

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.07.06.	접수번호	20160112675
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	갈더마코리아(주)		
제품명	에피듀오포르테겔0.3%/2.5%(아다팔렌/과산화벤조일)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아다팔렌, 가수과산화벤조일		
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	겔제 / 이 약 1그램 중 아다팔렌 3mg, 가수과산화벤조일 33.3mg(과산화벤조일로서 25mg)		
신청사항	효능효과	12세 이상에서 면포, 구진, 농포가 나타나는 중등증에서 중증의 여드름의 국소치료	
	용법용량	(겔제) 환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 다음 1일 1회 저녁에 여드름이 있는 부위 전체에 펴바른다. 바를 때에는 손가락 끝을 이용해 눈과 입술을 피해 얇게 펴바른다. 피부 자극이 나타나면 비자극적 보습제를 사용하거나, 도포 횟수를 줄이거나(예, 2일에 한번) 일시적 또는 영구적으로 치료를 중단한다. 치료기간은 의사의 진단에 근거하여 정해지며, 보통 치료시작 1~4주 후에 초기 임상적 개선이 나타난다.	
최종 허가사항	허가일자	2018.02.27	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	해당 없음	
국외 허가현황	캐나다(2014.09.18., last updated: 2016.01.04.) 미국(2015.07.15., last updated: 2016.07.15.)		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 오정원
심사부서	중앙약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 오호정 (기시) 하성진, 윤경은, 한의식

GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	황혜령, 우선욱, 정명훈
--------------	--------	------------	---------------

* 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 이상에서 면포, 구진, 농포가 나타나는 중등증에서 중증의 여드름의 국소치료

○ 용법·용량

(겔제)

환부를 깨끗이 씻은 후 1일 1회 저녁에 여드름이 있는 부위에 얇게 펴바른다. 바를 때에는 손가락 끝을 이용해 눈, 입술, 그리고 점막을 피해 얇게 펴바른다.

피부 자극이 나타나면 비자극적 보습제를 사용하거나, 도포횟수를 줄이거나(예, 2일에 한번) 일시적 또는 영구적으로 치료를 중단한다.

치료기간은 의사의 진단에 근거하여 정해지며, 보통 치료시작 1~4주후에 초기 임상적 개선이 나타난다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

태양광선이나 UV광선에 과도하게 노출되지 않도록 한다. 일상적으로 햇빛에 과도하게 노출되는 환자나 선천적으로 햇빛에 민감한 환자에게는 신중히 투여한다(자극이 나타날 수 있다). 노출을 피할 수 없다면 자외선 차단제를 사용하고 자외선차단 의복(모자 등)을 착용하도록 한다. 바람이 불거나 추운 날씨 같은 경우에도 자극을 유발할 수 있다. 일광 화상을 입은 환자는 완전히 회복될 때까지 이 약을 사용하지 않도록 권고 된다.

2. 다음 환자(부위)에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 손상된 피부(베이고 긁힌 피부), 일광화상, 습진성 피부 또는 지루피부염
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

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

4. 이상반응

1) 이 약의 도포 후에 발생하는 피부 자극감은 일반적으로 경증 또는 중등도로, 국소 내약성 증상과 증후(홍반, 건조감, 박리, 작열감, 피부통증(찌르는 듯한 통증))이 도포 첫 번째 주에 가장 심하게 나타났다가 그 이후로 점차 자발적으로 사라진다.

2) 도포부위에 나타날 수 있는 이상반응은 다음과 같다.

기관계	빈도	이상반응
피부	자주 ($\geq 1/100$ 에서 < $1/10$)	자극성 접촉피부염, 작열감, 피부 자극감, 홍반, 피부 박리(벗겨짐), 습진, 아토피피부염
	때때로 ($\geq 1/1000$ 에서 < $1/100$)	가려움, 일광화상, 발진, 피부 건조, 피부동통(찌르는 듯한 통증), 눈꺼풀 홍반
	빈도 불명*	알레르기성 접촉피부염, 안면부종, 눈꺼풀 부종, 인후 답답함, 수포(물집)

* 국외 시판 후 조사

5. 일반적 주의

1) 이 약은 외용으로만 사용한다

2) 이 약의 사용량을 늘려도 효과가 상승하거나 작용이 빨리 나타나지 않으며 자극감과 발적이 나타날 수 있다.

3) 과민증상이 나타나면 치료를 중단한다.

4) 눈, 코, 입 및 다른 점막에 닿지 않도록 주의하여 바른다. 만약 접촉되었다면, 충분한 양의 물로 완전히 씻어낸다. 자극이 지속되는 경우 의사 또는 약사와 상의한다.

5) 머리카락이나 염색된 옷이 이약에 접촉될시 탈색 될 수도 있으므로 주의한다.

6) 다른 레티노이드계와 같이 이 약을 사용하는 피부에는 제모를 위해 전기분해요법, 왁싱, 화학적 제모제를 사용하지 않는다.

7) 이 약으로 치료하기 전에 다른 박피성 국소치료제를 사용한 경우에는 그 약에 의한 피부자극이 회복된 후에 치료를 시작한다.

8) 치료초기에는 약한 자극증상이 나타날 수 있다. 이것이 경미한 정도에 머무를 경우 피부 불내성 또는 알레르기를 의미하지 않는다. 치료하기 전에 '시험도포(좁은 피부 부위에 연속적으로 10-15일간 반복해서 바르는 것)'을 통해 환자의 민감성을 검사해 봄으로써 확인할 수 있다.

9) 자극증상이 나타나면 투여간격을 연장하거나 보다 낮은 농도를 사용하고 자극이 과도하면 사용을 중지하고 다른 적절한 치료를 한다.

10) 운전이나 기계조작에 대한 영향이 관찰된 바 없다.

6. 상호작용

- 1) 다른 레티노이드 약물이나 과산화벤조일 또는 작용기전이 유사한 약물과의 병용 사용은 피한다.
- 2) 다른 국소 여드름 치료제(박피성 제품 등) 및 자극적이거나 건조작용이 있는 화장품과의 병용은 축적자극성이 발생할 수 있으므로 권장되지 않는다.
- 3) 아다팔렌은 피부를 통한 흡수량이 적으므로 전신작용 약물과의 상호작용 가능성은 낮다.
- 4) 과산화벤조일의 피부를 통한 흡수량이 적고 체내에서 신속히 소실되는 벤조산으로 완전히 대사되므로 전신작용 약물과의 상호작용 가능성은 낮다.
- 5) 황, 레소시놀, 살리실산을 함유한 제품과 병용 시에는 특히 주의하여야 한다. 만약 이러한 제품을 사용해 왔다면 효과가 가라앉은 후 본제를 사용할 것을 권장한다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 이 약을 임부에게 국소도포한 잘 조절된 대조 임상시험은 없다. 그러나 관련 자료가 제한적이고 아다팔렌이 피부를 통해 아주 소량 흡수될 수 있으므로 임부에게는 사용하지 않도록 한다. 만일 임신이 확인되었거나 추정된다면 치료를 즉시 중지해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약을 사용하는 경우 아다팔렌 또는 과산화벤조일이 유즙으로 분비되는지의 여부는 확인되지 않았으나 많은 약물이 유즙으로 분비될 수 있기 때문에 수유부에게 투여시 주의를 요한다.
- 2) 수유부의 가슴 부위에는 도포하지 않는다.

9. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

이 약을 사고로 삼킨 경우에는 적절한 대증요법이 요구된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 기타

- 1) 아다팔렌과 과산화벤조일 복합성분 및 과산화벤조일에 대한 생식독성실험은 수행되지 않았다.

아다팔렌을 랫트에 0.15 ~ 5.0 mg/kg/day(사람에 대한 최대 권장용량의 25배(mg/m²/day) 이상 용량으로 경구 투여한 경우 기형발생에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 아다팔렌을 랫트와 토끼에 25 mg/kg/day(각각 사람에게 대한 최대 권장용량의 123배와 246배) 이상 용량을 경구투여

시 기형발생이 관찰되었다. 랫트에서는 구개파열, 소아구증(microphthalmia), 뇌류(encephalocele), 골격이상이 관찰되었고, 토끼에서는 안구돌출, 제대탈장(umbilical hernia), 신장과 골격이상이 관찰되었다.

아다팔렌을 랫트와 토끼에 0.6 ~ 6.0 mg/kg/day(사람에 대한 최대 권장용량의 25 ~ 59 배 (mg/m²))용량으로 국소 적용한 실험에서는 태자독성이 나타나지 않았고 두 동물 중에서 과잉극골 발생이 미량 증가하였고 토끼에서 골화지연이 나타났다.

2) 마우스에 대하여 아다팔렌 외용 1일 용량 0.3, 0.9, 2.6 mg/kg, 랫트에 대하여 1일 경구용량 0.15, 0.5, 1.5 mg/kg(인간 외용 최대 용량의 4 ~ 75배에 해당)을 가지고 발암성 실험을 실시하였다. 경구실험에서 암컷 랫트의 경우 포상세포선종과 갑상샘암 빈도, 수컷 랫트의 경우 부신수질의 양성 및 악성 호크롬성세포종 빈도의 증가가 관찰되었다.

3) 아다팔렌의 광발암성에 대한 연구는 실시되지 않았으나 이 성분과 약리학적으로 유사한 약물(예, 레티노이드)을 이용한 동물실험에서 인공자외선 또는 햇빛에 노출된 경우 종양발생의 위험성이 증가되었다. 비록 이러한 연구의 인체적용에 대한 유의성은 확실치 않으나 환자들은 햇빛이나 인공자외선 조사를 피하거나 최소화하도록 권고된다.

이 성분은 일련의 생체내, 생체외 연구에서 변이유발능이나 유전독성을 나타내지 않았다.

4) 랫트, 개, 미니피그에 대하여 이 약의 국소 내약성 실험과 피부 반복 투여 독성 실험을 실시하였다. 최대 13주까지 투여 시 국소 자극이 나타났고 민감도 증가 가능성이 확인되었다.

