

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.03.22.	접수번호	20180060062
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심고 규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	제이더블유중외제약(주)		
제품명	제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	두타스테리드 [DMF 등록번호 : 수4692-3-ND]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정(652.0 mg) 중, 두타스테리드 0.5밀리그램		
신청 사항	효능효과	양성 전립선 비대증의 치료 : 양성 전립선 비대증 증상의 개선 급성 요저류 위험성 감소 양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소 성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료	
	용법용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(0.5mg)이다. 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 환자에서 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.	
최종 허가 사항	허가일자	2018.06.29.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		(국내) 아보다트연질캡슐0.5mg, (주)글락소스미스클라인, 2004.04.23. 신약 (국외) Avodart capsule, GSK, 2001.11.20.		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	김세라, 백대현, 오정원	
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유)변영준, 안미령, 최돈웅 (기시)정재원, 송영미, 최돈웅 (생동)김자영, 백주현, 박상애	
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-	

* 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

양성 전립선 비대증의 치료 :
양성 전립선 비대증 증상의 개선
급성 요저류 위험성 감소
양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소
성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(0.5mg)이다.
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.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 여성에게 노출 시 남자 태아에 미치는 위험성

이 약은 피부를 통해서 흡수된다. 따라서 이 약의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태자 기형의 위험 가능성 때문에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고, 이 약의 부서지거나 깨진 조각을 만져서는 안 된다.

2) 소아

이 약은 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 이 약의 부서지거나 깨진 조각을 만져서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 여성
- 2) 18 세 미만의 소아
- 3) 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5 α -reductase 억제제에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여)

2) 요잔류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자

이러한 환자의 경우에는 5 α -reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요폐를 주의 깊게 모니터링해야 한다.

3) 간장애 환자

이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5 주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.

4) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여

이 약이 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예. 리토나비르)를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

4. 이상반응

1) 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 일반적으로 이 약 투여군과 위약 투여군 모두에서 투여하는 동안에 회복되었다. 두 투여군에서 시험약을 중단하게 한 가장 빈번한 이상반응은 생식기계와 관련 있었다.

2) 임상시험에서 나타난 이상반응

① 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여시 나타난 이상반응

세 건의 위약대조 3 상 임상시험에서 4,300 명 이상의 양성전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 이 약 0.5mg 을 투여하도록 임의배정하였다. 2,167 명에게 이 약을 투여하였는데 이

중 1,772 명이 1 년간, 1,510 명이 2 년간 이 약을 투여하였다. 피험자의 연령은 47~94 세(평균 66 세)였고, 백인이 90%를 넘었다. 2 년에 걸친 투약 기간 동안, 376 명(각 시험군의 9%) 이 이상반응으로 인하여 시험에서 탈락하였는데, 대부분이 생식기계와 관련 있었다. 시험약에서 기인할 가능성이 있는 이상반응으로 연구자가 판단하여 시험약을 중단한 경우는 이 약 투여 피험자의 4%, 위약 투여 피험자의 3%에서 나타났다. 아래와 같이 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1%이상의 빈도로 발생한 이상반응들)이 3 개의 3 상 위약대조 임상시험에서 이 약 투여시에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

1%이상의 빈도로 발생한 이 약과 관련 있는 이상반응들

이상반응	투여 1년 동안 나타난 빈도		투여 2년 동안 나타난 빈도	
	위약 (n=2158)	이 약 (n=2167)	위약 (n=1736)	이 약 (n=1744)
발기부전*	3%	6%	1%	2%
성욕 감소*	2%	4%	<1%	<1%
사정 장애*	<1%	2%	<1%	<1%
여성형 유방†	<1%	1%	<1%	1%

* 이러한 성기능 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탐스로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.

† 유방 압통과 유방 비대 포함

2 년 동안의 공개연장시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

② 남성형 탈모 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여 시 나타난 이상반응

2 건의 6 개월 위약대조 3 상 임상시험 및 1 건의 2 상 임상시험에서 이 약의 남성형 탈모 치료에 대해 연구되었다. 이들 임상시험에서, 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응은(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 이 약에서 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

이상반응	위약대조 2 상 임상시험에서 투여 6 개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약(n=64)	두타스테리드 0.5mg(n=68)
두통	2(3%)	4(6%)
위장관 불편감 및 통증	0	2(3%)
	위약 대조 3 상 임상시험 1 에서 투여 6 개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약(n=181)	두타스테리드 0.5mg(n=184)
발기기능장애	6(3%)	10(5%)
성욕감소	2(1%)	4(2%)
이상반응	위약대조 3 상 임상시험 2 에서 투여 6 개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약(n=75)	두타스테리드 0.5mg(n=73)
성기능장애	2(3%)	3(4%)

③ 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드와 탐스로신의 병용투여시 나타난 이상반응 두타스테리드 0.5mg 및 탐스로신 0.4mg 을 1 일 1 회, 단독 또는 병용투여시를 비교하기 위한 4 년간의 CombAT(Combination of Avodart and Tamsulosin)시험에서 연구자가 두타스테리드와 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(1% 이상의 누적 빈도로 발생한 이상반응들)이 아래와 같이 보고되었다.

이상반응	투여 기간 동안 나타난 빈도			
	1년	2년	3년	4년
병용투여 ^{주1)}	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
두타스테리드	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
탐스로신	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
발기부전 ^{주2)}				
병용투여 ^{주1)}	6%	2%	<1%	<1%
두타스테리드	5%	2%	<1%	<1%
탐스로신	3%	1%	<1%	1%
성욕 감소 ^{주2)}				
병용투여 ^{주1)}	5%	<1%	<1%	0%
두타스테리드	4%	1%	<1%	0%
탐스로신	2%	<1%	<1%	<1%
사경 장애 ^{주2)}				
병용투여 ^{주1)}	0%	1%	<1%	<1%
두타스테리드	1%	<1%	<1%	<1%
탐스로신	3%	<1%	<1%	<1%
유방 장애 ^{주3)}				

병용투여 ^{주 1)}	2%	<1%	<1%	<1%
두타스테리드	2%	1%	<1%	<1%
탐스로신	<1%	<1%	<1%	0%
현기증				
병용투여 ^{주 1)}	1%	<1%	<1%	<1%
두타스테리드	<1%	<1%	<1%	<1%
탐스로신	1%	<1%	<1%	0%

주 1) 병용 투여는 두타스테리드 0.5mg 과 탐스로신 0.4mg 을 1 일 1 회 병용투여

주 2) 이러한 성기능 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탐스로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.

