

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.10.25.	접수번호	20230183518
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)유엔생명과학		
제품명	아보페시아정0.2밀리그램(두타스테리드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	두타스테리드 [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)		
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	1정(295.23밀리그램) 중 두타스테리드 0.2밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.7.24.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지 주무관, 백주현 연구관, 안미령 과장 (기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
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

성인 남성(18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료

### ○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(0.2mg)이다.

구강 인두점막의 자극을 초래할 수 있으므로 이 약을 씹거나 쪼개지 않고 통째로 삼켜 복용해야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

신장에 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) 18세 미만의 소아

3) 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5 $\alpha$ -환원효소(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 판단 하에 신중히 투여)

2) 요잔류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자

이러한 환자의 경우에는 5 $\alpha$ -reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요폐를 주의깊게 모니터링 해야 한다.

3) 간장애 환자

이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5주이므로, 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) 임상시험에서 나타난 이상반응

① 남성형 탈모 임상시험에서 이 약(두타스테리드 0.2mg) 단독 투여 시 나타난 이상반응

남성 안드로젠 탈모(androgenetic alopecia) 환자 139명을 대상으로 베이스라인 대비 24주 후 이 약(두타스테리드 0.2mg) 투여군, 위약 투여군, 탐색적으로 두타스테리드 0.5mg 투여군의 안전성을 비교·평가하였다.

총 139명의 시험대상자 중 29명(20.86%)에서 50건의 이상반응이, 16명(11.51%)에서 24건의 약물이상반응(ADRs)이 보고되었다. 중대한 이상반응(SAEs)은 3명(2.16%)에서 3건 보고되었으며, 이 약과의 관련성은 없었다.

이 약(두타스테리드 0.2mg)과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응은 다음과 같았다.

[표 1] 약물이상반응

	이 약 (두타스테리드 0.2mg) (n=56)	위약 (n=55)	두타스테리드 0.5mg (n=28)	전체 (n=139)
	n(%)			
<b>생식계 및 유방장애</b>	2 (3.57%)	4 (7.27%)	5 (17.86%)	11 (7.91%)
발기 부전	2 (3.57%)	4 (7.27%)	4 (14.29%)	10 (7.19%)
사정장애	0 (0.00%)	1 (1.82%)	2 (7.14%)	3 (2.16%)
성 기능 장애	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	1 (0.72%)
<b>임상 검사</b>	2 (3.57%)	1 (1.82%)	1 (3.57%)	4 (2.88%)
ALT 증가	1 (1.79%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	2 (1.44%)
AST 증가	0 (0.00%)	1 (1.82%)	1 (3.57%)	2 (1.44%)
혈액 젖산 탈수소 효소 증가	0 (0.00%)	1 (1.82%)	0 (0.00%)	1 (0.72%)
정액량 감소	1 (1.79%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.72%)
<b>감염 및 기생충 감염</b>	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	1 (0.72%)
부고환염	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	1 (0.72%)
<b>정신 장애</b>	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	1 (0.72%)
성욕(리비도) 감소	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (3.57%)	1 (0.72%)
<b>호흡기, 흉곽 및 종격 장애</b>	0 (0.00%)	1 (1.82%)	0 (0.00%)	1 (0.72%)
후두 장애	0 (0.00%)	1 (1.82%)	0 (0.00%)	1 (0.72%)

② 남성형 탈모 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg 단독 투여 시 나타난 이상반응

2건의 6개월 위약대조 3상 임상시험 및 1건의 2상 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg의 남성형 탈모 치료에 대해 연구되었다. 이들 임상시험에서, 연구자가 두타스테리드 0.5mg과 관련 있는 것으로 판

단한 이상반응은(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 두타스테리드 0.5mg에서 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

[표 2] 두타스테리드 0.5mg과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응들(2% 이상의 빈도)

	위약대조 2상 임상시험에서 투여 6개월 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 3상 임상시험 1에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약 (n=181)	두타스테리드 0.5mg (n=184)
발기기능장애	6(3%)	10(5%)
성욕감소	2(1%)	4(2%)
	위약대조 3상 임상시험 2에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	
	위약 (n=75)	두타스테리드 0.5mg (n=73)
성기능장애	2(3%)	3(4%)

## 2) 국내 시판 후 조사

아래에 명시된 정보는 두타스테리드 0.5mg에 대한 시판 후 조사에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

① 국내에서 재심사를 위하여 4년(2009.07.23.~2013.07.22.)동안 남성형 탈모 치료를 위해 두타스테리드 0.5mg을 투여받은 성인 남성(18~41세) 712명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과

- 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 15.4%(110/712명, 138건)로 보고되었다. 이 중 두타스테리드 0.5mg과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 9.3%(66/712명, 80건)로 성욕감소 9건, 소화불량 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGPT증가 각 5건, 발진, 성기능이상 각 4건 등의 순으로 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712명, 5건)로 인두염 2건, 충수돌기염, 골절, 바이러스 감염 각 1건이 보고되었으나, 중대한 약물유해반응에 해당되지는 않았다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 8.1%(58/712명, 69건)로 인두염 6건, SGPT 증가 5건, 여드름, 진균피부염 각 4건, 지루, 피부질환, SGOT 증가 각 3건, 모낭염, 습진, 충수돌기염, 지방간, 가슴통증, 두근거림 각 2건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부건성, 소화장애, 위염, 위장염, 줄림, 빌리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 상세불명의찰과상, 수술적중재, 찢긴상처, 고요산혈증, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 골격통, 족저근막염, 바이러스감염, 세균감염, 자색반, 코피, 안검염, 양성후두신생물, 신결석, 미각도착증, 모세혈관확장증 각 1건 순으로 보고되었으며 이중 두타스테리드 0.5mg과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.5%(25/712명, 29건)로 SGPT 증가 5건, SGOT 증가 3건, 여드름, 피부질환, 모낭염, 두근거림 각 2건, 진균피부염, 지루, 사마귀, 줄림, 빌리루빈혈증, 인두염, 수술적중재, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 코피, 미각도착증 각 1건 순으로 보고되었다.

