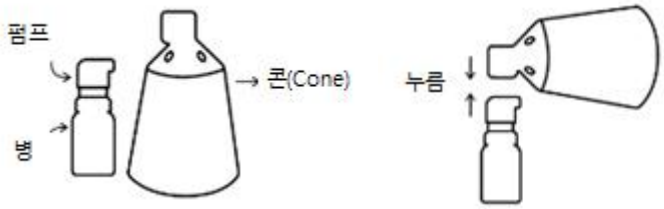
의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-11-05	접수번호	20210251300
신청구분		자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감, 4. 새로운 투여경로, 5. 새로운 용법·용량 의약품		
신 청 인 (회사명)		보령(주)		
제 품 명		핀쥬베스프레이(피나스테리드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		피나스테리드(DMF 등록번호 : 20211026-94-E-172-13)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 밀리리터 중 피나스테리드 2.275밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인 남성(만 18세 ~41세)의 경증 내지 중등도 남성형 탈모증(안드로겐 탈모증)에서의 모발 성장 촉진 및 탈모의 방지		
	용법용량	두피의 탈모 부위에 1일 1회 도포한다. 1회 도포 시 탈모 부위의 정도에 따라 1~4번 스프레이를 분사하며(이 액 50~200㎕에 해당), 최대 4번을 초과해서는 안된다. 일반적으로 3~6개월간 투여해야 치료효과를 볼 수 있으며, 치료효과 유지를 위해 지속적으로 투여할 것을 권장한다. 치료 기간과 유효성을 지속적으로 평가해야 한다. 6개월 이상 투여에 대한 임상 경험은 없다. 이 약은 1mL당 피나스테리드 2.275mg을 함유하고 있으며, 1회 분사 시 피나스테리드 114㎍을 함유한 스프레이액 50㎕가 분사된다. 1 개 병에는 최대 180번 분사(1번 분사 시 50㎕)가 가능한 양이 들어 있으며, 1일 4번 분사 시 최대 45일 사용 가능하며, 1일 3번 분사 시 최대 60일, 1일 2번 분사 시 최대 90일, 1일 1번 분사 시 최대 180일 사용가능하다. 180번 이상 사용 시 고정 용량이 분사되지 않기에 최대 180번 분사하여야 하며, 이를 환자들에게 적절히 알려야 한다. (*상세한 이 약의 사용법에 대해서는 15.기타 항목 2)를 참조한다 신장 또는 간장애가 있는 환자 신장애 또는 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않음 소아 18세 미만의 소아 및 청소년에서 안전성 및 유효성이 입증되지 않았다.		

<table>
<tr><td></td><td></td><td>투여 경로
오직 두피에만 사용해야 한다.

스프레이의 조립
제품 패키지에는 2개의 개별 구성 요소인 정량펌프가 있는 병과 콘(Cone)이 포함되어 있으며 처음 사용하기 전 조립이 필요하다.
구성품 조립


스프레이 사용
처음 사용하기 전 화장실 세면대를 향해 사전 분사를 4회하고(화장실 세면대는 사용직후 바로 세척한다), 2주간 사용하지 않았을 경우 1회 사전분사를 한다. 이외에는 별도로 매 사용별 병을 흔들거나 사전 분사를 할 필요는 없다.
이 약을 환자가 직접 투약하여야 한다. 사용하기 전 모발과 두피는 완전히 건조시켜야 한다. 사용 시 얼굴 방향으로 분사하지 말아야 하며, 용액은 두피의 도포 부위 이외의 손이나 몸에 닿으면 안 된다. 만약 용액이 투여 부위 외 신체의 일부에 닿았다면 접촉부위를 즉시 세척해야 한다.
두피에 스프레이 분사 시, 콘과 두피가 접촉하여 공기 중 피나스테리드가 분사되는 것을 방지해야 한다.
두피에 사용 시에는 콘이 두피에 맞닿은 상태이어야 하며, 이를 통해 공기 중의 분산을 제한하고 투여부위에 분산을 집중시킨다. 보다 넓은 부위에 분무하기 위해 2~4번의 분사를 할 수 있지만 이전에 투여된 부위와 겹치지 않도록 분무한다. 투여된 약물이 모두 건조될 때까지 베개, 헬멧, 모자 등의 착용을 피한다. 이 약을 투여한 후, 최소 6시간 동안 그대로 두어야 한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2022-09-06</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
</table>

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문현주 연구관, 이수정 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 윤호엽 주무관, 백주현 연구관, 김영림 과장 (기시) 김현지 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	홍진규 주무관, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 남성(만 18세 ~ 41세)의 남성형 탈모증(안드로겐 탈모증) 치료

○ 용법·용량

두피의 탈모 부위에 1일 1회 도포하고, 두피에만 사용해야 한다. 1회 도포 시 탈모 부위의 정도에 따라 1~4번 스프레이를 분사하며(이 액 50~200㎕에 해당), 최대 4번을 초과해서는 안 된다. 일반적으로 3~6개월간 투여해야 치료효과를 볼 수 있으며, 치료효과 유지를 위해 지속적으로 투여할 것을 권장한다. 치료 기간과 유효성을 지속적으로 평가해야 한다. 6개월 이상 투여에 대한 임상 경험은 없다. 이 약은 1mL당 피나스테리드 2.275mg을 함유하고 있으며, 1회 분사 시 피나스테리드 114㎍을 함유한 스프레이액 50㎕가 분사된다. 1 개 병에는 최대 180번 분사(1번 분사 시 50㎕)가 가능한 양이 들어 있으며, 1일 4번 분사 시 최대 45일 사용 가능하며, 1일 3번 분사 시 최대 60일, 1일 2번 분사 시 최대 90일, 1일 1번 분사 시 최대 180일 사용가능하다. 180번 이상 사용 시 고정 용량이 분사되지 않기에 최대 180번 분사하여야 하며, 이를 환자에게 적절히 알려야 한다.('14. 적용상의 주의' 항 '2) 스프레이 조립방법' 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약은 소아 또는 여성에게 투여하지 않는다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성이 이 약 또는 이 약에 노출된 두피나

표면에 접촉할 경우, 피부를 통해 이 약이 흡수되어 남성 태아에 잠재적 위험의 가능성이 있으므로 임부나 임신했을 가능성이 있는 여성은 이 약 또는 이 약에 노출된 두피나 표면에 접촉해서는 안 된다.

2) 이 약은 매 분사 시 25mg의 96% 에탄올이 포함되어 있으므로 손상된 피부에 작열감을 유발할 수 있으며, 화기 근처에서 분무해서는 안 된다.

3) 이 용액에 의도치 않은 접촉이 있을 경우 영향을 받은 신체부위를 철저히 씻어야 한다.

4) 기분변형과 우울증

피나스테리드 1 mg을 경구 투여한 환자에서 우울한 기분, 우울증이 보고되었고, 이보다는 적은 건수로 자살생각을 포함한 기분변형이 보고되었다. 정신학적 증상에 대해 환자를 관찰하고, 만약 환자에게 이러한 증상이 발생하는 경우 피나스테리드 투여를 중단하고 의료전문가에게 상담하도록 해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약은 여성, 임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성은 사용해서는 안 된다.

이 약과 같은 5α-환원효소 억제제는 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환되는 것을 저해하므로 임부가 이 약을 투약하는 경우 남성태아 외부생식기의 비정상을 초래할 수 있다. 따라서 임신 중에 이 약을 투약하였거나 이 약 투약 중에 임신하게 된 경우에는 남성태아에 대한 잠재적 위험성을 환자에게 알려주어야 한다('1. 경고' 항, '7. 임부에 대한 투여' 항 참조).

2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대해 과민반응을 나타내는 환자

3) 동일한 투여 부위에 다른 국소 투여 약물을 사용하고 있는 환자 또는 피나스테리드 경구 약물을 투여받고 있는 환자: 이들 약물과의 병용은 평가되지 않았으므로 병용 투여는 권장되지 않는다.

4) 양성전립샘비대증 등으로 인해 피나스테리드 5 mg 또는 다른 5α-환원효소 억제제를 복용하고 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 프로필렌글리콜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자는 신중히 투여한다.

2) 이 약은 전신흡수량이 매우 낮으나 피나스테리드는 간에서 광범위하게 대사되는 특징이 있으므로 간기능에 이상이 있는 환자에 대해서는 주의하여 투여한다.

4. 이상반응

이 약의 안전성에 대한 프로파일은 임상개발프로그램에서 이 약에 노출된 229명의 안드로겐성 탈모증 환자와 97명의 건강한 피험자의 데이터를 기반으로 한다.

이중 임상 3상 시험에서는 181명의 환자가 이 약, 181명이 위약, 84명이 경구용 피나스테리드가 투약되었다. 기관계 분류에 따른 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)는 감염에서 가장 빈번하게 보고되었고, 신경계, 피부 및 피하조직, 위장 장애 순으로 보고되었으며 투여군 모두에서 발생률이 유사하였다. 정신질환계에서 투여군간 차이가 발생하였으며 이 약 투여군(1.7%) 및 위약(4.4%)보다 경구용 피나스테리드(8.3%)에서 더 높았다.

표1. 기관계 분류별 치료 후 발생한 이상반응(TEAE) 요약

기관계 분류	환자의 수(%)		
	이 약 (N=181)	위약 (N=181)	경구 피나스테리드 (N=84)
치료 후 발생한 이상반응(TEAE)	75 (41.4)	76 (42.0)	41 (48.8)
감염	45 (24.9)	38 (21.0)	18 (21.4)
신경계 장애	18 (9.9)	24 (13.3)	9 (10.7)
피부 및 피하조직 장애	12 (6.6)	8 (4.4)	5 (6.0)
위장 장애	11 (6.1)	16 (8.8)	6 (7.1)
부상, 중독 및 합병증	8 (4.4)	5 (2.8)	1 (1.2)
호흡기계 장애	7 (3.9)	11 (6.1)	3 (3.6)
일반적 장애와 투여 부위 상태	5 (2.8)	4 (2.2)	4 (4.8)
실험실 검사	5 (2.8)	3 (1.7)	4 (4.8)
근골격계 및 결합조직 장애	5 (2.8)	9 (5.0)	3 (3.6)
생식계 및 유방 장애	4 (2.2)	2 (1.1)	3 (3.6)
정신 질환	3 (1.7)	8 (4.4)	7 (8.3)

정신질환계에서의 투여군별 이상사례는 다음과 같다.

표2. 치료 후 발생한 정신신경계 이상반응(TEAE) 요약

기관계 분류	환자의 수(%)		
	이 약 (N=181)	위약 (N=181)	경구 피나스테리드 (N=84)

정신 질환계	3 (1.7)	8 (4.4)	7 (8.3)
성욕 감퇴	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (1.2)
성욕 상실	0	2 (1.1)	3 (3.6)
불안	0	1 (0.6)	1 (1.2)
우울증	0	1 (0.6)	1 (1.2)
불면증	1 (0.6)	1 (0.6)	0
번아웃 증후군	0	0	1 (1.2)
초기 불면증	1 (0.6)	0	0
스트레스	0	1 (0.6)	0

약물 투여로 인하여 치료와 관련된 성적인 부작용(성욕 감퇴, 성욕 상실, 발기부전, 성기능장애)이 보고되었으며 전체 빈도는 이 약을 투약한 환자에서 2.8%, 위약 치료 환자에서 3.3%, 경구 피나스테리드1mg으로 치료받은 환자에서 4.8%를 차지하였다.

또한 두피에서 발생한 이상반응의 대부분은 가려움증과 홍반이 발생하였으며, 이 약을 투약한 환자 181명 중 5명(2.8%)에서 가려움증이 발생하였고, 4명(2.2%)에서 홍반이 발생하였다.

표3. 투여군 내 적어도 1명 이상에서 발생한 피부 관련 이상반응

피부 관련 이상반응	환자의 수(%)		
	이 약 (N=181)	위약 (N=181)	경구 피나스테리드 (N=84)
치료 후 발생한 이상반응(TEAE)	12 (6.6)	12 (6.6)	10 (11.9)
가려움증	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (1.2)
홍반	4 (2.2)	0	1 (1.2)
구진(Papule)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
구진 발진(Rash papular)	2 (1.1)	0	0
지루성 피부염	0	2 (1.1)	0
피부 낭종	0	1 (0.6)	0
확산성 탈모(Diffuse alopecia)	0	1 (0.6)	0
습진	0	1 (0.6)	0
전신 소양증(가려움증)	0	1 (0.6)	0
발진	0	1 (0.6)	0
소양성 발진(Rash pruritic)	0	1 (0.6)	0
소수포성 발진(Rash vesicular)	0	0	1 (1.2)
피지샘 관련 이상반응	0	0	1 (1.2)

피부 작열감	1 (0.6)	0	0
피부 자극	0	0	1 (1.2)
피부 반(Skin plaque)	1 (0.6)	0	0
두드러기	0	0	1 (1.2)
백반증(Vitiligo)	1 (0.6)	0	0

5. 일반적 주의

1) 의사는 환자에게 멍울, 통증 및 유두분비물, 유방비대, 압통 및 신생물을 포함한 유방의 변화가 있을 경우 신속히 의사에게 보고하도록 안내한다.

2) 의사는 이 약으로 치료하는 동안 일부 환자에서 사정량이 감소할 수 있다는 것을 환자에게 알려야 한다. 이런 사정량 감소가 정상적인 성기능을 방해하는 것으로 보이지는 않지만 이 약으로 치료를 받는 환자에게 발기부전과 성욕감퇴가 발생할 수도 있다.