동물에게 복합제형의 아다팔렌을 반복적으로 피부에 도포 시 전신 노출은 매우 낮았고 임상 약물 동력학적 결과와 일치하였다. 과산화벤조일은 피부에서 신속히 벤조산으로 전환되고 흡수 후 요로 배설되며 전신 노출은 제한적이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~25℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

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	2016.07.04.				
보완요청 일자	2016.10.28.	2016.10.28.	2016.10.28.	2017.04.07.	
보완접수 일자	2017.02.20.	2017.02.20.	2017.02.20.	2017.11.28.	
최종처리 일자	2018.03.16.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품
- 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제)

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

※ 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

[심사자 종합의견]

- 에피듀오겔0.3%/2.5%
 - 항여드름 성분으로 잘 알려진 ‘아다팔렌 0.3%’와 ‘과산화벤조일 2.5%’를 주성분으로한 수용성겔제
 - 기허가품목인 ‘에피듀오겔0.1%/2.5%’에 아다팔렌의 함량이 0.3%로 증가하였고, 중등도 및 중증의 여드름 치료에 사용된다.
 - 간단한 사용, 항생제 배제, 높은 효과, 1일 1회 투여 등의 장점이 있음.
- 외국허가현황: 캐나다(TACTUPUMP, 2016.01.04.), 미국(EPIDUO FORTE, 2015.07.15.), 미국의약품집 (PDR) 수재품목.
- 독성에 관한 자료: 아다팔렌 0.3% 겔을 이용한 단회투여독성시험, 아다팔렌 0.3%+과산화벤조일 2.5% 복합제 겔을 이용한 반복투여독성시험, 국소독성시험 및 피부감작성시험자료 제출
- 임상시험성적에 관한 자료(0.3% 아다팔렌)
 - 2644, 건강한 사람 대상, 축적 자극성 및 피부 민감성,
 - 2645, 건강한 사람 대상, 광알러지,
 - 18115, 여드름 환자 대상, PK,
 - 18081, 여드름 환자 대상, 안전성 및 유효성
 - 18060, 여드름 환자 대상, 안전성 및 유효성
 - 18082, 여드름 환자 대상, 장기 안전성
- 임상시험성적에 관한 자료(0.3% 아다팔렌+2.5% 가수과산화벤조일 복합제)
 - 18242, 건강한 사람 대상, 내약성,
 - 18229, 여드름 환자 대상, PK,
 - 18240, 여드름 환자 대상, 안전성 및 유효성 pivotal

[유효성]

1) 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 중증 여드름 치료제로도 적용할 수 있음을 증명하기 위해 study 18240

선정기준에 중등증~중증 여드름 환자를 포함하였고, 중증 여드름 환자(IGA grade 4)에 대해서 별도로 유효성이 평가되었음.

- 전체 군에서, 기제에 비해 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%가 3가지 평가변수 모두에서 우월함을 입증함.
 - 중증 여드름 환자만 포함된 하위군(IGA=4)에서도 역시 기제에 비해 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%가 3가지 평가변수 모두에서 우월함을 입증함.
- 2) 2차 유효성 평가변수는 12주에서 염증성 병변 및 비염증성 병변의 감소율.
IGA=4 하위군에서 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 기제에 비해 두 가지 유효성 평가 변수에서 모두 우월함을 입증함.
- 3) 기타: 시험대상자들의 삶의 질에 대한 설문을 시행하였다. 여드름 개선에 대한 평가에서 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 기제에 비해 임상적으로 유의한 차이를 보였다. DLQI(Dermal Life Quality Index)의 경우에도 baseline 점수가 유사했던 점에 비하여 12주에서 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%에서 큰 향상을 보였다.

[안전성]

- 1) 에피듀오포르테겔0.3%/2.5% 임상 연구에서 관찰된 안전성 프로파일은 이전의 에피듀오겔0.1%/2.5%에서 관찰된 것과 유사하였다(23.0% vs 19.4% vs 기제 18.8%). 새롭거나 예측하지 못한 이상반응은 관찰되지 않았다.
- 2) TEAE 발생률, 약물과 연관된 TEAE, 심각한 TEAE는 이전 연구에 비해 낮거나 동일하였다. 사망 보고는 없었으며, 1건의 SAE(불안장애)가 3개의 연구 내에서 보고되었다.
- 3) 에피듀오포르테겔투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염, 피부자극(4.1%)이었다. 에피듀오겔 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 비인두염(5.1%), 상기도감염(2.3%), 알레르기피부염(1.4%)이었다. 기제군에서는 4명의 시험대상자에서 상기도감염(5.8%)이 보고되었다.

○ 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
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- Adapalene

아다팔렌은 나프산 유도체와 레티노이드와 유사한 작용을 하는 레티노이드 유사체로 국소 여드름 치료제로 사용된다. 아다팔렌 0.1%와 0.3%는 여드름 국소치료제로서 0.1%의 경우 네 가지 제형(액제, 겔제, 크림제, 로션제)으로 여러 나라에서 시판되고 있으며, 15개국의 나라에서 아다팔렌 0.3% 겔 제제가 시판 되고 있다. 국내에서는 디페린겔(0.1%) 상품명으로 시판되고 있다.

- Adapalene

과산화벤조일은 항생제와 각질용해제로서 각국에서 시판되고 있는 제품이다. 과산화벤조일을 함유한 크림, 위시로션, 겔(2.5%~10%)도 Galderma Laboratoires에 의해 1979년 이후부터 전 세계적으로 시판되고 있다. 국내에서는 벤작에이씨겔(2.5%) 상품명으로 시판되고 있다.

- Adapalene/Benzoyl peroxide

에피듀오겔0.1%/2.5%은 많은 전문가들에 의해 여드름 치료에 사용되고 있으며 오랜 시간 그 효능과 안전성이 입증되었다. 아다팔렌의 함량이 0.3%로 증가한 '에피듀오포르테겔0.3%/2.5%'은 경증에서 중증의 여드름치료에서 안전성과 내약성 범위 안에서 효과는 높은 제제이다. 이 치료제는 전문가에게 간단한 사용과 항생제 배제, 높은 효과, 1일 1회 투여 법을 가능하게 함으로서 중등증에서 중증의 여드름 치료에 사용될 수 있다. 또한 심각한 정도의 여드름에서, 본 치료제는 경구 항생제를 복용할 수 없는 경우의 환자에게 사용가능한 대안이 될 수 있으며, 경구 항생제 복용 또한 줄일 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- '에피듀오겔0.3%/2.5%'는 항여드름 성분으로 잘 알려진 '아다팔렌0.3% (3mg/g)'과 '과산화벤조일 2.5% (25mg/g)'을 주성분으로 한, 수용성 겔제로 캐나다에서 기허가 되어있는 'Tactu(에피듀오겔)0.1%/2.5%' 바탕으로 개발된 여드름 국소치료제 이다. 본 제제는 '에피듀오겔0.1%/2.5%'에 아다팔렌의 함량이 0.3%로 증가하였고 중등도 및 중증의 여드름 치료에 사용된다. '수용성 겔'을 제형으로 선택한 이유는 알코올 기제로 만든 겔과 임상적으로 비교 시 수용성겔제가 여드름환자의 피부에 자극감이 적고 건조증상이 덜한 것으로 나타났기 때문이다. 연고와 같은 비수용성 반고형제형은 여드름환자가 사용하기에 너무 기름져서 잠재적으로 면포를 유발하는 것으로 나타났다. '아다팔렌'을 함유한, 최초의 수용성 겔제는 'Differin 0.1% Gel(디페린겔)'인데, Galderma Laboratoires가 1994년 9월에 프랑스에 론칭하는 것을 시작으로 1996년 8월에는 미국에 론칭하였으며 현재는 0.1%겔 이외에 0.1% 크림, 0.1% 액도 전 세계적으로 시판되고 있다. 과산화벤조일을 함유한 크림, 위시로션, 겔(2.5%~10%)도 Galderma Laboratoires에 의해 1979년 이후부터 전 세계적으로 시판되고 있다. 국내에서는 벤작에이씨겔(2.5%) 상품명으로 시판되고 있다. 에피듀오겔0.1%/2.5%은 많은 전문가들에 의해 여드름 치료에 사용되고 있으며 오랜 시간 그 효능과 안전성이 입증되었다. 아다팔렌의 함량이 0.3%로 증가한 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 경증에서 중증의 여드름치료에서 안전성과 내약성 범위 안에서 효과는 높은 제제이다. 이 치료제는 전문가에게 간단한 사용과 항생제 배제, 높은 효과,

1일 1회 투여 법을 가능하게 함으로서 중등증에서 중증의 여드름 치료에 사용될 수 있다. 또한 심각한 정도의 여드름에서, 본 치료제는 경구 항생제를 복용할 수 없는 경우의 환자에게 사용가능한 대안이 될 수 있으며, 경구항생제 복용 또한 줄일 수 있다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 아다팔렌(EP), 가수과산화벤조일(EP)

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 아다팔렌(EP), 가수과산화벤조일(EP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

- 공정서 규격에 따라 관련됨(EP)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함

- <HDPE 15, 30, 45, 60, 70g> 중 15g 포장, 70g 포장의 자료 제출
- <라미네이트 튜브 2g, 5g>

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 25℃ 이하 보관, 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 라미네이트 튜브(2g, 5g) 및 HDPE (15g, 70g)의 안정성 자료가 제출됨. 제출한 로트의 가속조건에서 유의적인 변화가 없고, 유연물질 벤조산에대한 시간에 따른 증가 양상이 있으나 신청한 24개월의 사용기간에는 적합한 것으로 검토됨. 신청 저장방법 및 사용기간을 '기밀용기, 25℃ 이하 보관, 24개월'에서 '기밀용기, 실온(1~25℃) 보관, 제조일로부터 24개월'로 시정하여 적합함.