② 두타스테리드 0.5mg에 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 두타스테리드 0.5mg에서 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: 위암증

## 5. 일반적 주의

### 1) 헌혈

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

### 2) 전립선 특이 항원(PSA)

① 이 약은 총 혈청 PSA 농도를 감소시킨다. 따라서 이 약을 복용하고 있는 남성에서 혈청 PSA 값을 해석하기 위해서는 PSA 농도의 초기값을 이 약의 투여 3~6개월 후에 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 압과 관련한 PSA 값의 잠재적인 변화를 평가하기 위해 이용하여야 한다.

② 이 약을 복용 중인 환자 중 전립선암 스크리닝이 필요한 환자는 이 약 투여 6개월 후에 새로운 PSA 기저치가 확립되어야 한다. 이후 정기적으로 PSA 값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 PSA가 최저치로부터 증가한 것이 확인된 경우 전립선암의 존재 또는 이 약으로의 치료에 대한 불응성의 신호일 수 있으며 그러한 값들이 5 $\alpha$ -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 PSA의 사용을 방해하지 않는다.

③ 이 약 투여 중단 후 6개월 내에 PSA의 총 혈청 농도는 초기값으로 회복된다.

④ 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 PSA의 백분율을 선택하는 경우에는 이 수치에 대한 보정은 필요하지 않다.

### 3) 전립선암

PSA 기저치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전에 전립선암에 대한 생체조직검사에서 음성이었던 50~75세의 남성 8,231명을 대상으로 두타스테리드 0.5mg 또는 위약을 4년간 투여한 임상시험에서, 1,517명의 남성이 전립선암으로 진단받았다. 위약군(n=19, 0.5%)에 비해 두타스테리드 0.5mg 투여군(n=29, 1.0%)에서 Gleason 등급 8~10의 전립선암 빈도가 더 높았다. Gleason 등급 5~6 또는 7~10의 전립선암의 빈도는 증가하지 않았다. 두타스테리드와 고등급 전립선암과의 인과관계는 입증되지 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 그러나 두타스테리드는 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA 검사를 포함하여 전립선암 위험에 대해 주기적으로 평가되어야 한다. 해당 임상시험 피험자를 대상으로 한 2년 연장 추적관찰 연구에서, 새로운 전립선암 발생에 대해 유사한 결과가 관찰되었다.(두타스테리드 0.5mg [n=14, 1.2%], 위약 [n=7, 0.7%]), 이들 중 Gleason 등급 8~10의 전립선암으로 새롭게 확인된 사례는 없었다.

4) 임상시험과 시판 후 조사 기간 동안 두타스테리드 0.5mg를 투여받은 남성에서 유방암이 보고되었다. 역학조사에서 5 $\alpha$ -reductase 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 의사는 환자에게 멍을 또는 유두분비물과 같은 유방조직의 모든 변화를 신속히 보고하도록 안내

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

#### 5) 생식능력에 미치는 영향

18~52세의 건강한 피험자(두타스테리드 n=27, 위약 n=23)에게 두타스테리드 0.5mg/day를 52주간 투여했을 때 투여기간 52주와 투여종료 후 추적기간 24주 동안 두타스테리드 0.5mg이 정액의 특성에 미치는 영향을 평가하였다. 52주째, 두타스테리드 0.5mg 투여군에서의 총 정자 수, 정액량, 정자 운동성 등의 초기값으로부터의 평균 감소율은 위약 투여군에서의 평균 감소율에 대해 보정하였을 때 각각 23%, 26%, 18%였다. 정자 농도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 두타스테리드 0.5mg 투여군의 총 정자 수의 평균 변화율은 초기값보다 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, 두타스테리드 0.5mg 투여군 중 2명의 피험자에서 52주째의 정자 수가 초기값으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여종료 후 24주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개개인의 생식능력인 정액의 특성에 미치는 두타스테리드의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

#### 6) 환자를 위한 정보

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

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(두타스테리드 0.2mg) 및 두타스테리드 0.5mg 또는 위약을 투여한 피험자 중 소수에서 나타났으며, 연구자는 시험약과 관련 있는 것으로 판단하였다.

③ 수혈 시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막 으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안 된다.

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

#### 8) 심부전

두 개의 4년간의 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg와  $\alpha$ -차단제(주로 탐스로신)를 병용 투여한 환자에서 심부전(주로 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상반응)의 빈도가 병용투여 하지 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  $\alpha$ -차단제와 병용투여 시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

## 6. 상호작용

1) *In vitro* 약물 대사 연구에서 두타스테리드는 사람의 CYP3A4에 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) 두타스테리드 0.5mg 투여시 사람 항정상상태 혈청 농도보다 25배 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 두타스테리드는 개와 랫드에서의 *in vivo* 시험에서 CYP P450 동종효소인 CYP1A, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않았다.

3) 칼슘 채널길항제 : 두타스테리드 0.5mg 2상 임상시험 자료의 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파밀(-37%, n = 6)과 딜티아젠프(-44%, n = 5)을 병용투여 했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(+7%, n = 4)과 두타스테리드 0.5mg을 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다.

CYP3A4 억제제(예. 베라파밀과 딜티아젠프)와 병용투여시에 두타스테리드의 클리어런스 감소와 이에

따른 노출량 증가는 두타스테리드의 넓은 안전역(두타스테리드 0.5mg 기준 최대 10배를 최대 6개월 간 환자에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으므로 용량 조정이 권장되지 않는다.

4)  $\alpha$ -아드레날린 차단제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 두타스테리드 0.5mg을 탐스로신 또는 테라조신과 2주 동안 병용투여했을 때 이들  $\alpha$ -아드레날린 차단제의 항정상태 약동학 또는 약력학에 영향을 주지 않았다. 병용투여시의 5 $\alpha$ -디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 두타스테리드 0.5mg 단독투여시와 비슷하였다.

임상시험에서 두타스테리드 0.5mg과 탐스로신을 24주간 병용투여한 후, 12주간 두타스테리드 0.5mg과 탐스로신을 병용투여하거나 두타스테리드 0.5mg을 단독투여 하였다. 12주간의 투여기간 후에 두타스테리드 0.5mg 단독투여군과 비교하여 병용투여군에서 과도한 중증 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.

