌으므로 발톱보다는 등 대부분 피부의 샘플이었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- efinaconazole의 대사의 주요 부위는 간으로 보인다. efinaconazole은 경구투여 후 간 대사로 인한 높은

초회 통과 효과(first-pass effect)로 인해 전신 생물학적 이용률은 매우 낮았다.

- 흡수된 방사능의 대부분은 경피(dermal) 및 피하투여(SC) 후 첫 72시간 동안 제거되었다. 이후 192시간 동안 소변으로 3.2%, 대변으로 2.6% 배출되어, 총합 배출량은 5.8% 였다. 본 경피투여 시험에서 밝혀진 소변/대변 배출 비율은 1.23이었고 이는 경피투여시의 배출 비율 1.39와 비슷하다.
- efinaconazole 처리한 랫드에서 얻은 담즙을 정상 랫드에 십이지장을 통해(intraduodenally) 투여하였다. 약 63%의 방사능 투여량이 담즙과 뇨에서 검출되었다.
- 독성동태 시험용 수유 랫드의 유즙을 확인했을 때, 1, 5, 25 mg/kg의 efinaconazole 피하투여시 혈장보다 높은 농도로 유즙으로 분비됨을 확인하였다. 유즙/혈장 배출률은 5를 초과하였다. H1, H3 대사체 역시 모체 농도 대비 20% 이하로 유즙에서 확인되었으며 유즙/혈장 비율값은 1 미만이었다. 이와 유사하게, 수유 랫드에 1 mg/kg 용량으로 ¹⁴C-efinaconazole 를 피하투여한 이후에 유즙/혈장 방사능량 확인했을 때도 투여 후 처음 8시간 동안 2-6값을, 그 이후에는 1 미만의 값을 나타냈다. efinaconazole 이 사람의 유즙으로 배설되는지는 알려지지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험: efinaconazole의 항진균 작용기전은 다른 trizole 항진균제와 같이 lanosterol-14 α -demethylase 저해를 통해 ergosterol 합성을 방해하는 것이다. 균 세포막 구조와 기능은 14- α methyl sterol의 축적과 ergosterol의 결핍으로 인해 약화된다. efinaconazole은 조갑진균 병원균인 Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Candida albicans에 대해 MIC90 0.008-0.13 μ g/mL 으로 in vitro에서 강력한 항진균성을 나타내며, 현재 시판된 항진균제와 비교하여 유리하거나 또는 더 강력하다. 다른 경쟁 항진균제들과 다르게 efinaconazole의 케라틴 결합은 약하고, 이 특성은 더 많은 free drug를 감염 부위에 전달하면서 국소적 항진균 효과를 크게 개선할 것으로 기대된다.
- 안전성약리시험: 핵심 생리학적 체계(심혈관계, 호흡계, 중추신경계)와 위장관계, 비뇨기계에 대한 efinaconazole의 영향이 동물과 분리 cell과 조직에서 평가되었다. 이 결과는 efinaconazole은 유해한 약리학적 효과에 대해 매우 제한된 가능성을 보인다. 비경구의 고용량 또는 고농도에서만 오직 test article 영향이 있었다. 국소 조갑 투여에 따른 전신 노출은 비-경구 동물, ex vivo, in vitro 시험에서 얻어진 영향 레벨보다 훨씬 낮기 때문에 유해 영향의 가능성은 감소된다.
- ADME: 경피에 도포한 efinaconazole은 낮은 농도부터 전신으로 흡수되었다. 이는 모든 비임상 실험 종 및 실험에 사용한 모든 제제에서 확인되었다. 랫드에서의 PK 시험은 폐색요법을 사용한 피부 도포 방식이었지만, 임상에서는 발톱에 폐색하지 않고 적용했다.

랫드에 efinaconazole 용액을 피부 투여했을 때 efinaconazole의 생체이용률은 약 7%였다. 혈장 내 t_{max} 는 6시간, $t_{1/2}$ 는 8시간이었다.

¹⁴C-efinaconazole 경피 투여(dermal) 후, 소변 및 대변으로의 방사능 배설량을 바탕으로 계산했을 때

총 방사능 흡수량은 약 6%였다. 투여 전에 피부에 테이프를 붙였다 떼는 탈착 작업을 했을 때 efinaconazole의 전신흡수량은 약 3배 정도 증가하였다. 이러한 사실은 각질층(stratum corneum constitutes)이 약물 흡수에 있어 중요한 장벽 역할을 한다는 것을 의미한다.

efinaconazole을 랫드에 30 mg/kg 용량으로 경구 투여했을 때 생체이용률은 1% 미만으로 저조하였다. 반면에 efinaconazole을 피하투여 했을 때는 빠르고 완전하게 흡수되었다.

efinaconazole과 대사산물은 주로 간, 부신, 백색/갈색 지방, harderian gland (피하 투여 시에만)에 축적되었다. 이때 조직/혈장 비율값은 30까지 나타났다. 조직에 약물이 유지되며 남아있는 경우는 없었다.

임신한 랫드에 피하 투여하면 태아 조직에서도 방사능이 검출되었다. 이는 efinaconazole이 태반을 통과하여 태아까지 분포됨을 의미한다.

efinaconazole은 혈장단백질에 약 97%의 매우 높은 비율로 결합하였다(in vitro). 인간 혈장 단백 중에 efinaconazole이 in vivo에서 주요하게 결합하는 것은 인간혈청 알부민이다.

In vivo에서 efinaconazole 산화적 대사를 거쳐 H1, H2, H3, H4, H5, 2R, 3R-amine/M5 대사산물을 형성하며 분해된다. 비임상 실험 동물종과 인간 사이의 in vivo, in vitro 대사산물 프로파일은 유사했다. 조갑진균증 환자들에게 발톱용 약물을 반복 투여했을 때 발생하는 주요 혈장 대사산물은 H3이었다.

efinaconazole이 주로 대사되는 기관은 간인 것으로 보인다. efinaconazole의 전신 생체이용률은 경구 투여시에 전신 투여대비 유의한 수준으로 감소한다. 아마도 간 대사로 인한 초회 통과 효과가 높기 때문인 것으로 추정된다.