주 3) 유방 압통과 유방 비대 포함

● 심부전: CombAT 임상시험에서 4 년간의 투여 후, 병용투여군(12/1,610; 0.7%)에서의 복합적 심부전의 발생 빈도가 이 약 단독 투여군(2/1,623; 0.1%) 및 탐스로신 단독 투여군(9/1,611; 0.6%)에 비해 더 높았다. 전립선암 발생 위험이 있는 남성을 대상으로 이 약을 평가하기 위한 별도의 4 년간의 위약 대조 임상시험에서도 복합적 심부전이 조사되었다. 위약을 투여 받은 피험자에서의 복합적 심부전 발생 빈도가 0.4%(15/4,126)인 것에 비하여 이 약을 투여 받은 피험자에서의 발생 빈도는 0.6%(26/4,105)였다. 두 임상시험에서 심부전을 지닌 피험자들의 대부분은 심부전 위험 증가와 연관된 동반질환을 지니고 있었다. 따라서, 심부전에서의 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 두 임상시험에서 전반적인 심혈관계 이상 반응 빈도에 있어서의 불균형은 관찰되지 않았다.

3) 장기 투여

① 생식기계 및 유방 장애: 이 약에 대한 3 건의 주요 위약 대조 양성 전립선비대증 임상시험에서, 각각 4 년의 기간 동안, 투여 기간의 증가에 따른 약물 관련 성기능 이상반응(발기부전, 성욕감소, 사정장애) 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증거는 없었다. 이들 3 건의 임

상시험 중에서, 두타스테리드 투여군에서 1 건, 위약 투여군에서 1 건의 유방암이 발생하였다. 4 년간의 CombAT 임상시험 및 4 년간의 REDUCE 임상시험에서는 어느 군에서도 유방암이 보고되지 않았다. 이 약의 장기 투여와 남성 유방 신생물 발생 간의 관계는 현재까지 알려지지 않았다.

② 고등급 전립선암: REDUCE 임상시험은 혈청 PSA 수치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL 이면서 이전 6 개월 이내에 전립선 생체조직검사에서 음성이었던 50~75 세의 남성 8,231 명이 등록된 무작위 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(N=4,126) 또는 이 약 0.5mg(N=4,105)을 1 일 1 회 최대 4 년간 투여받았다. 평균 연령은 63 세였고, 91%가 코카시안이었다. 피험자들은 프로토콜에 명시된 대로 치료 2 년째 및 4 년째에 예정된 전립선 생체조직검사를 받거나, 임상주의 판단에 따라 예정되지 않은 시점에서 원인 규명을 위한 생체조직검사를 받았다. 위약을 투여 받은 남성(0.5%)에 비해 이 약을 투여 받은 남성(1.0%)에서 Gleason 등급 8-10 의 전립선암 발생빈도가 더 높았다. 다른 5 α -reductase 억제제(피나스테리드 5mg, 프로스카)에 대한 7 년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8-10 의 전립선암에 대하여 유사한 결과가 관찰되었다 (피나스테리드 1.8% vs. 위약 1.1%). 이 약을 투여 받은 전립선암 환자에서 임상적 유의성은 입증되지 않았다.

4) 시판 후 자료

이상반응은 기관 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 때때로($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$). 이들 이상반응들은 규모가 알려지지 않은 집단으로부터 자발적으로 보고된 이상반응도 포함하고 있기 때문에 실제 빈도와 다를 수 있다.

이 약 시판 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.

① 면역기계 : 매우 드물게 발진, 가려움증, 두드러기, 국소 부종, 심각한 피부반응, 혈관 부종 등을 포함한 알레르기 반응

② 정신계 : 매우 드물게 우울한 기분

③ 피부 및 피하조직 : 드물게 탈모증(주로 체모 감소), 다모증

④ 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 고환통, 고환 부기

⑤ 신생 조직물: 남성 유방암

5) 국내 시판 후 조사

① 국내에서 재심사를 위하여 6 년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선비대증 환자 3,870 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과

- 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.8%(146 명/3,870 명, 198 건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.4%(131 명/3,870 명, 171 건)로 발기부전 1.9%(72 명/3,870 명, 75 건), 성욕감소 1.3%(49 명/3,870 명, 49 건), 사정장애 0.8%(29 명/3,870 명, 29 건), 소화불량 0.1%(5 명/3,870 명, 5 건), 여성형유방 0.1%(5 명/3,870 명, 5 건), 불면증 0.1%(2 명/3,870 명, 2 건), 복통, 설사, 명치불편, 알레르기, 열, 비충혈 각 0.03%(1 명/3,870 명, 1 건)이 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.1%(5 명/3,870 명, 5 건)로 혈전성뇌졸중, 폐암, 폐색전증, 폐렴, 설사가 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20 명/3,870 명, 28 건)로 구강건조증 3 건, 변비, 복통, 불면증, 설사 각 2 건, 경련, 구안면이상운동, 구토, 대장용종, 명치불편, 무력증, 비충혈, 심부정맥혈전증, 열, 오한, 위식도 역류, 치질, 통증, 폐렴, 폐색전증, 폐암, 혈전성뇌졸중 각 1 건이 보고되었으며 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.16%(6 명/3,870 명, 7 건)로 불면증 2 건, 비충혈, 복통, 설사, 명치불편, 열 각 1 건이 보고되었다.

2 년 이상 이 약을 투약한 장기사용자 76 명을 대상으로 하위그룹분석을 실시한 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(6 명/76 명, 10 건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4 명/76 명, 5 건)로 성욕감소 2 건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1 건이 보고되었다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 폐렴 각 1 건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이

폐색전증, 구안면이상운동, 구강건조증, 폐렴 각 1 건이 보고되었다.

② 국내에서 재심사를 위하여 4 년(2009.07.23.~2013.07.22)동안 남성형탈모치료를 위해 이약을 투여받은 성인 남성(18-41 세) 712 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과

- 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 15.4%(110/712 명, 138 건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 9.3%(66/712 명, 80 건)로 성욕감소 9 건, 소화불량 8 건, 발기부전 7 건, 피로 및 SGPT 증가 각 5 건, 발진, 성기능이상 각 4 건 등의 순으로 보고되었다.

중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712 명, 5 건)로 인두염 2 건, 충수돌기염, 골절, 바이러스 감염 각 1 건이 보고되었으나, 중대한 약물유해반응에 해당되지는 않았다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 8.1%(58/712 명, 69 건)로 인두염 6 건, SGPT 증가 5 건, 여드름, 진균피부염 각 4 건, 지루, 피부질환, SGOT 증가 각 3 건, 모낭염, 습진, 충수돌기염, 지방간, 가슴통증, 두근거림 각 2 건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부건성, 소화장애, 위염, 위장염, 졸림, 빌리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 상세불명의찰과상, 수술적중재, 찢긴상처, 고요산혈증, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 골격통, 족저근막염, 바이러스감염, 세균감염, 자색반, 코피, 안검염, 양성후두신생물, 신결석, 미각도착증, 모세혈관확장증 각 1 건 순으로 보고되었으며 이중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.5%(25/712 명, 29 건)로 SGPT 증가 5 건, SGOT 증가 3 건, 여드름, 피부질환, 모낭염, 두근거림 각 2 건, 진균피부염, 지루, 사마귀, 졸림, 빌리루빈혈증, 인두염, 수술적중재, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 코피, 미각도착증 각 1 건 순으로 보고되었다.

