

주블리^아® 외용액

(에피나코나졸) 10%

전문약품
수입약품



신약개발사업

[원료약품 및 분량] 이 약 1g 중 유효성분 : 에피나코나졸(별규) 100mg
첨가제 : 디부틸하드록시톨루엔, 디아소프로필아디페이트, 시클로메티콘, 시트르산수소물, 에데트산나트륨수화물, 에탄올, 정제수, C12-15 알킬락테이트

[성상] 무색 ~ 미황색의 투명한 액

[효능·효과] 피부사상균에 의한 조갑(손발톱)진균증

【용법·용량】

1 일 1 회 감염된 손발톱 전체에 바릅니다.
이 약은 외용이므로 눈, 경구, 질 내에 사용해서는 안 됩니다. 손발톱 및 인접한 피부에만 사용합니다.
이 약을 바르기 전에 손발톱을 깨끗이 건조시킵니다. 두껍게 열고 병을 아래로 기울여 브러시 전체에 용액이 스며들게 합니다. 손발톱과 피부가 맞닿아 있는 부분 등 손발톱 전체를 브러시를 사용해 바릅니다. 이 때 병의 측면을 세게 누르거나 손발톱에 대고 브러시를 강하게 누르거나 문지르지 않습니다. 바른 후에는 완전히 건조시킵니다.
사용 후에는 두껍게 문지르지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
이 약 또는 이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
- 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 있습니다.
2개의 임상 시험에서 이 약을 투여받은 1,227명의 환자들 중 1,161명은 적어도 24주간 투여하였고, 780명은 48주간 투여하였습니다. 이 약과 대조군(vehicle)을 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 투여 48주 이내에 보고된 이상반응을 표 1에 나타냅니다.
표 1 : 최대 48주까지 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응, n(%)	이 약 N=1,227	대조군(Vehicle) 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%)

- 일반적 주의
이 약을 48주 초과하여 사용하였을 경우의 유효성과 안전성은 확립되어 있지 않습니다.
- 상호작용
이 약은 *in vitro* 시험에서 치료적 농도로 투여 시 CYP 450 효소를 유도하거나 억제하지 않았습니다.
- 임부에 대한 투여
임부에게 이 약을 투여한 적절하게 잘 조절된 시험은 없습니다. 이 약은 임부에게 미치는 유익성이 태어날 때 미칠 잠재 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하도록 합니다.
전신 배태자 발생시험은 랫드와 토끼를 대상으로 수행되었습니다. 임신한 암컷 랫드에 에피나코나졸 2, 10, 50mg/kg/day를 기관형성기(임신 6~16일) 동안 피하 투여하였습니다. 모체 독성 존재 하에 배태자 독성(배태자 사망 증가, 생존 태자수 감소, 태반 영향)이 50mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량(MRHD)의 559배)에서 관찰되었습니다. 10mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 112배)에서는 배태자 독성이 관찰되지 않았습니다. 50mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 559배)에서 기형은 관찰되지 않았습니다.
임신한 암컷 토끼에 에피나코나졸 1, 5, 10mg/kg/day를 기관형성기(임신 6~19일) 동안 피하 투여하였습니다. 모체 독성 존재 하에 10mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 154배)에서 배태자 독성 또는 기형은 없었습니다.
랫드를 대상으로 한 출산 전/후 발생 시험에서 에피나코나졸 1, 5, 25mg/kg/day를 기관형성 초기(임신 6일)에서부터 수유 후기(수유 20일)까지 피하 투여하였습니다. 모체 독성 존재 하에 배태자 독성(출산 전 새끼 사망률 증가, 생존 새끼수 감소, 출산 후 새끼 사망률 증가)이 25mg/kg/day에서 관찰되었습니다. 5mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 17배)에서는 배태자 독성은 확인되지 않았습니다. 출산 후 발생에 대한 영향은 25mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 89배)에서 관찰되지 않았습니다.
- 수유부에 대한 투여
에피나코나졸이 사람 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았습니다. 반복 피하 투여 후 랫드의 유즙에서 에피나코나졸이 검출되었습니다. 많은 약물이 사람의 모유로 이행되므로 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에 투여해서는 안 됩니다.