모체를 제외한 efinaconazole 의 대사체는 담즙과 소변으로 배설되었다. 수유랫드에 피하투여 결과 efinaconazole 과 대사산물이 유즙으로도 분비됨을 알 수 있었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA TOC 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 9건, 1상 6건, 2상 1건, 3상 2건

단계	시험번호	시험목적	투여군	환자수	평가기간
1상	DPSI-IDP-108-P1-01	피부자극 결정(축적자극)	1% efinaconazole 5% efinaconazole vehicle positive control(0.2% SDS) 21일간 시험약 국소 적용	55명	21일
1상	DPSI-IDP-108-P1-02	전신 노출 평가, 모체/대사체 혈장 PK	10% efinaconazole 1일 1회, 8일 등 피부->8일 발톱	10명	8일
1상	DPSI-IDP-108-P1-03	전신 노출 평가, 안전성	10% efinaconazole 1일 1회, 28일간	56명	28일
1상	DPSI-IDP-108-P1-04	접촉 민감성 유도 (접촉감작성 자극)	10% efinaconazole vehicle 21일간 등에 반복 패치 적용	239명	21일
1상	KP-103-02	피부 자극성과 광민감성 평가	1% efinaconazole 5% efinaconazole 10% efinaconazole vehicle positive control(0.2% SDS) 단회 및 7일간 피부에 1일 1회 국소 적용	56명	7일
1상	KP-103-03	발톱 농도 조사	5% efinaconazole 10% efinaconazole 28일간 발톱에 1일 1회 국소 적용	41명	28일
2상	DPSI-IDP-	안전성, PK 프로파일,	efinaconazole 5%	135명	40주

	108-P2-01	유효성 평가	efinaconazole 10%(반폐색 유/무) vehicle 36주 동안 1일 1회 국소 적용		
3상	DPSI-IDP-108-P3-01	안전성과 유효성 평가	efinaconazole 농도 10% 48주 동안 1일 1회 국소 적용	870명	52주
3상	DPSI-IDP-108-P3-02	안전성과 유효성 평가	efinaconazole 농도 10% 48주 동안 1일 1회 국소 적용	785명	52주

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험의 내용에 포함.

6.4. 임상약리시험

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

① DPSI-IDP-108-P1-02

- 이 시험은 1상, 건강한 시험대상자, 무작위화, 공개, 2개의 기간 교차시험으로 efinaconazole과 그 대사체 H3의 전신노출과 혈장 PK 프로파일을 평가하기 위해 디자인되었다. 이 시험에서 efinaconazole은 국소적으로(폐색없이) 각 시험자의 10개의 모든 발톱과 등 피부에 적용되며, 1회 투여와 7번 연속의 1일 1회 투여로 적용되었다. 이 시험은 10명의 건강한 성인 남성과 여성을 대상으로 하였다. 시험 Sequence A의 각 시험대상자들에게, efinaconazole은 시험기관에서 10개의 모든 발톱에 적용되었고(치료 기간 1), 이 치료기간이 완료된 후에, 등 피부에 적용되었다(치료 기간 2). 시험의 Sequence B의 각 시험자에게 efinaconazole은 등 피부에 적용되었고(치료 기간1), 치료기간 및 wash-out이 완료된 후에 10개의 모든 발톱에 적용되었다(치료기간 2).
- efinaconazole 용액의 국소 발톱 반복 1일 1회 적용 7일 후에, efinaconazole의 평균 혈장 레벨은 모든 시험대상자와 모든 측정시기에서 9.37ng/mL이었으며, 개별 농도는 모두 0.9ng/mL 아래였다. 등 피부에 efinaconazole 반복 적용 후에 혈장 레벨의 평균은 1.67ng/mL이었다.
- H3 대사체의 혈장 레벨은 2-3배로 efinaconazole의 농도보다 높았다. 그러나 또한 등 피부와 발톱에 시험약 적용에 대해서는 평균 1.27과 4.31ng/mL로 또한 낮았다. 등 피부에 적용된 시험약 용량은 발톱에 적용된 용량보다 5배 높았고, 발톱에 비해 전신 노출 efinaconazole 노출은 대략 용량-비례적인 증가를 나타냈다. 이는 efinaconazole의 흡수 약동학적 양상이 발톱과 등 피부에서 크게 다르지 않다

는 것을 시사한다. efinaconazole을 발톱 또는 등 피부에 적용 후 Day 10과 Day 11에서 평가하였을 때 efinaconazole과 그 대사체 H3의 평균 혈장 농도는 유의적인 차이가 없었다.

② DPSI-IDP-108-P1-03

- 이 시험은 1상으로 단일 기관에서 평가되었으며, 단회 국소 패치 적용 후에 efinaconazole의 피부 자극성과 광감작성, 7일간 반복 국소 패치 적용 후에 efinaconazole의 피부 자극성, efinaconazole과 그 대사체 H3의 혈장 농도를 평가하였다. 이 시험에서 패치 시험과 광-패치 시험은 efinaconazole을 1%, 5%, 10% 포함하고 있는 efinaconazole 용액과 위약(vehicle), 0.2% Sodium Lauryl sulfate solution (양성 대조군), deionized water (음성 대조군), “Blank” 피부 자극 test strip을 비교하기 위해 사용되었다. 시험은 56명 건강한 성인 남성으로 step1에 참가했던 28명과 Step2에 참가했던 28명이었다.
- Step1 중 7 test strip은 국소적으로 등에 한 면에 적용되었고(패치 시험 부위)와 7개 test strip은 반대 등 피부에 국소적으로 적용되었다(광 패치 시험 site). 시험 부위는 적용 후 48시간 72시간에서 평가되었다. 이 시험 부분 완료 후에, Step2가 수행되었고, 이 스텝은 7일 동안 7회의 test strip에 대한 반복 국소 적용 포함하였다(24시간마다 패치가 교체되었음). Step2에서 시험 부위는 초기 적용 후에 168시간에서 평가되었다.
- efinaconazole과 H3 대사체의 PK 측정은 이 시험 전반에 걸쳐 수행되었다. 국소적으로 적용된 시험약은 efinaconazole과 H3 대사체를 낮은 노출로 전달하였으며 그 Cmax는 각각 0.684, 0.958ng/mL이었다.