③ 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

피부와 부속기관 장애: 여드름, 피부건성

시각장애: 시각이상

간 및 담도계 질환: 지방간

대사 및 영양 질환: 갈증

비뇨기계 질환: 소변이상, 혈뇨

생식기능 장애(남성): 정액이상

신생물: 위암종

5. 일반적 주의

1) 양성 전립선 비대증의 하부 요관 증상이 전립선 암을 포함한 다른 비뇨기계 질환의 지표가 될 수 있다. 이 약 투여전에 다른 비뇨기계 질환이 있는지 환자를 평가해야 한다.

2) 헌혈

수혈시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6 개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안 된다.

3) 전립선 특이 항원(PSA)

① 양성 전립선 비대증환자에게 이 약 투여를 시작하기 전, 그리고 투여후에 정기적으로 전립선 암에 대한 다른 평가 뿐만 아니라 직장 수지 검사를 실시하여야 한다.

② PSA 혈청 농도는 전립선 암 진단을 위한 스크리닝 단계에서 중요한 요소이다.

③ 이 약은 총 혈청 PSA 농도를 투여 3 개월 후에는 약 40%까지, 투여 6 개월 후에는 약 50%까지 감소시킨다.

따라서 이 약을 복용하고 있는 남성에서 혈청 PSA 값을 해석하기 위해서는 PSA 농도의 초기값을 투여 3~6 개월 후에 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 암과 관련한 PSA 값의 잠재적인 변화를 평가하기 위해 이용하여야 한다.

④ 이 약 복용 중인 환자 중 전립선암 스크리닝이 필요한 환자는 이 약 투여 6 개월 후에 새

로운 PSA 기저치가 확립되어야 한다. 이후 정기적으로 PSA 값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 PSA 가 최저치로부터 증가한 것이 확인된 경우 전립선암의 존재 또는 이 약으로의 치료에 대한 불응성의 신호일 수 있으며 그러한 값들이 5 α -reductase 억제제를 복용하지 않은 남성에서의 정상 범위 내에 있는 경우라 하더라도 주의 깊게 평가되어야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA 값의 해석에 있어서, 비교를 위해 이전 PSA 값이 참고되어야 한다. 이 약의 투여는 새로운 PSA 기저치가 확립된 후에 전립선암 진단을 위한 보조 수단으로서의 PSA 의 사용을 방해하지 않는다.

⑤ 이 약 투여 중단후 6 개월 내에 PSA 의 총 혈청 농도는 초기값으로 회복된다.

⑥ 총 PSA 값에 대한 유리 PSA 값의 비율은 이 약을 복용하는 중에도 일정하게 유지된다. 만약 이 약을 복용 중인 남성 환자에서 전립선 암을 진단하기 위해 의사가 유리 PSA 의 백분율을 선택하는 경우에는 이 수치에 대한 보정은 필요하지 않다.

4) 전립선암

PSA 기저치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL 이면서 이전에 전립선암에 대한 생체조직검사에서 음성 이었던 50~75 세의 남성 8,231 명을 대상으로 한 4 년간의 임상시험(REDUCE 임상시험)에서, 1,517 명의 남성이 전립선암으로 진단받았다. 위약군(n=19, 0.5%)에 비해 이 약 투여군(n=29, 1.0%)에서 Gleason 등급 8~10 의 전립선암 빈도가 더 높았다. Gleason 등급 5~6 또는 7~10 의 전립선암의 빈도는 증가하지 않았다. 이 약과 고등급 전립선암과의 인과관계는 입증되지 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 그러나 이 약은 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA 검사를 포함하여 전립선암 위험에 대해 주기적으로 평가되어야 한다.

두타스테리드 REDUCE 임상시험 피험자를 대상으로 한 2 년 연장 추적관찰 연구에서, 새로운 전립선암 발생에 대해 유사한 결과가 관찰되었다.(두타스테리드 [n=14, 1.2%], 위약 [n=7, 0.7%]), 이들 중 Gleason 등급 8~10 의 전립선암으로 새롭게 확인된 사례는 없었다.

5) 임상시험과 시판 후 조사 기간 동안 두타스테리드를 투여받은 남성에서 유방암이 보고되었다. 역학조사에서 5 α -reductase 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 의사는 환자에게 멍울 또는 유두분비물과 같은 유방조직의 모든 변화를 신속히

보고하도록 안내해야 한다. 두타스테리드의 장기 투여와 남성 유방암 발생 간의 인과 관계는 분명하지 않다.

6) 생식능력에 미치는 영향

18~52 세의 건강한 피험자(두타스테리드 n=27, 위약 n=23)에게 이 약 0.5mg/day 를 52 주간 투여했을 때 투여기간 52 주와 투여종료 후 추적기간 24 주 동안 이 약이 정액의 특성에 미치는 영향을 평가하였다. 52 주째, 이 약 투여군에서의 총 정자 수, 정액량, 정자 운동성 등의 초기 값으로부터의 평균 감소율은 위약투여군에서의 평균감소율에 대해 보정하였을 때 각각 23%, 26%, 18%였다. 정자 농도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24 주간의 추적기간 후, 이 약 투여군의 총 정자 수의 평균 변화율은 초기 값보다 23% 더 낮았다. 매 검사 시점에서 정액 관련 모든 평가 변수의 평균값이 정상 범위 내에 있었고, 임상적으로 유의한 변화(30%로 사전에 정의)는 없었으나, 이 약 투여군 중 2 명의 피험자에서 52 주째의 정자 수가 초기 값으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여종료 후 24 주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개개인의 생식능력인 정액의 특성에 미치는 이 약의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

7) 환자를 위한 정보

① 이 약의 흡수 가능성과 흡수에 따른 남자 태아 발달에 미치는 잠재적 위험성 때문에 임신 부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안된다.

② 이 약을 복용하는 동안 일부 환자에서 사정량이 줄어들 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정량 감소가 정상적인 성기능을 방해하는 것으로 보이지 않는다. 임상시험에서 발기부전과 성욕 감소가 이 약 또는 위약을 투여한 피험자 중 소수에서 나타났으며, 연구자는 시험약과 관련있는 것으로 판단하였다.

③ 수혈시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6 개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안된다.

8) 이 약의 약력학적 및 약물동력학적 특성에 근거했을 때 이 약이 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 것으로 예측되지 않는다.

9) 심부전

두 개의 4 년간의 임상시험에서 두타스테리드와 α -차단제(주로 탐스로신)를 병용 투여한 환자에서 심부전(주로 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상반응)의 빈도가 병용투여하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에서 심부전의 빈도는 낮았으며($\leq 1\%$) 두 시험에서 다르게 나타났다. 심혈관계 이상반응의 전체적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두타스테리드(단독 또는 α -차단제와 병용투여시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

6. 상호작용

1) In vitro 약물 대사 연구에서 이 약은 사람의 CYP3A4 에 의해 대사되었으므로 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자에서 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제를 만성적으로 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다.