5) *In vitro* 시험에서 두타스테리드는 혈장 단백질 결합 부위에서 와파린, 디아제팜, 아세노쿠마롤, 펜프로쿰폰 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 두타스테리드를 대체하지는 않는다.

6) 와파린 : 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day을 3주 동안 와파린과 병용투여했을 때 S- 또는 R-와파린 이성체의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았고 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 대한 와파린의 효과도 변화시키지 않았다.

7) 디곡신 : 20명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day을 3주 동안 디곡신과 병용투여했을 때 디곡신의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았다.

8) 콜레스티라민 : 12명의 정상지원자에게 두타스테리드 5mg 단회투여 한 시간 후에 콜레스티라민 12g을 투여했을 때 두타스테리드의 상대적인 생물학적 이용률에 영향을 주지 않았다.

9) 기타 병용요법 : 특별히 다른약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg을 항고지혈제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제,  $\beta$ -아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이뇨제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), 포스포디에스테라제(phospho-diesterase Type V, PDE5) 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 두타스테리드와의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부에 대한 투여

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.

### 2) 수유부에 대한 투여

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

## 8. 소아에 대한 투여

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

## 9. 고령자에 대한 투여

남성형 탈모 치료에 대한 임상시험은 50세 이하의 성인 남성 환자를 대상으로 연구되었다. 50세를 초과하는 남성형 탈모 환자의 유효성 자료는 없다.

## 10. 임상검사치에의 영향

### 1) PSA 수치

임상시험 중 이 약(두타스테리드 0.2mg)을 투여받은 시험대상자에서 12주, 24주 시점의 PSA값을 관찰한 결과, 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다.

임상시험 중 두타스테리드 0.5mg을 투여받은 시험대상자의 약 1/2에서 투여 1개월 이내에 PSA 값이 20% 감소하였다. 투여 6개월 후에는 PSA 값이 투여전 수치의 약 50% 정도인 새로운 초기값으로 안정화되었다. 두타스테리드 0.5mg을 최대 2년 동안 투여한 결과에서도 PSA 값은 50%까지 감소가 지속되었다.

이 약 투여후 3~6개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 한다.

### 2) 호르몬 수치

임상시험 중 이 약(두타스테리드 0.2mg)을 투여받은 시험대상자에서 12주, 24주 시점의 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론 수치를 관찰한 결과, 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 테스토스테론은 증가하였으며 디하이드로테스토스테론은 감소하였다.

건강한 성인에서 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 두타스테리드 0.5mg(n = 26)을 52주간 투여했을 때 글로블린 결합 성호르몬, 에스트라디올, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, 티록신(free T4), 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone)의 수치에서 임상적으로 유의있는 변화는 관찰되지 않았다. 8주 시점의 총 테스토스테론(97.1ng/dL, p<0.003)과 52주 시점의 갑상선 자극 호르몬(TSH) (0.4mIU/mL, p<0.05) 수치는 위약 투여군 대비 통계적으로 유의하게 증가하였다. 두타스테리드 0.5mg 투여군 내에서 베이스라인 대비 변화율의 중앙값은 테스토스테론의 경우 8주 시점에 17.9%, TSH의 경우 52주 시점 12.4%였다. 두타스테리드의 투여 중단 후 24주간의 추적기간에 분석 가능한 검체가 있는 시험대상자에서의 테스토스테론과 TSH의 평균값은 베이스라인 수준으로 회복되었다

## 11. 과량투여시의 처치

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. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

두타스테리드는 5 $\alpha$ -환원효소(reductase) 억제제로서 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환되는 것을 억제한다.

### 2) 약동학적 정보

이 약(두타스테리드 0.2mg)과 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드 0.5mg) 투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 비교·평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차설계, 1상 임상시험 1건이 수행되었다.

건강한 성인 남성 23명의 혈중 두타스테리드를 측정한 결과, 로그변환한 AUC<sub>t</sub>/dose 및 C<sub>max</sub>/dose의 투여군 간(이 약/아보다트연질캡슐 0.5밀리그램) 기하평균비의 점추정치(90% CI)는 각각 0.3150(0.2740-0.3621), 0.7441(0.6527-0.8483)으로 관찰되었다.

### 3) 임상시험 정보

남성 안드로겐 탈모(androgenetic alopecia) 환자 137명에서 이 약(두타스테리드 0.2mg, 시험군), 위약(위약군) 및 두타스테리드 0.5mg(탐색군)을 24주간 1일 1회 투여한 후 안전성 및 유효성을 비교·평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행 3상 임상시험 1건이 수행되었다.

임상시험의 시험대상자는 만 18세 이상, 50세 이하의 남성으로서 BASP 분류법에 따라 M2 또는 C2 이상, V1 또는 F1 이상(M2, M3 단독은 제외)에 해당하는 안드로겐 탈모를 진단받았다. 가장 많은 빈도의 연령은 40-50세(전체의 약 60% 포함)로, BASP 분류 중 M2-3/V1-3가 약 60%, M2-3/F1-3가 약 25%로 포함되었으며, 그 외의 분류는 각각 10% 미만이었다.

일차 유효성 평가변수로서 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량을 평가한 결과, 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가하여 위약 대비 우월성이 관찰되었다(p value = 0.0072).

[표 3] 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량\*

	이 약 (N=55)	위약 (N=54)
변화율 (LS Mean (SE))	21.53 (3.99)	5.96 (4.03)
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference(SE))	15.56(5.68)	
95% Confidence Interval of LS Mean Difference	4.30, 26.83	
P-value	0.0072	

\* ANCOVA 결과

### 4) 독성시험 정보

#### (1) 중추신경계 독성

랫드, 개에게 두타스테리드를 반복 경구투여했을 때 일부 실험동물에서 비특이적, 가역적, 중추신경 매개에 의한 독성이 관찰하였으나, 두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 각각 425배, 315배로 투여했을 때 관련 조직병리학적 변화는 나타나지 않았다.