③ KP-103-03

- 이 시험은 Phase 1, 공개 시험으로 efinaconazole 농도 5%, 10%를 포함하며 모든 발톱에 반복 적용을 수반하는 시험이었다. 이 시험은 병변발톱과 정상발톱간, 다른 발톱 두께를 가진 첫째 발톱 대비 다른 발톱에서 efinaconazole의 농도를 조사하기 위해 디자인되었다. 이 시험은 발톱에서 efinaconazole 농도의 분석을 포함하며, 혈장에서 efinaconazole과 H3 대사체의 농도 분석도 포함하였다. 시험대상자는 28일간 취침시에 1일 1회 시험약을 적용하였다. 이 시험은 41명의 성인 남성과 여성을 대상으로 하였다. 첫째 발톱에 조갑진균증을 가지는 환자는 진균학적 검사와 임상 증상으로 확인된 환자들이었다.
- 전반적으로, 5%, 10% efinaconazole 농도는 T.mentagrophytes, T.rubrum, C.albicans에 대한 가장 높은 MIC 값과 비교시에 첫째 발톱과 두 번째 발톱에 모두에서 더 높았다. 또한 첫째 발톱에서의 efinaconazole 농도는 감염된 발톱과 정상 발톱 간에 비교시에, 다른 조갑진균증으로 진단된 발톱 간에 비교시에 그 결과는 유사하였다. efinaconazole은 쉽게 혈중으로 이동되지 않았다.

④ DPSI-IDP-108-P2-01

- 이 시험은 Phase 2, 다기관, 무작위화, 이중맹검, 위약 대조, 평행그룹, efinaconazole의 유효성과 안전성을 평가한 시험이었다. 시험대상자는 반폐색 efinaconazole, efinaconazole 10%, efinaconazole 5%, vehicle로 2:2:2:1로 무작위 배정되었다. 모든 시험대상자는 36주 동안 10개의 모든 발톱에 시험약을 1일 1회 적용되었다. 이 시험은 12번 방문으로 구성되었으며, 스크리닝 기간, 36주 치료 평가 기간, 치료 후 follow-up 30일 기간으로 구성되었다. 이 시험은 적어도 1개의 첫째 발톱에 감염된 원위 측위 조갑하 조갑진균증(distal lateral subungual onychomycosis : DLSO)가 악화되거나 안정화된 임상 진단을 받은 135명의 성인 남성과 여성을 대상으로 한다(반폐색 36명, efinaconazole 10% 39명, efinaconazole 5% 38명, vehicle 22명). 치료군당 10명의 시험대상자들이 efinaconazole의 혈장 농도를 평가하기 위해 혈액 샘플 수집을 수행되도록 선택되었다.
- 각 시험약 치료군에 시험대상자의 대부분은 검출되기 어려울 정도의 낮은 혈장 efinaconazole 농도와 (0.000-7.050 ng/mL)과 H3 대사체(0.000-5.680ng/mL)를 보였으며, 이를 4주에서 시작하여 36주 치료기간 끝까지 유지하였다. 치료기간 동안 측정가능한 efinaconazole과 H3 대사체의 농도 수준을 보인 시험대상자들의 대부분은 치료 후 추적관찰 30일 방문까지 LOQ(정량한계) 미만의 수준을 보였다. 시험약 치료군 전체에서 efinaconazole과 H3 대사체의 혈장 농도는 모든 측정 시기에서 각각 7.050ng/mL 과 5.680ng/ml 이하였다.

[임상약리학 결과]

- 발톱에 국소적용에 따른 efinaconazole의 혈장 노출은 낮았다(28일간 1일 1회 투여시 efinaconazole = 0.0669 ng/mL, H3 = 2.4 ng/mL).
- H3은 유일한 주요 혈장 대사체이다. H3 대사체의 혈장 농도는 일반적으로 efinaconazole의 혈장 농도보다 높으며, 그 농도는 낮았다.

파라미터	발톱 ¹⁾		등부 ²⁾	
	기하 평균	산술 평균(표준 편차)	기하 평균	산술 평균(표준 편차)
AUC _{24h} (ng·hr/mL)	8.82	9.48(3.86)	44.55	54.45(36.99)
C _{max} (ng/mL)	0.501	0.542(0.217)	2.676	3.529(3.056)
T _{max} (hr)	-	10.00 (0.00-24.00)*	-	11.00 (0.00-24.00)*
C _{min} (ng/mL)	0.441	0.469(0.178)	1.371	1.601(0.849)
λ _z (Kel)(1/hr)	0.0232	0.0232(-)	0.0284	0.0292(0.0074)
t _{1/2} (hr)	29.91	29.91(-)	24.41	25.07(6.12)

¹⁾ 발톱의 1회의 도포량은 IDP-108 10% 용액 0.420 mL이었다(IDP-108 원료의약품으로서~40 mg)

²⁾ 등부의 1회의 도포량은 IDP-108 10% 용액 2.5 mL이었다(IDP-108 원료의약품으로서~200 mg)

- efinaconazole 농도는 시험군 모두에서 모든 표적 발톱에서 MIC 값(0.13 μg/ml)을 초과했다. 발톱의 평균농도는 MIC값 보다 20,000배 이상이었다(두 번째 발톱에서 5% 시험약 5628 μg/g, 10% 시험약 7188 μg/g).
- In vitro에서 efinaconazole의 사람 혈장단백질 결합률은 높았으며(>95%), 농도 의존적이지 않았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 임상시험의 내용에 포함.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 임상시험의 내용에 포함.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 임상시험의 내용에 포함.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 임상시험의 내용에 포함.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성 시험 개요

- 경증~중등증 발톱 조갑진균증 환자에 대한 유효성, 안전성 시험은 다음과 같다.