2) 이 약은 사람의 항정상체 혈청 농도보다 25 배 더 높은 1000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않았다. 또한 이 약은 개와 랫드에서의 in vivo 시험에서 CYP P450 동종효소인 CYP1A, CYP2B, CYP3A 를 유도하지 않았다.

3) 칼슘 채널길항제 : 2 상 임상시험 자료의 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파밀(-37%, n = 6)과 딜티아젬(-44%, n = 5)을 병용투여 했을때 이 약의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(+7%, n = 4)과 이 약을 병용투여했을 때 이 약의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다.

CYP3A4 억제제(예. 베라파밀과 딜티아젬)와 병용 투여시에 이 약의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 이 약의 넓은 안전역(권장용량의 최대 10 배를 최대 6 개월간 환자에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으므로 용량 조정이 권장되지 않는다.

4) α -아드레날린 차단제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 이 약을 탐스로신 또는

테라조신과 2 주 동안 병용투여했을 때 이들 α -아드레날린 차단제의 항정상태 약동학 또는 약력학에 영향을 주지 않았다. 병용투여시의 5 α -디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 이 약 단독투여시와 비슷하였다.

임상시험에서 이 약과 탐스로신을 24 주간 병용투여한 후, 12 주간 이 약과 탐스로신을 병용투여하거나 이 약을 단독투여하였다. 12 주간의 투여기간 후에 이 약 단독투여군과 비교하여 병용투여군에서 과도한 중증 이상반응이나 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.

5) In vitro 시험에서 이 약이 혈장 단백질 결합 부위에서 와파린, 디아제팜, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 이 약을 대체하지는 않는다.

6) 와파린 : 23 명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day 을 3 주 동안 와파린과 병용투여했을 때 S- 또는 R-와파린 이성체의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time 에 대한 와파린의 효과도 변화시키지 않았다.

7) 디곡신 : 20 명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day 을 3 주 동안 디곡신과 병용투여했을 때 디곡신의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았다.

8) 콜레스티라민 : 12 명의 정상지원자에게 이 약 5mg 단회투여 한 시간 후에 콜레스티라민 12g 을 투여했을 때 이 약의 상대적인 생물학적 이용률에 영향을 주지 않았다.

9) 기타 병용요법 : 특별히 다른약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3 상 임상시험에서 이 약을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 이 약을 항고지혈제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, β -아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이뇨제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phospho-diesterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 이 약과의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

7. 임부에 대한 투여

이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에

서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 억제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약은 여성에게 금기이다. 이 약이 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았다.

9. 소아에 대한 투여

이 약은 18 세 미만의 소아에게 금기이다. 18 세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.

10. 고령자에 대한 투여

1) 양성전립선비대증: 양성전립선비대증에 대한 세 가지 임상시험에서 이 약을 투여한 2,167 명의 피험자 중에서 60%가 65 세 이상이었고 15%가 75 세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았다. 기타 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응상의 차이가 보고되지 않았다.

2) 성인 남성의 남성형 탈모: 남성형 탈모 치료에 대한 임상 시험은 50 세 이하의 성인 남성 환자를 대상으로 연구되었다. 50 세를 초과하는 남성형 탈모 환자의 유효성 자료는 없다.

11. 과량투여시의 처치

지원자 시험에서, 이 약을 최대 40mg/day(상용량의 80 배)까지 안전성에 대한 특별한 염려없이 7 일간 1 일 1 회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60 명에게 이 약을 1 일 5mg 씩(치료용량의 10 배) 6 개월간 투여하였으며, 0.5mg 을 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 과량투여에 의한 증상이 의심될 때에는 이 약의 반감기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조 요법을 실시하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 의약품을 원래용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것.

13. 기타

1) 실험실적 검사

① PSA 에 미치는 영향 : 이 약을 투여한 환자에서 전립선 부피가 감소하므로 PSA 값도 일반적으로 감소한다. 피험자의 약 1/2 에서 투여 1 개월 이내에 PSA 값이 20% 감소하였다. 투여 6 개월 후에는 PSA 값이 투여전 수치의 약 50% 정도인 새로운 초기값으로 안정화되었다. 이 약을 최대 2 년 동안 투여한 피험자에서의 결과를 통해서 PSA 값의 50%까지 감소가 지속되었다. 따라서 이 약 투여후 3~6 개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 한다.

② 호르몬 수치 : 건강한 지원자에서, 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 이 약 0.5mg/day(n = 26)을 52 주간 투여했을 때 globulin 결합성호르몬, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone 의 수치가 임상적으로 유의성 있게 변하지 않았다. 8 주째 총 testosterone(97.1ng/dL, p<0.003)과 52 주째 갑상선 자극 호르몬(TSH) (0.4mIU/mL, p<0.05) 수치가 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다. 이 약 투여군 내에서 초기값으로부터 변화율의 중앙값은 testosterone 의 경우 8 주째 17.9%, TSH 의 경우 52 주째 12.4%였다. 매 검사시마다 자료가 유용했던 피험자에서의 testosterone 과 TSH 의 평균값이 투여 중단후 24 주간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대증 환자에게 이 약을 투여한 대규모의 3 상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가율의 중앙값이 6 개월째에는 12%, 12, 24 개월째에는 19%였다.

2) 중추신경계 독성

랫드, 개에게 이 약을 반복 경구투여했을 때 일부 실험 동물에서 비특이적, 가역적, 중추신경 매개에 의한 독성을 관찰하였는데 임상용량의 각각 425 배, 315 배로 노출되었을 때의 관련 조직병리학적 변화는 나타나지 않았다.

3) 발암성

B6C3F1 마우스에 대한 2 년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을, 암컷에게 3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250mg/kg/day(1 일 0.5mg 투여시 예상임상 노출량의 290 배)를 투여한 암컷에서만 양성 간세포 선종 발생 증가를 확인하였다.

사람에서의 주요 대사체 3 개 중 2 개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이들 대사체 노출량이 사람에서보다 더 낮은지는 알려지지 않았다.

Han Wistar 랫드에 대한 2 년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 1.5, 7.5, 53mg/kg/day 용량을, 암컷에게 0.8, 6.3, 15mg/kg/day 용량을 투여했을 때 53mg/kg/day(예상 임상 노출량의 135 배)을 투여했을 때 고환에서 Leydig 세포 선종이 증가하였다. 수컷에게 7.5mg/kg/day(예상 임상 노출량의 52 배) 및 53mg/kg/day 를 투여했을 때 Leydig 세포 과형성 발생률 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 양의 상관관계가 5 α -reductase 투여로 증명되었고 이것은 5 α -reductase 억제 후 시상하부-뇌하수체-고환 축에 미치는 영향과 일치하였다. 랫드의 발암용량에서, 랫드의 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1~3 배에 노출되었을 때 사람에서의 주요

대사체의 발암성에 대해서 시험하였다.