4. 독성에 관한 자료

- 아다팔렌은 나프산 유도체로 항염증 효과를 가지는 반면, 과산화벤조일은 항균, 각질용해의 효과를 가진다. 현존하는 비임상 자료는 각 활성 성분의 효과를 충분히 입증하며, 제안된 농도에서의 안전성 역시 입증되어 있다. 주목할만한 점은, 아다팔렌은 국소제형에서 0.3% 까지 안전성을 확보하고 있다는 것이다. 에피듀오포르테겔 0.3%/2.5%의 비임상 시험의 목적은 흡수 및 추가적인 비임상 연구를 통하여 새로운 용량에 대한 안전성 범위를 확보하는 것이다.
- 에피듀오겔 0.1%/2.5%를 사용하여 in vitro 분포-침투연구를 시행하였다. (RDS.03.SRE.4708, RDS.03.SRE.4781) 또한 4주간의 반복 국소투여시 전신 및 국소효과를 Rat(RDS.03.SRE.8502) 과 개(RDS.03.SRE.12307)를 통하여 아다팔렌 0.1% 사용 시와 비교 평가하였다. minipig에서의 13주간의 피부 독성연구(RDS.03.SRE.12466) 및 독성 역학 평가를 수행하였다.
- 제출된 자료 및 결과는 다음과 같다.

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
아다팔렌 0.3%							
단회투여 독성시험	랫드	피부	단회	2000mg/kg bw	Yes	RDS.03.SRE.12097	피부투여로 6mg/kg(2mL/kg of a 0.3% formulation gel)를 투여 시 피부 자극 및 기타 독성은 관찰되지 않았음.
	수컷 비글견	피부	단회	2mL/kg	Yes	RDS.03.SRE.12095	사망 없었음. 약한 부종이 6시간 이내에 발생함. 피부투여로 6mg/kg를 dog 투여 시 내약성이 우수했으며 독성은 관찰되지 않았음.
아다팔렌 0.3%/과산화벤조일 2.5%							
반복투여 독성시험	미니피그	피부	13주	0.25 mL/kg/day	Yes	RDS.03.SRE.8775	전신 부작용은 없었음. 투여부위 자극, 약한 홍반, 심한 피부벗겨짐 등이 관찰됨. 약한 홍반은 기제겔 투여부위에서도 관찰됨.
	미니피그	피부	13주	0.125, 0.25, 0.75	Yes	RDS.03.SRE.	전신 부작용은 없었음. 투여부위 자극

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과	
	그			g/kg/day		12466	이 나타남. 농도에 따른 민감도 증가 가능성이 확인됨.	
국소독성시험 (국소내성시험)	토끼	피부	단회	0.5mL씩	Yes	RDS.03.SRE.12941	방법: 적용부위에 24시간동안 첩부->홍반, 부종 24시간마다 확인-> 24시간, 72시간 시점에 PCI 점수로 홍반, 부종 확인 결과: 약한 홍반, 부종이 72시간 시점에서 관찰됨. PCI=2.33 (위약 PCI=0.33)	
	BCOP	눈	단회	750µL	Yes	RDS.03.SRE.12942	10분간 소 각막(안구)에 적용시 안구 자극이 유도되지 않았음.	
피부감작성시험 (Buhler test)	기니아 피그	피부	4주	Induction phase 0.5mL(6 hrs) Challenge phase 0.5mL(6 hrs)	Yes	RDS.03.SRE.12943	약한 홍반이 group 3(시험약 유도->시험약 감작)에서 3/10마리 암컷에서 관찰됨(24시간). 6/10마리 수컷 및 5/10마리 암컷에서 관찰됨(48시간). 8/10마리 수컷 및 7/10마리 암컷에서 관찰됨(72시간). 따라서, 시험약이 감작성이 있음을 확인함.	
				induction				challenge
				water				시험약
				위약				위약
				시험약				시험약
				대조약	대조약			

5. 약리작용에 관한 자료

- 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(함량증감복합제<-복합제)에 해당하는 품목으로, 해당사항 없음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 아다팔렌 0.3%/과산화벤조일 2.5% 복합제 3건, 아다팔렌 0.1%/과산화벤조일 2.5% 7건, 아다팔렌 0.3% 단일제 8건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 : 18240 study

[개요]

에피듀오포르테겔 0.3%/2.5%는 아다팔렌과 과산화벤조일 의 복합제로 12세 이상의 환자의 여드름 치료를 위하여 개발되었다. 투여 횟수는 1일 1회이다. 본 제제는 '에피듀오겔0.1%/2.5%' 에 아다팔렌의 함량이 0.3%로 증가하였고 중등도 및 중증의 여드름 치료에 사용된다.

두 가지 주성분인 아다팔렌과 과산화벤조일은 서로 다르지만 상호적인 기전을 통하여 여드름을 치료한다. 아다팔렌은 나프산 유도체로 항염증 작용을 가지며 (Milikan 2003), 강력한 산화제인 과산화벤조일은 P.acnes를 포함하는 넓은 범위의 항균효과와 각질화를 벗겨내는 작용을 한다. (Valacci 2001)

에피듀오겔0.1%/2.5%은 많은 전문가들에 의해 여드름 치료에 사용되고 있으며 오랜 시간 그 효능과

안전성이 입증되었다. 아다팔렌의 함량이 0.3%로 증가한 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 경증에서 중증의 여드름치료에서 안전성과 내약성 범위 안에서 효과는 높은 제제이다. 이 치료제는 전문가에게 간단한 사용과 항생제 배제, 높은 효과, 1일 1회 투여법을 가능하게 함으로서 중등증에서 중증의 여드름 치료에 사용될 수 있다. 또한 심각한 정도의 여드름에서, 본 치료제는 경구 항생제를 복용할 수 없는 경우의 환자에게 사용가능한 대안이 될 수 있으며, 경구항생제 복용 또한 줄일 수 있다.

[증상 및 치료]

여드름은 사춘기의 80-85%에서 나타나는 흔한 피부질환으로 성인이 될 때까지 지속이 되기도 한다. 여드름의 주 부위는 안면부, 등, 가슴, 어깨이다. 임상적으로 병변의 유형은 염증성과 비염증성으로 다양하게 나타났다. 여드름을 치료하지 않을시 육체적 정신적인 후유증이 발생할 수 있다. (예. 흉터, 낮은 자신감, 사회성 저하, 우울, 불안) 심각한 여드름은 종종 성인의 고용률 저하와 연관이 있기도 한다. 형상학적으로 여드름은 3단계, 경증, 중등증, 중증으로 나뉜다. 여드름의 치료는 질병의 심각도와 여드름 병변 부위의 유형(염증, 비염증, 혼합)에 따라 결정된다. 경증에서 중등증의 여드름은 국소 치료를 진행한다. 임상외는 주로 단독제제(과산화벤조일, 국소 레티노이드, 국소항생제) 나 복합제(두 가지 성분의 혼합제제)를 사용하고 있으며 현재 심각한 여드름은 경구 항생제 또는 경구 이소트레티노인으로 치료한다.

현재 여드름의 치료는 경증에서 국소 단일제, 중등증에서 복합제, 중증에서 경구 항생제 또는 이소트레티노인, 면포성에서 국소 레티노이드를 사용한다. 국소 단독제에는 과산화벤조일, 레티노이드, 항생제가 있다. 과산화벤조일(BPO)은 다양한 농도로 시판되고 있으며, 여드름 치료의 기준으로 사용되고 있다. 그러나 가장 흔한 이상반응으로 농도 의존적인 자극성 피부염이 있다. (Mills 1986, Kligman 1995) 국소 레티노이드는 경증과 중등증 특히 면포성 여드름에 처방되며 특히 아다팔렌 경우 1세대 레티노이드에 비해 내약성이 좋고 항염증 효과를 가지고 있다.

국소 항생제는 과산화벤조일의 대안제로 고려될 수 있으나, 국소 자극과 항생제 내성의 위험이 있어 유럽 가이드라인에서는 경증과 중등증에서는 사용을 권하지 않는다.

심각한 여드름에 대한 경구항생제 사용은 항생제 내성으로 인하여 현재 권고하지 않으며 염증 부위가 개선되면 즉시 중단하는 것을 권장한다. 또한 새로운 가이드라인에서는 병변부위에 과산화벤조일을 추가로 사용하여 항균효과를 높이는 것을 권고한다.

경구이소트레티노인은 심각한 저항성 여드름에 기준 치료로 모든 병변요인이 동시에 나타날 경우 사용한다. 그러나 이소트레티노인은 최기형성, 구순염, 건조, 지질이상, 우울증, 골격이상, 염증성 장질환과 같은 심각한 이상반응이 알려져 있어 비결절성 여드름에는 권고되지 않는다.

○ Fixed dose combination products for treatment of acne vulgaris

여드름 치료에서 임상외들은 서로 다른 기전을 가지는 국소 제제의 복합사용을 한다. 복합제를 사용하거나, 2가지의 제제를 연속 사용(낮, 밤으로 나뉘어 투여)하나 후자의 경우 효과는 있으나 환자의 순응도가 낮은 것으로 나타났다. (Yentzer 2010)

에피듀오텔과 같은 1일 1회 복합제 투여는 그 효과가 입증되었고 (Study 18094, 18087) 각자의 단독제와

기체에 비해 효과가 더 좋으며 1주일 후 병변수가 개선되는 것으로 나타났다.

아다팔렌/과산화벤조일 복합제는 4가지 병인중 3가지를 표적으로 하며 주로 면포화, 모낭의 P. acne 군집, 염증을 막는다.

에피듀오겔 0.1%/2.5%는 여드름의 치료에 널리 사용되나 더 강력한 국소 복합제의 필요에 따라 아다팔렌의 용량을 0.3%로 높인 제제를 개발하였다. 이 제제는 중등증에서 중증의 여드름에 안전성과 내약성이 확보된 범위에서 효과를 높인 약으로 경구항생제 복용이 어렵거나 감소가 필요한 환자에게 대안이 될 수 있다.

이 치료제는 전문가에게 간단한 사용과 항생제 배제, 높은 효과, 1일 1회 투여법을 가능하게 함으로서 중등증에서 중증의 여드름 치료에 사용될 수 있다. 또한 두 가지 제제를 따로 바르기 어려워하는 경우에도 사용가능하며 항생제 내성으로 부터의 위험도 줄일 수 있다.

6.2. 생물약제학시험

6.3. 임상약리시험

[임상약리시험]

에피듀오포르테겔 0.3%/2.5%를 가지고 1개의 PK Study를 구성하였다.(Study 18229) 아다팔렌 0.3%겔의 임상연구 (Studies RD.06.SRE.2690, 18115)와 에피듀오겔 0.1%/2.5%의 연구자료(Study RD.06.SRE.18097)가 추가 보충자료로 사용되었다.