단계	시험번호	시험목적	투여군	환자수	평가기간
2상	DPSI-IDP-108-P2-01	안전성, PK 프로파일, 유효성 평가	efinaconazole 5% efinaconazole 10%(반폐색 유/무) vehicle 36주 동안 1일 1회 국소 적용	135명	40주
3상	DPSI-IDP-108-P3-01	안전성과 유효성 평가	Efinaconazole 10% 48주 동안 1일 1회 국소 적용	870명	52주
3상	DPSI-IDP-108-P3-02	안전성과 유효성 평가	Efinaconazole 10% 48주 동안 1일 1회 국소 적용	785명	52주

① DPSI-IDP-108-P2-01

- 이 단일 임상 2상 시험(DPSI-IDP-108-P2-01)은 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 기제 대조, 평행그룹 디자인으로 발톱의 조갑진균증에서 1일 1회 국소적용 efinaconazole(반폐색 포함/미포함), efinaconazole 5%의 기제 대비 안전성, 전신 노출, 유효성을 평가하였다. 이 연구는 40주 이상의 기간 동안 12회의 방문(visit)으로 구성되었고, 시험약을 투여 기간 36주와 4주간의 추적관찰이 포함되었다. 시험대상자는 총 135명으로, 경증~중등도의 조갑진균증을 가지고 있었다. 시험대상자들은 efinaconazole, 반폐색의 efinaconazole, efinaconazole 5%, vehicle으로 2:2:2:1 무작위배정되어 취침 전 감염된 발톱 전부에 1일 1회 시험약 및 대조약을 투여하였다.

- 유효성은 표적 및 비표적 엄지발톱의 발톱 감염 %, 표적 및 비표적 엄지발톱의 비감염부위의 길이, 표적 발톱의 현미경 관찰 및 진균배양 검사 결과, 비표적 발톱의 IGA(Investigator's Global Assessment)으로 평가하였다. 유효성 평가 결과에 따르면 본 임상시험에서 시험약(반폐색 유, 무 모두)와 efinaconazole 5%는 모두 vehicle 대비 모든 유효성 평가변수에서 전반적으로 효과가 있었다.
- 시험자에 의해 시험약과 관련없음으로 평가된 7건의 SAE가 5명의 시험대상자에서 보고되었다. 이 중 치료중단으로 이어진 SAE는 없었다. 별도로 3명의 시험대상자는 시험자에 의해 시험약과 관련 없는 경증~중등도의 AE로 인해 시험을 중단하였다(2.2%). 4건의 치료 관련 AE(efinaconazole 5% 군에서 3건[물집, 접촉성 피부염, 홍반]과 efinaconazole군에서 보고된 1건[내향성 발톱])가 보고되었다. 물집을 가지고 있던 1명의 시험대상자는 일시적으로 치료를 중단하였다. 치료관련 AE로 시험이 중단된 것은 없었다.

② DPSI-IDP-108-P3-01, DPSI-IDP-108-P3-02

- 두 개의 임상 3상 시험(DPSI-IDP-108-P3-01 및 DPSI-IDP-108-P3-02)은 다른 시험대상자를 대상으로 다른 임상시험기관에서 동일한 설계 하에 동일하게 실시되었다. 두 시험은 다기관, 무작위, 이중 맹검, vehicle 대조, 평행 시험으로 발톱의 조갑진균증에서 1일 1회 국소적용 efinaconazole의 vehicle 대비 안전성 및 유효성을 평가하였다. 각 시험은 52주 간 15회의 방문으로 구성되었고 48주간의 투약기간 및 4주간의 추적관찰 기간이 포함되었다. 시험대상자수는 870명(DPSI-IDP-108-P3-01) 및 785명(DPSI-IDP-108-P3-02)으로 모든 시험대상자는 경증에서 중등도의 조갑진균증을 가지고 있었다. 시험대상자들은 3:1로 무작위배정 돼 1일 1회 취침 전 시험약 또는 vehicle을 감염된 발톱 전부에 투약하였다. 두 연구에서 주 유효성 평가 변수는 52주 시점에서 완치(complete cure, 표적 발톱의 임상적 감염율 0%로 정의, 진균학적 치료(cure)* 포함)된 시험대상자 %였다. 52주에 평가된 2차 변수에는 임상적 유효율, 진균학적 치료율, 비감염 신규발톱 신생, 완치율 및 준완치율(almost complete cure rate)을 포함했다.

* 진균학적 치료: 미생물적 표적 발톱 검체의 진균 배양 결과 및 수산화칼륨[KOH] 결과 모두 음성

- 두 개의 pivotal 임상 3상 시험 모두에서 시험약은 조갑진균증의 치료에서 vehicle 대비 효과가 있음을 입증하였다(주 유효성 평가 변수 및 2차 유효성 평가 변수 모두에서 $p < 0.001$). 두 임상시험 모두 주 및 2차 유효성 평가 변수에 도달하였고 각 구체적, 보조적인 유효성 평가에서 효과를 일관되게 나타내었다.
- DPSI-IDP-108-P3-01: 전체적으로 한 건 이상의 SAE를 경험한 각 치료군에서 시험대상자 비율과 한 건 이상의 AE를 경험한 각 치료군의 시험대상자 비율은 유사하였다. 시험 중에 보고된 AE는 경증에서 중등이었고(AE 중 96.1%), 시험약과 관련이 없는 것은 AE 중 93.5%, 후유증이 있거나 없이 회복된 것은 84.6%였다. 36건(2.4%)의 SAE 중 시험자가 치료와 관련있다고 평가된 것은 없었으며, 이 중

자살 1건이 치명적으로 보고되었다. 일반적으로 가장 흔하게 보고된 치료 관련 AE는 적용 부위 피부염과 적용 부위 잔물집이었다. 이 AE는 시험약 군의 시험대상자만 경험하였고, 그 빈도는 각각 3.4%, 1.8%의 빈도로 발생했다.

전체적으로 시험약 군의 21명의 시험대상자(3.2%)는 vehicle 군의 1 명의 시험대상자(0.5%)와 비교하여 한 건 이상의 AE로 인해 시험을 중단했다. 시험 중단의 원인이 된 가장 흔한 AE는 치료 관련이었으며, 적용 부위와 관련이 있었다.