랫드에 대한 발암성 시험에서 고용량(임상 노출량의 158 배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대와 선종에 연관된 것으로 고려되는 내분비 기전은 사람과는 관련이 없다. 마우스에 대한 발암성 시험에서 종양 프로파일에 대한 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았다.

4) 유전성

이 약은 다양한 in vitro 와 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

박테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 소핵시험을 통해 이 약의 유전독성을 시험한 결과, 이 약의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 사람에서의 2 가지 주요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test 에서 돌연변이원성이 없었다.

5) 생식발생독성

성적으로 성숙한 수컷 랫드에게 이 약 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체약물의 예상 임상 노출량의 0.1~110 배)을 31 주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소하였고,

부고환미의 정자수가 감소하였으나 정자농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정액낭 무게가 감소하였고 수컷의 생식기관에서 현미경적 변화가 나타났다. 모든 시험약 투여군에서 회복기 6 주에 생식능은 회복되었고 정자수는 회복기 14 주 말에 정상으로 되었다. 5 α -reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 정액낭에서 분비 활성 감소와 일치하였다. 저용량군에서 회복기 14 주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30 주간 10, 50 또는 500mg/kg/day 를 투여한 수컷과 시험약을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 혈청에서 이 약이 저농도(0.6~17ng/mL)로 검출되었다. 이 약은 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 감소를 유발하였으며 이는 부속 생식기관에 대한 5 α -reductase 억제의 약리활성과 일치하는 것이다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려된다.

암컷 랫드에 대한 배태자 발달 시험에서 이 약 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 을 경구투여했을 때 모든 용량(임상에서 남성에게 노출되는 양의 0.07~111 배로 예상)에서 수컷 태자(항문 성기 거리 감소)와 수컷 신생자의 여성화(유두 발달, 요도하열, 포피선 팽창)가 나타났다. 체중감소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골격근 변형 발생률 증가를 12.5, 30mg/kg/day(예상 임상

노출량의 56~111 배) 용량에서 관찰되었다. 또한, 2.5mg/kg/day(사람에서 모체 약물의 예상 임상 노출량의 2~10 배) 이상 용량에서 한배새끼 수가 감소하였고, 배자 흡수와 수컷 태자의 여성화가 증가하였다. 태자 체중도 0.05mg/kg/day(사람에서의 노출량의 0.02 배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.

랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 이 약을 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여하였다. F1 세대 수컷 신생자 생식기의 여성화(예. 항문 성기의 거리 감소, 요도하열 증가, 유두 발달)가 2.5mg/kg/day(남성에서의 예상 임상 노출량의 14~90 배) 이상의 용량에서 명백히 나타났다. 0.05mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.05 배) 용량에서 여성화의 증거로서 작지만 통계적으로 유의성 있게 항문 성기의 거리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day 를 투여했을 때 모체 암컷에서의 수태 기간이 증가하였고 암컷 신생자의 질 개방까지의 시간과 수컷 신생자의 정액낭 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자극반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다.

수컷 태자의 여성화는 5 α -reductase 억제제 투여로 testosterone 이 DHT 로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5 α -reductase 가 결핍된 남자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다.

토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수태 7~29 일에 30, 100, 200mg/kg(남성에서의 예상임상 노출량의 28~93 배)을 투여하였다. 태자의 유두 돌기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증거를 발견하였다. 토끼에게 0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.3~53 배)을 투여한 두번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났다. 토끼 또는 레서스 원숭이에서 사람에서의 주요 대사체가 나타나는지에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 임신한 원숭이에게 이 약을 2010ng/animal/day 까지 용량으로 배태자 발생기간 동안 이 약을 정맥투여시 유해한 모체 또는 태아 독성을 나타내지 않았다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달 시험(12/군)에서 수태 20~100 일에 이 약 400, 780, 1325, 2010ng/day 를 투여했을 때 수컷의 외부 생식기의 발달에 이상반응을 일으키지 않았다. 태자의 부신 무게 감소, 태자의 전립선 무게 감소, 태자의 난소 무게와 고환 무게 증가가 최고용량을 투여한 원숭이에서 관찰되었다. 12 개월간 반복경구투여한 남성의 정액에서 검출된 이 약의 최대 농도는 14ng/mL 였다. 1 일 정액 5mL 를 통해 50kg 의 여성에게 이 약이 100% 흡수된다고 가정할 때, 이 약이 노출될 수 있는 최대량은 1.4ng/kg 이다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 ng/kg 단위로 환산했을 때 260ng/kg(사람의 정액을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의 186 배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 또 이 약은 사람의 정액내 단백질과의 결합률(> 96%)이 매우 높기 때문에, 질 흡수량은 감소할 가능성이 있다.

14. 전문가를 위한 정보

[약동학 정보]

시험약 제이다트정 0.5 밀리그램(두타스테리드)(제이더블유중외제약(주))과 대조약 아보다트연질 캡슐 0.5 밀리그램(두타스테리드)((주)글락소스미스클라인)을 2×2 교차시험으로 대조약 1 캡슐 또는 시험약 1 정을 건강한 성인 남성에게 공복 시 단회 경구 투여하여 48 명의 혈중 두타스테리드를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평

균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8 에서 log1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목 ^{주1)}		참고평가항목 ^{주2)}	
		AUC _{last} (h·pg/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대 조 약	아보다트연질캡슐 0.5밀리그램 (두타스테리드)	42085.96	2414.30	2.00 (1.00- 5.00)	51.70 ±17.70
시 험 약	제이다트정 0.5 밀리그램 (두타스테리드)	43818.43	2479.22	1.50 (1.00- 5.00)	52.82 ±20.05
90% 신뢰구간 ^{주3)} (기준 : log0.8 ~ log1.25)		1.0042 - 1.0795	0.9595 - 1.0990	-	-

[주1 : AUClast, Cmax : Geometric LS Mean, n=48]

[주2 : Tmax : 중앙값(범위), t1/2 : 산술평균값±표준편차, n=48]

[주3 : 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간]

AUClast : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 소실 반감기

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 두타스테리드

* 주성분 제조원 : Dr.Reddy's Laboratories Ltd.

- 주소 : Plot Nos. 110 & 111, S.V.Co.Op.Indl. Estate, Village Bollaram,
Jinnaram Mandal, Medak District, Telangana State, India-502 325

- DMF 등록번호 : 수4692-3-ND

1.4 허가조건

- 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 2017.11.21. 의약품등의사전검토(기준 및 시험방법에 관한 자료)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.03.22.				
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2018.05.25.				

<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) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료 번호 ^{주1)}																								비고							
	1	2								3				4				5			6		7	8								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다				가	나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나				다	라	마	바	가	나	다
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	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																																

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
- 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 동일한 두타스테리드 주활성성분인 기허가 두타스테리드 연질캡슐에서 제형을 정제로 변경한 제품임.
- 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드)과 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)의 동등성은 생물학적 동등성을 시험을 통하여 입증하였음.(해당 약효동등성과 검토서 참조)
- 신청사항 (사용상의 주의사항 중 ‘1.경고’ 항 관련) 일부 시정.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

이 항목에서는 다음을 포함한다.