4개의 임상연구에서, 아다팔렌의 혈중 농도만이 측정되었다. 과산화벤조일은 피부에서 빠르게 벤조산으로 전환되어 사용에 안전하였다. 아다팔렌 농도는 2가지 검증된 방법을 사용하여 결정하였다. 두 방법은 동일한 정량 한계 값을 가진다.(LOQ; 0.1ng/mL) 이 값은 위 4연구에 사용되어 아다팔렌 국소 적용에 따른 PK 프로파일을 결정하였다.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 사람 대상 (0.3% 아다팔렌 단일제 및 0.3%/2.5% 복합제)								
Evaluation of the cutaneous cumulative irritancy potential of CD0271 0.3%/CD1579 2.5% gel and corresponding vehicle following repeated applications to the skin of healthy subjects 건강한 피험자에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 반복 적용시의 안전성, 유효성 비교를 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군 시험								
1상	SRE. 18242	반복 적용시의 국소 자극자극 강도 측정	다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군 시험	건강한 성인 남녀 34명	에피듀오포르테겔, qd 에피듀오겔, qd 디페린겔0.3%, qd 바셀린 등 부위에 24시간 첩부. 3주간 모니터링 0.2% SLS	3주	안전성(피부 반응측정, 이상반응, 신체검사, 바이탈 사인)	에피듀오포르테겔 3주 연속 투여한 부위에서 대부분의 환자는 최하점수인 0점(반응 없음, 29명), 4점(수포, 껍짐, 다른 심각한 반응, 2명). 에피듀오겔의 경우 1명에서 4점 기록. 기체는 반응 있음 0명. => 시험약에서 유의할만한 자극반응이 없었으며, 좋은 내약성을 보임.
Evaluation of the cumulative irritancy and cutaneous contact sensitisation potential of adapalene 0.1% gel and adapalene 0.3% gel versus their vehicle and white petrolatum following repeated applications to the skin of healthy subjects 건강한 피험자에서 아다팔렌 0.1%겔, 아다팔렌 0.3%겔, 기체, 바셀린을 반복투여시 축적자극과 피부 민감성 강도 평가를 위한 단일기관, 통제, 무작위, 맹검, 개인내비교연구								
1상	SRE. 2644	반복 투여시 축적 자극 과 피부 민감성 강도 평가	단일기관, 무작위, 맹검, 평행군시험	건강한 성인 남녀 215명	아다팔렌 0.3% 아다팔렌 0.1% 바셀린 아다팔렌기체겔	3주 -> 2주 (휴약)	안전성(홍반 평가 점수, 국소반응여부, 이상반응)	아다팔렌 0.3%, 아다팔렌 0.1%에서 피부자극은 매우 유사한 결과를 보였으며, 기체나 바셀린보다 조금 높은 자극을 나타냄.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					1)induction : 등 윗부분에 밀봉상태로 48시간 도포(주 3회). 이를 3주간 시행 2) rest : 투약 없이 2주간 휴약 3) challenge : 등 아랫부분에 1회 도포 후 48시간 둔다. 패치 제거 후 30분, 48시간, 72시간 후 피부반응 측정	-> 48시 간	축적 자극 지수(CII) =induction phase각 수치에서 자극점수 합 /관찰된 수치 개수)	심각한 부작용은 보고되지 않았음. 과민증 보고 없었음. AE로 인한 투약 중단 4명(투약부위에 대한 부작용 없었음). =>아다팔렌 0.1%과 0.3% 겔은 피부자극 측면에서 매우 유사하였고, 유의할만한 과민증은 발견되지 않았음.
Evaluation of the photoallergy potential of Adapalene 0.1% gel and Adapalene 0.3% gel versus their vehicle and white petrolatum following repeated application to the skin of healthy subjects 건강한 피험자에서 아다팔렌 0.1%겔, 아다팔렌 0.3%겔, 기제, 바셀린을 반복 투여 시 광알러지 강도 평가를 위한 단일기관, 통계, 무작위, 맹검, 개인내비교연구								
1상	SRE. 2645	국소 내약성 (광감작성)	단일기관 , 통계, 무작위, 맹검	건강한 성인 남녀 30명	아다팔렌 0.3% 아다팔렌 0.1% 바셀린 아다팔렌기제겔 1) induction: 3주 2) challenge: 단회 24시간	3주 -> 24시 간	홍반평가, 국소반응, 이상반응	Challenge phase동안, 광조사 48 시간, 72시간 후 광알러지성 피부 반응은 발견되지 않았다. 또한 비조 사부위에서도 민감 반응은 관찰 되 지 않았다. 아다팔렌 0.1%겔과 0.3%겔을 기제 와 바셀린 사용 시와 비교 시 유의 할만한 광민감성은 관찰되지 않았 다. 아다팔렌 0.1%와 0.3%겔, 기제, 바 셀린에서의 광알러지 테스트 결과 에서 유의할만한 광알러지성 피부 반응은 발견되지 않았다.
Evaluation of the phototoxic potential of Adapalene 0.1% gel and Adapalene 0.3% gel versus their vehicle and white petrolatum after a single application to the skin of healthy subjects 건강한 피험자에서 아다팔렌 0.1%겔, 아다팔렌 0.3%겔, 기제, 바셀린을 단회 투여 시 광독성가능성 평가를 위한 단일기관, 통계, 무작위, 맹검, 개인내비교연구								
1상	SRE. 2646	국소 내약성 (광감작성)	단일기관 , 통계, 무작위, 맹검	건강한 성인 남녀 25명	아다팔렌 0.3% 아다팔렌 0.1% 바셀린 아다팔렌기제겔 단회 24시간	24시 간	홍반평가, 국소반응, 광독성반응, 이상반응	모든 시험약에서 광독성 반응은 관 찰되지 않았다. 2건의 이상반응이 연구 동안 보고되었으나 시험약과 는 연관이 없거나 가능성이 적은 것으로 판명되었다. 2건의 이상반응(감기, 두통)이 보고 되었으나 약물이상반응 아님.
여드름 환자 대상 (0.3% 아다팔렌)								
A pharmacokinetic study to determine the systemic exposure to CD0271 during dermal application of either a fixed-dose combination of CD0271 0.3%/ CD1579 2.5% gel or Differin 0.3% gel for 4 weeks in adolescent and adult subjects with acne vulgaris 여드름을 가지고 있는 청소년 및 성인에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 디페린 0.3%겔을 4주간 국소 적용시의 CD0271 의 전신노출에 관한 약동학연구. 다기관, 무작위, 연구자 맹검, 평행군 시험								
1상	SRE.	-에피듀오포르	다기관,	중증의	-아다팔렌포르테겔0.	4주	<약동학>	여드름을 가지고 있는 청소년 및

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	18229	테겔 또는 디페린0.3%겔을 4주간 국소 적용시 아다팔렌의 전신노출 정도 비교 -최대사용량(안면, 어깨, 가슴상위, 등상위 부분 적용)에서의 약동학 파라미터 분석	무작위, 연구자맹검, 평행군시험	여드름 환자 58명 (28명 vs 30명) -12세 ~35세 남녀 -IGA grade 4	3%/2.5%, qd -디페린겔0.3%, qd		1st:Cmax,Tmax,AUC0-24h 2nd:t1/2α,t1/2β,t1/2γ, CL,Vss,AUC0-inf <안전성> <안전성> 이상반응, 국소내약성(홍반, 각질, 건조감, 작열감), 일반적인 검사, 체중, 마이탈사인, 실험실적수치(혈액학적, 뇨분석, 임신테스트, 알콜테스트)	성인에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 디페린0.3%겔을 4주간 국소 적용 시 두 군 모두 낮은 전신 노출 결과를 나타내었다. <안전성> -대부분의 TEAE발현은 피부와 피하조직이상이었다(53.6% vs 46.7%). -해당 분류에서 TEAE 발현율은 두 군에서 유사하였으나 그 수에 에피듀오포르테군이 디페린군에 비해 낮았다. -두 군에서 가장 흔한 TEAE는 피부자극과 소양감 이었다. -홍반, 각질, 건조감 증후 및 증상 에 대한 평균 점수는 기저상태에서 치료 4주후로 갈수록 증가하였다. -Day 29에서 평균 각 증상에 대한 최악상태의 점수는 두 군에서 유사하였다. 기저상태 이후 홍반 비율은 두 치료군에서 유사하였다. 에피듀오포르테군은 디페린군에 비해 기저상태 이후 각질, 건조감, 작열감 비율은 더 높았다. -각 군에서 약 4-8명의 피험자에서 중등도의 국소내약성을 보였으나 대체로 경증이었다. -혈액학적, 화학적, 마이탈 사인 측면에서 임상적으로 유의할만한 점은 보고되지 않았다. 연구기간 내 임신 사례는 없었다. =>아다팔렌 피부 침투에 대한 과산화벤조일의 영향의 배제가 본 시험에서의 유사한 전신노출 결과로 확인 되었다. 그러므로 에피듀오포르테겔과 디페린겔의 전신 안전성 프로파일은 유사하다.