3) 경구용 피나스테리드의 경우, 직장수지검사에서 정상이고 PSA 수치가 ≤3.0 ng/mL인 55세 이상의 남성을 대상으로 7년간 경구용 피나스테리드 1일 5 mg을 복용한 PCPT 임상시험에서 Gleason 등급 8 ~ 10의 전립샘암 위험성이 증가되었다 (피나스테리드 1.8 % vs 위약 1.1 %). 다른 경구용 5α-환원효소 억제제(두타스테리드) (1 % 두타스테리드 vs 0.5 % 위약)에 대한 4년간의 위약대조 임상시험에서도 비슷한 결과가 관찰되었다. 경구용 5α-환원효소 억제제는 고등급 전립샘암 발전의 위험성을 증가시킬 수 있으나, 전립샘 부피를 감소시키기 위한 5α-환원효소 억제제 효과 때문인지, 이러한 연구들의 결과에 영향을 미치는 다른 요인들 때문인지는 확립되지 않았다.

6. 상호작용

이 약과 관련된 상호작용 시험은 실시되지 않았다. 피나스테리드는 CYP-450 3A4(CYP3A4)를 통해 대사되나 이 약은 국소 전용으로 전신 흡수량이 매우 낮아 병용된 CYP3A4 유도제나 억제제가 이 약에 임상적으로 유의미한 영향을 미칠 가능성이나 이 효소를 통해 대사되는 다른 치료약물에 이 약이 임상적으로 유의미한 영향을 미칠 가능성은 희박하다.

화장품, 자외선차단제와 같은 다른 국소 제품과의 병용 또는 다른 국소 의약품과의 병용에 대한 평가는 이루어지지 않았으므로 이 약을 투약한 부위에는 그러한 제품 또는 약물의 사용을 권장하지 않는다.

남성형 탈모증에 대한 경구용 피나스테리드 1mg와의 병용 또는 국소용 미녹시딜

(minoxidil)과의 병용에 대한 데이터는 존재하지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

1) 이 약을 여성에게 투여하여서는 안 된다.

2) 이 약이 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 노출될 경우 피부를 통해 흡수되어 남성 태아에 위험을 초래할 가능성이 있다. 이 약과 의도치 않은 접촉이 생길 경우 영향을 받은 신체부위를 철저히 씻어야 한다. ('16. 전문가를 위한 정보'항 참조)

8. 수유부에 대한 투여

이 약을 여성에게 투여하여서는 안 된다. 이 약이 유즙으로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

9. 소아에 대한 투여

이 약을 소아 환자에게 투여하여서는 안 된다. 소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

이 약은 65세 이상의 환자를 대상으로 유효성에 대한 임상연구를 실시하지 않았으므로, 고령자에 대한 유효성이 확립되어 있지 않다.

11. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 또는 간장애 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 다만 국소 투여를 통한 피나스테리드의 전신 흡수량은 매우 낮기에 용량 조절은 필요하지 않다.

12. 임상검사치에의 영향

18 ~ 41세 환자를 대상으로 하여 실시한 경구 피나스테리드 임상시험에서 혈청내 전립샘 특이 항원(PSA)의 평균값이 0.7 ng/mL에서 12개월째에는 0.5 ng/mL로 감소되었다. 이 약을 전립샘비대증을 가진 고령자에게 사용할 때에는 PSA 수치가 약 50 % 감소한 바 있다. 경구 피나스테리드를 복용하고 있는 동안 PSA 수치를 검사

한 경우에는 그 결과수치를 적절하게 해석하는 것을 고려하여야 한다.

13. 과량투여시의 처치

국소 투여되는 피나스테리드의 흡수량은 매우 낮으나, 과량 투여 시 혈중 디히드로테스토스테론(DHT) 농도가 감소하여 전신 효과가 증가할 것으로 예상된다. 다만, 추가정보가 수집되기 전까지 이 약 과량 투여시에 특이한 처치법으로 권장할 만한 방법은 없다.

14. 적용상의 주의

1) 스프레이 사용

처음 사용하기 전 화장실 세면대를 향해 사전 분사를 4회하고(화장실 세면대는 사용 직후 바로 세척한다), 2주간 사용하지 않았을 경우 1회 사전분사를 한다. 이외에는 별도로 매 사용별 병을 흔들거나 사전 분사를 할 필요는 없다.

이 약은 환자가 직접 투약하여야 하며, 외용(두피)으로만 적용해야 한다. 사용하기 전 모발과 두피는 완전히 건조시켜야 한다. 사용 시 얼굴 방향으로 분사하지 말아야 하며, 용액은 두피의 도포 부위 이외의 손이나 몸에 닿으면 안 된다. 만약 용액이 투여 부위 외 신체의 일부에 닿았다면 접촉부위를 즉시 세척해야 한다.

두피에 스프레이 분사 시, 콘과 두피가 접촉하여 공기 중 피나스테리드가 분산되는 것을 방지해야 한다.

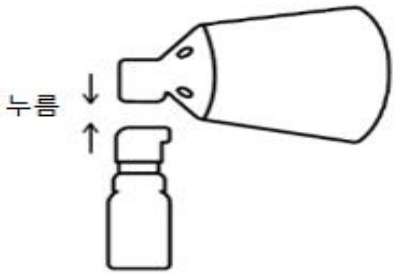
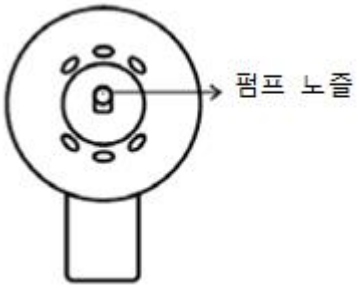
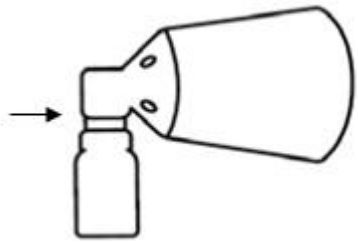
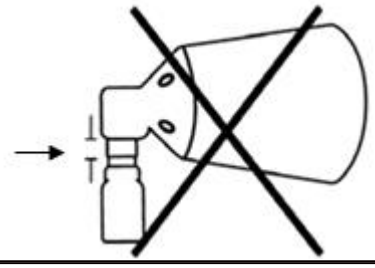
두피에 사용 시에는 콘이 두피에 맞닿은 상태이어야 하며, 이를 통해 공기 중의 분산을 제한하고 투여부위에 분산을 집중시킨다. 보다 넓은 부위에 분무하기 위해 2~4번의 분사를 할 수 있지만 이전에 투여된 부위와 겹치지 않도록 분무한다. 투여된 약물이 모두 건조될 때까지 헬멧, 모자 등의 착용을 피한며, 베개 등에 접촉하지 말아야 한다. 이 약을 투여한 후, 최소 6시간 동안 그대로 두어야 한다.

2) 스프레이 조립 방법

스프레이의 조립

제품 패키지에는 2개의 개별 구성 요소인 정량펌프가 있는 병과 콘(Cone)이 포함되어 있으며 처음 사용하기 전 조립이 필요하다



	A. 정렬 및 조립 - 스프레이 콘(Cone)을 펌프 버튼과 맞춘 후 눌러서 조립한다.
	B. 올바른 조립 형태 - 스프레이 콘(Cone)을 올바르게 조립할 때 '딸깍'하는 소리가 나며, 스프레이 콘(Cone)의 정면부에서 확인할 때 펌프 노즐이 스프레이 콘(Cone)의 정중앙보다 조금 위에 위치한다.
	C. 올바른 조립 형태 - 스프레이 콘(Cone)의 하단부가 펌프 버튼의 하단부까지 감싸는 형태이며 간극이 거의 없다.
	D. 잘못된 조립 형태 - 스프레이 콘(Cone)을 펌프 버튼에 조립할 때 '딸깍' 소리가 없었거나 스프레이 콘(Cone)의 하단부와 펌프의 하단부 사이의 간격이 크게 벌어져 있다면 다시 정렬하여 조립한다.

3) 이 약을 사용하는 방법

사용 방법

1) 사용하기 전에 병을 흔들 필요가 없다.

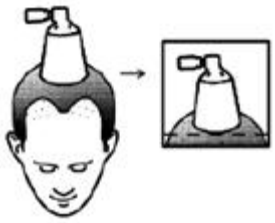
2) 용액이 공기 중에 분산되는 것을 방지하기 위해 두피에 대해 스프레이 콘 적용부위를 평형하게 잡는다.

3) 한 번의 스프레이 사용 시 펌프를 완전히 누른다.

4) 원뿔을 두피의 다른 부위로 이동하여 의사가 처방한 스프레이 횟수에 따라 추가 용량을 적용한다. 이미 분무된 부위는 겹치지 않도록 한다.

5) 사용 후에는 펌프에서 스프레이 콘을 제거하지 말고 상자에 다시 넣는다.

6) 한번 바르고 나면 이 약을 최소 6시간 동안 씻어내지 않는다.

두피를 향해 스프레이콘을 평형하게 위치	중첩되지 않게 다음 부위로 스프레이콘 이동
	

이 약이 손이나 신체의 다른 부분에 닿지 않도록 한다. 두피 외에 노출된 신체 부위는 즉시 완전히 씻는다. 스프레이 콘이 더러워지면 깨끗한 마른 휴지로 닦고, 사용한 휴지는 안전하게 버리고 손을 깨끗이 씻는다.

투여량 및 치료일수

병에는 최대 180회 스프레이를 사용할 수 있는 양이 들어있다. 치료일수는 처방된 용량에 따라 다르며 1일 1~4회 분무한다. 병에 남아 있는 용액이 전체 용량을 제공하지 못할 수도 있으므로 이는 치료효과를 제한할 수 있기에 180회 이상의 스프레이를 초과하여 사용하지 않는다.

일 투여 횟수	치료일수
1	180
2	90
3	60
4	45

이 약을 권장량보다 더 사용하는 경우

권장량보다 더 많이 이약을 사용해야 하는 경우 의사와 상담한다. 이 약은 하루에 한번 상 사용하면 더 빠르거나 더 효과적이지 않지만 부작용이 발생할 수 있다.

이 약의 사용을 잊는 경우

이 약의 사용을 잊는 경우 잊어버린 사용을 만회하기 위해 이중 복용으로 사용하지 않는다. 의사가 권장하는 용량으로 계속 사용한다.

이 약을 중단하는 경우

치료 효과가 나타나기까지 3개월이 소요될 수 있다. 의사가 지시하는 한 이 약을 계속 사용하는 것이 중요하다. 이 약의 사용을 중단하면 얻은 모발을 잃을 가능성이 높다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 에탄올을 함유하고 있으므로 화기 근처에서 사용하거나 보관하지 않는다.

4) 개봉 후 6개월이 지났을 경우에는 이 약을 사용하지 않는다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보

디히드로테스토스테론(DHT)의 전신 농도 감소가 경구용 피나스테리드의 이상반응과 연관되어 있으므로 약력학 시험에서 두피 내 디히드로테스토스테론(DHT) 농도와 혈청 내 디히드로테스토스테론(DHT) 농도를 주요 평가변수로 하였다. 이를 통해 확인된 이 약의 최적 용량은 최대 1일 1회 200 µl(4회 분사)이다.

혈청 내 디히드로테스토스테론(DHT) 농도는 개체간 편차가 높다. 3상 임상시험에서 기저치 대비 평균 디히드로테스토스테론(DHT) 혈청 내 농도 감소율이 이 약 투여군(34.5%)보다 경구용 피나스테리드 투여군(55.6%)에서 더 높았으나, 두 투여 약물 모두 임상적으로 유의한 감소를 나타냈다. 정상 기저치에서 24주 후 정상 범위 미만으로 혈청 내 디히드로테스토스테론(DHT) 수치가 감소한(DHT serum < 14ng/dl) 환자 비율은 이 약 투여군(15.3%)보다 경구용 피나스테리드 투여군(55.2%)에서 더 높았으며 두 투여군 모두에서 디히드로테스토스테론(DHT) 감소와 관련된 전신 이상반응의 가능성을 보여주나 이 약의 경우 경구용 피나스테리드에 비해 더 낮은 가능성을 보인다.

2) 약동학적 정보

흡수

상처가 없는 정상적인 두피에서의 이 약을 국소 투여한 경우, 피나스테리드 전신흡수는 미미하다. 6개월간 이 약을 1일 1회 최대 200㎕ 투여하였을 때 피나스테리드의 평균 최고혈중농도(약 <50 pg/mL)는 경구용 피나스테리드 1mg을 1일 1회 투여한 경우(7,000 pg/mL)에 비해 100배 이상 낮았다. 또한 이 약의 반복 투여 후 피나스테리드의 상대적 생체이용률(약 2~3%)은 경구용 피나스테리드에 비해 미미하다.

분포

단백결합율은 약 90%이며, 피나스테리드의 분포용적은 약 76.1L이다.

생체내 변환

피나스테리드는 주로 CYP3A4 효소의 하위군들을 통해 대사되지만, 이러한 효소들에 영향을 미치지 않는다. 14C-피나스테리드 경구 투여 후, 피나스테리드의 5α-환원효소 억제 활성 중 극히 일부만 지니는 2개의 대사체가 확인이 되었다. 경구용 피나스테리드에 비해 이 약은 전신 노출량이 유의하게 낮았으므로 이러한 2가지 대사체(와 미변화체 피나스테리드)의 혈중농도는 무시해도 좋을 정도일 것으로 예상된다.

배설

14C-피나스테리드 경구 투여 후, 투여 용량의 39%가 대사체 형태로 소변을 통해 배설되었으며(소변을 통해 배설된 미변화체는 거의 없다), 투여용량의 57%가 대변을 통해 배설되었다. 이 약의 국소 투여 이후, 피나스테리드 미변화체 및 대사체는 경구용 피나스테리드와 유사하게 대변과 소변을 통해 체내에서 제거될 것이며 투약 중단 이후에는 국소 투여로 흡수된 피나스테리드 중 약 95%가 24~36시간 내 제거될 것이다.

경구용 피나스테리드 1mg을 투약한 남성 환자들의 정액에서 0.001% 미만이 검출되었다. 다만 이 약의 국소 투여 후 피나스테리드의 평균 최고 혈중농도는 경구용 피나스테리드 1mg에 비해 100배 이상 낮기 때문에 이 약 국소 투여 이후 정액을 통해 배설될 가능성은 희박하다.