- 소아에 대한 투여
소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.
- 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험 전체 환자 수에서 65세 이상의 환자는 11.3%이었으며 75세 이상의 환자는 없었습니다. 고령 환자와 젊은 환자들 사이에 안전성과 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았습니다. 보고된 다른 임상 경험에서 고령자와 젊은 환자들 사이에 반응 차이는 확인되지 않았습니다. 그러나 일부 고령 환자에서 더 높은 민감도는 배제할 수 없습니다.
- 적용상의 주의
1) 깨끗하고 건조된 조갑(손발톱)에 하루에 한 번 사용합니다. 씻거나 샤워, 목욕 후에는 적어도 10분간 말린 후 바릅니다.
2) 이 약 사용 후 적용 부위에 중증의 자극 반응(예, 홍반, 부종, 가려움)이 나타나면 치료를 중단하고 의사가 추천하는 적절한 조치를 취해야 합니다.
3) 이 약의 유효성에 대한 매니큐어 또는 다른 화장품 네일 제품의 영향은 평가되지 않았습니다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.
3) 용기는 꼭 닫아 세워서 보관합니다.
4) 가연성이므로 열과 가까이지 않습니다.
5) 동결을 방지합니다.
- 전문가를 위한 정보
1) 미생물학
(1) 작용기전
에피나코나졸은 아졸계 항진균제이며, 진균의 세포막 구성 성분인 에고스테롤의 생합성과 관련된 진균의 라노스테롤 14 α -demethylase를 억제합니다.
(2) *in vitro* 및 *in vivo* 활성
에피나코나졸은 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* 분리주에 대해 *in vitro* 및 임상 감염에서 활성을 나타냅니다. 에피나코나졸은 *in vitro*에서 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*로 구성된 대부분의 (90% 이상) 분리주에 대해 0.06 μ g/mL 또는 그 이하의 최소억제농도(MIC)를 나타냅니다.
(3) 내성 기전
에피나코나졸의 약제내성발달은 *T.mentagrophytes*, *T.rubrum*, *C.albicans*에 대해 *in vitro*에서 시험하였습니다. 연속 계대배양은 에피나코나졸의 발육억제농도 이하에서 최소억제농도(MIC)를 4배까지 증가시켰습니다. 이 *in vitro* 결과의 임상적 의미는 밝혀지지 않았습니다.
- 약동학적 정보
에피나코나졸의 전신 흡수는 중증의 조갑진균증 18명 성인을 대상으로 10개의 발톱과 0.5cm 인접 피부에 28일간 1일 1회 이 약을 투여하여 확인하였습니다. 에피나코나졸의 혈장 농도는 1, 14, 28일에서 24시간 동안 다회 측정되었습니다. 에피나코나졸의 28일에 평균(±표준편차) 혈장 C_{max}는 0.67±0.37ng/mL이며 평균(±표준편차) AUC는 12.15±6.91ng·h/mL이었습니다. 안정상태(Steady state)에서 혈장농도-시간 프로파일은 24시간 투여 간격동안 일반적으로 완만했습니다. 별도의 건강한 자원자 대상 시험에서 7일간 10개의 모든 발톱에 매일 투여 시 에피나코나졸의 혈장 반감기는 29.9 시간이었습니다.
- 약물상호작용
이 약은 CYP450 효소군의 비억제제로 간주됩니다. 사람 간 microsomes을 이용한 *in vitro* 시험에서 에피나코나졸은 예상되는 임상적 전신 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2PE1, CYP3A4의 효소 활성을 억제하지 않았습니다. 사람 일차 간세포를 이용한 *in vitro* 시험에서 에피나코나졸은 CYP1A2 또는 CYP3A4 활성을 유도하지 않았습니다.
- 임상시험정보
발톱 조갑진균증 치료에 대한 이 약 1일 1회 사용의 안전성과 유효성은 2개의 52주, 전향성, 다기관, 무작위배정, 이중맹검의 임상 시험으로 표적 발톱의 임상 감염이 20~50%인(피부사상균증 또는 반월(기질) 감염 없음) 18세 이상(18~70세)에서 평가되었습니다. 시험은 48주간 이 약과 대조군(vehicle) 용액 치료를 비교하였습니다. 52주 완전 치유율(치료 완료 후 4주)이 평가되었습니다. 완전 치유는 표적 발톱의 0% 감염(표적 발톱에서 조갑진균증의 임상적 증가 없음)이면서 진균학적 치유(진균 배양검사와 수산화칼륨(KOH) 검사 음성)로 정의됩니다. 표2에 시험1과 시험2의 유효성 결과를 나타냅니다.
표 2 : 유효성 평가 변수

	시험 1		시험2	
	이 약	대조군 (Vehicle)	이 약	대조군 (Vehicle)
	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 수행되었습니다. 모든 용량군에서 치료 부위의 중증 자극이 관찰되었습니다. 이는 vehicle에서 기인하는 것으로, 에피나코나졸로 인한 피부 영향 해석에 혼동을 주었습니다. 고통량 군(30%)은 중증의 피부 반응으로 인해 34주에서 중단되었습니다. 에피나코나졸 10% 용량(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 248배)까지 약물관련 신생물은 관찰되지 않았습니다.
2개의 *in vitro* 유전 독성시험(박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험과 포유류 배양세포를 이용한 체외염색체 이상시험) 및 1개의 *in vivo* 유전 독성시험(설치류 조혈세포를 이용한 체내소핵시험) 결과에 근거하여 에피나코나졸의 변이원성 또는 염색체이상 가능성은 없었습니다.
임신 전 또는 초기 임신 중에 암컷 및 수컷의 랫드 대상으로 에피나코나졸 25mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 279배)까지 피하투여 시에 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았습니다. 에피나코나졸은 암컷에서 발정 주기를 25mg/kg/day에서 연장시켰으나 5mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량의 56배)에서는 연장이 7주 미만이었습니다.