Other study reports

건강한 사람 대상 (0.1% 아다팔렌)

Determination of the phototoxic potential of a combination product with adapalene 0.1% plus benzoyl peroxide 2.5% in a gel after a single application to the skin of healthy subjects
건강한 피험자에서 아다팔렌 0.1%겔, 아다팔렌 0.1%/ 과산화벤조일 2.5%겔, 과산화벤조일2.5% 겔, 기체를 단회 투여 시 광독성 유발 가능성 평가를 위한 단일기관, 통제, 무작위, 맹검, 개인내비교연구

SRE. 2681	국소 내약성 (광독성)	단일기관, 통제, 무작위, 맹검	건강한 성인 남녀 25명	에피듀오겔0.1%/2.5% 에피듀오겔0.1% 과산화벤조일2.5% 기제	24시간	홍반 평가 점수, 국소 반응, 광독성 반응 이상반응	이 연구에서 예상하지 못한 국소반응(자극, 알레르기성 접촉성 피부염) 발생으로 임상 평가가 어려웠다. 복합제에서 6명, 과산화벤조일 2.5% 단독제에서 9명의 피험자에서 모호한 이상반응이 발견되었으며 해당 반응들은 연구자에 의해
-----------	--------------	-------------------	---------------	---	------	------------------------------	---

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								광독성 반응에서 배제되었다. 결론적으로 본 연구조건하에서 과산화벤조일 2.5% 제제에 아다팔렌 0.1%가 추가되는 것은 단독제제에 비해 광독성을 증가시키지 않았다. 또한 복합제 및 다른 시험약에서 광독성의 가능성은 관찰되지 않았다.
<p>Determination of the photoallergy potential of a combination product with adapalene 0.1% plus benzoyl peroxide 2.5% in a gel after repeated applications to the skin of healthy subjects 건강한 피험자에서 아다팔렌 0.1%겔, 아다팔렌 0.1%/ 과산화벤조일 2.5%겔, 과산화벤조일2.5% 겔, 기제를 반복 투여 시 광감작 유발 가능성 평가를 위한 단일기관, 통제, 맹검, 개인내비교연구</p>								
1상	SRE. 2682	국소 내약성 (광감작성)	단일기관 , 맹검	건강한 성인 남녀 33명	에피듀오겔0.1%/2.5%	3주 -> 2주 (휴약) -> 48시 간	광감작 유발 가능성 확인, 이상반응	14명(24건)에서 이상반응이 보고됨. 11명(16건)에서 약물이상반응, 도포 부위 국소 반응이 보고되었음. 연구조건하에서 복합제는 단독제제와 기제사용에 비해 광감작 유발 가능성이 관찰되지 않았다.
<p>Determination of a cutaneous contact sensitization potential of a combination product with adapalene 0.1% plus benzoyl peroxide 2.5% in a gel after repeated applications to the skin of healthy subjects 건강한 피험자에서 아다팔렌 0.1%겔, 아다팔렌 0.1%/ 과산화벤조일 2.5%겔, 과산화벤조일2.5% 겔, 기제, 바세린를 반복 투여 시 피부 접촉 과민증 가능성 평가를 위한 단일기관, 통제, 무작위, 맹검, 개인내비교연구</p>								
1상	SRE. 2683	국소 내약성 (피부 감작성)	단일기관 , 맹검	건강한 성인 남녀 251명	에피듀오겔0.1%/2.5% 아다팔렌0.1% 과산화벤조일2.5% 기제	3주 -> 2주 (휴약) -> 48시 간	피부 과민반응 보고, 이상반응	본 연구를 통해, 약물 도포시 최대의 환경(밀봉)에서 과산화벤조일을 함유한 제품의 자극강도가 눈에 띄게 증가하는 것을 볼 수 있었다. 또한 강한 강도의 과민반응이 복합제와 과산화벤조일 단독제제에서 관찰되었다. 이러한 민감성 강도는 복합제와 과산화벤조일 단독제제에서 유사하였다. 그러므로 임상적 이론이 다음과 같이 확인되었다: 과산화벤조일제제에 아다팔렌의 추가는 민감성 강도를 증가시키지 않았다. 일반적인 조건(밀봉하지 않을 때)에서는 이러한 높은 민감 반응이 나타나지 않을 것으로 예측된다. 234건의 이상반응이 보고되었다. 이중 162건은 피부과적 이상반응이며 159건이 시험약과 연관이 있었다.

[0.3% 아다팔렌을 함유한 국소치료제 적용 후 아다팔렌의 전신 노출도]

에피듀오포르테겔0.3%/2.5% PK 프로파일은 4주간의 연구를 통하여 분석하였다. (Study 18229) 0-24시 AUC는 2.49±1.21ng.h/mL 이며 이는 아다팔렌 0.3%겔의 값과 유사하였다. 또한 에피듀오포르테겔의 전신노출정도는 아다팔렌 0.3%겔과 유사하였다.

Table 2 Systemic exposures for gel formulations containing 0.3% adapalene (Studies 2690, 18115, and 18229)

Formulation	Study	Subject Population	N	N quantifiable (at steady state) ^a	Study Day ^b	AUC _{0-24h} (ng.h/mL) Mean±SD (Min to Max)	Most exposed subject	
							AUC _{0-24h} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Adapalene 0.3% Gel	2690	Adults	16	15 ^c	Day 10	8.37±8.46 (BLQ to 36.1)	36.1	2.00
	18115	Adults	26	20 to 23	Day 30	2.64±1.66 (BLQ to 5.50)	5.99	0.40
	18229	Adults and adolescents (12 to 17 years)	30	14 to 16	Day 15 ^d	2.47±1.31 (1.63 to 6.90)	7.40	0.46
Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel	18229	Adults and adolescents (12 to 17 years)	28	12 to 16	Day 29	2.49±1.21 (1.63 to 6.41)	6.41	0.36 ^e

본 연구는 다른 참조 연구와 달리 심각한 여드름 환자를 대상으로 한 연구로 이를 통하여 여드름의 심각도와 아다팔렌 흡수에는 영향이 없는 것으로 볼 수 있다.

에피듀오겔 0.1%/2.5%를 시험약으로 한 Study 18097에 따라 0.1% 아다팔렌 농도에서 적은 수의 시험대상자 (24명 중 5명)에서 전신노출이 관찰되었고 이 결과는 아다팔렌 0.1% 겔에서의 결과와 유사하였다. 이에 따라 과산화벤조일은 아다팔렌 흡수에 영향을 미치지 않는 것으로 볼 수 있다.

결론적으로 아다팔렌 전신노출 정도는 에피듀오포르테겔0.3%/2.5% 과 아다팔렌 0.3%겔에서 유사하였다. 과산화벤조일을 아다팔렌의 피부흡수에 영향이 없었다. 두 제품의 전신노출 정도는 유사하였고, 전신안전성은 시판되는 아다팔렌 0.3%겔로 입증할 수 있다.

6.4. 유효성 및 안전성

- 3가지 임상 연구가 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%을 사용하여 시행됨.
 - study 18242: 건강한 사람 대상 내약성 확인 임상시험
 - study 18229: 여드름 환자 대상 4주간의 약동학 평가 임상시험
 - study 18240: 3상 pivotal study로, 여드름 환자에게서 안전성 및 유효성 평가
- 0.3% 아다팔렌이 시판된 0.1% 아다팔렌에 비해 효과가 강함을 보기 위하여 3가지 임상 연구가 시행됨(study 18060, 18081, 18082)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
치료적 확증 임상시험								
A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group vehicle and active controlled study to compare the efficacy and safety of CD0271 0.3% / CD1579 2.5% topical gel versus topical gel vehicle in subjects with acne vulgaris 여드름 에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 기제 적용시의 안전성, 유효성 비교를 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군, 기제-활성대조 시험								
3상	SRE. 18240	에피듀오포르테겔0.3%/2.5%의 유효성 및 안전성 평가, 삶의 질 평가, 치료만족도 설문	다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군, 기제 및 활성대조 시험	중등증~ 중증의 여드름 환자 503명 (217명 vs 217명 vs 69명) -12세 이상	에피듀오포르테겔 0.3%/2.5%, qd 에피듀오겔 0.1%/2.5%, qd 기제겔, qd	12주	<유효성> 1차 -치료성공률 (IGA 점수 완치, 거의완치, 혹은 2점 이상의 향상) -12주 후 염증병변 수 변화량	<유효성> 18240 0.3%/2.5% 0.1%/2.5% 기제 ITT 217명 217명 69명 IGA 2 grade 개선 and clear or almost clear 33.7% 27.3% 11.0% 염증성병변 평균 개수 -27.04 -26.72 -14.40

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																																																																																				
				남녀 -안면여 드름 -IGA 3~4			-12주 후 비염증병변 수 변화량 <안전성> 이상반응, 국소내약성, 바이탈사인, 신체검사, 임신테스트 <기타> 삶의질평가, 치료만족도설 문 등	<table border="1"> <tr> <td>변화량</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>비염증성병변 평균 개수 변화량</td> <td>-40.08</td> <td>-39.00</td> <td>-18.47</td> </tr> <tr> <td>ITT, IGA=4</td> <td>106명</td> <td>112명</td> <td>34명</td> </tr> <tr> <td>IGA 2 grade 개선 and clear or almost clear</td> <td>31.9%</td> <td>20.5%</td> <td>11.8%</td> </tr> <tr> <td>염증성병변 평균 개수 변화량</td> <td>-35.17</td> <td>-31.92</td> <td>-15.46</td> </tr> <tr> <td>비염증성병변 평균 개수 변화량</td> <td>-45.61</td> <td>-43.10</td> <td>-17.25</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><안전성></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">18240</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0.3%/ 2.5%</td> <td style="text-align: center;">0.1%/ 2.5%</td> <td style="text-align: center;">기제</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>217명</td> <td>217명</td> <td>69명</td> </tr> <tr> <td>AE</td> <td>23.0%</td> <td>19.4%</td> <td>18.8%</td> </tr> <tr> <td>비인두염</td> <td>4.1%</td> <td>5.1%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>상기도 감염</td> <td>4.1%</td> <td>2.3%</td> <td>5.8%</td> </tr> <tr> <td>피부자극</td> <td>2.8%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>피부자열감</td> <td>0.9%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>5.5%</td> <td>0.5%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>중단</td> <td>1명 (아토피 피부염)</td> <td>1명 (여드름 악화)</td> <td>0명</td> </tr> <tr> <td>사망</td> <td>0명</td> <td>0명</td> <td>0명</td> </tr> <tr> <td>SAE</td> <td>0명</td> <td>1명 (불안 장애)</td> <td>0명</td> </tr> <tr> <td>FAS, IGA=4</td> <td>106명</td> <td>112명</td> <td>34명</td> </tr> <tr> <td>AE</td> <td>19.8%</td> <td>15.2%</td> <td>20.6%</td> </tr> <tr> <td>비인두염</td> <td>7.5%</td> <td>4.5%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>인플루엔자</td> <td>1.9%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>피부자극</td> <td>1.9%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>1.9%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> </table>	변화량				비염증성병변 평균 개수 변화량	-40.08	-39.00	-18.47	ITT, IGA=4	106명	112명	34명	IGA 2 grade 개선 and clear or almost clear	31.9%	20.5%	11.8%	염증성병변 평균 개수 변화량	-35.17	-31.92	-15.46	비염증성병변 평균 개수 변화량	-45.61	-43.10	-17.25	<안전성>					18240				0.3%/ 2.5%	0.1%/ 2.5%	기제	FAS	217명	217명	69명	AE	23.0%	19.4%	18.8%	비인두염	4.1%	5.1%		상기도 감염	4.1%	2.3%	5.8%	피부자극	2.8%			피부자열감	0.9%			ADR	5.5%	0.5%	0%	중단	1명 (아토피 피부염)	1명 (여드름 악화)	0명	사망	0명	0명	0명	SAE	0명	1명 (불안 장애)	0명	FAS, IGA=4	106명	112명	34명	AE	19.8%	15.2%	20.6%	비인두염	7.5%	4.5%	0%	인플루엔자	1.9%			피부자극	1.9%			ADR	1.9%	0%	0%
변화량																																																																																																												
비염증성병변 평균 개수 변화량	-40.08	-39.00	-18.47																																																																																																									
ITT, IGA=4	106명	112명	34명																																																																																																									
IGA 2 grade 개선 and clear or almost clear	31.9%	20.5%	11.8%																																																																																																									
염증성병변 평균 개수 변화량	-35.17	-31.92	-15.46																																																																																																									
비염증성병변 평균 개수 변화량	-45.61	-43.10	-17.25																																																																																																									
<안전성>																																																																																																												
	18240																																																																																																											
	0.3%/ 2.5%	0.1%/ 2.5%	기제																																																																																																									
FAS	217명	217명	69명																																																																																																									
AE	23.0%	19.4%	18.8%																																																																																																									
비인두염	4.1%	5.1%																																																																																																										
상기도 감염	4.1%	2.3%	5.8%																																																																																																									
피부자극	2.8%																																																																																																											
피부자열감	0.9%																																																																																																											
ADR	5.5%	0.5%	0%																																																																																																									
중단	1명 (아토피 피부염)	1명 (여드름 악화)	0명																																																																																																									
사망	0명	0명	0명																																																																																																									
SAE	0명	1명 (불안 장애)	0명																																																																																																									
FAS, IGA=4	106명	112명	34명																																																																																																									
AE	19.8%	15.2%	20.6%																																																																																																									
비인두염	7.5%	4.5%	0%																																																																																																									
인플루엔자	1.9%																																																																																																											
피부자극	1.9%																																																																																																											
ADR	1.9%	0%	0%																																																																																																									