- DPSI-IDP-108-P3-02: 전체적으로 vehicle 군과 비교하여 상대적으로 시험약 군의 시험대상자가 약간 더 높은 비율로 하나 이상의 AE와 SAE를 경험하였다. 시험 중에 보고된 AE는 일반적으로 경증에서 중등도(이상반응의 96.5%), 시험약과 관련 없음(이상반응의 93.7%), 후유증이 있거나 없이 회복(81.1%)을 나타냈다. 29건(2.3%)의 SAE가 있었고, 치료와 관련된 것은 없었다. 적용 부위 변색(시험약 0.2%, vehicle 1.0%), 적용부위 잔물집(시험약 1.0%, vehicle 0%)이 AE로 보고되었다. 시험군에서 1% 이상의 치료관련 다른 이상반응은 없었다. 전체적으로 시험군에서는 11명(1.9%)이 한 건 이상의 AE로 인해 시험을 중단하였고, vehicle 군에서는 없었다. 중단의 원인이 된 가장 흔한 AE는 치료와 관련되었고 적용부위에 관련하였다. 국소 피부반응 점수 분석은 48주간 1일 1회 시험약이 vehicle이 발생시키는 것과 유의하게 다른 발적, 부기, 작열감, 가려움, 수포, 국소 피부반응의 원인이 되지 않는다는 것을 보여주었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 허가신청된 적응증에 대한 대조임상시험
 - ① (DPSI-IDP-108-P3-01) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of IDP-108 Topical Solution versus Vehicle in Subjects with Mild to Moderate Onychomycosis of the Toenails (2009.12.07.~2011.09.20.)
 - ② (DPSI-IDP-108-P3-02) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of IDP-108 Topical Solution versus Vehicle in Subjects with Mild to Moderate Onychomycosis of the Toenails (2009.12.03.~2011.10.14.)
- 1) 다기관, 이중맹검, 무작위배정(3:1), vehicle 대조, 평행군 3상
 - 2) 투여방법
 - efinaconazole 10% 혹은 vehicle을 1일 1회 국소 적용
 - 투여기간 : 48주 (치료 후 추적관찰 4주 방문 시점(52주)에서 유효성 평가)
 - 3) 선정기준
 - 경증~중등도의 발톱 조갑진균증 환자(P3-01 870명, P3-02 785명)

4) 1차 평가변수: 52주 시점에서 완전 치유 비율(표적 발톱의 0% 임상 감염율. KOH 검사, 진균배양검사 모두에서 음성이 나온 경우 포함)

5) 결과

[유효성]

- 임상 3상 시험 통합: DPSI-IDP-108-P3-01 및 DPSI-IDP-108-P3-02
- 주 유효성 평가변수는 52주에서 완치(표적 발톱의 KOH 검사 음성과 진균배양검사 음성을 포함한 임상적 감염면적 0%(발톱이 완전히 깨끗함)를 의미)이다.
- 2차 유효성 평가변수는 52주 시점에서 순차적으로 임상적 유효성(완치율 및 준완치율), 비감염 신규 발톱 신생, 진균학적 완치이다. 보조 유효성 변수에는 감염된 비표적 발톱의 개수, 표적발톱 성장, OnyCOE-t 삶의 질 평가결과가 있었다.
- 각 연구에서 시험약은 vehicle 대비 주 유효성 평가변수 및 2차 유효성 평가변수에서 우월함을 입증 하였다.

Number of Subjects	IDP-108 1236	Vehicle 415
Complete Cure at Week 52^a		
Success, n (%)	205 (16.6)	18 (4.3)
Failure, n (%)	1031 (83.4)	397 (95.7)
Clinical Efficacy at Week 52^a		
Success, n (%)	414 (33.5)	49 (11.8)
Failure, n (%)	822 (66.5)	366 (88.2)
Mycologic Cure at Week 52^b		
Success, n (%)	672 (54.4)	70 (16.9)
Failure, n (%)	564 (45.6)	345 (83.1)
Unaffected new toenail growth at Week 52 (mm)		
	<u>IDP-108</u>	<u>Vehicle</u>
	LSMEAN STDERR	LSMEAN STDERR
	4.3 5.7	1.1 4.6

[안전성]

통합된 2개의 Phase 3 시험에서, 1640명의 시험대상자 (시험군에서는 1227명과 vehicle 군에서 413명의 시험대상자)의 안전성을 평가했다. 모든 시험대상자는 48주 동안 1일 1회 할당된 시험약을 투약하였고, 치료 후 추가적인 4주간 추적관찰 기간으로 평가하였다. 전체적으로 1640명의 시험대상자는 2763건의 AE 를 보고했다.

Table 4: Summary of Adverse Event Characteristics (Safety Subjects, Phase 3 Studies Combined)

	<u>IDP-108</u>	<u>Vehicle</u>
Number of subjects	1227	413
Number of AEs	2119	644
Subjects with 1 or more AEs, n (%) ^a	801 (65.3)	247 (59.8)
Subjects with 1 or more SAEs, n (%) ^a	46 (3.7)	7 (1.7)
Subjects who discontinued study drug and/or the study due to AEs, n (%) ^{a, b}	32 (2.6)	1 (0.2)
Serious, n (%) ^c		
No	2061 (97.3)	637 (98.9)
Yes	58 (2.7)	7 (1.1)
AE severity, n (%) ^c		
Mild	1116 (52.7)	332 (51.6)
Moderate	914 (43.1)	299 (46.4)
Severe	89 (4.2)	13 (2.0)
Relationship of AE to study drug, n (%) ^c		
Not Related	1955 (92.3)	630 (97.8)
Related	164 (7.7)	14 (2.2)
Outcome of AE, n (%) ^c		
Resolved	1739 (82.1)	530 (82.3)
Resolved with sequelae	22 (1.0)	3 (0.5)
Not resolved	321 (15.1)	99 (15.4)
Unknown	35 (1.7)	12 (1.9)
Fatal	2 (0.1)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event

^a Percentages are based on the number of subjects.

^b Table summarizes adverse events with an action taken of “drug withdrawn” for those subjects who had an indication of “adverse event” reported as the primary reason for premature discontinuation of treatment.

^c Percentages are based on the number of events.

Source: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2 and Table 14.3.1.2.8 in the Integrated Summary of Safety

AE와 SAE를 경험한 시험대상자의 비율은 vehicle 군보다 시험군에서 약간 더 높았다(65.3 % vs. 59.8 %, 3.7 % vs. 1.7 %). 가장 흔하게 보고된 치료 관련 이상반응 (즉, 중대성과 위중도 관계없이 모든 시험 약 투여군에서 1 % 시험대상자 이상이 경험한 AE)은 적용 부위 피부염과 적용부위 잔물집이었다,

Table 5: Analysis of Statistically Significant Adverse Events Reported by at Least 1% of the Subjects in Either Treatment Group (Safety Subjects, Phase 3 Studies Combined)

	<u>IDP-108</u> <u>(N=1227)</u>	<u>Vehicle</u> <u>(N=413)</u>	<u>P-Value</u> ^a
<u>Adverse Event, n (%)</u> ^b			
Application site dermatitis	27 (2.2)	1 (0.2)	0.004
Application site vesicles	20 (1.6)	0 (0.0)	0.004
Tinea pedis	11 (0.9)	12 (2.9)	0.006

^a P-values from a Fisher’s exact test.