#### (2) 발암성

B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을, 암컷에게 3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 290배)를 투여한 암컷에서만 양성 간세포 선종 발생 증가를 확인하였다. 사람에서의 주요 대사체 3개 중 2개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이들 대사체 노출량이 사람에서보다 더 낮은지는 알려지지 않았다.

Han Wistar 랫드에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 1.5, 7.5, 53mg/kg/day 용량을, 암컷에게 0.8, 6.3, 15mg/kg/day 용량을 투여하였다. 53mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 135배)를 투여한 수컷의 고환에서 라이디히(Leydig) 세포 선종이 증가하였고, 7.5mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 52배) 및 53mg/kg/day를 투여한 수컷의 고환에서 Leydig 세포 과형성 발생률 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 양의 상관관계가 5 $\alpha$ -reductase 투여로 증명되었고 이것은 5 $\alpha$ -reductase 억제 후 시상하부-뇌하수체-고환 축에 미치는 영향과 일치하였다. 랫드의 발암 용량에서, 랫드의 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였다. 이 시험에서 두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 약

1~3배에 노출되었을 때 사람에서의 주요 대사체의 발암성에 대해서 시험하였다. 랫드에 대한 발암성 시험에서 고용량(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 158배) 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.

### (3) 유전성

두타스테리드는 다양한 *in vitro*와 *in vivo* 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

박테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 소핵시험 결과, 두타스테리드의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 사람에서의 2가지 주요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test에서 돌연변이원성이 없었다.

### (4) 생식발생독성

성적으로 성숙한 수컷 랫드에게 두타스테리드 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.1~110배)을 31주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소하였고, 부고환미의 정자 수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정액낭 무게가 감소하였고, 수컷의 생식기관에서 현미경적 변화가 나타났다. 모든 시험약 투여군에서 회복기 6주에 생식능은 회복되었고 정자수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5 $\alpha$ -reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 정액낭에서 분비 활성 감소와 일치하였다. 저용량군에서 회복기 14주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30주간 10, 50 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 시험약을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 혈청에서 두타스테리드가 저농도(0.6~17ng/mL)로 검출되었다. 두타스테리드는 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 감소를 유발하였으며 이는 부속 생식기관에 대한 5 $\alpha$ -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 두타스테리드 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day를 경구투여했을 때 모든 용량에서 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 증가가 12.5, 30mg/kg/day(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 56~111배) 용량에서 관찰되었다. 또한, 2.5mg/kg/day(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 2~10배) 이상 용량에서 한배 새끼 수가 감소하였고, 배자 흡수와 수컷 태자의 여성화가 증가하였다. 태자 체중도 0.05mg/kg/day(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.02배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.

랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 두타스테리드 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(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 14~90배) 이상의 용량에서 명백히 나타났다. 0.05mg/kg/day(두타스테리드 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서 여성화의 증거로서 작지만 통계적으로 유의성 있게 항문 성기의 거리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day를 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 $\alpha$ -reductase 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5 $\alpha$ -reductase가 결핍된 남자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다.

토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수태 7~29일에 30, 100,

200mg/kg(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 28~93배)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(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.3~53배)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 원숭이의 배태자 발생기간 동안 두타스테리드를 2010ng/animal/day까지 용량으로 정맥투여시 유해한 모체 또는 태아 독성을 나타내지 않았다. 레서스 원숭이의 배태자 발달 시험(12/군)에서 수태 20~100일에 두타스테리드 400, 780, 1325, 2010ng/day를 정맥투여했을 때 수컷의 외부 생식기의 발달에 이상반응을 일으키지 않았다. 최고용량을 투여한 원숭이에서 태자의 부신 무게 감소, 태자의 전립선 무게 감소, 태자의 난소 무게와 고환 무게 증가가 관찰되었다. 두타스테리드 0.5mg을 12개월간 반복 경구투여한 남성의 정액에서 검출된 두타스테리드의 최대 농도는 14ng/mL였다. 1일 정액 5mL를 통해 50kg의 여성에게 두타스테리드가 100% 흡수된다고 가정할 때, 두타스테리드가 노출될 수 있는 최대량은 1.4ng/kg이다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 ng/kg 단위로 환산했을 때 260ng/kg(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 사람의 정액을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의 186배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 두타스테리드는 사람의 정액내 단백질과의 결합률(> 96%)이 매우 높기 때문에, 질 흡수량은 감소할 가능성이 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조, (주)유엔생명과학, 대한민국, 경기도 안산시 단원구 별망로 627

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

○ 등록번호: [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

○ 제조소 명칭: [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

○ 소재지: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목에 의한 재심사 대상 의약품

- (위해성 관리계획) '의약품의 품목허가·신고 심사 규정'제7조의2 제1항 제4호에 따른  
위해성관리계획 제출 대상
  - 위해성 관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적  
으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

- ('23.07.19.) 의약품 사전검토 신청 [redacted] (업체에서 비공개 요청)
  - 질의사항 : 동 품목에 대한 제출자료 요건 중 품질, 안전성 및 유효성 자료의  
타당성 여부
  - 사전검토 결과 최종 통지 [redacted] (업체에서 비공개 요청)
- ('23.07.19.) 의약품 사전검토 신청 [redacted] (업체에서 비공개 요청)
  - 질의사항 : 동 품목에 대한 제출자료 요건 중 품질 자료의 타당성 여부
  - 사전검토 결과 최종 통지 [redacted] (업체에서 비공개 요청)

**1.8 검토이력**

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.10.25.	-	-	-	-

보완요청 일자	2024.1.16.	2024.1.16.	2024.1.16.	-	-
보완접수 일자	2024.6.27.	2024.6.27.	2024.6.27.	-	-
최종처리 일자	2024.7.24.	-	-	-	-