- 제품명 : 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드)
- 5- α 환원효소 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 새로운 제형(캡슐→정제) 개발
- 국내 허가 유사 기전 치료제 :아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 5- α 환원효소 억제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 5 α -reductase 억제제 투여에 따른 알려진 이상반응: 발기부전, 성욕감소, 사정장애, 여성형유방 등
 - 임신했거나 임신가능성이 있는 여성에게 노출시 남자태아에게 미치는 태자기형의 위험

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험시험계획서 승인이력 :

- 계획서 신청시 품목명 : 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드)

임상제도과-2156(2017.04.05.) (JW-JDT-101, Ver 1.1(2017.04.04))

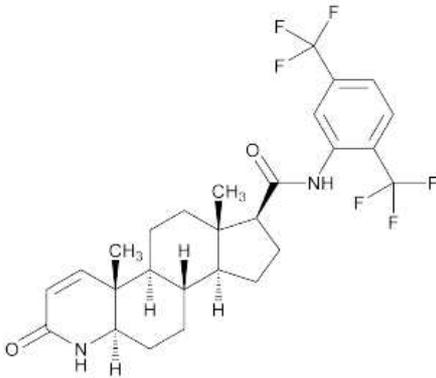
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

1) 두타스테리드

- 명칭 : (5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluoromethyl) phenyl]-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide
- 일반명 : 두타스테리드
- 분자식 : C₂₇H₃₀F₆N₂O₂ (MW 528.53)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 두타스테리드(별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH ■ 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
--

- 무균시험 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험
 알코올수시험 엔도독신/발열성물질시험 점착력시험 형상시험 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 기점토(신고번호 : 수1452-5-ND).

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류		시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험		25℃/60%RH	PTP(폴리염화비닐/폴리에틸렌/폴리염화비닐리덴 + 알루미늄호일	12개월까지 기준 내 적합하나, 유연물질은 시간에 따라 증가하는 경향이 있음.
가속시험		40℃/75%RH		6개월동안 유의한 변화 없으며 기준 내 적합하나, 유연물질은 시간에 따라 증가하는 경향이 있음.
가혹시험	광	120만lux-hour200watt hours/m2	-	유연물질 증가하는 경향이 있음.
	습도	90%RH	PTP(폴리염화비닐/폴리에틸렌/폴리염화비닐리덴 + 알루미늄호일	유연물질 증가하는 경향이 있음.
	온도	60℃	PTP(폴리염화비닐/폴리에틸렌/폴리염화비닐리덴 + 알루미늄호일	유연물질 증가하는 경향이 있음.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀폐용기, 실온(1~30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 유연물질이 시간에 따라 증가경향 있으나 장기보존(12개월) 가속(6개월) 및 통계분석자료 제출하여 신청 저장방법 및 사용기간 '밀폐용기, 실온(1~30℃.)보관, 제조일로부터 24개월' 인정가능.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 생물학적동등성시험 결과보고서 GCP준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 1상 1건
- 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드)의 생물학적 동등성시험

신청	양성 전립선 비대증의 치료 :	
효능	양성 전립선 비대증 증상의 개선	
효과	급성 요저류 위험성 감소 양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소 성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료	

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Pharmacology								
제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드) 생물학적 동등성시험								
1상	BIBE2015-42	무작위배정, 공복, 공개, 단회 투여, 2-way 교차임상시험	[대상환자] 건강한 성인 남성 지원자 50명 [투여용량 및 기간] 시험약- 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드) JW중외제약(제조번호: 1272917001 , 제조일자: 2017.05.16.) 용량:1정 1일 1회 대조약- 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드) (주)글락소스미스클라인 용량:1캡슐 1일 1회					[투여방법] 시험대상자는 각 시기별 생물학적 동등성시험용의약품 투여일 오전 8시경에 무작위배정된 순서군에 따라 공복 상태에서 대조약 1캡슐 또는 시험약 1정을 경구투여하였다. 생물학적 동등성시험용의약품 투여 시 물 150 mL와 함께 생물학적 동등성시험용의약품을 통째로 삼켰으며, 삼키기 전에 약물을 씹지 않았다.

[결과]

· Pharmacokinetic Results

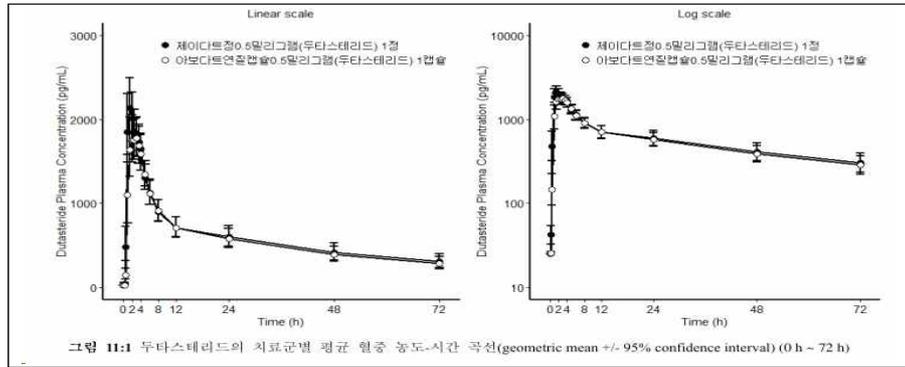


그림 11.1 두타스테리드의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval) (0 h ~ 72 h)

표 11.4 두타스테리드의 치료군별 약동학 평가변수 요약

Treatment / Pharmacokinetic Parameter (unit)	N	Statistics								
		Geometric Mean	95% CI lower	95% CI upper	Geometric CV (%)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Median	Min	Max
시험약										
AUC _{last} (h*pg/mL)	48	43686.07	36203.87	52714.59	72.10	50948.03	23713.21	51199.09	4824.84	115644.30
C _{max} (pg/mL)	48	2475.32	2211.90	2770.10	40.25	2641.43	878.45	2631.20	799.50	4472.10
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	48	69006.01	54619.60	87181.70	95.52	87898.84	53893.91	86159.55	5459.00	250303.41
T _{max} (h)	48	1.47	1.28	1.68	49.62	1.67	1.04	1.50	1.00	5.00
t _{1/2} (h)	48	48.26	42.00	55.45	50.70	52.82	20.05	53.46	8.59	117.11
CL/F (L/h)	48	7.25	5.74	9.15	95.52	11.14	15.91	5.80	2.00	91.59
Vd/F (L)	48	504.45	446.64	569.74	43.83	551.93	253.40	498.41	236.43	1262.95
대조약										
AUC _{last} (h*pg/mL)	48	42085.65	35400.88	50032.71	65.27	48482.26	22877.61	46054.31	6345.32	114303.34
C _{max} (pg/mL)	48	2417.71	2169.66	2694.12	38.61	2581.76	936.77	2438.50	979.90	4802.40
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	48	65185.25	52445.78	81019.23	86.72	81414.64	48554.67	74130.88	7363.84	206344.44
T _{max} (h)	48	1.98	1.72	2.28	50.66	2.22	1.10	2.00	1.00	5.00
t _{1/2} (h)	48	48.26	42.96	54.23	41.80	51.70	17.70	53.17	10.84	89.22
CL/F (L/h)	48	7.67	6.17	9.53	86.72	10.70	11.70	6.75	2.42	67.90
Vd/F (L)	48	534.09	470.82	605.87	45.56	590.99	306.76	498.34	210.97	1731.10