A long-term safety and efficacy study of Adapelene gel, 0.3% in subjects with acne vulgaris
 여드름 환자에 대한 아다팔렌겔 0.3%의 장기 안전성과 유효성 연구

3상	SRE. 18082	장기 안전성 및 유효성 확인	다기관, 공개, 장기(12 개월), 단일군	여드름 환자 551명	아다팔렌겔 0.3%/2.5%, qd	12개 월 (1년)	유효성 평가: 베이스라인으 로부터 백분율 변화(순서대로 비염증성, 염증성, 총 병변수) 안전성 평가: SAE, AE, 국소내약성	1) 유효성: 시험약은 비염증성, 염증성, 총 병변수에 유효하였고, 12개월간 투여시 모든 부위 개수가 75% 이상 지속적 감소를 보였다. (6개월 시점에서 -58.7%, -63.3%, -60.4%) (12개월 시점에서 -78.3%, -77.0%, 76.5%) : 시험대상자 평가에서 전반적인 여드름 개선이 확인되었다. 12개월째 매우 개선이였다.
----	---------------	--------------------	-------------------------------------	-------------------	------------------------	------------------	---	--

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								2) 안전성: 44.3%의 시험대상자가 1개 이상의 이상반응을 경험하였다. 중증 이상반응은 6명에서 보고되었고 모두 약물과 관련이 없었다. 21.6%에서 약물이상반응(피부학적)이 보고되었다. 예상되었던 피부 자극 증상(홍반, 인설, 건조, 자통/화끈거림)은 대부분 경증~중등증이었고 일시적이었다.

여드름 환자 대상 (0.3% 아다팔렌)

The safety and efficacy of adapalene gel, 0.3% as compared to adapalene gel, 0.1% and adapalene gel vehicle in the treatment of acne vulgaris

여드름 환자에서 아다팔렌 0.3%겔, 0.1%겔, 기제 투여시의 안전성, 유효성 비교를 위한 다기관, 무작위, 활성 및 기제대조, 이중 맹검, 평행군 시험

3상	SRE. 18081	0.3% 아다팔렌겔의 유효성 및 안전성 평가	다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군, 기제 및 활성대조 시험	여드름 환자 653명 (258명 vs 261명 vs 134명) -12세 이상 남녀	아다팔렌겔 0.3%, qd 아다팔렌겔 0.1%, qd 기제겔, qd	12주	<p><유효성> 1차 -치료성공률 (IGA 점수 완치, 거의완치) -12주 후 염증병변 감소율 -12주 후 비염증병변 감소율</p> <p><안전성> 이상반응, 국소내약성, 실험실적 검사(혈액학적, 뇨분석 등)</p>	<p><유효성></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">18081</th> </tr> <tr> <th>0.3%</th> <th>0.1%</th> <th>기제</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>258명</td> <td>261명</td> <td>134명</td> </tr> <tr> <td>IGA clear or almost clear</td> <td>20.5%</td> <td>15.7%</td> <td>9.0%</td> </tr> <tr> <td>염증성병변 감소율</td> <td>58.3%</td> <td>54.5%</td> <td>43.2%</td> </tr> <tr> <td>비염증성병변 감소율</td> <td>47.5%</td> <td>42.1%</td> <td>28.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p><안전성></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">18081</th> </tr> <tr> <th>0.3%</th> <th>0.1%</th> <th>기제</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS</td> <td>258명</td> <td>261명</td> <td>134명</td> </tr> <tr> <td>AE</td> <td>40.3%</td> <td>33.7%</td> <td>31.3%</td> </tr> <tr> <td>피부관련</td> <td>26.7%</td> <td>16.1%</td> <td>9.0%</td> </tr> <tr> <td>ADR</td> <td>22.1%</td> <td>11.9%</td> <td>4.5%</td> </tr> <tr> <td>SAE</td> <td>1명</td> <td>2명</td> <td>0명</td> </tr> </tbody> </table> <p><결론> -임상적으로나 통계적으로 치료 성공률에서 “완치” 또는 “거의 완치” 피험자 비율이 아다팔렌 0.3%군에서 0.1%군에 비해 유의하게 증가하였다. 또한 총 병변 수 및 염증 병변수와 비염증 병변수의 감소 역시 이 결과를 뒷받침하였다. 아다팔렌 0.3%겔은 기제 겔에 비해 모든 1차 유효성 파라미터에서 우월하였다. -아다팔렌 0.3%겔을 0.1%겔과 비교하였을 때 임상적으로 안전성에 유의할만한 점은 발견되지 않았다. -아다팔렌 0.3% 와 0.1%를 투여 받은 몇몇 피험자에서 심각한 홍반, 각질, 건조, 따가움이 발생하였다. 피부 자극 증상은 거의 경증 또는 중등증이었고 두 아다팔렌 농도에서 일시적이었다. -전신 안전성은 두 아다팔렌 투여군과</p>		18081			0.3%	0.1%	기제	ITT	258명	261명	134명	IGA clear or almost clear	20.5%	15.7%	9.0%	염증성병변 감소율	58.3%	54.5%	43.2%	비염증성병변 감소율	47.5%	42.1%	28.6%		18081			0.3%	0.1%	기제	FAS	258명	261명	134명	AE	40.3%	33.7%	31.3%	피부관련	26.7%	16.1%	9.0%	ADR	22.1%	11.9%	4.5%	SAE	1명	2명	0명
										18081																																																
0.3%	0.1%	기제																																																								
ITT	258명	261명	134명																																																							
IGA clear or almost clear	20.5%	15.7%	9.0%																																																							
염증성병변 감소율	58.3%	54.5%	43.2%																																																							
비염증성병변 감소율	47.5%	42.1%	28.6%																																																							
	18081																																																									
	0.3%	0.1%	기제																																																							
FAS	258명	261명	134명																																																							
AE	40.3%	33.7%	31.3%																																																							
피부관련	26.7%	16.1%	9.0%																																																							
ADR	22.1%	11.9%	4.5%																																																							
SAE	1명	2명	0명																																																							

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								기제군에서 비교할 만 하였다.
<p>The safety and efficacy of adapalene gel 0.3% as compared to its vehicle and adapalene gel 0.1% in the treatment of acne vulgaris</p> <p>여드름 환자에서 아다팔렌 0.3%겔, 0.1%겔, 기제 투여시의 안전성, 유효성 비교를 위한 다기관, 무작위, 연구자맹검, 기제대조, 평행군 시험</p>								
2상	SRE. 18060	아다팔렌겔 0.3%와 0.1%겔의 기제 대비 치료의 차이 확인 아다팔렌0.3%겔과 0.1%겔에서의 국소내약성 및 전신안전성 비교	다기관, 무작위, 연구자맹검, 기제대조, 평행군 시험	경증 또는 중증의 여드름 환자 214명 (70명 vs 70명 vs 74명) -12세~40세 남녀 -안면여드름심각도 4~8단계	아다팔렌겔 0.3%, qd 아다팔렌겔 0.1%, qd 기제겔, qd	12주	<p><유효성> 1차 - 총 안면 병변수, 비염증성 병변수, 염증성 병변수 - 여드름심각도 평가(0점~12점)</p> <p><안전성> 이상반응, 혈액학적평가, 뇨분석, 혈중농도 등</p>	<p><유효성> -0.3%군이 0.1%군과 기제군에 비해 총 병변수 감소에서 우월함. (-48.92 vs -39.40 vs -27.33) -병변수 변화도 우월함. (-49% vs -39% vs -27%) -비병변수 변화도 우월함. (-45% vs -33% vs -20%) -여드름 심각도 변화도 우월함. 2단계 이상의 향상을 보임. (64.3% vs 58.5% vs 35.2%)</p> <p><안전성> -1건 이상의 이상반응 발생률 및 치료와 관련이 있는 이상반응 발생률이 0.3%군과 0.1%군에서 기제 대비 높음 AE 51% vs 54% vs 41% TEAE 40% vs 37% vs 7% - 가장 빈번하게 발생한 이상반응: 피부건조(23% vs 19% vs 3%)</p> <p>=> 결론적으로 아다팔렌 0.3%겔은 기제 및 0.1% 겔에 비하여 우월하였고, 안전성 및 내약성이 확인되었음.</p>