^b Counts reflect numbers of subjects reporting one or more adverse events using the MedDRA preferred term. Subjects are only counted once.

Source: Table 14.3.1.2.6 in the Integrated Summary of Safety

Table 6: Analysis of Statistically Significant Treatment-Related Adverse Events Reported by at Least 1% of the Subjects in Either Treatment Group (Safety Subjects)

Adverse Event, n (%) ^b	IDP-108 (N=1227)	Vehicle (N=413)	P-Value ^a
Application site dermatitis	26 (2.1)	1 (0.2)	0.006
Application site vesicles	18 (1.5)	0 (0.0)	0.011

^a P-values from a Fisher's exact test.

^b Counts reflect numbers of subjects reporting 1 or more adverse events using the MedDRA preferred term. Subjects are only counted once.

Source: Table 14.3.1.2.7 in the Integrated Summary of Safety

시험 중 보고된 이상 반응은 일반적으로 경도~중등도의 중대성이었으며(이상반응의 96.3%), 시험약과 관련이 없었으며(이상반응의 93.6 %), 후유증이 있거나 없이 회복되었다(이상반응의 83.0%). 65건의 SAE는 모두 시험약에 관련되지 않았고, 대부분은 후유증 있거나 없이 회복되었다(이상반응의 80.0 %). 가장 흔한 이상반응은 치료에 관련되었으며 적용 부위와 관련되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

① (DPSI-IDP-108-P2-01) A Phase II Dose-Ranging, Safety, and Efficacy Study of IDP-108 Topical Solution vs. Vehicle in Subjects with Mild to Moderate Onychomycosis of the Toenails (2007.10.19.~2009.02.20.)

1) 다기관, 이중맹검, 무작위배정(2:2:2:1), vehicle 대조, 평행군 2상

2) 투여방법

- efinaconazole 5%, efinaconazole 10%(반폐색), efinaconazole 10%(반폐색 미포함), 혹은 vehicle을 1일 1회 국소 적용

- 투여기간 : 36주 (치료 후 추적관찰 4주 방문 시점(40주)에서 유효성 평가)

3) 선정기준

- 경증~중등도의 발톱 조갑진균증 환자 135명

4) 평가변수: 1차 평가변수 없음. 40주 시점에서 완전 치유 비율(표적 발톱의 0% 임상 감염율. KOH 검사, 진균배양검사 모두에서 음성이 나온 경우 포함), 감염되지 않은 발톱의 길이 등의 변수로 유효성 평가

5) 결과

[유효성]

각 실약군에서 치료 성공을 보인 시험대상자의 비율은 36주 및 치료후(Follow-up) 30일 방문에서 vehicle 군의 치료 성공보다 더 높은 수치를 나타냈다; 치료군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

	<u>Week 24</u>	<u>Week 36/ET²</u>	<u>Follow-Up (30d)</u>
IDP-108 10% with Semi-occlusion			
Treatment success	0 (0.0%)	8 (22.2%)	8 (22.2%)
Treatment failure	36 (100.0%)	28 (77.8%)	28 (77.8%)
IDP-108 10%			
Treatment success	1 (2.6%)	5 (12.8%)	10 (25.6%)
Treatment failure	38 (97.4%)	34 (87.2%)	29 (74.4%)
IDP-108 5%			
Treatment success	1 (2.6%)	4 (10.5%)	6 (15.8%)
Treatment failure	37 (97.4%)	34 (89.5%)	32 (84.2%)
Vehicle			
Treatment success	0 (0.0%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
Treatment failure	22 (100.0%)	20 (90.9%)	20 (90.9%)

¹ Treatment success: 'Complete cure', with 0% affected target nail area, negative KOH and negative fungal culture

² Early Termination

유효성 분석 평가결과에 따르면, 시험약(반폐색 유무 포함) 및 efinaconazole 5%는 모든 파라미터에서 vehicle 대비 전반적으로 효과가 있었다. 반폐색의 장점이 없었고, efinaconazole 5%군에 대한 반응률이 상대적으로 낮았으므로 폐색하지 않은 efinaconazole 10%를 3상 임상시험에 사용하기로 결정했다. 이 시험은 경증~중등도의 조갑진균증의 시험대상자에서 표적 발톱의 임상감염 % 면적을 감소시키는데 있어서, 일반적으로 시험약이 vehicle보다 더 효과적임을 보여주었다.

[PK]

efinaconazole과 H3 대사체의 전신 농도는 최저정량한계 (LLOQ) 미만이었다 (0.1ng/mL).

[안전성]

94명의 시험대상자(69.6%)가 271건의 AE를 보고하였다. 총 7개의 SAE(서혜부 탈장, 위장 감염, 유두종 바이러스 감염, 통증, 지주막염, 신경근 병변, 자궁 폴립)이 보고되었다. 시험자에 의해 치료와 관련된 SAE로 평가된 것은 없었으며, 이 SAE로 시험이 중단되지 않았다. 치료군에서 3명(2.2%)은 AE로 중단하였다(Table 5-11 통합 안전성 요약). 이 사례들은 중대하지 않았고, 시험자에 의해 시험약과 관련이 없다고 평가되었으며, 경도에서 중등도로 일반적으로 치료없이 회복되었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 임상시험의 내용에 포함.