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																				비고														
	1	2								3				4				5				6	7	8											
		가				나				가	나	가	나	가	나	가	나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)									1)	2)	3)					4)	1)	2)	1)	2)	가	나				
3 유효성분의 새로운 조성 또는 함량의 증감	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	X	X	○	X	*	X	X	X	X	△	○	*	*	X	○	X	○	○	주 3,4	
5 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	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	※ 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것 • 동 규정 제28조제4호 및 제6호에 따라 제7조제4호부터 제6호까지의 자료 같음 • 원료의약품에 관한 자료는 DMF등록자료로 같음																																		

## ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 민원은 '두타스테리드'을 주성분으로 하는 자료제출의약품의 품목허가 신청 건임
- 회사는 기허가 의약품인 두타스테리드 제제의 유효성분을 감량(0.5mg→0.2mg)한 제품을 개발하였으며, 안전성 및 유효성 제출자료로서 2건의 임상시험성적에 관한 자료를 제출함
  - 제출자료의 범위 중 비임상시험에 관한 자료의 경우 동일한 투여경로의 동일 유효성분이 신청된 적응증으로서 이미 기허가된 바 있는 점을 고려할 때 실시하는 것이 무의미하다고 판단되고('허가규정' 제28조제4호 관련), 치료적 확증 임상시험을 통해 이미 허가된 품목과 동등함이 평가되었다고 판단되는 바('허가규정' 제28조제6호 관련), 기허가 제제의 독성 및 효력시험에 관한 자료로서 같음하였음
- 안전성 및 유효성 시험으로서 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 AD-208P3임
  - 핵심 임상시험에서 안드로겐 탈모의 진단을 받은 18-50세의 성인 남성을 대상으로 신청 품목과 위약군 간에 유효성 및 안전성을 비교한 결과,
  - 신청 품목은 1차 유효성 평가 변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량의 관찰 결과, 시험군과 위약군 간 차이는 15.56개로, 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가하였으며 시험군의 우월성이 확인됨(p값=0.0072)
  - 2차 유효성 평가변수에서도 24주 시점에서 시험자 평가, 12주 및 24주 시점에서 독립적 평가자에 의한 임상 사진 평가에서도 위약군 대비 통계적으로 유의한 변화가 관찰됨
  - 안전성 평가 항목에서도 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도 등에서 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 특별 관심대상 이상반응(성기능 이상, 유방 장애 관련) 발생률도 유의한 차이가 없었음. 관찰된 이상반응의 종류는 전체적으로 동일 주성분의 기허가 품목에서 보고된 결과와 유사한 프로파일로 판단되며, 새롭게 추가되거나 가중된 이상반응의 경향은 관찰되지 않았음. 또한 실험실적 검사, 활력징후 및 심전도 검사 등에서도 임상적으로 유의한 비정상적 변화는 관찰되지 않음에 따라 전반적으로 시험약은 내약성이 있었음

## [약어 및 정의]

- AGA : AndroGenetic Alopecia
- BASP : BASic and SPecific classification
- DHT : DiHydroTestosterone
- PSA : Prostate Specific Antigen

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 두타스테리드정0.2mg(두타스테리드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 267(모발용제)
- 신청 효능·효과, 용법·용량
  - 효능·효과: 남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료
  - 용법·용량: (요약) 1일 1회 1정(0.2mg)

### 1.2. 기원 및 개발경위(회사 제출자료)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법(회사 제출자료)

- 이 약(코드명: AD-208, Dutasteride 0.2mg)은 두타스테리드(Dutasteride)를 주성분으로 함
- 두타스테리드는 5-알파 환원효소 억제제로서 남성호르몬인 테스토스테론(Testosterone)을 디히드로테스토스테론(Dihydrotestosterone, DHT)으로 전환시키는 5-알파 환원효소를 억제하여 전립선의 성장, 발달, 분화, 기능을 위해 필요한 DHT 수치를 감소시켜 전립선 비대와 관련된 증상을 개선함. 또한 DHT는 강력한 안드로겐으로 남성형 탈모를 유발할 수 있는데, 두타스테리드가 DHT level을 감소시킴으로 탈모 진행을 억제함
- 두타스테리드는 영국의 GlaxoSmithKline(GSK)사에서 개발한 5-알파 환원효소 억제제로, 국내에서는 2004년 아보다트연질캡슐 0.5mg(Avodart Soft Cap. 0.5mg)이라는 제품명으로 허가를 받아 양성 전립선 비대증 및 성인 남성(18세~50세)의 안드로겐 탈모 치료에 사용됨
- 현재 국내에서는 두타스테리드 0.5mg 용량이 사용되고 있는 반면, 일본에서는 두타스테리드 0.5mg 외에 0.1mg 용량에 대해서도 허가받아 용량 조절을 통한 안드로겐 탈모 치료가 이뤄지고 있음. 두타스테리드 0.1mg은 2건의 임상시험을 통해 위약 대비 모발 수 변화(직경 1 inch 내)에서 통계학적 유의성이 확인되었고, 안전성 자료 또한 임상적으로 유의한 safety signal이 없어 효과적이고 안전한 약물로 알려져 있음. 일본 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA)의 허가보고서에 따르면 불필요한 두타스테리드의 투여는 바람직하지 않다는 판단 하에 추천 용량으로 0.1 mg을 제시하고 있고, 만약 환자가 원하는 경우 의사의 risk and benefit 평가에 따라 0.5 mg까지 용량을 증량할 수 있는 것으로 기재되어 있음. 이는 안드로겐 탈모 치료에서 환자 개별적으로 용량을 조절하여 치료하는 것이 필요함을 의미하며, 현재 0.5mg 제품만 있는 국내에서는 저용량 두타스테리드 제품 개발의 필요성이 대두되고 있음
- 또한, 두타스테리드는 Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II 또는 class IV에 해당하는 난용성 약물로 과량의 오일과 계면활성제로 용해시킨 연질캡슐제로 시판되는데, 이러한 젤라틴 연질 캡슐제는 온도에 의해 연화되거나 경화될 수 있는 보관 안정성 문제가 있음. 그리고, 주성분의 적은 용량에 반해 가용화 시키기 위해 오일과 계면활성제의 사용량이 많아 제품의 크기가 커서 복용 편의성이 떨어지는 단점이 있음
- 당사의 제제기술을 통해 개발한 AD-208(Dutasteride 0.2mg)은 두타스테리드 0.2밀리그램을 함유한 정제로서, 제형 변경과 두타스테리드의 용량 감소를 통해 복용 편의성과 안전성을 개선함을 통해 환자 별 용량 조절 및 치료가 가능할 것으로 기대함