[저장방법] 차광·기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[사용기한 없는 방법] YY.MMDD(년.월일) : 20YY년 MM월 DD일

[포장단위] 4mL/병 X 1병

【최신정보 확인방법】

최신의 품목허가 또는 신고사항은 식약처 온라인 의약품서관(<http://drug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

[문의전화] 고객센터 : 080-920-1001

® 등록상표 Made in Japan

- ※ 이 약을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 오·남용을 피하고 품질을 보호·유지하기 위해 다른 용기에 넣지 마십시오.
※ 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염·손상된 의약품을 구입하였을 때에는 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

IJBL-7H003
첨부문서 작성 : 2017. 5
첨부문서 개정 : 2017. 8

제조사
주식회사 KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Shizuoka factory, 301-banchi, Gensuke, Fujiyeda- City, Shizuoka 426-8646, Japan

수입자
주식회사 東亞ST 동아에스티
서울특별시 동대문구 천호대로 64

주블리^아® 외용액의 사용방법

주의사항

- 눈에 사용하지 마세요.
- 사용 및 보존 시 화기를 피해주세요.

3

손·발톱과 피부가 맞닿아 있는 곳에도 용액을 발라 주세요.

✓ 피부 자극이 발생할 수 있으므로 피부에 묻은 용액은 티슈나 면봉 등을 이용하여 닦아내 주세요.

1

브러시가 말라 있을 때에는 바르기 전, 용액이 브러시에 충분히 스며들게 한 후 사용해 주세요.

✓ 용기를 아래쪽으로 기울이면 용액이 자연스럽게 브러시에 스며 들게 됩니다.

2

하루 한 번, 손·발톱 전체에 브러시를 이용하여 약을 발라 주세요.

✓ 이 때, 병의 측면을 세게 누르지 마세요. 또한, 브러시를 손·발톱에 대고 강하게 누르지 마세요.

4

사용 후에는 두껍게 문지르지 않아 주세요.

5

용기 외부에 묻은 용액은 닦아내주세요.

주블리^아® 외용액 사용 시 주의사항

전반적인 주의사항

- ✓ 눈에 들어가지 않도록 주의 해주시고, 만약 눈에 들어갔을 경우에는 즉시 흐르는 물 또는 미온수로 닦아 주세요. 이상이 있을 경우, 안과 전문의의 진료를 받으세요.
- ✓ 의사가 지시한 손·발톱에만 사용해 주세요. 또한, 가족을 포함하여 다른 사람과 함께 사용하지 마세요.
- ✓ 치료 중인 손·발톱에 화장품 등을 사용하지 마세요.
- ✓ 이 용액은 무증균에 감염된 손·발톱에 브러시를 이용하여 직접 바르는 약입니다.
- ✓ 브러시를 손·발톱에 대고 강하게 누를 경우, 브러시가 변형되어 바르기 어렵게 될 수 있으므로 강한 힘은 가하지 말아 주세요.

사 용 전

- ✓ 목욕이나 샤워 후 용액을 바르게 될 경우, 물기를 제거한 다음 발라 주세요.

사 용 시

- ✓ 이 제품은 가연성의 액체를 포함하고 있으므로, 사용시에는 화기를 피해 주세요.
- ✓ 자극이 느껴질 때에는 피부에 묻은 용액을 티슈나 면봉 등을 이용하여 닦아내주세요.
- ✓ 손·발톱 주위에 상처가 있는 경우에는 용액을 바를 때 특히 주의하세요.

사 용 후

- ✓ 침구류나 옷에 묻지 않도록 용액을 바른 손·발톱은 충분히 말려주세요.
- ✓ 사용 후에는 두껍게 문지르지 않아 주시고, 반드시 세워서 직사광선이나 화기를 피해 실온 보관해주세요.
- ✓ 용기 외부에 묻은 용액은 착색의 우려가 있으므로 닦아 내 주세요. (용기 외부에 착색이 생길더라도 약은 계속해서 사용 할 수 있습니다.)

올바른 치료를 위한 유의사항

이 약은 FDA 승인을 받은 손·발톱 무증균에 작용하는 손·발톱 무증치료제입니다. 이미 변형된 손·발톱의 외형을 개선시켜주는 제품이 아닙니다. 따라서 감염된 손·발톱이 새로이 자라날 때까지 꾸준히 치료를 이어나가 주세요.

※ 손·발톱이 새로 자라나는 데에는 6개월에서 1년 정도의 기간이 소요 됩니다.