Other study reports								
3상	SRE. 18089	장기 유효성 및 안전성 확인	다기관, 공개, 장기(12개월), 단일군	보통 여드름 환자 452명	아다팔렌0.1%/2.5%겔, qd	12개월		유효성 평가: 병변수의 비율 변화 안전성 평가: SAE, AE, 국소내약성
1상	SRE. 18097	약동학 평가, 안전성	단일기관, 무작위배정, 맹검, 평행군, 활성대조 시험	여드름 환자 24명	아다팔렌 0.1%/과산화벤조일 2.5% 겔 vs 아다팔렌 0.1% 겔	30일		약동학 평가, 안전성
3상	SRE. 18094	유효성 및 안전성 확인	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 활성 및 기제 비교	여드름 환자 517명	아다팔렌 0.1%/과산화벤조일 2.5% 겔 vs 아다팔렌 0.1% 겔 vs 과산화벤조일 2.5% 겔 vs 기제겔	12주		유효성 및 안전성 확인
3상	SRE. 18087	유효성 및 안전성 확인	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 활성 및	여드름 환자 1668명	아다팔렌 0.1%/과산화벤조일 2.5% 겔 vs 아다팔렌 0.1% 겔	12주		유효성 및 안전성 확인

			기제 비교		vs 과산화벤조일 2.5% 겔 vs 기제겔		
--	--	--	-------	--	----------------------------------	--	--

[핵심임상시험]

여드름에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 기제 적용시의 안전성, 유효성 비교를 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군, 기제-활성대조 시험

(임상단계) 3상(치료적 확증 임상시험)

(시험기간) 첫 환자 모집 2013.07.22.~ 마지막 환자 완료 2014.03.25.

(시험목적)

- 중등증 또는 중증의 여드름을 가진 총 시험대상자 군에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 기제를 12주까지 국소 적용시 유효성 우위 비교
- 서브그룹에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 기제 적용시 유효성 우위 비교 (연구자 판단 IGA=4)
- 중증의 여드름을 가진 서브그룹에서 CD0271 0.3%/CD1579 2.5% 겔 또는 기제 치료 우위 비교(IGA 4)

(대상질환 및 시험대상자수)

- 554명 스크리닝, 503명 등록(시험군 217명, 대조군 217명, 기제군 69명)
- ITT 503명, 안전성분석군 503명, PP 459명 (시험군 197명, 대조군 192명, 기제군 69명)
- 대상환자: 남녀 12세 이상 중등증(IGA=3)에서 중증(IGA=4)의 여드름 환자

(시험약 및 대조약)

- 시험약: 에피듀오포르테겔(아다팔렌 0.3%/과산화벤조일 2.5%)
- 대조약: 에피듀오겔(아다팔렌 0.1%/과산화벤조일 2.5%)

(투여기간 및 투여방법)

- 12주간, 1일 1회 저녁 세안 후 얼굴에 적용

(1차 평가변수)

- 치료성공률(12주 후 IGA 점수가 완치 또는 거의 완치이거나 초기 상태보다 2점 이상 점수의 향상을 보이는 경우)

Table 3 Investigator's Global Assessment scale

0	Clear	Clear skin with no inflammatory or noninflammatory lesions.
1	Almost Clear	A few scattered comedones and a few small papules.
2	Mild	Easily recognizable; less than half the face is involved. Some comedones and some papules and pustules.
3	Moderate	More than half of the face is involved. Many comedones, papules and pustules. One small nodule may be present.
4	Severe	Entire face is involved. Covered with comedones, numerous papules and pustules. Few nodules may or may not be present.

Data source: SRE.18240, Table 5.

- 12주 후 염증병변 수의 변화를 보이는 경우
- 12주 후 비염증병변 수의 변화를 보이는 경우

(2차 평가변수)

- 12주 후 염증 또는 비염증병변 부위 계수 시 비율 변화

(안전성 평가변수 및 기타 평가)

- 이상반응, 국소내약성, 바이탈사인, 신체검사, 임신테스트
- 기타: 시험대상자의 여드름 개선 점수, 삶의 질 평가, 설문조사 등

(결과)

[기본 정보]

- 인구학적 정보에서 ITT군에서 임상적으로 의미가 있을만한 점은 관찰되지 않았다. 성별 분포는 여성(47.7%)과

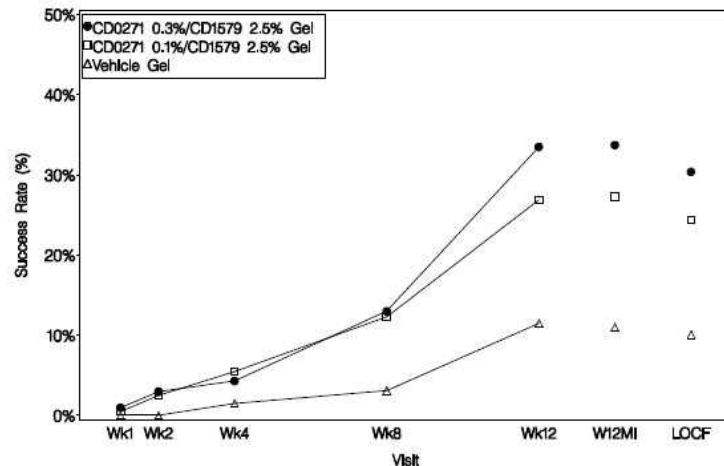
남성(52.3%)의 분포가 균등하였으며, 대부분 백인(77.3%) 이었다. 평균 나이는 19.6세이며, 12-57세 사이에 분포되었고 반 이상의 시험대상자(54.3%)가 12-17세였다.

- 광피부형, IGA, 병변수는 각 군 사이에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 시험대상자들은 모든 범위의 광피부형(1-4단계, full range of skin phototypes)을 가지고 있었으며 주로 2, 3단계에 분포되어 있었다.
- IGA 스케일 상에서 251명은 중등증의 여드름(IGA 3)이었으며 252명은 심각한 여드름(IGA 4)에 속하였다.
- 평균 기저 병변수는 전체 인구에서 염증병변 38.2, 비염증병변 59.6, 총 병변 수 98.2개 이었다. 결절수 범위는 0-2로 연구에 적합요건에 일치하였다. 약 반 정도의 시험대상자(49.5%)가 안면부위를 포함하여 가슴에도 병변이 있었다.
- 심각계층 분석에서 임상적으로 의미 있을 만한 기본 정보의 차이는 없었다. 성별은 여성과 남성이 고르게 분포(여성 52.4%, 남성 47.6%) 하였으나 타 군들의 성별 분포가 남녀 유사한 분포를 보이는 것에 비해 기제 투여군의 경우 남성의 비율(61.8%)이 여성보다 높았다. 시험대상자의 대부분은 백인(77.0%)이었으며, 평균 나이 분포는 12-17세였으며 이는 심각도를 통합한 계층(IGA 3,4)에서도 유사하였고, 각 치료군 에서 광피부형은 고르게 분포하였다. 예측한 바와 같이 평균 기저 병변수는 전체 인구에 대비하여 높았다.

[유효성 평가 결과]

- 유효성은 3가지 1차 endpoint(치료 성공률, 연구 초기와 염증병변 수 변화, 연구 초기와 비염증병변 수 변화)에서 입증되었다. 12주에서 모든 민감도 분석은 LOCF방법을 사용하였고 유사한 결과를 보였다(ITT군).

Figure 2 Success Rate at Week 12 (Observed and LOCF), ITT Population



- 2차 endpoint 분석(염증 병변 수 변화율, 비염증 병변 수 변화율), 두 endpoint의 다중도 통제는 Hochberg 법을 사용하였다. 12주차에서 민감도 분석은 LOCF법을 사용하였고 유사한 결과를 보였다.

[안전성 평가 결과]

① 전체 안전성

- 에피듀오포르테투여군 50명(23.0%), 에피듀오겔 투여군 42명(19.4%), 기제군 13명(18.8%) 이 연구기간 동안 이상 반응이 보고되었다.
- 에피듀오포르테투여군의 12명(5.5%)은 시험약과 관련이 있는 것으로 판단되었고, 에피듀오겔과 기제군의 경우 1명(0.5%)과 0명이 약과 관련된 이상반응으로 보였다.
- 에피듀오포르테투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염, 피부자극(4.1%)이었다. 에피듀오겔 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 비인두염(5.1%), 상기도 감염(2.3%), 알레르기피부염(1.4%) 이었다. 기제군에서는 4명의 시험대상자에서 상기도 감염(5.8%)이 보고되었다.
- 약물과 연관된 것으로 판정된 대부분 이상반응은 피부 및 피하조직 이상반응이었다. 대부분의 이상반응은 에피듀

오포르테투여군에서 보고되었고(15명 중 12명), 에피듀오겔군에서 2가지의 이상반응이 1명의 시험대상자에서 보고되었다.(2.5%) 에피듀오포르테군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 피부자극(2.8%), 피부작열감(0.9%)이었다.