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성: 성기능 이상, 유방 장애, 우울한 기분, 심부전, 고등급의 전립선암, 태아의 외부 남성 생식기 형성 방해, 간기능 이상 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 현황

승인번호	일련번호	승인일자	제목
32603	201900909	2019.12.04.	건강한 성인 남성에서 AD-208 경구투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차 시험 [AD-208PK / Ver.2.0]
32603	202100280	2021.03.29.	남성 안드로겐탈모 환자를 대상으로 AD-208의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행, 제 3상 임상시험 [AD-208P3 / V4.0 (05-MAR-2021)]

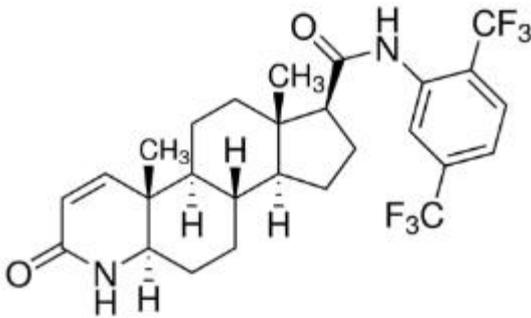
- (“23.07.19.) 의약품 사전검토 신청
- 질의사항 : 동 품목에 대한 제출자료 요건의 타당성 여부
- 사전검토 결과 최종 통지(“23.11.27.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : N-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ene-17βcarboxamide
- 일반명 : Dutasteride
- 분자식 : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MW 528.5)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP 포장 (PVDC 필름, 알루미늄 은박)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 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 사용기간은 타당함.

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

- 동일한 투여경로의 동일 유효성분이 신청된 적응증으로서 이미 허가된 바 있는 점을 고려할 때 실시하는 것이 무의미하다고 판단되고(‘허가규정’ 제28조제4호 관련), 치료적 확증 임상시험을 통해 이미 허가된 품목과 동등함이 평가되었다고 판단되는 바(‘허가규정’ 제28조제6호 관련), 기허가 제제의 독성 및 효력시험에 관한 자료로서 같음하였음

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음
- 동일한 투여경로의 동일 유효성분이 신청된 적응증으로서 이미 허가된 바 있는 점을 고려할 때 실시하는 것이 무의미하다고 판단되고(‘허가규정’ 제28조제4호 관련), 치료적 확증 임상시험을 통해 이미 허가된 품목과 동등함이 평가되었다고 판단되는 바(‘허가규정’ 제28조제6호 관련), 기허가 제제의 독성 및 효력시험에 관한 자료로서 같음하였음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상정책과 실태조사 결과 적합 [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건 (1상 1건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 AD-208P3(3상) 시험임

### 6.3. 생물약제학시험

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
1상	건강한 성인 남성에서 AD-208 경구 투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차 시험						
	AD-208PK	약동학 및 안전성 평가	단일기관, 무작위배정, 공개, 단회, 2x2 교차 투여 시험	건강한 성인 남성, 총 24명 -시험군 1 12명 -시험군 2 12명 *스크리닝 38명, sate set 24명, PK set 23명	-시험군 1(RT): 아보다트연질캡슐 0.5mg → AD-208 1정, 공복 -시험군 2(TR): AD-208 1정 → 아보다트연질캡슐 0.5mg, 공복	단회 (휴약 28일 이상)	<b>&lt;약동학&gt;</b> · (1차) 두타스테리드 AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> · (2차) 두타스테리드 AUC <sub>inf</sub> , T <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> , V <sub>d</sub> /F, CL/F  <b>&lt;안전성&gt;</b> · AE, 임상실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, PSA, 신체검사 등
	<b>&lt;주요 선정/제외기준&gt;</b> · 스크리닝 시점 기준 만 19세 이상, 50세 이하의 건강한 성인 남성 · 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적 증상 또는 소견이 없는 자 · 스크리닝 시점부터 마지막 임상시험용 의약품 투여일 이후 50일까지 의학적으로 고효율의 피임에 동의한 자						
	결과	<b>&lt;시험 결과&gt;</b> · 약동학 평가 결과,					

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
		<p>- 1차 평가변수인 dutasteride의 AUCt와 Cmax 값을 로그변환한 후 투여군간 기하평균비(시험약/대조약)의 점추정치와 이의 90% 신뢰구간을 구하여 시험약과 대조약의 약동학 특성을 비교한 결과, AUCt 및 Cmax의 투여군간 기하평균비(시험약/대조약)의 점추정치(90% CI)를 확인하였음</p> <p>- 로그변환한 두타스테리드의 AUCt/dose 및 Cmax/dose의 투여군간 기하평균비의 점추정치와 이의 90% CI를 평가함. 시험약의 용량은 0.2 mg로 대조약(0.5 mg) 대비 40%인 저용량이며, 약동학적 결과에서 Cmax/dose의 투여군간(시험약/대조약) 기하평균비의 점추적치는 0.7441로 비교적 용량 비례성을 나타내었고, AUCt/dose의 투여군간(시험약/대조약) 기하평균비의 점추적치는 0.3150로 용량 비례성을 나타내지 않음</p> <p>· 안전성 평가 결과, 활력징후, ECG, 임상실험실검사, PSA 검사, 신체검진 및 이상반응 평가 결과 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았으며, 중대한 이상반응(SAE) 또는 약물이상반응(ADR)은 관찰되지 않았음</p> <p>- 24명의 시험대상자 중 7명(29.17%, 7/24명)의 시험대상자에서 8건의 이상반응이 발생하였으며, 발생한 8건 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과 관련이 있는 ADR이었으며, 시험약 투여시에서 3명에서 3건(alanine aminotransferase increased, blood cholesterol increased, hypertension 각 1건), 대조약 투여시에서 4명에서 5건(protein urine present 2건, abnormal weight gain, blood bilirubin increased, white blood cells urine positive 각 1건)이 보고됨. 발생한 8건 이상반응의 중증도는 중등증 1건(고혈압) 외에 모두 경증이었음. 보고된 이상반응 8건 중 시험대상자 방문거부로 인한 재검사 불가능으로 종료한 2건을 제외하고 모두 완전히 회복되었음을 확인함. 투약 후 발생한 이상반응은 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p=0.7055)</p> <p><b>&lt;종합 결론&gt;</b></p> <p>· 건강한 성인 남성 지원자에서 임상시험용 의약품 AD-208과 대조약을 경구 투여할 때, 대조약 대비 시험약의 두타스테리드 AUCt/dose 및 Cmax/dose의 투여군간 기하평균비의 점추적치는 각각 0.3150 및 0.7441으로, 기 수행된 연구 결과에서 보고된 약동학 분석 결과와 유사한 경향을 확인함</p> <p>· 안전성 및 내약성 측면에서 두 군은 유사하며 유의적인 군 간 차이가 관찰되지 않았음</p>					

#### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

#### 6.5. 유효성 및 안전성

##### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신장 적응증을 입증하는 핵심 임상시험이 1편 제출됨

##### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
3상	남성 안드로겐탈모 환자	남성 안드로겐탈모 환자를 대상으로 AD-208의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 대조, 평행, 제 3상 임상시험	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행시험	남성 안드로겐탈모 환자 총 130명 -시험군 52명 -위약군 52명 -탐색군 26명	1) AD-208: 두타스테리드 0.2mg 2) AD-2081: 두타스테리드 0.5mg  -시험군: 두타스테리드 0.2mg (AD-208 1정 및 AD-2081의 위약 1정), 1일 1회	반복, 24주	<b>&lt;유효성&gt;</b> · (1차) 베이스라인 대비 24주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발 사진 측정법에 의해 확인되는 단위면적 원(cm <sup>2</sup> ) 안의 총 모발 수 변화량

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
		*보고서: 2023.05.30.			-위약군: 위약(AD-208의 위약 1정 및 AD-2081의 위약 1정), 1일 1회 -탐색군: 두타스테리드 0.5mg (AD-208의 위약 1정 및 AD-2081 1정), 1일 1회		· (2차) 베이스라인 대비 12주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발 사진 측정법에 의해 확인되는 단위면적 원(cm <sup>2</sup> ) 안의 총 모발 수 변화량, 평균 모발 굵기, 베이스라인 대비 12주 및 24주 시점의 시험자, 독립적 평가자, 시험대상자의 모발 개선 평가, 테스토스테론 및 DHT 수치 변화량 등  <안전성> · 이상반응, 특별 관심 이상반응(성기능 이상, 유방 장애), ECG, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사 등
<p>&lt;시험설계&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 평행, 제3상 임상시험</li> <li>-스크리닝/베이스라인 시점에 두정부의 탈모 부위에 직경 1mm의 작은 점을 문신한 후, 모발사진 측정법을 이용하여 점을 기준으로 1cm<sup>2</sup> 원 안의 총 모발 수와 평균 모발 굵기를 확인하며 임상 사진을 확보함</li> <li>-투여기간은 24주로 시험대상자는 1일 1회, 임상시험용의약품 2정을 식사와 관계 없이 경구투여</li> </ul> <p>&lt;주요 선정기준&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 서면동의일 시점 기준 만 18세 이상, 50세 이하의 남성</li> <li>2) 안드로겐 탈모로 진단된 자 중 BASP 분류에 따라 M2 또는 C2 이상, V1 또는 F1 이상(M2, M3 단독은 제외)에 해당하는 자</li> <li>3) 임상시험 기간 동안 특별한 모발 용품이나 모발관리 및 조작을 하지 않을 예정인 자</li> <li>4) 임상시험 기간 동안 동일한 머리 모양과 색깔을 유지할 의지가 있는 자</li> <li>5) 임상시험 평가를 위해 두피에 점 문신 및 모발을 자르는 것에 동의한 자</li> <li>6) 본 임상시험에 대해 충분히 이해하고 임상시험 참여에 자발적으로 서면 동의한 자</li> </ol> <p>&lt;주요 제외기준&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 안드로겐 탈모 외 원형 탈모 휴지기 탈모 반흔성 탈모 등 다른 탈모 질환이 있는 자</li> <li>2) 모발 염료 염색제를 사용하거나 모발에 염색제의 흔적이 남아 있는 경우</li> <li>3) 스크리닝 방문 시 동반 질환 또는 병력(수술/시술), 투여받고 있는 요법(약물/비약물)으로 인해 안전성 및 유효성 평가에 영향을 미칠수 있는 경우</li> <li>4) 임상시험용 의약품 투여 이후 6개월 동안 헌혈 계획이 있거나 헌혈을 중단할 의사가 없는 남성</li> <li>5) 파트너 또는 배우자가 가임 여성인 경우 임상시험용 의약품 투여 이후 6개월 동안 임신이나 정자를 제공할 계획이 있거나 적절한 피임법을 사용할 의사가 없는 남성</li> <li>6) 임상시험용 의약품이나 그 구성 성분 또는 다른 5α-reductase 억제제에 과민증이 있는 자</li> <li>7) 스크리닝 전 4주 이내에 타 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품(또는 의료기기)을 투여 또는 시술 받은 자</li> <li>8) 기타 시험자에 의해 본 임상시험에 참여하기에 부적합한 것으로 판단된 자</li> </ol> <p>&lt;평가변수&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 1차 유효성 평가변수:</li> <li>- 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 24주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발사진측정법에 의해 확인되는</li> </ul>							