3) 임상시험 정보

남성형 탈모증이 있는 성인 남성 환자들을 대상으로 하는 다기관, 이중 눈가림, 이중 위약, 무작위 배정, 대조 3상 시험 1건(PM1541)에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 환자들은 이 약 치료군(이 약 최대 200 µl + 경구용 위약), 위약 치료군(국소투여용 위약 + 경구용 위약) 및 경구용 피나스테리드 치료군(국소투여용 위약 + 경구용 피나스테리드 1 mg)에 2:2:1의 비율로 무작위 배정되어 24주간 1일 1회 투약하였다. 기저치로써 표적된 1cm2의 원형탈모 부위에 표지를 하여 모발 수 측정을 위한 기준점을 삼았다.

평가한 표적부위 모발 수(1차 유효성 평가 변수)와 표적부위 모발 두께를 근접촬영(macrophotography)를 통해 평가하고, 남성 모발 성장 설문조사(Male Hair Growth Questionnaire)(모발 성장, 탈모 및 모발 외관에 관한 설문을 포함) 및 환자의 모발 성장 및 탈모의 호전 정도를 평가하여 유효성 평가를 진행하였다.

무작위 배정 환자 458명 가운데 446명(97.4%)이 시험약물을 최소 1회 투여 받고 안전성 분석군에 포함되었으며, 323명(70.5%)이 시험을 완료하였다. 이 약 투여군의 무

작위 배정 환자 중 32.3%와 경구용 피나스테리드 투여군의 무작위 배정 환자 중 29.4%가 시험을 조기 중단하는 등 두 치료군 모두 조기 중단율이 높았다. 최종적으로 기저치와 치료 중에 평가 가능한 모발수 측정치를 평가한 환자는 이 약 여군 105명, 위약군 97명 및 경구용 피나스테리드 투여군 48명 등 250명(54.6%)이었으며, ITT(Intent-to-treat) 분석군의 선정기준을 충족하였다. 거의 모든 환자가 백인(98.0%)이었고 전반적인 평균 연령은 약 32세(범위 19~41세)였으며, 변형된 해밀턴-노우드 척도(modified Hamilton-Norwood Scale)에 따르면 가장 흔한 정수리형 탈모는 제3형 정수리형 탈모였다(환자의 약 50%). 이 약 투여군에서 기저치 평균 모발수는 다른 투여군들과 유사한 201 hairs/cm^2 였다.

이 약은 위약보다 우월하고, 대조군인 경구용 피나스테리드와는 유사한 임상 유효성을 보였다. ITT 분석군에서 기저치부터 24주차까지 표적부위 모발수의 평균 변화(1차 평가변수)는 위약군보다 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았으며 경구용 피나스테리드 투여군과 유사하였다. 기저치부터 12주차까지의 표적부위 모발수 평균 변화와 다양한 결측 데이터 처리 방법을 사용한 모든 민감도 분석을 진행한 24주차의 안전성 분석군에서도 유사한 결과가 관찰되었다.

표4. 표적부위 모발수(모발 개수)의 변화 (ITT 분석군)

치료기간	이 약 (N=105)	위약 (N=97)	경구용 피나스테리드 (N=48)
12주			
기저치에서의 LS 평균 변화(모발 개수)	19.4	7.4	22.3
위약과의 LS 평균 차이(95% CI)	12.0 (5.7, 18.3)		-
24주			
기저치에서의 LS 평균 변화(모발 개수)	16.3	6.3	18.7
위약과의 LS 평균 차이(95% CI)	10.0 (2.2, 17.7)		-

표적부위 크기(원형): 1 cm2

CI : Confidence Interval, ITT : Intent-To-Treat, LS : 최소 제곱(Least Squares), N : 투여군 환자수

치료 12주 이후와 24주 이후에, 위약과 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(각각, $p<0.001$과 $p=0.012$).

안전성 분석군(446명)에 대한 임상시험 후 분석(post-hoc analysis) 시 투여 24주 후 시험자 평가 및 눈가림된 평가자의 평가에서 위약군 대비 이 약투여군에서 모발 성장이 더 우위적으로 향상되었음이 관찰되었다. 24주 후 전반적인 모발 성장 변화와 관련된 환자의 자체평가에서는 투여군별 차이가 관찰되지 않았다. 종합하면, 이 약 투여군의 반응자(Responder) 평가 결과는 경구용 피나스테리드 투여군의 평가 결과

와 유사하였으며 위약군과는 약간의 차이가 있었다(아래 표 참조).

표5. 24주차의 2차 평가변수와 관련된 반응자a 비율 (안전성 분석군)

치료군	N	반응자 비율(%)				
		시험자의 평가	눈가림된 평가자의 평가	MHGQ - 환자의 평가		
				모발 외관	모발 성장	전반적인 변화
이 약	181	42.0b	26.0c	40.9c	39.8	26.5
경구용 피나스테리드	84	35.7	28.6	36.9	31.0	25.0
위약	181	27.6	16.0	28.7	32.0	19.9

MHGQ : 남성 모발 성장 설문조사(Male Hair Growth Questionnaire)

a : 각 변수와 관련된 반응은 호전 정도를 보여주는 것으로 정의

b : 카이제곱 검정을 이용한 위약 비교에 따른 $P < 0.005$

c : 카이제곱 검정을 이용한 위약 비교에 따른 $P < 0.05$

4) 독성시험 정보

반복투여 독성시험

국소(피부) 독성 시험이 미니피그에서 최대 39주간의 반복 투여 시험으로 진행되었으며 전반적인 내약성과 안전성을 확인하였다.

미니피그에 국소 투여 이후 피부 변색이 4주 및 13주의 모든 시험군에서 발생하였으나 39주 시험군에서는 피부 변색이 나타나지 않았다. 이러한 변색은 비휘발성 첨가제 중 갈색을 띄는 성분에 기인한 것으로 해석되었고 임상시험 중에서는 별도의 피부 변색은 보고되지 않았다.

광과민성

피나스테리드가 국소 투여된 기니피그 10마리 중 4마리가 자외선과 관련된 광과민성반응(투여 72시간 후 매우 경미한 홍반)을 보였으나 이 약으로 임상시험이 진행된 58명의 건강한 시험대상자에서는 별도의 광과민성 반응이 나타나지 않았다.

생식독성

배자 및 태자 발생시기동안 자궁 내 노출에되었을 때의 효과는 랫트나 토끼에 비해 사람의 발생과정에서의 영향을 더 잘 예측할 수 있게 해주는 동물모델인 리서스 원숭이에서 평가되었다(임신 20 ~ 100 일). 임신한 원숭이에게 800 ng/일의 용량(1.86 ng/mL의 모체 혈중 농도 추정치를 초래하는)을 정맥투여했을 때 수컷 태자에서의 비정상적 소견은 관찰되지 않았다. 사람 태아의 발생 과정에서의 영향을 예측하기 위해 원숭이 모델을 사용하는 것이 적절한지를 확인하기 위하여 피나스테리드 2 mg/kg/일을(이 약의 일일 최대 용량보다 200배 높은) 임신한 원숭이에게 경구투여

했을 때, 수컷 태자 외부생식기에서의 비정상적 소견이 관찰되었다. 수컷 태자에서의 다른 이상은 발견되지 않았으며, 암컷 태자에서는 어떤 투여 용량에서도 이 약과 관련된 이상은 관찰되지 않았다. 24주간 이 약을 1일 1회 0.2mL(일일 최고 권장용량인 1일 1회 0.445mg에 해당하며, 그에 따른 평균 최고혈중농도는 48.0pg/mL)를 국소도포한 후 피나스테리드의 평균 노출량은 임신한 리서스 원숭이의 무독성용량(NOAEL) 추정 노출량보다 39배 낮았다. 따라서 이 약을 투여 중인 배우자와의 접촉으로 임산부가 노출될 수 있는 피나스테리드의 전신 혈중농도는 낮을 것이다. 20~80 mg/kg을 1일 1회 경구 투여 받은 랫트들은 경미 또는 중간 정도의 생식능 감소를 보였지만, 이러한 생식능 감소는 투여 중단 후에 가역적으로 회복하였다. 이 약을 투여한 랫트에서 생식기능의 감소는 부속 성기관들(전립샘과 정낭)에 대한 효과로 정액전(seminal plug)을 형성하지 못하여 생성되는 2차적인 결과이다. 정액전은 랫트의 정상적 수태능에 필수적 요소이며 사람과 관련되어 있지 않다. 유전독성 및 발암성 유전독성 및 발암성시험에서 이 약 사용 용량에서 인체에 대한 위험을 보여주지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분 : 피나스테리드

○ 제조소 : IMS s.r.lMicrochem S.r.l.Sterling S.P.A

○ 소재지 : Via Turati, 2 - 29017 Fiorenzuola D'arda (PC), Italy Via Venezia Giulia 23(loc.Milano) - 20157 Milano(MI) ItalyVia della Carboneria 30(loc. Solomeo) - 06073 Corciano Perugia, Italy

- 미분화 제조원 1 : 업체 요청에 따라 비공개되었습니다.
- 미분화 제조원 2 : 업체 요청에 따라 비공개되었습니다.

○ DMF 등록번호 : 20211026-94-E-172-13

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년

- 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호다목에 의한 재심사대상의약품

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조의2 제1항 제4호 나목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료(2021.08.09.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021.11.05.	2021.11.30.	2021.11.08.	2021.11.08.	2021.11.08.
보완요청 일자	2022.03.04.	2022.02.17.	2022.03.02.	2022.02.08.	2021.12.30.
보완접수 일자	2022.07.29.	2022.08.01.	2022.07.29.	2022.06.17.	2022.08.30.
최종처리 일자	2022.09.06.	2022.08.16.	2022.09.05.	2022.07.01.	2022.09.01.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감, 4. 새로운 투여경로, 5. 새로운 용법·용량 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						비고
	1	2																3				4						5			6		7	8						
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)																			
3. 함량증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	○	※	※	○	x	○	○						
4. 새로운 투여경로	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	○	x	○	○	x	○	○						
5. 새로운 용법용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	△	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○						
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	○	x	○	○						
면제사유	4(독성), 5(약리)에 관한 자료 : 동 규정 제28조제2항에 따라 제출자료 면제																																						

○ 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
      2) 가혹시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청 건은 국소 피나스테라이드로서, 적응증은 경증~중등증 남성형 탈모가 있는 18~41세 성인 남성을 위한 치료제임
- 국소 피나스테라이드의 임상약리, 유효성·안전성은 6건의 시험(1상 4건; PM1024, PM1227, PM1542, PM1646/ 2a상 1건; PM1332/ pivotal 3상; PM1541)이 제출되었음. 건강한 성인 남성 대상자를 상대로 수행된 1상 시험 PM1542, PM1646 외 나머지 시험은 표적 적응증인 남성형 탈모 성인 남성 환자를 상대로 진행되었음. 해당 시험의 결과를 볼 때,
  - 국소 피나스테라이드의 의도된 용량(즉, 최대 200 μL[0.455 mg] o.d.)에서 평균 최대 피나스테라이드 혈장 농도는 경구 피나스테라이드 투여 대비 100배 더 낮았음.
  - 피나스테라이드의 제안된 용량(즉, 최대 200 μL[0.455 mg] o.d.)은 시험 PM1227과 PM1332에서 DHT 두피 농도 대 DHT 혈청 농도의 베이스라인 대비 변화 비에 기초하였음.
  - 제안된 용량(최대 200 μL [0.455 mg] o.d.)에서의 국소 피나스테라이드 유효성은 핵심 시험 PM1541에서 확인되었으며, 베이스라인 대비 24주째 TAHC(1차 평가변수)의 LS 평균 변화 측면에서 경구 피나스테라이드와 비교할 때 유사한 유효성이 입증되었음.
  - 안정성 프로파일은 모든 안전성 평가(TEAEs, 실험실검사, 활력징후, 신체검사소견, 국소 내약성, 성기능장애 평가)에서 부형제와 유사하였음. 또한 pivotal PM1541에서도 경구 피나스테라이드와 비교할 때 안전성이 유사하였음.