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상 2상 시험은 1일 1회 36주간 투여시 시험약의 전신 노출 및 안전성 자료를 제공하였고, 임상 3상의 설계시 사용된 초기 유효성 자료 및 시험대상자수 계산에 도움을 주었다. 비록 임상 2상 시험에는 주 유효성 평가 변수가 없었으나, 그 결과를 통해 반폐색의 뚜렷한 장점이 없음도 보였다.
- 임상 3상 시험은 주 유효성 평가 변수 및 이차 유효성 평가 변수를 만족하였고 48주간 투여시 vehicle 대비 조갑진균증에서 우월한 유효성을 보여주었다. 2개의 임상 3상 시험은 완전한 설계를 사용했고, 잘 관리되었으며, 여러 연구자에 의해 다국가로 진행되었고 시판시의 일반적인 사용자를 대변할 수 있는 시험대상자를 포함해 유사한 결과를 도출하였으며, 모든 결과는 efinaconazole의 조갑진균증에 대한 효과를 일관되게 보여주었다. 본 시험은 조갑진균증 성인환자에게 48주간 1일 1회 시험약을 적용 시에 vehicle 대비 우월성을 입증하는 명시된 목적을 달성하였다.
- 임상 3상 시험에서 전체적으로 efinaconazole 10%는 주 유효성, 이차 유효성 분석에서 우월하였으며, 보조적 유효성 평가에서 vehicle 대비 일관적으로 높은 전반적 유효성을 보였다. 이 결과를 근거로 efinaconazole은 48주 1일 1회 적용시 효과적이었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 사례는 시험 DPSI-IDP-108-P1-02에서 시험약 적용 부위 근처 등에 발생한 rash(발진)과 시험 DPSI-IDP-108-P1-04에서 discomfort(불편)과 burning(작열)이 있었다. 발진은 시험약 적용에 기인하였고, 다른 두 사례(불편과 작열)은 시험약에서 기인하지 않았다.
- 통합된 3상 임상시험에서, 1640명의 시험대상자들이 2763건의 AEs를 보고하였다. 대부분의 사례는 상대적으로 적은 수의 시험대상자에서 발생하였다(각 치료 군에서 시험대상자의 1% 미만).
- 각 치료군에서 1% 또는 그 이상의 시험대상자들이 경험한 AE 비교는 개별 사례를 경험한 시험대상자의 비율이 적용부위 피부염, 적용 부위 잔물집, 족부 백선에서만 유의하게 차이가 있었다는 것을 보여준다($p \leq 0.006$). 대부분 흔하게 보고된 치료 관련 사례(i.e., 중대성 또는 심각성과 관계없이 시험약 군에서 1% 또는 그 이상의 시험대상자가 경험한 AEs)는 적용 부위 피부염과 적용부위 잔물집을 포함한다.
- AEs, SAE(fatal 사례 포함), 시험 중단을 일으킨 AEs, 임상 검사 수치, 활력징후 측정, ECG 결과, 자극과 접촉 감작성 평가, 국소피부반응 평가, PK 평가를 근거로, 경증 또는 중등의 적용부위 반응을 넘는 임상적 우려를 나타내는 안전성 징후 또는 경향은 관찰되지 않았다.

- 발톱에 시험약의 단회, 반복 적용 후에 efinaconazole과 H3 대사체의 혈장 농도 수준은 무시할 정도의 수준이었다(임상약리학 결과 참고).
- DPSI-IDP-108-P2-01 시험, DPSI-IDP-108-P3-01 시험 및 DPSI-IDP-108-P3-02 시험에서 모든 도포군에서 발현율이 2% 이상인 부작용을 '비교적 흔히 볼 수 있는 부작용'으로 집계한 것(DPSIIDP-108-P2-01 시험은 각 도포군의 시험대상자수가 적기 때문에 모든 부작용이 됨)을 검토한 결과, 모두 전신적인 부작용은 없고 국소증상이었다.

시험 번호	DPSI-IDP-108-P2-01				DPSI-IDP-108-P3-01		DPSI-IDP-108-P3-02	
	도포군	10% 반폐색	10%	5%	기제	10%	기제	10%
부작용명 <SOC>/PT*	N = 36	N = 39	N = 38	N = 22	N = 653	N = 213	N = 574	N = 200
부작용 발현 피험자수	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	49 (7.5)	5 (2.3)	29 (5.1)	9 (4.5)
<전신 장애 및 투여 국소 양태>								
적용 부위 피부염	-	-	-	-	22 (3.4)	0 (0.0)	4 (0.7)	1 (0.5)
<피부 및 피하 조직 장애>								
수포	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	-	-
접촉성 피부염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	-	-	-	-
붉은 반점	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	-	-	-	-
내향성 조갑	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	1 (0.2)	0 (0.0)

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- efinaconazole은 새로운 triazole 항진균제로 병원성 진균에 대한 활성을 나타낸다. 특히, efinaconazole은 in vitro에서 피부사상균(Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton 중)에 효과적이며 yeast(Malassezia 종, Candida albicans, 다른 Candida 종)에도 효과를 보였다.
- 조갑진균증에 대한 국소 치료 관련 유효성은 현재까지 이용 가능한 전신 치료제에 비해 유의하게 낮았다. 추정하건데 국소치료제가 상대적으로 케라틴에 더 강하게 결합하며 조갑에 적절히 침투하지 않기 때문인 것으로 가정한다. efinaconazole은 케라틴 결합에 낮은 친화성을 보이며, 다른 참조(Reference) 약물보다 높은 결합 가역성을 보인다.
- efinaconazole 10%의 유효성은 2개의 3상 임상시험에서 평가되었다. 모두 무작위화, 이중맹검, vehicle 대조, 평행군 디자인으로 1일 1회 시험대상자에 적용하였다. 48주간 적용하였고 마지막 치료 적용 후에 4주간 평가되었다. vehicle 대비 시험약의 유효성이 평가되었으며 pivotal 3상 시험에서 시험약은 vehicle 보다 통계적으로 일관되게 우월함을 보였다(p<0.0001). 시험약의 가능성은 완전 치유율과 진균학적인 치유율을 고려하였을 때 보다 높은 완전 또는 거의 완전 치유율을 통해서 도출된다.
- 2개의 동일한 디자인 내에서, 통합된 pivotal 3상 임상시험에서 개별적으로 보고된 사례의 대부분은 상대적으로 매우 적은 수의 시험대상자에서 발생했으며(각 치료군에서 시험대상자의 1% 미만), 시험약과 Vehicle군에서 유사한 비율로 보고되었다. 적용부위 반응과 관련된 사례는 vehicle군에 비해 유의하게 시험군에서 더 많은 시험대상자가 경험하였다(p=0.004).