② 중증집단에서 안전성

- 에피듀오포르테투여군에서 21명의 시험대상자(19.8%), 에피듀오군에서 17명(15.2%), 기제 7명(20.6%)의 시험대상자에서 이상반응이 보고되었다. 시험군에서 2명의 시험대상자(1.9%)가 연구자에 의해 약물과 연관성이 있는 이상반응으로 분류되었고 다른 군에서는 없었다.
- 에피듀오포르테투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(7.5%), 인플루엔자(1.9%), 피부 자극(1.9%)이었다. 에피듀오군에서 가장 흔한 이상반응은 비인두염(4.5%), 상기도감염(1.8%), 알레르기피부염(1.8%)이었다. 기제군에 1명 이상 보고된 이상반응은 없었다.
- 피부 및 피하조직 이상반응으로 가장 흔하게 보고된 것은 피부자극(1.9%)으로 에피듀오겔군에서 1명 보고되었고 기제군에 관찰되지 않았다. 알레르기피부염은 에피듀오겔군의 2명의 시험대상자에서 (1.8%)보고되었고 다른 군에서는 관찰되지 않았다.
- 약물과 관련된 TEAE: 피부 자극 2.8%, 피부 작열감 0.9%, 가려움, 아토피성 피부염, 습진, 홍반, 눈꺼풀 홍반, 발진, 피부 저색소 침착 각 0.5%

6.5. 사고자료

- 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

[유효성]

- 1) 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 중증 여드름 치료제로도 적용할 수 있음을 증명하기 위해 study 18240 선정기준에 중등증~중증 여드름 환자를 포함하였고, 중증 여드름 환자(IGA grade 4)에 대해서 별도로 유효성이 평가되었음.
 - 전체 군에서, 기제에 비해 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%가 3가지 평가변수 모두에서 우월함을 입증함.
 - 중증 여드름 환자만 포함된 하위군(IGA=4)에서도 역시 기제에 비해 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%가 3가지 평가변수 모두에서 우월함을 입증함.
- 2) 2차 유효성 평가변수는 12주에서 염증성 병변 및 비염증성 병변의 감소율.
IGA=4 하위군에서 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 기제에 비해 두 가지 유효성 평가 변수에서 모두 우월함을 입증함.
- 3) 기타: 시험대상자들의 삶의 질에 대한 설문을 시행하였다. 여드름 개선에 대한 평가에서 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%은 기제에 비해 임상적으로 유의한 차이를 보였다. DLQI(Dermal Life Quality Index)의 경우에도 baseline 점수가 유사했던 점에 비하여 12주에서 에피듀오포르테겔0.3%/2.5%에서 큰 향상을 보였다.

[안전성]

- 1) 에피듀오포르테겔0.3%/2.5% 임상 연구에서 관찰된 안전성 프로파일은 이전의 에피듀오겔0.1%/2.5%에서 관찰된 것과 유사하였다(23.0% vs 19.4% vs 기제 18.8%). 새롭거나 예측하지 못한 이상반응은 관찰되지 않았다.

- 2) TEAE 발생률, 약물과 연관된 TEAE, 심각한 TEAE는 이전 연구에 비해 낮거나 동일하였다. 사망 보고는 없었으며, 1건의 SAE(불안장애)가 3개의 연구 내에서 보고되었다.
- 3) 에피듀오포르테투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염, 피부자극(4.1%)이었다. 에피듀오겔 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 비인두염(5.1%), 상기도감염(2.3%), 알레르기피부염(1.4%)이었다. 기제군에서는 4명의 시험대상자에서 상기도감염(5.8%)이 보고되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 캐나다 허가사항 비교표

신청사항	미국(2015.07.15.)	캐나다(2015.09.16.)
<p>12세 이상에서 면포, 구진, 농포가 나타나는 중등증에서 중증의 여드름의 국소치료</p>	<p>EPIDUO FORTE gel, is a combination of adapalene, a retinoid, and benzoyl peroxide, and, is indicated for the topical treatment of acne vulgaris.</p>	<p>Treatment of moderate and severe acne vulgaris, characterized by comedones, inflammatory papules/pustules with or without occasional nodules in patients 12 years of age and older.</p>
<p>환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 다음 1일 1회 저녁에 여드름이 있는 부위 전체에 펴바른다. 바를 때에는 손가락 끝을 이용해 눈과 입술을 피해 얇게 펴바른다. 피부 자극이 나타나면 비자극적 보습제를 사용하거나, 도포 횟수를 줄이거나(예, 2일에 한번) 일시적 또는 영구적으로 치료를 중단한다. 치료기간은 의사의 진단에 근거하여 정해지며, 보통 치료 시작 1~4주 후에 초기 임상적 개선이 나타난다.</p>	<p>For topical use only. EPIDUO FORTE gel is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.</p> <p>Apply a thin layer of EPIDUO FORTE gel to affected areas of the face and/or trunk once daily after washing. Use a pea-sized amount for each area of the face (e.g., forehead, chin, each cheek). Avoid the eyes, lips and mucous membranes.</p>	<p>CLINICAL USE Physicians should be able to choose between the two concentrations TACTUPUMP FORTE Topical Gel and TACTUPUMP Topical Gel based on the presenting patient's clinical condition and confounding factors that could worsen acne severity.</p> <p>TACTUPUMP FORTE may also be considered for those patients who have moderate and severe acne vulgaris, who may have risk factors that worsen acne prognosis such as tendency toward cyclical relapses, pre-pubertal onset or long term history of acne, positive family / genetic history, those prone to or at risk for scarring, and those who may have intolerance or contraindication to systemic treatment. In these cases, physicians have the option to choose between the 2 concentrations. Clinical surveillance of these patients is recommended to ensure sufficient therapeutic response.</p> <p>Geriatrics (> 65 years of age): Safety and effectiveness of TACTUPUMP and TACTUPUMP FORTE in geriatric patients aged 65 years and above have not been established.</p> <p>Pediatrics (< 9 years of age): Safety and effectiveness of TACTUPUMP (adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5%) in children</p>

신청사항	미국(2015.07.15.)	캐나다(2015.09.16.)
		<p>below the age of 9 years have not been established.</p> <p>Safety and effectiveness of TACTUPUMP FORTE (adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5%) in children below the age of 12 years have not been established.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION <u>Recommended Dose and Dosage Adjustment</u></p> <p>TACTUPUMP (adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5%) Topical Gel (patients 9 years of age and older) and TACTUPUMP FORTE (adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5%) Topical Gel (patients 12 years of age and older), should be applied to affected areas of the face, chest and back once daily in the evening, after washing gently with a non-medicated cleanser.</p> <p>In subjects with moderate acne vulgaris, the choice between the two concentrations of adapalene/benzoyl peroxide fixed-dose combination should be based on the patient's clinical condition and risk factors for acne severity.</p> <p>A small amount of either TACTUPUMP or TACTUPUMP FORTE should be applied to provide a thin film, avoiding eyes, lips and mucous membranes. These medications should not be applied to cuts, abrasions, eczematous, or sunburned skin.</p> <p>If irritation occurs, the patient should be directed to apply non-comedogenic moisturizers. Discontinue treatment if a severe local inflammatory response is experienced. Re institute therapy when the reaction has subsided, initially applying the preparation less frequently (e.g. every other day). Once-daily application may be resumed if it is judged that the</p>

신청사항	미국(2015.07.15.)	캐나다(2015.09.16.)
		<p>patient is able to tolerate the treatment.</p> <p>Missed Dose If a single dose is missed, dosing should continue as per usual the following day, and the usual amount should be applied.</p>

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목과 허가사항 비교표

제품명	에피듀오포르테겔0.3%/2.5%	에피듀오겔0.1%/2.5%	디페린겔	벤작에이씨겔
업체명	(주)갈더마코리아	(주)갈더마코리아	(주)갈더마코리아	(주)갈더마코리아
허가일	-	2009.10.07.	1999.07.19.	1999.03.03.
분류번호	전문의약품 266 피부연화제	전문의약품 266 피부연화제	전문의약품 266 피부연화제	일반의약품 266 피부연화제
주성분 함량	아다팔렌 0.3%	아다팔렌 0.1% 과산화벤조일 2.5%	아다팔렌 0.1%	과산화벤조일 2.5%
효능 효과	12세 이상에서 면포, 구진, 농포가 나타나는 <u>중등증에서 중증의 여드름의 국소치료</u>	9세 이상의 면포, 구진, 농포가 나타나는 여드름의 국소치료	12세 이상의 면포, 구진, 농포가 나타나는 여드름의 국소치료	심상성여드름(보통여드름)
용법 용량	환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 다음 1일 1회 저녁에 여드름이 있는 부위 전체에 펴바른다. 바를 때에는 손가락 끝을 이용해 눈과 입술을 피해 얇게 펴바른다. 피부 자극이 나타나면 비자극적 보습	환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 다음 1일 1회 저녁에 여드름이 있는 부위 전체에 펴바른다. 바를 때에는 손가락 끝을 이용해 눈과 입술을 피해 얇게 펴바른다. 피부 자극이 나타나면 비자극적 보습	환부를 깨끗이 씻고 건조시킨 후 취침 전에 1일 1회 눈과 입술, 점막, 코 주변을 피하여 여드름 부위에 얇게 바른다. 피부 자극이 나타나면 도포 횟수를 줄	치료반응과 환자의 내약성에 따라 용량을 조절한다. 환부를 깨끗이 씻어내고 이 약을 보통 1일 1-2회 가볍게 두드리면서 바른다. 치료를 시작할 때에는 1일 1회(취침전) 바르고, 환자의 적응 여부를 검사하여

제품명	에피듀오포르테겔0.3%/2.5%	에피듀오겔0.1%/2.5%	디페린겔	벤작에이씨겔
	<p>제를 사용하거나, 도포 횟수를 줄이거나(예, 2일에 한번) 일시적 또는 영구적으로 치료를 중단한다.</p> <p>치료기간은 의사의 진단에 근거하여 정해지며, 보통 치료시작 1~4주 후에 초기 임상적 개선이 나타난다.</p>	<p>제를 사용하거나, 도포 횟수를 줄이거나(예, 2일에 한번) 일시적 또는 영구적으로 치료를 중단한다.</p> <p>치료기간은 의사의 진단에 근거하여 정해지며, 보통 치료시작 1~4주 후에 초기 임상적 개선이 나타난다.</p>	<p>이거나(예, 2일에 한 번) 치료를 중단한다. 자극이 가라앉으면 다시 도포 횟수를 늘리거나 치료를 시작할 수 있다.</p> <p>4 ~ 8주의 치료 후에 임상적 개선이 나타나고, 3개월 후에 추가적인 개선이 나타날 수 있다. 3개월의 투약 후에 환자의 개선 정도를 평가하여 증상의 개선이 나타나지 않는 경우에는 중지한다.</p>	<p>적응이 잘 되면 1일 2회(아침, 저녁)로 증가시킨다.</p>