[약어 및 정의]

- AGA: 남성형 탈모증(androgenetic alopecia)
- DHT: 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone)
- FNS: 피나스테리드(finasteride)
- MHGQ: 남성 모발 성장 설문지(male hair growth questionnaire)
- TAHC: 표적 부위 모발 수(target area hair count)
- TAHW: 표적 부위 모발폭(target area hair width)
- P-3074: 핀쥬베스프레이(finjuve spray)
- P-3074 + P topical: P-3074 o.d. + placebo oral finasteride 1 mg o.d.(핀쥬베스프레이 + 경구 피나스테리드 위약)
- Vehicle + P: P-3074 vehicle + placebo oral finasteride 1 mg o.d.(핀쥬베스프레이 부형제 + 경구 피나스테리드 위약)
- Vehicle + FNS oral: P-3074 vehicle + oral finasteride 1 mg o.d.(핀쥬베스프레이 부형제 + 경구 피나스테리드)
- LS: 최소 제곱(least square)
- od: 1일 1회(once daily)
- TOC: 자료제출증명서(table of contents)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 핀쥬베스프레이(피나세트리드)
- 약리작용에 따른 분류: 267(모발용제)
- 효능효과: 성인 남성(만 18세 ~41세)의 경증 내지 중등도 남성형 탈모증(안드로겐 탈모증)의 치료
- 약리작용 기전 : 5α-환원효소 2형 동위효소의 특이적 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 탈모(hair loss)란 성장주기에 따라서 성장을 멈춘 모발이 자연스럽게 빠지는 것을 말하며, 불과 몇 년 전까지만 하더라도 심각한 탈모는 주로 남성들에게 발생하는 유전적 현상으로 여겨져 왔음. 즉 탈모의 대부분이 남성들에게 발생하였던 남성형 탈모증은 사춘기 이후 나이가 들어감에 따라 모발이 비정상적으로 빠지는 것으로 경모의 연모화 군모의 단모화, 모포 위축과 같은 일련의 탈모패턴을 형성하는 것으로 주원인은 남성호르몬 변화와 유전적 영향에 의한 것임을 의미함.
- 모발은 시간이 지남에 따라 성장기 (Anagen : Growing stage), 쇠퇴기 (Catagen : Degenerating stage), 휴지기 (Telogen : Resting stage), 탈락기 (Exogen stage)등의 독특한 주기를 지니는데, 이를 모주기라 함. 모주기에 있어 성장기는 2 ~ 8년 동안 계속되며, 각 부위에 따라 기간이 다르다 그 후 2 ~ 4주의 쇠퇴기를 거쳐, 2 ~ 4달 정도의 휴지기에 들어가는데, 이러한 반복은 오래된 모발을 이탈시키고 새로운 모발을 생장시킴. 모발의 주기는 10 ~ 15회 반복하므로 이 주기가 일찍 끝나는 사람은 탈모가 됨. 또한 휴지기의 모발이 20% 이상 되면 머리털이 빠지는 상태라 할 수 있는데 평균 하루 50 ~ 100개 이상 탈모될 때를 말함. 이중 남성형 탈모증은 가장 흔한 탈모증으로 서양에서는 40대 성인의 약 50% 이상이 탈모증을 갖고 있으며 우리나라에서는 성인의 15-20% 정도에서 나타남. 남성형탈모증의 발생에 가장 중요한 인자는 남성호르몬과 유전적인 배경임.
- 남성호르몬과 탈모와의 관련은 1942년 미국의 해부학자 Hammilton1)에 의해 밝혀졌음. 그는 사춘기 이전에 거세로 인하여 남성호르몬이 부족한 사람의 경우 유전적인 배경이 있음에도 불구하고 탈모가 일어나지 않으며, 청년기에 거세된 사람은 약간의 탈모가 발생하고, 성인이 되어 거세된 사람은 탈모가 있어도 더 이상 진행되지 않는 사실을 관찰하였음. 더욱이 이 사람들에게 남성호르몬을 투여하면 탈모가 발생하는데 투여를 중지하면 탈모가 더 이상 진행되지 않았음. 이와 같은 관찰결과 유전적 배경과 남성호르몬에 의해 남성형탈모증이 발생하는 것을 주장하였다. 테스토스테론이 5-α reductase에 의해 DHT로 변화하고 DHT가 탈모증의 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀진 것은 1960년대에 알려졌음. 남성형 탈모증에는 유전적 요인, 남성호르몬, 남성호르몬 수용체를 꼽을 수 있는데 그 중 남성호르몬인 테스토스테론은 모낭에 도달하여 5α-reductase에 의해 더욱 강력한 형태인 DHT로 변화됨. 5α-reductase는 제 1형과 2형의 두 가지 형태가 있는데 생화학적, 약물학적 특성, 장기에 따른 분포 등이 다름. 제1형 5α-reductase는 피부 전반, 그 중 주로 피지선에 분포하나, 제2형 5α -reductase 는 모낭의 모유두와 외측모근초에 주로 분포함.
- 남성형탈모증 환자에서 탈모가 일어나는 전두부 모낭의 5α-reductase 활성은 탈모가 일어나지 않는 후두부에 비하여 높게 나타남. 또한 두피조직과 모발에서도 탈모 부위가 비탈모 부위보다 DHT 생성이 많은 것으로 미루어 5α -reductase 활성이 높은 것을 알 수 있음. 즉 탈모 부위에서 모낭으로 유입된 테스토스테론 이 5α-reductase에 의해 DHT로 변화되어 모발의 성장을 억제하게 됨.
- 이와 같이 남성에게 주로 발병하는 탈모는 남성 외모에 큰 영향을 미치며, 탈모로 인해 이마가 넓어지거나 정수리

부분이 휑하게 벗겨진 대머리는 실제보다 훨씬 나이들어 보이게 함. 또한, 머리숱이 줄어듦으로 인해 남들 시선을 의식하게 되고 심리적으로 위축되어 심각한 우울증을 유발할 수 있음. 즉, 탈모 관리는 직접적으로 생명에 위해를 가하는 질환은 아니지만, 노출 빈도가 높은 부분이기 때문에 외적 콤플렉스는 물론 취업, 결혼, 승진 등 사회 활동에 장애요인이 되며, 한번 진행된 탈모는 치료 기간이 오래 걸리므로 탈모를 예방하는 것이 좋으며, 탈모가 시작됐다면 최대한 빨리 치료를 시작하는 것이 치료효과를 높일 수 있음.

- 대부분 탈모 환자는 초기에는 증상의 심각성을 느끼지 못하고 방치하는데 이러한 불감증은 탈모의 진행을 부추김. 탈모 치료는 초기에, 적극적인 자세로, 꾸준히 지속하는 것이 효과적이며, 현재 알려진 탈모치료법 중 가장 강력한 치료법으로는 식품의약품안전처에서 남성형 탈모증의 치료제로 공인한 바르는 약제인 minoxidil과 복용약제인 finasteride, dutasteride가 있음. 치료법은 탈모 정도나 경구 혹은 바르는 약의 선호정도, 생활습관 등에 따라 선택할 수 있으며, 스프레이 형태의 치료제는 환자에게 새로운 선택이 될 수 있을 것으로 기대됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 탈모는 하루에 100개 이상의 머리카락이 지속적으로 빠지는 상태로 원인과 증상에 따라 남성형 탈모(androgenetic alopecia, AGA), 원형 탈모, 휴기지 탈모 등으로 구분됨. 국내에서는 성인의 15-20% 정도에서 탈모가 일어나며 매년 3~4% 씩 환자가 증가하고 있음. 남성형 탈모는 비반흔성(nonscarring) 탈모로써 모낭이 영구적으로 손상되지 않기 때문에 모발이 재성장할 가능성이 있어 예방과 치료가 매우 중요함. 현재 남성형 탈모 치료제로는 5-알파 환원효소억제제와 혈관확장제 중 국소용 minoxidil 이 대표적임.
- 테스토스테론이 5-α reductase에 의해 DHT로 변화하고 DHT가 탈모증의 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀진 것은 1960년대에 알려짐. 남성형 탈모증에는 유전적 요인, 남성호르몬, 남성호르몬 수용체를 꼽을 수 있는데 그 중 남성호르몬인 테스토스테론은 모낭에 도달하여 5α-reductase에 의해 더욱 강력한 형태인 DHT로 변화됨. 5α-reductase는 제 1형과 2형의 두 가지 형태가 있는데 생화학적, 약물학적 특성, 장기에 따른 분포 등이 다름. 제1형 5α-reductase는 피부 전반, 그 중 주로 피지선에 분포하나, 제2형 5α-reductase 는 모낭의 모유두와 외측모근초에 주로 분포함.
- 남성형탈모증 환자에서 탈모가 일어나는 전두부 모낭의 5α-reductase 활성은 탈모가 일어나지 않는 후두부에 비하여 높게 나타남. 또한 두피조직과 모발에서도 탈모 부위가 비탈모 부위보다 DHT 생성이 많은 것으로 미루어 5α -reductase 활성이 높은 것을 알 수 있음. 즉 탈모 부위에서 모낭으로 유입된 테스토스테론 이 5α -reductase에 의해 DHT로 변화되어 모발의 성장을 억제하게 됨.
- 미녹시딜(minoxidil)은 경구용 고혈압치료제로도 사용되지만 국소용으로는 모낭의 휴지기를 감소 시키고 성장기를 연장시키는 작용을 하며, 혈관확장 등의 기전으로 두피의 혈액순환을 돕는 장점이 있어 탈모 치료 효과를 나타냄. 국소용 미녹시딜은 최소 3개월 치료 후에 효과를 관찰할 수 있으며 1년 이상의 사용을 권장하는 약물임.
- Finasteride는 남성형탈모증의 발병에 중요한 역할을 하는 5α-reductase 2형 효소를 차단시켜 테스토스테론이 DHT으로 변화되는 것을 억제하여 탈모를 호전시키거나 탈모의 진행을 억제시킴. 1997년 미국식품의약국으로부터 남성형탈모증의 경구용 치료제로 승인을 받은 유일한 약물로, 약물치료 후 DHT의 수치가 감소되나 테스토스테론의 작용에는 영향을 미치지 않아 남성기능에 대한 부작용이 적음. Finasteride의 치료효과 및 부작용에 대해서 많은 연구가 있어 약의 효과와 안정성이 잘 알려져 있음. Finasteride를 5년간 복용한 결과 90%의 남성에서 탈모가 중단되었으며, 65%에서는 발모가 되었음. 약물치료 후 2년까지는 탈모증이 계속적으로 호전되어 2년째에 최고조에 이르렀으며, 2년 경과 후에는 안정화를 보였음. 약물치료군은 5년 경과 후에도 처음 치료를 시작할 때 보다 호전 된 상태를 유지하였음.
- Dutasteride는 1,2형 5α-환원요소를 모두 차단하여 DHT 생성을 보다 효율적으로 억제할 수 있음이 알려져 있으며,

미국에서 시행한 2상 임상시험에서 finasteride 5mg과 유사한 발모효과가 보고되었으며, 2010년 이후 국내에서 남성형탈모증의 새로운 효과적인 치료제로 사용되고 있음

- 이 세 가지 약물이 현재 알려진 탈모 치료법 중 가장 강력한 치료법으로 식품의약품안전처에서 남성형탈모증의 치료제로 공인하였으며, 이 치료법들은 탈모 정도나 경구 혹은 바르는 약의 선호정도, 생활습관 등에 따라 선택할 수 있음. 한 가이드라인에 따르면 각 남성형 탈모 유형은 진행 정도에 따라 경증 ~ 중증도, 중증도 ~ 중증, 중증과 같이 3단계로 구분될 수 있으며, 단계별로 적합한 치료법 및 치료의 권장 정도에 따라 A에서 C까지 등급을 제시함. 이 가이드라인에 따르면, 경증~중등도 단계에서 남성의 경우 Finasteride 경구 복용 또는 5% Minoxidil 제제의 국소 도포를 통한 약물치료를 권고했음.
- 안드로겐성 탈모(AGA)는 남성에서 가장 빈번한 형태의 탈모로서, 50세까지 남성의 30 ~ 50%에 영향을 줌. 현재까지 AGA 치료를 위해 유럽과 US에서 승인된 효과적인 약물은 3가지(국소 미녹시딜, 피나스테라이드 및 두타스테리드)임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 미녹시딜의 경우 눈자극, 가려움, 발적 또는 치료받은 부위의 자극, 그리고 두타스테리드, 피나스테라이드의 경우 성적 이상반응과 우울증을 포함한 일단의 이상반응이 알려져 있음. 이러한 이상반응 측면에서 일부 남성은 선택할 치료가 없을 수도 있으나 신청품목은 스프레이 형태의 치료제로 피나스테라이드가 표적 조직인 두피에 특정적으로 작용하면서 피나스테라이드의 전신 흡수를 최소화하여 이상반응을 최소화할 수 있을 것으로 기대됨.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(기준 및 시험방법에 관한 자료, 2021.08.09.)

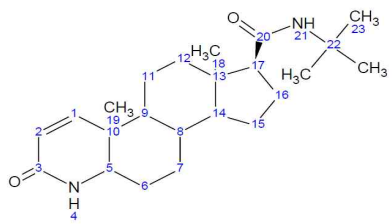
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 피나스테리드

- 명칭 : 피나스테리드(Finasteride)
- 일반명 : N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ene-17β-carboxamide
- 분자식 : $C_{23}H_{36}N_2O_2$ 372.6
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■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

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타(점도, 상대밀도))
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험
■ 기타시험(사전분사, 전달용량균일성, 투여횟수)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃이하), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 독성에 관한 자료 면제

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 약리작용에 관한 자료 면제

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 6건(1상 4건, 2a상 1건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 PM1541임

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험(번호)</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td>1상</td><td colspan="8">A Within-subject, Randomized, Evaluator-blinded, Vehicle-controlled Study to Assess the Photosensitization Potential of Finasteride Cutaneous Solution (P-3074) in Human Subjects</td></tr>
<tr><td></td><td>PM1542</td><td colspan="2">국소 피나스테라이드를 부형제 및 대조군과 비교하여 감광화 발생 가능성 평가</td><td>단일기관, 무작위배정, 눈가림</td><td>건강한 남성 성인 58명</td><td>국소 피나스테라이드, 부형제, 대조군 200 μL 피부 첩포</td><td>5~6주</td><td>〈피부자극〉
·감광화 발생 가능성
〈안전성〉
·AE, 간기능검사, 혈액검사 등</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>결과</td><td colspan="7">〈감광화〉
·유도 단계 동안 피부 자극 점수 중앙값은 모든 도포에서 0이었음. 대다수의 점수는 0이었으며, 일부 경증의 피부 자극(점수 0.5 또는 1.0)이 있었음. 1명의 시험대상자는 P-3074 용액(0.25% 피나스테라이드 부위)에서 2.0(중등증 홍반)이었고, 위약 부위에서 1.0이었지만, 2점인 첩포를 새로운 부위로 이동시킨 후에 나머지 시험 동안 모든 점수는 0이었음.
·유발 후, 최고 자극 점수는 0.5(의심되거나 무시할 수 있는 홍반 반응)였음. P-3074 용액(0.25% 피나스테라이드), 위약 및 음성 대조군 사용 시 모든 시점에서 피부 자극 점수 중앙값은 0이었음. 유발 단계 동안 어떤 투여군이든 시험대상자의 98% 이상은 피부 자극 점수가 0이었음.
→ 감광화 유발 가능성 없음.