- 전반적으로, efinaconazole 10%는 경증~중등도의 발톱 조갑진균증 치료에서 48주간 1일 1회 국소 적용 시 유효하고 안전함을 입증하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- efinaconazole과 그 대사체 H3의 혈장 레벨은 발톱 단회 및 반복 적용 후 무시할 정도였다. 시험약의 흡수는 발톱과 등피부의 국소적용 간에 상당한 차이를 보이지 않았다. 10개의 모든 발톱에 28일간 1일 1회 적용시 efinaconazole, H3, H4 대사체의 낮은 전신 노출을 갖는다.
- 시험약에 노출된 시험대상자들에 대해 36주 치료기간 동안 평가된 것처럼, efinaconazole과 H3 대사체의 전신 농도는 낮거나 LLOQ(0.1ng/mL) 미만이었다. 치료 중단 후에 efinaconazole과 H3 대사체의 전신 노출은 이전에 측정할 수 있는 혈장 레벨을 나타낸 대부분의 시험대상자에서 정량한계 아래였다.
- pivotal 3상 시험에서 1일 1회 48주간 투여한 시험약은 vehicle 보다 통계적으로 우월함을 입증하였다.

	P3-01		P3-02	
	에피나코나졸 10%	기제	에피나코나졸 10%	기제
무작위배정 환자	656명	214명	583명	202명
1차 평가변수: 52주 완전 치유 비율				
완전 치유 비율(0% 감염)	17.8%	3.3%	15.2%	5.5%
기타 평가변수				
52주 완전+거의완전 치유 비율	26.4%	7.0%	23.4%	7.5%
52주 비감염된 새로운 발톱 신장	5.0mm	1.6mm	3.8mm	0.9mm
52주 진균학적 치유율	55.2%	16.8%	53.4%	16.9%
52주 임상적 유효율(<20% 감염)	35.7%	11.7%	31.0%	11.9%

- 치료 관련으로 가장 흔하게 보고된 사례는(중대성과 심각도에 관계없이 각 시험 약 군에서 1% 이상의 시험대상자가 경험한 AE) 적용부위 피부염과 적용부위 물집이었다: 두 사례 모두 Vehicle 군보다 시험 군에서 더 많은 빈도로 보고되었다.
- 전반적으로, 7개의 잘 통제된 시험(2114명 시험대상자를 포함한)을 통해 얻은 결과를 근거로 efinaconazole은 경증~중등도의 발톱 조갑진균증 치료에서 48주간 1일 1회 적용시 유효하고 안전함을 입증하였다.
- 흔하게 보고된 사례인 적용부위 피부염, 적용부위 물집, 국소 피부 반응, 그리고 임부 또는 수유부에 대한 정보 부재 등을 고려하여 사용상의 주의사항에 반영하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(Jublia, efinaconazole topical solution, 10%) - 승인일자 : 최초 2016.09.22.
- PMDA(Clenafin, eficonazole 10%) - 승인일자 : 최초 2014.07.04.
- Canada Health(Jublia, eficonazole topical solution, 10%) - 승인일자 : 최초 2013.10.02.
- PDR 수재품목

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	신청품목	기허가품목	
	주블리아외용액(에피나코나졸)	로세틸네일라카	로푸록스네일라카
회사명	동아에스티(주)	갈더마코리아(주)	한독(주)
허가일	2017.05.177 / 전문의약품	1999.07.12. / 일반의약품	1994.01.14. / 일반의약품
함량	이 약 100g 중 에피나코나졸 10g	이 약 100mL 중 아모롤핀염산염 5.574g (아모롤핀으로서 5.0g)	이 약 1g 중 시클로피록스 80mg
효능 효과	피부사상균(Trichophyton rubrum, Trichophyton metnagrophytes)에 의한 조갑(손발톱)진균증	(네일라카) 피부사상균, 효모균 및 곰팡이에 의한 조갑진균증 (감염부위가 조갑 표면의 80% 이하인 경우)	조갑진균증(손발톱진균증) (손, 발톱무좀)

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	동아에스티(주)	허가일	2017.05.17
제품명	주블리아외용액 (에피나코나졸)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Jublia_RMP_KOR version 2.1(26APR2017)
주성분 및 함량	에피나코나졸 10% w/w		
효능·효과	피부사상균에 의한 조갑(손발톱)진균증		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
과민반응(발진, 알러지 반응 포함)	1. 일반적인 의약품 감시활동: 자발 보고, 문헌검색, 원개발사의 PBRR 분석을 통해 중요한 규명된 위해성의 발생 양상, 결과, 빈도를 확인한다. 안전성 프로파일에 유의한 변화가 탐지되는 경우 RMP의 개정을 고려한다. 2. 사용성적조사: 중요한 규명된 위해성(과민반응/중증의 자극)을 특별 관심 대상이상사례(Adverse Event of Special Interest; 이하, AESI)로 설정, 조사표에 명시하여 강조한다. 조사자 교육시 타 이상사례 발현 여부와 함께 특히 과민반응/중증의 자극 발현 여부를 확인하도록 한다. 본제 투여 후 해당 이상사례가 보고된 경우	- 첨부문서 - 일반적인 약물감시활동
중증의 자극(홍반, 부종, 가려움)		

	추적관찰을 시행한다.	
2. 중요한 잠재적 위해성		
해당사항 없음		
3. 중요한 부족정보		
<p>소아 환자(19세 미만)에서의 투여</p>	<p>1. 일반적인 의약품 감시활동: 자발 보고, 문헌검색, 원개발사의 PBRR 분석을 통해 중요한 규명된 위해성의 발생 양상, 결과, 빈도를 확인한다. 안전성 프로파일에 유의한 변화가 탐지되는 경우 RMP의 개정을 고려한다.</p> <p>2. 사용성적조사: 중요한 규명된 위해성(과민반응/중증의 자극)을 특별 관심 대상이상사례(Adverse Event of Special Interest; 이하, AESI)로 설정, 조사표에 명시하여 강조한다. 조사자 교육시 타 이상사례 발현 여부와 함께 특히 과민반응/중증의 자극 발현 여부를 확인하도록 한다. 본제 투여 후 해당 이상사례가 보고된 경우 추적관찰을 시행한다.</p>	<p>- 첨부문서 - 일반적인 약물감시활동</p>
<p>임부 및 수유부에서의 투여</p>		

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