Note: 시험약=제이다트정 0.5 밀리그램(두타스테리드) 1 정, 대조약=아보다트연질캡슐 0.5 밀리그램(두타스테리드) 1 캡슐

· PK 파라미터 비교

표 11.5 두타스테리드의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (시험약 / 대조약)	
	시험약 (N=48)	대조약 (N=48)	Point Estimate	90% confidence interval
AUC _{last} (h*pg/mL)	43818.43	42085.96	1.0412	1.0042 - 1.0795
C _{max} (pg/mL)	2479.22	2414.30	1.0269	0.9595 - 1.0990

Note: 시험약=제이다트정 0.5 밀리그램(두타스테리드) 1 정, 대조약=아보다트연질캡슐 0.5 밀리그램(두타스테리드) 1 캡슐
General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect

두타스테리드 기하평균 비의 점추정치(90% 신뢰구간)는 AUClast에서 1.0412(1.0042 - 1.0795)이었으며, Cmax에서 1.0269(0.9595 - 1.0990)로 나타났다.

두타스테리드의 AUClast, Cmax 를 1차 평가항목으로 설정하여 기하평균 비(시험약/대조약)의 90% 신뢰구간을 구함으로써 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드) 및 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드) 단위 경구투여시 약동학적 특성에 유의한 차이가 있는지를 비교 분석하였다.

그 결과, 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드) 및 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드)

		<p>드) 단회 경구투여시 두타스테리드의 AUClast, Cmax 의 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25 사이에 모두 포함되어 약동학적 특성이 동등한 것으로 평가하였다.</p> <p>· Safety Results:</p> <p>생물학적 동등성시험용의약품을 투여 받은 50명의 시험대상자 중 생물학적 동등성시험용의약품 투여 후 8명의 시험대상자에게서 총 9건(시험약: 7명의 시험대상자에게서 8건, 대조약: 1명의 시험대상자에게서 1건)의 이상반응이 발생하였다. 발생한 이상반응은 모두 경증이었으며, 생물학적 동등성시험용의약품과의 인과관계는 가능성 적음으로 평가하여 약물과의 관련성은 없는 것으로 판단하였다. 본 생물학적 동등성시험 기간 동안 중대한 이상반응은 관찰되지 않았고 이상반응으로 인한 중도탈락도 없어 발생한 이상반응은 치료군간 임상적으로 유의성은 없는 것으로 판단하였다. 그 외 안전성 평가를 위해 시행한 검사에서 치료군간에 유의한 차이는 없었다.</p> <p>※ 검토의견</p> <p>- 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드) 및 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드) 단회 경구투여시 주요 파라미터에서의 평균값에 대한 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성의 판정 기준(log0.8~log1.25)을 만족.</p> <p>- 시험약과 관련하여 발생한 이상반응은 모두 경증(mild)이었음.</p>

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.4.2. 약력학시험(PD)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제이다트정0.5밀리그램(두타스테리드) 생물학적 동등성시험 결과 검토시 두타스테리드의 제제별 비교에서 AUClast 와 Cmax 모두 시험약과 대조약의 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 생물학적 동등성 기준인 0.80과 1.25 사이에 포함되어 의약품 동등성 시험기준을 만족하므로 동등으로 판정은 타당함. (약효동등성과 생물학적동등성시험 검토서 참고)
- 이상반응들은 경증으로 자연회복되어 특이하게 주의할 새로운 유해반응의 출현은 없음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	제이다트정0.5밀리그램 (두타스테리드)	아보다트연질캡슐0.5밀리그램 (두타스테리드)	프로스카정(피나스테리드)
국내 허가신고 일	-	2004.04.23	1995.08.22. (2012 문헌재평가, 의약품관리총괄과-9301, 2013.12.30.)
일반명	두타스테리드	두타스테리드	피나스테리드
효능/효과	양성 전립선 비대증의 치료 : 양성 전립선 비대증 증상의 개선 급성 요저류 위험성 감소 양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소 성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료	양성 전립선 비대증의 치료 : 양성 전립선 비대증 증상의 개선 급성 요저류 위험성 감소 양성 전립선 비대증과 관련된 수술 필요성 감소 성인 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료	양성전립샘비대증 -양성전립샘비대증 증상의 개선 -비후된 전립샘의 퇴행 및 요류 개선 -급성 요폐의 발생빈도 감소 -전립샘경요도절제술 (Transurethral Resection of the Prostate) 및 전립샘절제수술 등을 포함한수술의필요성감소
용법/용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(0.5mg)이다. 이 약을 씹거나 쪼개지 않고 통째로 삼켜 복용해야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할	이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐(0.5mg)이다. 캡슐 내용물에 노출시 구강 인두점막의 자극을 초래할 수 있으므로 이 약을 씹거나 쪼개지	피나스테리드로서 1일 1회 5mg을 식사와 관계없이 경구투여한다. -복용시 증상이 개선되더라도 최소 6개월간의 치료가 필요하