〈안전성〉
·11명의 시험대상자(19.0%)는 17건의 치료 후 발생한 AEs를 경험하였음. 사망, 중대한 이상사례(SAEs), 시험중단으로 이어진 AE, 관련 AEs 또는 중증 AEs는 보고되지 않음.
·가장 빈번히 보고된 SOC는 임상 검사임. 5명의 시험대상자(8.6%)는 8건의 AEs(호중구수 증가[2건의 AEs]; WBC 증가[2건의 AEs]; ALT, 호산구수 및 간 효소 증가; 그리고 단핵구 감소[각각, 1건의 AE])를 경험하였음. 3명의 시험대상자(5.2%)는 위장관 장애(설사, 메스꺼움 및 치통 AE 각각 1건)를 경험하였음. 대표 용어(PT)에 따른 기타 AEs는 빈혈(2건의 AEs), 비인두염, 타박상, 사지 손상 및 식욕 감퇴(각각 1건의 AE)임.
·전체 시험군의 경우 혈액검사 또는 화학실험실검사 매개변수 측면에서 베이스라인 대비 변화는 없었음. 7명</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험(번호)</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="6">의 개별 시험대상자는 21일째/조기 종료(ET) 시점에서 임상적으로 유의한 이상을 경험하였음. 이 이상 모두는 AEs로 보고되었으며, 어떤 것도 시험 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았음. 이 시험대상자 중 5명은 시험 종료 시점에서도 계속 진행 중인 7건의 AEs를 경험하였음. 1명의 시험대상자는 3건의 진행 중인 AEs(WBC 증가, 호중구수 증가 및 호산구수 증가)를 경험하였고, 4명의 시험대상자는 진행 중인 AE(빈혈, 간 효소 증가, 빈혈 및 ALT 증가)를 각각 1건씩 경험함.
→ 안전성 우려되지 않음.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td colspan="8">A Randomized, Vehicle-controlled Study to Assess the Cumulative Skin Irritation of Finasteride 0.25% Topical Solution (P-3074) During 21 Days of Skin Patch Application in Healthy Volunteers</td></tr>
<tr><td></td><td>PM1646</td><td colspan="2">국소 피나스테라이드를 부형제, 대조군(양성,음성)과 비교해 누적 피부 자극 발생 가능성 평가</td><td>단일기관, 무작위배정, 눈가림</td><td>건강한 남성 성인 39명</td><td>국소 피나스테라이드, 부형제, 대조군(양성, 음성) 200 μL 피부 첩보</td><td>21일</td><td><피부자극>
·피부반응 검사
<안전성>
·AE, 간기능검사, 혈액검사 등</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>결과</td><td colspan="6"><피부 자극>
·시험물질, 부형제 및 음성 대조군은 육안적 자극을 유발하지 않은 반면(평균 점수: 0), 양성 대조군에서는 18일까지 자극의 평균 점수가 3으로 점차적인 증가를 보임.
·시험물질을 통해 21일 동안 누적된 자극은 음성 대조군 및 HPCH 부형제와 다르지 않았으며, 양성 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 낮았음(p <0.05).
·모든 시험대상자에서 양성 대조군 첩포는 과도한 자극(3등급)에 도달하였고, 10.6일에 중단된 반면(범위 7 ~ 22), 기타 3개의 시험물질은 시험 종료까지 계속되었음.
Table 14.2.3.1 Excessive Irritation Data
Intent-to-Treat Population
<table><tr><th>Variable</th><th>Statistic</th><th>P-3074 (N=39)</th><th>HPCH vehicle (N=39)</th><th>Negative control (N=39)</th><th>Positive control (N=39)</th></tr><tr><td>Total Number of Observations with Irritation Score of 3 or More</td><td>n</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>421</td></tr><tr><td>Number of Patches Dropped due to Excessive Irritation</td><td>n</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>147</td></tr><tr><td>Number of Days Until Excessive Irritation Occurred</td><td>n</td><td>34</td><td>34</td><td>34</td><td>34</td></tr><tr><td></td><td>Mean (SD)</td><td>22.0 (0.0)</td><td>22.0 (0.0)</td><td>22.0 (0.0)</td><td>10.6 (3.6)</td></tr><tr><td></td><td>SE</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.6</td></tr><tr><td></td><td>95% C.I.</td><td>NA, NA</td><td>NA, NA</td><td>NA, NA</td><td>9.3, 11.9</td></tr><tr><td></td><td>Median</td><td>22.0</td><td>22.0</td><td>22.0</td><td>9.0</td></tr><tr><td></td><td>(Min, Max)</td><td>22, 22</td><td>22, 22</td><td>22, 22</td><td>7, 22</td></tr><tr><td></td><td>(Q1, Q3)</td><td>22.0, 22.0</td><td>22.0, 22.0</td><td>22.0, 22.0</td><td>8.0, 12.0</td></tr></table>
→ 시험약의 부형제로 쓰인 HPCH는 피부 자극 없으며, 시험물질 또한 자극 발생 가능성 없음

<안전성>
·2명의 시험대상자(5.1%) 각각은 1건의 치료 후 발생한 AE를 경험하였음. 이들 중 1명은 혈소판수 감소를 경험하였고, 나머지 1명은 호중구수 감소를 경험하였음. 혈소판수 감소는 시험이 끝나고 1주일 후에 해결되었음.
·호중구수 감소 환자에서 추적조사는 진행되지 않았음. 시험자는 혈소판수 감소를 시험 치료로 인한 것으로 판정하지 않았지만, 호중구수 감소를 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 간주하였음.
·사망, 중대한 이상사례(SAEs), 시험약 중단으로 이어진 AEs, 관련 AEs 또는 중증 AEs는 보고되지 않았음. 전체적으로, 평균 혈액검사 또는 화학실험실검사 결과(AST/ALT)에서 베이스라인 대비 변화는 확인되지 않았음
→ 안전성 우려 없음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td colspan="8">Pharmacokinetics of topical (0.25% solution b.i.d.) and oral (1 mg o.d.) finasteride after single and 7 days multiple dose in male volunteers with androgenetic alopecia</td></tr>
<tr><td></td><td>PM1024</td><td colspan="2">AGA 남성 환자에게서 피나스테라이드</td><td>단일기관, 공개,</td><td>AGA 남성 24명</td><td>국소 피나스테라이드: 12명
경구 피나스테라이드: 12명</td><td>7일</td><td><PK/PD>
·Cmax, AUC0-t, Tmax</td></tr>
</table>

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
		단회 및 다회 투여 후 국소 피나스테라이드와 경구 피나스테라이드 PK 프로파일 비교	무작위배정, 평행군, 활성대조				·AUC, t1/2 ·테스토스테론 및 DHT 혈장 농도

결과

〈PK〉

·국소 제제(0.25% 피나스테라이드; 시험제제)의 단회투여 후 피나스테라이드 수치는 이 분석에 포함된 11명의 시험대상자의 경우 대부분의 평가 시점에서 분석법의 정량하한(LQL: 0.25 ng/mL) 미만이었음.

·피나스테라이드는 시험제제 국소 용액의 다회투여 후에 매우 낮은 수치로 검출 가능함. (시험제제의 개별 PK 프로파일에서 명백한 흡수 및 제거 단계를 이용할 수 없어, 이 제제와 관련해 외삽 매개변수 λz, t1/2 및 AUC0-∞를 계산할 수 없었음).

·대조제제 1 mg 정제의 단회 및 다회투여 후 피나스테라이드의 PK 프로파일은 문헌 데이터와 일치함.

·피크 혈장 농도에 도달하기까지의 시간 범위는 단회투여 후에 1 ~ 3 h였고, 반복 치료 후에 1 ~ 2 h였음.

·상응하는 Cmax는 4.92±1.24 및 6.86±1.78 ng/mL였음. AUC0-t의 평균 값은 단회투여 및 다회투여 계획의 경우 각각, 38.07±12.88과 57.93±29.38 ng/mLxh였고, 반감기는 약 8 ~ 9 h임.

·한 주 동안 하루에 두 번씩 시험제제를 다회투여한 후에 평균 Cmax와 AUC 값은 대조제제의 마지막 다회투여 후에 계산한 평균 Cmax와 AUC0-t보다 약 15배와 9배 더 낮았음.

Table 11.4.1.2 Finasteride main PK parameters in plasma after single and multiple administration of finasteride 0.25% topical solution b.i.d. (Test) or Propecia® 1 mg tablet o.d. (Reference)

PK parameter	Single dose Day 1		Multiple dose Day 8	Multiple dose Day 7
	Test N=11	Reference N=12	Test N=11	Reference N=12
C_{max} (ng/mL)	0.78±1.25	4.92±1.24	0.46±0.28	6.86±1.78
T_{max} (h)	20.00 (16.00–24.00)*	2.00 (1.00-3.00)	5.25 (0.00–12.00)***	2.00 (1.00-2.00)
AUC_{0-t} (ng/mL×h)	2.56±3.50	38.07±12.88	6.64±7.50	57.93±29.38
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL×h)	NC	46.59±18.84**	NC	66.59±32.93
$t_{½}$ (h)	NC	8.40±3.72**	NC	8.91±3.91

〈PD〉

·테스토스테론과 DHT 수치에 대한 피나스테라이드의 효과가 평가됨. 시험 동안 테스토스테론과 관련된 변화는 발생하지 않았으며, 치료 간 테스토스테론 수치의 차이는 관찰되지 않았음(단회투여와 다회투여의 경우 각각, p≥0.3748과 p≥0.0844).

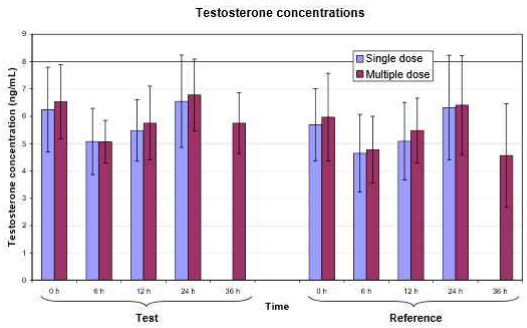
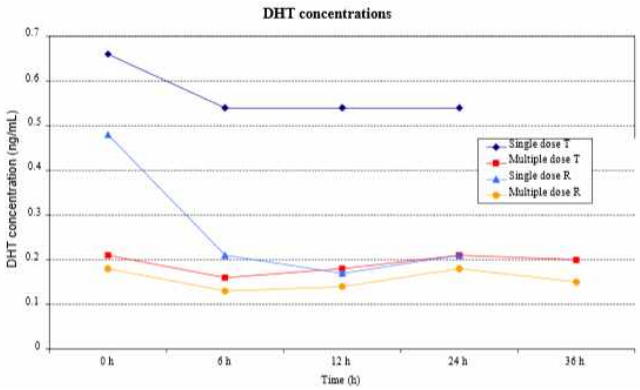


Figure 11.4.1.3 Mean (±SD) plasma Testosterone concentrations (ng/mL) after single and multiple administration of Finasteride 0.25% solution b.i.d. (Test) or Finasteride 1 mg oral tablet Propecia® o.d. (Reference)

·대조제제의 경우 단회투여(1일째) 후 DHT 수치에 대한 명백한 억제 효과가 모든 투여 후 평가 시점에서 확인된 반면(약 56 ~ 64% 감소), 시험제제에 의해 야기된 DHT 감소는 훨씬 덜 두드러졌음(약 18 ~ 19%). 실제로, 1일째 DHT 수치는 모든 투여 후 평가 시점에서 치료 간 사실상 유의한 차이가 있었음(p<0.0001). 반면, 다회투여 시 혈장 DHT는 피나스테라이드 0.25% 국소 용액 b.i.d. 투여 후에 67.95 ~ 75.19% 감소하였고, 1 mg 프로페시아® 정제 o.d. 투여 후에 61.87 ~ 71.97% 감소하였음.

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목



피나스테라이드 0.25% 국소 용액 b.i.d.(시험제제) 또는 프로페시아® 1 mg 정제 o.d.(대조제제)의 단회 및 다회투여 후 베이스라인(1일째 투여전) 대비 DHT 변화:

시간(h)	베이스라인 대비 변화(%)			
	단회투여		다회투여	
	시험제제 N=11	대조제제 N=12	시험제제 N=11	대조제제 N=12
투여 전	0.00	0.00	-67.95	-61.87
6	-19.45	-56.36	-75.19	-71.97
12	-18.11	-63.73	-72.19	-70.40
24	-18.81	-55.79	-68.78	-63.28
36	NA	NA	-69.95	-68.07

이 결과를 통해, 피나스테라이드 시험제제와 대조제제 1주 치료 후 상당하고 유사한 DHT 억제를 확인할 수 있음

〈안전성〉

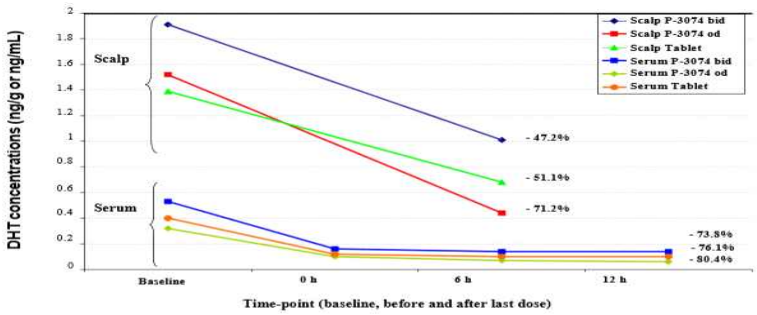
·전체적으로 시험제제 투여군에서 3건의 치료 후 발생한 AEs가 12명의 시험대상자 중 3명(25.0%)에서 발생함. 2명의 시험대상자(16.7%)는 시험자가 시험 치료와 관련되지 않은 것으로 간주한 두통을 겪었음. 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 일시적인 증가는 1명의 시험대상자에서 관찰되었으며, 치료와 관련된 AE로 보고되었음. 임상적으로 관련이 있는 ALT 값은 > 2xULN ~ < 3xULN이었으며, 안전성 우려가 제기되지 않음.

·대조제제 투여군에서는 어떠한 AEs도 보고되지 않았음. 시험제제 치료의 국소 내약성은 뛰어났으며, 시험 동안 도포 부위에서 어떠한 징후 또는 증상도 확인되지 않았음. SAEs, 기타 유의한 AEs 또는 사망은 시험 동안 발생하지 않았음. 두 치료 모두의 경우, 혈압, 심박수, ECG 기록 또는 실험실검사 매개변수에 대해 임상적으로 유의한 효과는 관찰되지 않았음.

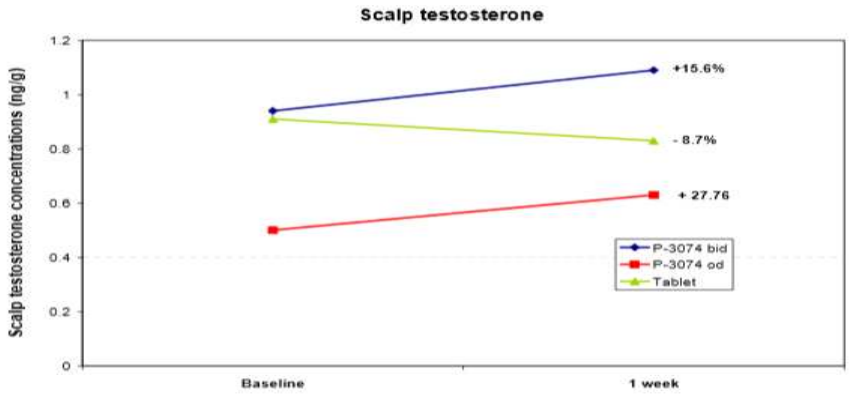
	Prospective, comparative, pharmacodynamic study of two topical dosage regimens of a new finasteride formulation (0.25% o.d. and b.i.d.) and oral finasteride (1 mg o.d.) after 7 days multiple dose administration in male volunteers with androgenetic alopecia						
	PM1227	AGA 남성 성인 환자에게서 다회 투여 후 두피와 혈청 내 테스토스테론과 DHT 농도 관점에서 국소 피나스테라이드와 경구 피나스테라이드 PD 프로파일 측정	단일기관, 공개, 무작위배정, 평행군, 활성대조	AGA 남성 18명	국소 피나스테라이드 bid: 6명 국소 피나스테라이드 o.d: 6명 경구 피나스테라이드: 6명	7일	〈PD〉 ·두피 내 테스토스테론 및 DHT 농도 ·혈청 내 테스토스테론 및 DHT 농도 〈안전성〉 ·AE, 활력징후, 심전도, 실험실검사
		결과	〈PD〉 ·1주 동안 다회투여 치료 후 두피 DHT는 피나스테라이드 0.25% 국소 용액 b.i.d.(P-3074 b.i.d.) 투여 시에 47.2% 감소하였고, 피나스테라이드 0.25% 국소 용액 o.d.(P-3074 o.d.) 투여 시에 71.2% 감소하였으며, 1 mg 프로페시아® 정제 o.d.(대조제제 정제) 투여 시에 51.1% 감소함. 두피 DHT 수치의 베이스라인 대비 감소는				

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목

P-3074 b.i.d.와 대조제제 정제에서 유사하였고, P-3074 o.d.에서 더 두드러졌음.



·두피 테스토스테론 수치는 특히, P-3074 b.i.d. 및 P-3074 o.d. 투여군에 속한 대부분의 시험대상자에서 약간의 ~ 중등증 증가가 관찰되었으며, 베이스라인 대비 평균 변화는 각각 15.6%와 27.8%였음. 대조제제 정제의 베이스라인 대비 평균 변화는 -8.7%였음.



〈안전성〉

·전체적으로, 3건의 치료 후 발생한 AEs(TEAE)가 2명의 시험대상자(11.1%)에서 발생하였음.

·3건의 TEAEs는 경증이었고, 시험자는 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주하였음. 세부적으로, 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 일시적인 증가가 P-3074 b.i.d. 투여군에 속한 1명의 시험대상자에서 관찰되었음. ALT 값은 약 2xULN이었으며, 어떠한 안전성 우려도 제기되지 않았음.

·빈뇨와 고환 통증은 P-3074 o.d. 투여군에 속한 1명의 시험대상자에서 보고되었음. 대조제제 정제 투여군에서는 어떠한 TEAEs도 보고되지 않았음. SAEs 또는 기타 유의한 AEs는 시험 동안 발생하지 않았음. 혈압, 심박수, ECG 기록 또는 실험실검사 매개변수(상기한 ALT 값 제외)에 대한 임상적으로 관련된 효과는 어떠한 치료에서도 관찰되지 않았음

→ <u>PD 결과는 P-3074의 1일 1회 도포의 타당성을 뒷받침해줌</u>. 이 PD 시험 또한, 0.25% 용량 1일 1회 투여 시 두피 수준에서 DHT 농도에 최대 효과가 발생한다는 것을 보여주는데(시험 제품 투여 시 70% 억제 vs. 경구 피나스테라이드 1 mg 투여 시 50% 억제), 이는 최종 용량이 지금까지 사용한 용량보다 유의하게 더 낮을 수 있다는 것을 시사하고, 2상 용량결정 시험에서 규명되었음.

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

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
3상	Dose-response, pharmacodynamic and pharmacokinetic study of P- 3074, a new finasteride 0.25% topical solution, after 7 -day multiple dose administration in male volunteers with androgenetic alopecia						
	PM15541	AGA 성인 남성 환자에게 24주 동안 국소 피나스테라이드로 치료 시 모발 수 증가 여부를 부형제와 비교 분석	다기관, 이중눈가림, 이중위약, 무작위배정, 평행군, 위약대조 및 활성대조	AGA 성인 남성 450명	국소 피나스테라이드: 최대 4회 분무(즉, 최대 200 μL, 0.455 mg) 국소 피나스테라이드 o.d+ 경구 위약 부형제: 국소 부형제+경구 위약 o.d. 경구 피나스테라이드: 국소 부형제+ 1 mg 경구 피나스테라이드 o.d.	24주	<유효성> ·1차 평가변수: 표적 부위 모발수 (TAHC) <PK/PD> ·피나스테라이드 및 DHT 혈장 농도 <안전성> ·TEAE, 혈액검사 등 ·국소 내약성 ·성기능장애 설문
		결과	<유효성> ·P-3074 +P는 24주에 TAHC로 평가한 모발 성장 측면에서 부형제 + P에 대비한 통계적으로 유의한 차이를 보였음. 위약 투여 동안 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 13.6이었으며, p-값은 <0.001로서 통계적으로 유의하였음. ·이차 평가변수의 경우 P-3074 +P는 모발 성장 측면에서 12주째에서도 부형제 + P에 대비한 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 위약 투여 동안 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 13.4였으며, p-값은 <0.001이었음. 베이스라인 대비 환자 모발 성장/탈모 변화에 대한 시험자 평가에서 부형제 + P에 대비한 통계적으로 유의한 차이 또한 24주째에서 관찰되었고, 위약 투여 동안 점수의 LS 평균 차이는 0.4였으며, p-값이 <0.001로서 통계적으로 유의한 것으로 간주되었음. <약동학> ·시험의 모든 검체 채취 시점에서 P 3074 + P 국소 투여군에 상응하는 평균 혈장 피나스테라이드 농도는 부형제 + FNS 경구 투여군보다 >100배 더 낮았음.				

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
			·24주 치료 후, 베이스라인 대비 평균 DHT 혈청 농도의 변화 백분율은 P-3074 + P 국소 투여군의 경우 -34.5%였으며, 부형제 + FNS 경구 투여군(-55.6%)보다 유의하게 더 낮았음. 부형제 + P 치료의 DHT 혈청 수치는 시험 기간에 걸쳐 유사하게 유지되었음. <안전성> ·전체적으로, P-3074 +P 국소는 내약성이 우수하였음.				

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [PM1541] 개요
  - 남성형 탈모 치료에 있어 시험약 피부 분무액의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 통제시험임. (18~40세 성인 남성 450명이 등록됨)
  - 시험목표는 AGA 남성 성인에서 시험약으로 24주 동안 o.d. 치료 시 부형제와 비교하여 모발 수 증가 여부를 평가하기 위함.
  - 투여방법: 국소, 2.275 mg/mL 1~4회 분무
  - 시험방법:
    1) P-3074 + P topical: P-3074 o.d. + placebo oral finasteride 1 mg o.d.(핀쥬베스프레이 + 경구 피나스테리드 위약)
    2) Vehicle + P: P-3074 vehicle + placebo oral finasteride 1 mg o.d.(핀쥬베스프레이 부형제 + 경구 피나스테리드 위약)
    3) Vehicle + FNS oral: P-3074 vehicle + oral finasteride 1 mg o.d.(핀쥬베스프레이 부형제 + 경구 피나스테리드)
  - 주요 선정기준:
    1) 18~40세 남성
    2) Norwood/Hamilton 분류 척도에 따라 경증~중등증 두정 남성형 탈모가 있는 남성(Ⅲ형 두정, Ⅳ형 또는 Ⅴ형)
  - 평가변수:

<유효성>

1차 평가변수	2차 평가변수
- 24주 치료 후 총 모발 수(두정의 표적 부위 모발 수 [TAHC])	- 12주 치료 후 총 모발수(즉, 두정의 TAHC); - 12주 및 24주 치료 후 모발폭(즉, 두정의 표적 부위 모발폭[TAHW]); - 12 및 24주째에서 환자가 평가한 자기기입식 MHGQ; - 두정에 대해 평가한 베이스라인 대비 12 및 24주의 환자 모발 성장/탈모 변화(즉, 향상)에 대한 시험자 평가; - 두정에 대해 평가한 베이스라인 대비 12 및 24주의 환자 모발 성장/탈모 변화(즉, 향상)에 대한 눈가림 평가자 평가

<PK/PD>

다회 약물 도포 및 복용 후 피나스테라이드의 혈장 농도(무작위배정, 4, 8, 12, 24 및 28주째);

다회 약물 도포 및 복용 후 DHT의 베이스라인 보정 혈청 농도(무작위배정, 4, 8, 12, 24 및 28주째).

<안전성>

TEAE, 혈액검사 등

국소 내약성 (피부 자극 경중도 점수 척도 기준)

성기능장애(성기능장애 설문지[IIEF-2] 기준

- [PM1541] 결과

표 2.7.3- 15 임상유효성 시험 PM1541의 주요 결과 (ITT 집단)

평가변수	치료군	N	12주째 베이스라인 대비 변화 [a]			24주째 베이스라인 대비 변화 [a]		
			LS 평균 (SE)	통계 검정		LS 평균 (SE)	통계 검정	
TAHC, 모발	국소 피나스테라이드 투여군	105	20.4 (2.41)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	12.8 (3.19) (6.5, 19.1) <0.001	20.2 (2.88)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	13.6 (3.94) (5.8, 21.3) <0.001
	운반체 투여군	97	7.6 (2.46)	-	-	6.7 (3.01)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	22.5 (3.31)	-	-	21.1 (3.90)	-	-
TAHW, μm	국소 피나스테라이드 투여군	105	-1.1 (0.31)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.4 (0.41) (-1.2, 0.4) 0.322	-0.8 (0.35)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	0.7 (0.48) (-0.2, 1.7) 0.131
	운반체 투여군	97	-0.7 (0.31)	-	-	-1.5 (0.37)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	-0.7 (0.42)	-	-	0.7 (0.47)	-	-
			12주째 점수 [b]			24주째 점수 [b]		
			LS 평균 (SE)	통계 검정		LS 평균 (SE)	통계 검정	
시험자 평가, 점수 [c]	국소 피나스테라이드 투여군	105	0.5 (0.10)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	0.1 (0.14) (-0.2, 0.3) 0.708	0.8 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	0.4 (0.12) (0.2, 0.7) <0.001
	운반체 투여군	97	0.4 (0.11)	-	-	0.3 (0.09)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	0.5 (0.15)	-	-	0.7 (0.12)	-	-
눈가림 시험자 평가, 점수 [c]	국소 피나스테라이드 투여군	105	0.0 (0.08)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.10) (-0.3, 0.1) 0.179	0.2 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	0.1 (0.12) (-0.1, 0.4) 0.262
	운반체 투여군	97	0.2 (0.08)	-	-	0.1 (0.09)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	0.2 (0.11)	-	-	0.3 (0.12)	-	-

[TAHC] 24주 시점에 ITT 집단에서 베이스라인 대비 TAHC(1 cm2 원형 표적 영역에서 평가된 총 모발 수)의 LS 평균 변화(보정된 평균 변화:, 일차 평가변수)는 국소 피나스테라이드 투여군(+20.2개)에서 부형제 투여군(+6.7개)보다 통계적으로 유의하게 더 컸으며(p<0.001), 경구 피나스테라이드 투여군(+21.1개)과 비슷했음. 12주 시점에 베이스라인 대비 TAHC의 평균 변화에 대해서도 비슷한 결과가 관찰되었음.