	<p>수 있다.</p> <p>신장에 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.</p>	<p>않고 통째로 삼켜 복용해야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>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.</p>	<p>다.</p> <p>-신부전 환자: 약물동력학적으로 볼 때 이 약의 투여 시 어떤 변화도 없었으므로 여러종류의 신부전환자(크레아티닌청소율: 9.0mL/min)에게 용량조절할 필요가 없다.</p> <p>-고령자: 70세이상 고령자에게 있어 이 약의 배설이 약간 감소되기는 하나 용량을 조절할 필요는 없다.</p>
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>1. 경고</p> <p>1) 여성에게 노출 시 남자 태아에 미치는 위험성</p> <p>이 약은 피부를 통해서 흡수된다. 따라서 이 약의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태아 기형의 위험 가능성 때문에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고, 이 약의 부서지거나 깨진 조각을 만져서는 안 된다. 이 약은 코팅되어 있기 때문에, 깨지거나 부서지지 않았다면 정상적인 취급 시에는 활성 성분과의 접촉을 방지할 수 있다.</p> <p>2) 소아</p> <p>이 약은 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 이 약의 부서지거나 깨진 조각을 만져서는 안 된다. 이 약은 코팅되어 있기 때문에, 깨지거나 부서지지 않았다면 정상적인 취급 시에는 활성 성분과의 접촉을 방지할 수 있다.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.</p>	<p>1. 경고</p> <p>1) 여성에게 노출시 남자 태아에 미치는 위험성</p> <p>이 약은 피부를 통해서 흡수된다. 따라서 이 약의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태아 기형의 위험 가능성 때문에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고 누출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 접촉부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.</p> <p>2) 소아</p> <p>이 약은 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 누출되는 캡슐과의 접촉을 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 이 약과 접촉한 경우에는 접촉부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.</p>	<p>1.경고</p> <p>1) 이 약은 소아 또는 여성에게 투여하지 않는다.</p> <p>2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성은 피나스테리드의 흡수 및 그 이후 남성 태아에 대한 잠재적 위험의 가능성이 있으므로 이 약의 부서지거나 깨진 조각을 만져서는 안 된다. 이 약은 코팅 되어 있기 때문에, 깨지거나 부서지지 않았다면 정상적인 취급시에는 활성 성분과의 접촉을 방지할 수 있다.</p> <p>3) 기분변형과 우울증</p> <p>피나스테리드 5mg을 투여한 환자에서 우울한 기분, 우울증이 보고 되었고, 이보다는 적은 건수로 자살생각을 포함한 기분변형이 보고 되었다. 정신학적 증상에 대해 환자를 관찰하고, 만약 환자에게 이러한 증상이 발생하는 경우 의료전문가에게 상담하도록 해야 한다.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.</p>

<p>1) 여성</p> <p>2) 18 세 미만의 소아</p> <p>3) 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5a-reductase 억제제에 과민증이 있는 환자</p>	<p>1) 여성</p> <p>2) 18 세 미만의 소아</p> <p>3) 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5a-reductase 억제제에 과민증이 있는 환자</p>	<p>1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자</p> <p>2) 여성 또는 소아</p> <p>3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성</p>
<p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.</p> <p>1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여)</p> <p>2) 요잔류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자</p> <p>이러한 환자의 경우에는 5a-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수있고 요폐를 주의깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>3) 간장애 환자</p> <p>이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5 주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.</p> <p>4) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여</p> <p>이 약이 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물 상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았</p>	<p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.</p> <p>1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여)</p> <p>2) 요잔류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자</p> <p>이러한 환자의 경우에는 5a-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수있고 요폐를 주의깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>3) 간장애 환자</p> <p>이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5 주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.</p> <p>4) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여</p> <p>이 약이 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물 상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았</p>	<p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.</p> <p>간 기능에 이상이 있는 환자 <생략></p>

<p>다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예. 리토나비르)를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.</p>	<p>다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예. 리토나비르)를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.</p>	
<p>7. 임부에 대한 투여</p> <p>이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 억제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.</p> <p>8. 수유부에 대한 투여</p> <p>이 약은 여성에게 금기이다. 이 약이 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았다.</p> <p>9. 소아에 대한 투여</p> <p>이 약은 18 세 미만의 소아에게 금기이다. 18 세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.</p> <p>10. 고령자에 대한 투여</p> <p>1) 양성전립선비대증: 양성전립선비대증에 대한 세 가지 임상시험에서 이 약을 투여한 2,167 명의 피험자 중에서 60%가 65 세 이상이었고 15%가 75 세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지</p>	<p>7. 임부에 대한 투여</p> <p>이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 억제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.</p> <p>8. 수유부에 대한 투여</p> <p>이 약은 여성에게 금기이다. 이 약이 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았다.</p> <p>9. 소아에 대한 투여</p> <p>이 약은 18 세 미만의 소아에게 금기이다. 18 세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.</p> <p>10. 고령자에 대한 투여</p> <p>1) 양성전립선비대증: 양성전립선비대증에 대한 세 가지 임상시험에서 이 약을 투여한 2,167 명의 피험자 중에서 60%가 65 세 이상이었고 15%가 75 세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지</p>	<p>7. 임부 및 수유부 에대한 투여</p> <p>1) 이 약은 임부나 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여를 금한다. 이 약을 임부가 복용시 남성 태아의 외부생식기의 비정상을 초래할 수 있다(II형5α-환원효소억제제가 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론으로 전환되는 것을 저해한다). 만일 이 약을 임신중에 복용했거나 또는 이 약을 복용하는 도중에 임신이 되면 임신 여성에게 남성태아에 대한 잠재적 위험성을 알려주어야 한다. 암컷랫트를 대상으로한 동물 실험에서 임신중에 저용량의 이 약을 투여하였을 때 수컷새끼의 외음부기형을 초래하였다.</p> <p>2) 이 약의 부서진 조각이 흡수되어 임부의 남성태아 외부 생식기에 비정상을 초래할 수 있으므로 이 약의 부서진조각은 임부나 임신했을 가능성이 있는 여성이 취급해서는 안된다. 그러나, 이 약은 깨어지거나 부서지지 않았다면 코팅이 되어 있어 정상적인 취급시에는 주성분에 노출되지 않는다.</p> <p>3) 임상시험에서 이 약 5mg/day를 6~24주 동안 복용한 피험자의 정액에서 소량의 피나스테리드가 회수되었다. 임신한 여성에게 이 약으로 치료</p>

<p>않았다. 기타 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응상의 차이가 보고되지 않았다.</p> <p>2) 성인 남성의 남성형 탈모: 남성형 탈모 치료에 대한 임상 시험은 50 세 이하의 성인 남성 환자를 대상으로 연구되었다. 50 세를 초과하는 남성형 탈모 환자의 유효성 자료는 없다. <이하생략></p>	<p>않았다. 기타 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응상의 차이가 보고되지 않았다.</p> <p>2) 성인 남성의 남성형 탈모: 남성형 탈모 치료에 대한 임상 시험은 50 세 이하의 성인 남성 환자를 대상으로 연구되었다. 50 세를 초과하는 남성형 탈모 환자의 유효성 자료는 없다. <이하생략></p>	<p>를 받은 환자의 정액으로 노출되게 되는 피나스테리드 농도는 rhesus원숭이 동물실험에서 보고된 태아의 발육기형에 대한 no-effect level에 해당하는 피나스테리드의 농도보다 50~100배 낮은 용량이다.</p> <p>4) 이 약의 모유로의 이행여부는 확실하지 않으며 수유부에는 투여하지 않는다.</p> <p>8. 소아에 대한 투여 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 소아에게는 투여할 수 없다.</p> <p>9. 고령자에 대한 투여 외국에서 위약대조 임상시험 (PLESS)에 참가한 피험자 중 65세 이상은 1,480명이었고 75세 이상은 105명이었다. 고령자와 젊은 피험자간의 안전성과 유효성에 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 다른 임상적 경험에서도 고령자와 보다 젊은 환자간의 반응에 차이가 없었다. 고령자에 대한 용량조절이 필요하지 않다. <이하생략></p>
---	---	--