[TAHW] 12 및 24주 째 TAHW의 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 3개 치료군에서 모두 비슷했음. 치료 24주 후 LS 평균 변화는 국소 피나스테라이드 투여군에서 -0.8 μm, 부형제 투여군에서 -1.5 μm 그리고 경구 피나스테라이드 투여군에서 +0.7 μm였다. 국소 피나스테라이드 투여군과 부형제 투여군 간 12주째(LS 평균 차이 -0.4 μm; p=0.322) 또는 24주째(+0.7 μm; p=0.131)에 관찰된 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

평가변수	치료군	N	12주째 점수 [b]			24주째 점수 [b]		
			LS 평균 (SE)	통계 검정		LS 평균 (SE)	통계 검정	
MHGQ – 탈모부위 점수 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	3.0 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.13) (-0.3, 0.2) 0.683	3.0 (0.11)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.16) (-0.4, 0.2) 0.672
	운반체 투여군	97	3.0 (0.10)	-	-	3.1 (0.12)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	3.1 (0.13)	-	-	3.1 (0.16)	-	-
MHGQ – 모발 모양 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	3.4 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.12) (-0.3, 0.2) 0.487	3.3 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.2 (0.13) (-0.5, 0.1) 0.126
	운반체 투여군	97	3.5 (0.09)	-	-	3.5 (0.10)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	3.3 (0.12)	-	-	3.3 (0.13)	-	-
MHGQ – 모발 질량 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	3.4 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.11) (-0.3, 0.1) 0.330	3.4 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.3 (0.13) (-0.5, -0.0) 0.047
	운반체 투여군	97	3.5 (0.09)	-	-	3.6 (0.10)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	3.4 (0.12)	-	-	3.4 (0.13)	-	-
MHGQ – 탈모 지연의 효과 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	2.6 (0.08)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.11) (-0.3, 0.2) 0.568	2.5 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.12) (-0.4, 0.1) 0.276
	운반체 투여군	97	2.6 (0.08)	-	-	2.7 (0.09)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	2.5 (0.11)	-	-	2.6 (0.12)	-	-
MHGQ – 앞 이마 헤어라인 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	3.0 (0.08)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.2 (0.11) (-0.4, 0.1) 0.152	2.9 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.3 (0.12) (-0.6, -0.1) 0.005
	운반체 투여군	97	3.1 (0.09)	-	-	3.2 (0.10)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	3.0 (0.12)	-	-	3.1 (0.13)	-	-
MHGQ – 머리 위 헤어라인 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	3.0 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.12) (-0.3, 0.1) 0.435	2.8 (0.10)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.14) (-0.4, 0.2) 0.515
	운반체 투여군	97	3.1 (0.09)	-	-	2.9 (0.11)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	2.8 (0.12)	-	-	2.9 (0.14)	-	-
MHGQ – 전체 [d]	국소 피나스테라이드 투여군	105	2.9 (0.08)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.1 (0.11) (-0.3, 0.2) 0.569	2.8 (0.09)	운반체에 대한 LS 평균 차이(SE) 95% CI p-값	-0.2 (0.12) (-0.4, 0.1) 0.129
	운반체 투여군	97	3.0 (0.09)	-	-	3.0 (0.10)	-	-
	경구 피나스테라이드 투여군	48	2.8 (0.12)	-	-	2.9 (0.13)	-	-

[MHGQ] 환자가 보고한 모발성장과 이마 헤어라인에 대한 MHGQ 점수의 경우, 평균점수는 ITT 집단에서 24주째에 국소 피나스테라이드 투여군이 부형제 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 더 낮았음(모발성장: LS 평균 차이 -0.3; p=0.047; 이마 헤어라인: LS 평균 차이 -0.3; p=0.005). 전체 점수 및 다른 모든 개별 MHGQ 점수의 경우, 12주째 또는 24주째에 국소 피나스테라이드 투여군과 부형제 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음. 또한 경구 피나스테라이드에 의한 전체 및 개별 MHGQ 점수의 변화는 국소 피나스테라이드에 의해 나타난 것과 매우 비슷함.

[시험자 평가] 환자의 모발성장/탈모에 대한 시험자 평가의 경우, 24주 후 LS 평균 점수는 국소 피나스테라이드 투여군(+0.8)에서 부형제 투여군(+0.3)보다 통계적으로 유의하게(p<0.001) 더 높았고(더 우수한 결과), 경구 피나스테라이드 투여군(+0.7)과 비슷했음.

[눈가림 평가] 환자의 모발성장/탈모에 대한 눈가림 시험자 평가에서 모든 치료군에 대한 평균 변화는 비슷했고 치료 12

및 24주 시점에 0에 가까워졌음(변화 없음). 24주째에 LS 평균 변화는 국소 피나스테라이드 투여군에 대해 0.2, 부형제 투여군에 대해 0.1 그리고 경구 피나스테라이드 투여군에 대해 0.3이었음. 국소 피나스테라이드 투여군과 부형제 투여군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.

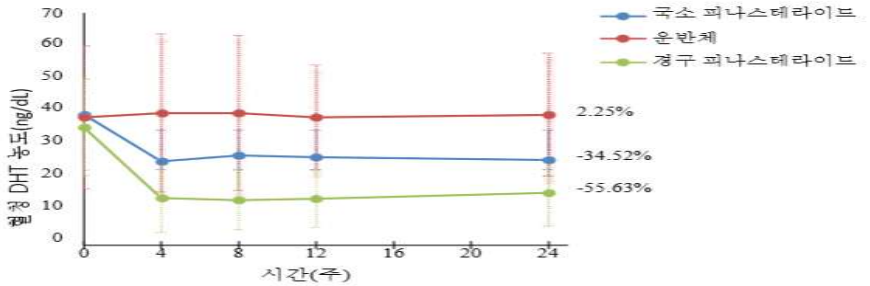
표 2.7.2-6 방문별 피나스테라이드 평균(SD) 최대 혈장 농도의 요약 (시험 PM1541, PK 집단)

방문	국소 피나스테라이드 최대 200 µL (0.455 mg) o.d. (N=71)			운반체 (N=64)			경구 피나스테라이드 1 mg o.d. (N=34)			경구/국소 배 [a]
	n	평균 (pg/mL)	SD (pg/mL)	n	평균 (pg/mL)	SD (pg/mL)	N	평균 (pg/mL)	SD (pg/mL)	
베이스라인	69	BLQL [b]	-	60	BLQL	-	34	BLQL	-	-
4주째	67	27.0	28.0	61	BLQL	-	34	3376	3046	125
8주째	69	26.9	26.7	61	BLQL	-	34	4421	3393	164
12주째	71	36.5	45.9	58	BLQL	-	34	7166	12745	196
24주째	69	48.0	87.2	63	BLQL	-	33	5029	4182	105

BLQL=below lower quantification limit(정량하한미만); N=total number of patients in a treatment group(치료군 환자 수); PK=pharmacokinetic(s)(약동학); SD=standard deviation(표준편차).

[PK] 치료 동안 모든 투여 후 검체 채취 시점에 평균 최대 피나스테라이드 혈장 농도는 경구 피나스테라이드 투여군보다 100배 넘게 더 낮았으며(범위: 26.9 ~ 48.0 pg/mL 대 3376 ~ 7166 pg/mL), 치료군 간 통계적으로 유의한 차이($p<0.001$)를 나타냄.

그림 2.7.2-5 국소 피나스테라이드 최대 200 µL (0.455 mg) o.d., 운반체 또는 경구 피나스테라이드 1 mg o.d. 다회투여 후 평균 DHT 혈청 농도(시험 PM1541, PD 집단)



[PD] 베이스라인에서 평균 DHT 혈청 농도는 치료군 간 비슷했음. 시간에 따라 DHT 혈청 농도는 국소 및 경구 피나스테라이드 투여군 모두에서 감소하였으나, 부형제 투여군에서는 일정했음. 치료 중 모든 베이스라인 후 검체 채취 시간에서 평균 DHT 혈청 농도는 부형제 투여군(38.5 ~ 39.8 ng/dL; $p\leq0.003$)에 비해 국소 피나스테라이드 투여군(25.2 ~ 27.0 ng/dL)과 경구 피나스테라이드 투여군(13.6 ~ 15.8 ng/dL) 모두에서 통계적으로 유의하게 더 낮았음. 평균 DHT 혈청 농도 감소는 치료 중 모든 검체 채취 시간에서 경구 피나스테라이드에 비해 국소 피나스테라이드에서 유의하게 ($p\leq0.021$) 덜하였음. 24주째에 평균 DHT 혈청 농도의 베이스라인 대비 감소 비율은 국소 피나스테라이드에서 -34.5%였고, 경구 피나스테라이드에선 -55.6%였음. 부형제 투여군에서 혈청 DHT의 임상적으로 유의한 변화는 없었음 (+2.3%).

[안전성]

Table 2.7.4-12 Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Study PM1541, Safety Population)

Category of TEAE	Number (%) of patients		
	Topical finasteride (N=181)	Vehicle (N=181)	Oral finasteride (N=84)
At least 1 TEAE	75 (41.4)	76 (42.0)	41 (48.8)
Maximum severity [a]			
Mild	59 (32.6)	60 (33.1)	33 (39.3)
Moderate	32 (17.7)	31 (17.1)	19 (22.6)
Severe [a]	4 (2.2)	3 (1.7)	2 (2.4)
Any treatment-related TEAE [b]	18 (9.9)	12 (6.6)	10 (11.9)
Any TEAE leading to discontinuation from the study	5 (2.8)	4 (2.2)	6 (7.1)
At least 1 serious TEAE (TESAE)	4 (2.2)	5 (2.8)	1 (1.2)
Any treatment-related TESAE [b]	0	0	0
Any TESAE leading to discontinuation from study	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Death	0	0	0

Table 2.7.4-18 Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Most Frequent MedDRA System Organ Class (at Least 3% of Patients per Treatment Group; Study PM1541, Safety Population)

System organ class	Number (%) of patients		
	Topical finasteride (N=181)	Vehicle (N=181)	Oral finasteride (N=84)
Any TEAE	75 (41.4)	76 (42.0)	41 (48.8)
Infections and infestations	45 (24.9)	38 (21.0)	18 (21.4)
Nervous system disorders	18 (9.9)	24 (13.3)	9 (10.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (6.6)	8 (4.4)	5 (6.0)
Gastrointestinal disorders	11 (6.1)	16 (8.8)	6 (7.1)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (4.4)	5 (2.8)	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (3.9)	11 (6.1)	3 (3.6)
General disorders and administration site conditions	5 (2.8)	4 (2.2)	4 (4.8)
Investigations	5 (2.8)	3 (1.7)	4 (4.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.8)	9 (5.0)	3 (3.6)
Reproductive system and breast disorders	4 (2.2)	2 (1.1)	3 (3.6)
Psychiatric disorders	3 (1.7)	8 (4.4)	7 (8.3)

시험 PM1541에서 국소 피나스테라이드 투여군의 전체 TEAEs 발생률(41.4%)은 경구 피나스테리드 투여군보다 낮았으며(48.8%), 부형제 투여군과 유사하였음(42.0%). 모든 투여군에서 대다수의 환자는 경증 또는 중등증의 TEAEs를 경험하였으며, 각 투여군에서 환자의 2% 정도만 중증 TEAEs를 경험함.

치료 후 발생한 중대한 이상사례(TESAEs) 발생률은 세 투여군 모두에서 전반적으로 낮았으나 경구 피나스테라이드에 비해서 시험약의 발생률이 좀더 높았음(전체적으로 10명의 환자). TESAEs 중 어떤 것도 시험 치료와 관련된 것으로 간주되지 않는다고 보고됨.

TEAEs는 감염 및 침습이 가장 빈번하게 보고되었고, 신경계 장애, 피부 및 피하조직 장애, 위장관 장애가 그 뒤를 이었으며, 세 투여군 모두 발생률에서 큰 차이는 없음. 정신장애의 경우 TEAEs를 보고한 환자 발생률은 국소 피나스테라이드 투여군(1.7%) 또는 부형제 투여군(4.4%)보다 경구 피나스테라이드 투여군(8.3%)에서 더 높았음. 기타 모든 SOCs의 경우 TEAEs는 투여군 당 환자의 <5%에서 보고되었음.

Table 2.7.4-19 Summary of Treatment-emergent Adverse Events in the MedDRA System Organ Class of Psychiatric Disorders (Study PM1541, Safety Population)

System organ class Preferred term	Number (%) of patients		
	Topical finasteride (N=181)	Vehicle group (N=181)	Oral finasteride (N=84)
Psychiatric disorders	3 (1.7)	8 (4.4)	7 (8.3)
Libido decreased	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (1.2)
Loss of libido	0	2 (1.1)	3 (3.6)
Anxiety	0	1 (0.6)	1 (1.2)
Depression	0	1 (0.6)	1 (1.2)
Insomnia	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Burnout syndrome	0	0	1 (1.2)
Initial insomnia	1 (0.6)	0	0
Stress	0	1 (0.6)	0

Table 2.7.4-20 Treatment-emergent Adverse Events Reported in More than 1 Patient of Any Group (Study PM1541, Safety Population)

Preferred term	Number (%) of patients		
	Topical finasteride (N=181)	Vehicle (N=181)	Oral finasteride (N=84)
Any TEAE	75 (41.4)	76 (42.0)	41 (48.8)
Nasopharyngitis	28 (15.5)	24 (13.3)	15 (17.9)
Headache	17 (9.4)	20 (11.0)	8 (9.5)
Pruritus	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (1.2)
Influenza	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.2)
Erythema	4 (2.2)	0	0
Pyrexia	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (1.2)
Respiratory tract infection viral	3 (1.7)	0	0
Toothache	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (2.4)
Back pain	2 (1.1)	5 (2.8)	1 (1.2)
Diarrhoea	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.4)
Erectile dysfunction	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.4)
Gastritis	2 (1.1)	1 (0.6)	0
Gastroenteritis	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.2)
Rash papular	2 (1.1)	0	0
Rhinorrhoea	2 (1.1)	0	0
Sexual dysfunction	2 (1.1)	0	0
Urinary tract infection	2 (1.1)	1 (0.6)	0
Bronchitis	1 (0.6)	2 (1.1)	0
Cough	1 (0.6)	2 (1.1)	0
Dizziness	1 (0.6)	2 (1.1)	0
Libido decreased	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (1.2)
Oropharyngeal pain	1 (0.6)	7 (3.9)	3 (3.6)
Pain in extremity	1 (0.6)	2 (1.1)	0
Sinusitis	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	2 (2.4)
Dyspepsia	0	2 (1.1)	1 (1.2)
Hordeolum	0	2 (1.1)	0
Loss of libido	0	2 (1.1)	3 (3.6)
Nausea	0	3 (1.7)	0
Seborrhoic dermatitis	0	2 (1.1)	0
Tonsillitis	0	3 (1.7)	0

가장 빈번한 TEAE 비인두염(국소 피나스테라이드 투여군 환자의 15.5% vs. 부형제 투여군 환자의 13.3% vs. 경구 피나스테라이드 투여군 환자의 17.9%)이었으며, 그 다음으로 두통 (9.4% vs. 11.0% vs. 9.5%)이 가장 흔했음. 기타 모든 PTs의 경우 TEAEs는 환자의 <5%에서 보고되었음.

임상실험실검사, 활력징후(체중, 혈압 등) 경우 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 변화와 투여군 차이는 관찰되지 않음.

Table 2.7.4-31 Exposure-adjusted Incidence of Skin Irritation Reactions (Events Collected via Severity Score for Skin Irritation; Study PM1541, Safety Population)

	Topical finasteride (N=181)	Vehicle (N=181)	Oral finasteride (N=84)
Treatment period, patient years	70.6	73.4	31.8
Dermal reactions			
Events	24	18	21
Incidence rate per patient year	0.34	0.25	0.66
Other effects [a]			
Events	26	34	24
Incidence rate per patient year	0.37	0.46	0.76
Overall study period, patient years	90.3	89.2	39.5
Dermal reactions			
Events	29	20	23
Incidence rate per patient year	0.32	0.22	0.58
Other effects [a]			
Events	29	39	26
Incidence rate per patient year	0.32	0.44	0.66

N=total number of patients per treatment group.

a) Other effects included: slight glazed appearance, marked glazing, glazing with peeling and cracking, glazing with fissures, film of dried serous exudate covering all or part of the patch site, or small petechial erosions or scabs (Section 5.3.5.1, Clinical Study Report PM1541, Table 9-3).

국소 내약성 평가 결과, 피부 자극의 발생률은 낮았으며, 투여군 간 비슷함.

성기능장애 평가 결과, 발기 기능, 오르가즘 기능, 성욕, 성교 만족 및 전반적 만족도의 평균 영역 점수는 전체 시험 기간 동안 모든 투여군에서 미미한 변화를 보였고, 치료 24주 후 어떠한 영역에서도 국소 피나스테라이드 투여군과 부형제 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 경구 피나스테라이드 투여군과 유사하였음.

Table 14.2.10.2.5
Analysis of Change in Self-administered (IIEF-2) Overall Satisfaction Score
ITT Population

	P-3074 + P (N = 105)	Vehicle + P (N = 97)	Vehicle + FNS (N = 48)
4 Weeks Visit			
Unadjusted Mean (SD)	8.0 (2.17)	8.0 (2.06)	7.8 (2.07)
Adjusted Mean (SE) [a]	7.9 (0.22)	8.0 (0.22)	7.9 (0.31)
Versus P-3074 + P			
LS Mean Difference (SE) [a]		-0.1 (0.29)	
95% Confidence Interval [a]		(-0.6, 0.5)	
p-value [a]		0.824	
8 Weeks Visit			
Unadjusted Mean (SD)	8.0 (2.05)	7.8 (2.22)	7.8 (1.96)
Adjusted Mean (SE) [a]	7.9 (0.21)	7.8 (0.22)	7.8 (0.31)
Versus P-3074 + P			
LS Mean Difference (SE) [a]		0.1 (0.29)	
95% Confidence Interval [a]		(-0.5, 0.7)	
p-value [a]		0.713	
12 Weeks Visit			
Unadjusted Mean (SD)	8.1 (2.14)	8.1 (2.18)	7.6 (2.29)
Adjusted Mean (SE) [a]	8.1 (0.22)	8.1 (0.23)	7.6 (0.31)
Versus P-3074 + P			
LS Mean Difference (SE) [a]		0.0 (0.30)	
95% Confidence Interval [a]		(-0.6, 0.6)	
p-value [a]		0.993	

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 국소 피나스테라이드 다회 투여 후 전신 노출량은 경구 피나스테라이드보다 100배 이상 더 낮았고, 혈청 DHT 감소 또한 유의미하게 낮았음.
- 핵심 제3상 시험 PM1541은 일차 평가변수에 따르면, 상당히 중증인 탈모(즉, 모든 환자가 타입 III 두정, 타입 IV 또는 V)를 나타낸 남성 AGA 환자를 대상으로 국소 피나스테라이드의 유효성을 입증했음. 시험 용량(최대 200 μL o.d.[0.455 mg])에서 국소 피나스테라이드 치료 12주 및 24주 후 국소 피나스테라이드는 부형제보다 우수하고 경구 피나스테라이드와 수치적으로 비슷한 유효성을 입증함. 환자의 평균 TAHC 증가(즉, 1 cm2 원형 표적 영역의 모발 수)는 부형제에 비해 통계적으로 유의했고, 경구 피나스테라이드와 비슷함.
- MHGQ 점수의 자가-평가 및 24주째에 환자 모발성장/탈모의 베이스라인 대비 시험자 평가에 대한 개선이 있었으며, 일차 평가변수인 TAHC 결과와도 유사함. 환자의 모발성장/탈모에 대한 시험자 평가 및 눈가림 시험자 평가 모두 24주 후 LS 평균 점수는 국소 피나스테라이드 투여군에서 부형제 투여군보다 통계적으로 유의하게 더 높았고 피나스테라이드 투여군과 비슷함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 국소 피나스테라이드 안전성 프로파일은 부형제와 유사함. pivotal PM1541에서 TEAEs의 전체 비율은 국소 피나스테라이드 투여군과 부형제 투여군 간에 유사하였고, 경구 피나스테라이드 투여군에서 더 높았음. 시험 중단으로 이어진 TEAEs와 정신장애 TEAEs의 비율은 국소 피나스테라이드 투여군과 부형제 투여군 간에 유사하였으며, 경구 피나스테라이드 투여군보다 약간 더 낮았음. 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 변화, 투여군 간 차이는 임상실험실검사 매개변수, 활력징후 또는 신체검사소견의 평균 값에서 관찰되지 않음. 중요한 점은, 경구 피나스테라이드와 비교해 국소 피나스테라이드 투여 시 >100배 더 낮은 평균 최대 피나스테라이드 전신 노출에 기초해, 경구 피나스테라이드의 성적 이상반응, 기분 변화 또는 기타 알려진 이상반응 위험은 국소 피나스테라이드 투여 시에 상당히 더 낮을 것으로 예상되었으나, 드러난 이상반응은 투여군 모두 유사하거나 약간의 차이만 있음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상약리

- 국소 피나스테라이드의 의도된 용량(즉, 최대 200 μL[0.455 mg] o.d.)에서 평균 최대 피나스테라이드 혈장 농도는 경구 피나스테라이드 투여 대비 100배 더 낮았으며, Frel(국소:경구 피나스테라이드)는 약 2 ~ 3%였음. 경구 피나스테라이드의 경우 임상적으로 중요한 약물 상호작용이 식별되지 않았고, 특수 환자(예를 들어, 노인 환자 또는 신장이나 간 손상이 있는 환자)에서 용량 조절이 필요치 않음. 이러한 결과 및 국소 피나스테라이드 투여 후 피나스테라이드의 최소 전신 흡수를 고려해볼 때, 국소 피나스테라이드에서 약물 상호작용은 예상되지 않으며, 특수 환자군에서 용량 조절 또한 요구되지 않음이 확인됨.

- 용량관련

- 제안된 사용 용량(최대 200 μL[0.455 mg] o.d.)은 시험 PM1227과 PM1332에서 DHT 두피 농도 대 DHT 혈청 농도의 베이스라인 대비 변화 비에 기초해 최적 용량으로 결정됨. 피나스테라이드의 작용 기전은 테스토스테론을 DHT로 전환하는 동위효소를 억제하는 것이고 두피가 표적 조직이기 때문에 DHT의 두피 농도를 유효성을 위한 대리 지표로 사용되었음. 또한 DHT의 전신 농도 감소는 경구 피나스테라이드의 이상반응과 관련이 있었기 때문에 DHT의 혈청 농도는 안전성을 위한 대리 지표로 사용되었음. 따라서 두피 대 혈청 DHT 감소의 비가 높을수록 (두피 DHT 감소가 더 크고 혈청 DHT 감소가 더 낮음) 유익성-위험성 프로파일이 더 긍정적이라고 볼 수 있음. 두피 대 혈청 DHT 감소의 최고 비는 국소 피나스테라이드의 100 μL(0.228 mg)과 200 μL(0.455 mg) o.d. 용량에서 관찰되었음. 다만, 이 두 용량 모두 국소 피나스테라이드 치료 후 DHT가 어느 정도 감소됨. 결과적으로, 100 μL o.d. 용량도 유익성-위험성 프로파일이 긍정적이긴 하였지만, 더 큰 면적에 적용되고 더 광범위한 표면적과 더 심각한 경중도의 탈모를 치료하기 위해 사용할 수 있는 실질적인 치료 용량이 될 수 있는 최대 200 μL o.d.가 최적 투여계획으로 선택되었음.

- 유효성 관련

- 의도된 용량(최대 200 μL [0.455 mg] o.d.)에서의 국소 피나스테라이드 유효성은 핵심 시험 PM1541에서 확인되었음. 이 시험은 내적 타당성(무작위배정, 이중눈가림, 이중위약 시험 설계와 모든 민감도 및 사후 분석에 걸친 일관된 결과로 뒷받침됨)와 외적 타당성(경구 피나스테라이드와 관련해 발표된 시험에서 보고된 유사한 유효성 결과와 충분히 큰 표본 크기로 뒷받침됨) 모두에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련이 있는 치료 효과를 입증함. 시험 PM1541의 결과는 1차 평가변수 달성하였고, 베이스라인 대비 24주째 TAHC의 LS 평균 변화 측면에서 부형제와 비교해 국소 피나스테라이드의 통계적으로 유의한 우월성이 입증되었음. 또한, 경구 피나스테라이드에 대비한 국소 피나스테라이드의 유효성 비교에 따르면 베이스라인 대비 24주째 TAHC의 LS 평균 변화 측면에서 두 활성 치료 간에 유사한 유효성이 입증되었음. 그리고, 실시된 하위군 분석은 사용한 분무수의 영향을 받지 않으며, AGA 남성에게 국소 피나스테라이드 도포 시 결과가 향상된다는 것을 보여줌.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 독일: Finjuve for men 2.275 mg/mL cutaneous spray, solution(2021.2.16.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

국내 탈모 치료제					
구분	경구	경구	외용	외용	경구
제품명	프로페시아정1밀리그램 (피나스테리드)	베아리모정 (피나스테리드)	목시딜액5% (미녹시딜)	로게인5%폼에어로졸 (미녹시딜)	아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)
허가일	2000-03-13	2007-07-20	1997-07-12	2016-10-13	2004-04-23
효능 효과	성인남성(만18~41세)의 남성형 탈모증(안드로겐 탈모증)의 치료	성인남성(만18~41세)의 남성형 탈모증(안드로겐 탈모증)의 치료	·남성형 탈모증(안드로젠탈모증) 및 여성형 탈모증(안드로젠탈모증)의 치료(2%, 3%에 한함) ·남성형 탈모증(안드로젠탈모증)의 치료(5%에 한함)	남성형 탈모증(안드로젠탈모증) 및 여성형 탈모증(안드로젠탈모증)의 치료	<생 략> 성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료
용법 용량	일반적으로 피나스테리드로서 1일 1회 1 mg을 경구투여하며, 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 용량을 증량하면 유효성이 증대된다는 근거가 없다. 일반적으로 3개월 이상 복용해야 치료효과를 볼 수 있으며, 치료효과 유지를 위해 지속적으로 복용할 것을 권장한다. 치료 기간과 유효성을 지속적으로 평가해야 한다. 복용을 중단하면 12개월 내에 치료효과는 사라지게 된다.	일반적으로 피나스테리드로서 1일 1회 1 mg을 경구투여하며, 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 용량을 증량하면 유효성이 증대된다는 근거가 없다. 일반적으로 3개월 이상 복용해야 치료효과를 볼 수 있으며, 치료효과 유지를 위해 지속적으로 복용할 것을 권장한다. 치료 기간과 유효성을 지속적으로 평가해야 한다. 복용을 중단하면 12개월 내에 치료효과는 사라지게 된다.	1) 모발과 두피를 완전히 건조시킨 후, 이 약 0.5 ~ 1 mL를 1일 2회(아침, 저녁), 최소 4개월 동안, 환부에만 바른다. 2) 1일 총 투여량이 2 mL를 초과하지 않는다. 3) 이 약의 사용 중단 후에는 탈모가 재발될 수 있다.	1) 남성 - 모발과 두피를 완전히 건조시킨 후, 이 약 1g (이 약 뚜껑의 반정도에 해당)을 1일 2회(아침, 저녁), 최소 2~4개월 동안, 환부에만 바른다. - 1일 총 투여량이 2g을 초과하지 않는다. 2) 여성 - 모발과 두피를 완전히 건조시킨 후, 이 약 1g(이 약 뚜껑의 반정도에 해당)을 1일 1회, 최소 3~6개월 동안, 환부에만 바른다. - 1일 총 투여량이 1g을 초과하지 않는다. 3) 이 약의 사용 중단 후에는 탈모가 재발될 수 있다.	이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐(0.5mg)이다. 캡슐 내용물에 노출 시 구강 인두점막의 자극을 초래할 수 있으므로 이 약을 씹거나 쪼개지 않고 통째로 삼켜 복용해야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 신장애 환자 또는 노인 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 간장애 환자에게 이 약을 투여한 자료가 없기 때문에 간장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜보령	허가일	2022.09.06.
제품명	핀쥬베스프레이(피나스테리드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.2
주성분 및 함량	이 약 1 mL 중, 피나스페리드 2.275 mg		
효능·효과	성인 남성(만 18세 ~41세)의 경증 내지 중등도 남성형 탈모증(안드로겐 탈모증)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 해당사항 없음	· 해당사항 없음	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 임산부에 노출 후 남성 태아의 외부 생식기 이상 · 성기능장애(성욕 감소, 발기 부전 및 사정 장애) · 우울증	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(6년, 600례)	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 해당사항 없음	· 해당사항 없음	-

* 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)