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
		<p>단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량</p> <p>· 2차 유효성 평가변수:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발사진측정법에 의해 확인되는 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량</li> <li>2) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발사진측정법에 의해 확인되는 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 가장 굵은 5개 모발의 평균 모발 굵기 변화량</li> <li>3) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 시험자의 임상 사진 평가</li> <li>4) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 독립적 평가자의 임상 사진 평가</li> <li>5) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 시험대상자의 모발 개선 평가</li> <li>6) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 testosterone 및 DHT 수치 변화량</li> </ol> <p>· 안전성 평가변수:</p> <p>- 이상반응, 특별 관심 이상반응(성기능 이상, 유방 장애), 활력징후, 실험실적 검사(베이스라인 또는 스크리닝, 12주, 24주 시점의 테스토스테론, DHT 및 PSA 검사가 포함), ECG, 신체검사</p> <p>* 테스토스테론, DHT 및 PSA 검사 결과에 따라 눈가림이 해제될 가능성이 있으므로 중앙실험실 검사로 수행</p> <p><b>&lt;투여방법&gt;</b></p> <p>· 임상시험용의약품(및 위약)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) AD-208 : (주)유엔생명과학, Dutasteride 0.2mg, 노란색의 장방형 필름코팅정</li> <li>2) AD-2081 : 두타스테리드 0.5밀리그램(시판 기허가 의약품 사용)</li> </ol> <p>· 방법 및 기간</p> <p>- 무작위배정 후 24주 동안 투여, 식사와 관계 없이 1일 1회, 2정을 경구투여</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 시험군 : AD-208과 AD-2081 위약 총 2정</li> <li>2) 위약군 : AD-208 위약과 AD-2081 위약 총 2정</li> <li>3) 탐색군 : AD-208 위약과 AD-2081 총 2정</li> </ol> <p><b>&lt;통계분석 계획&gt;</b></p> <p>· 통계 가설은 위약군의 평균 변화량 대비 시험군의 평균 변화량이 우월하다는 대립가설을 입증하는 것임</p>					
		<b>결과</b>	<p><b>&lt;베이스라인 특성&gt;</b></p> <p>· 전체 요약(FAS군)</p> <p>-스크리닝 190명, 무작위배정 139명 후 중도탈락 4명, 총 135명 임상시험 완료(시험군:위약군:탐색군, 53:54:28명)함. 중도탈락의 경우 추적관찰 불가(2명), 선정/제외기준 부적합(1명) 및 이상반응(시험군, 1명)임</p> <p>-무작위배정 후 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여받은 환자(SS군 139명) 중 1회 이상 1차 유효성 평가 미측정 사유로 2명이 제외되어(시험군 및 위약군 각 1명) 총 137명(시험군:위약군:탐색군, 55:54:28명이 FAS군에 포함됨</p> <p>-임상에 참여한 환자의 연령 중앙값은 시험군 41.0세(23-49세), 위약군 42.0세(22-50세)로 유사하였으며, 연령 범위에 따른 분포도 균등하였음. 가장 많은 빈도의 연령은 40-50세로 전체의 약 60%가 포함됨</p> <p>-시험군과 위약군의 평균 탈모 유병기간은 약 78개월이며, 중앙값은 시험군 69.44개월, 위약군 52.93개월임</p> <p>-BASP 분류는 M2-3/V1-3이 약 60%로 가장 높았으며, 그 다음으로 M2-3/F1-3가 약 25%로 포함됨. 그 외의 분류는 각각 10% 미만이었음</p> <p>-무작위배정된 모든 환자(100.0%)는 5<math>\alpha</math>-reductase 억제제 투여 이력이 없었음</p> <p>-전반적으로 군 간 베이스라인 특성은 균일하게 분포되었음</p> <p>· 약물 노출</p>				

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
							<p>-투여군 별 복약순응도의 평균(SD)은 시험군 96.38%(5.32), 위약군 97.26%(4.72)로 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p값=0.2323)</p> <p>-모든 환자(100.0%)는 ≥70%의 복약 순응도를 유지하였음</p> <p><b>&lt;시험 결과&gt;</b></p> <p>· 1차 유효성 평가변수</p> <p>- 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량 관찰 결과, 시험군과 위약군의 차이는 15.56개이며, 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가함(p값=0.0072)</p> <p>- FAS군 분석에서 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량의 평균은 시험군에서는 통계적으로 유의하게 증가했으나(p값&lt;0.0001), 위약군에서는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않음(p값=0.1009)</p> <p>· 2차 유효성 평가변수</p> <p>1) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량은 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않음(p값=0.3574)</p> <p>- 다만, 변화량 평균에서 시험군에서는 통계적으로 유의하게 증가한 것으로 나타났으나(p값=0.0048), 위약군에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(p값=0.0752)</p> <p>- 12주 시점에도 통계적 유의성은 관찰되지 않았으나 시험군에 유리한 경향이 관찰됨</p> <p>2) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발사진측정법에 의해 확인되는 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 가장 굵은 5개 모발의 평균 모발 굵기 변화량</p> <p>- 12주, 24주 시점에 가장 굵은 5개 모발의 평균 모발 굵기 변화는 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않음(p값 각각 0.2296, 0.1712)</p> <p>- 단, 12주 시점에 가장 굵은 5개 모발의 평균 모발 굵기 변화 평균은 시험군과 위약군 모두 통계적으로 유의하게 증가함(p값=0.0010 및 0.0179)</p> <p>- 24주 시점에 가장 굵은 5개 모발의 평균 모발 굵기 변화 평균은 시험군과 위약군 모두 통계적으로 유의하게 증가함(p값=0.0002 및 0.0251)</p> <p>- 평균 모발 굵기의 군 간 통계적 차이는 관찰되지 않았으나, 위약군 대비 시험군에서 개선되는 경향이 관찰됨</p> <p>3) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 시험자 평가</p> <p>- 12주 시점의 모발 증식 변화에 대한 시험자의 임상사진 평가 점수 평균은 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않음(p값=0.1524)</p> <p>- 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 시험자의 임상사진 평가 점수 평균은 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0096)</p> <p>- 24주 시점에 가장 높은 빈도의 항목은 시험군은 +1(약간 더 좋아짐, 44%), 위약군은 0(동일함, 47%)임</p> <p>4) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 독립적 평가자 평가</p> <p>- 12주 시점의 모발 증식 변화에 대한 독립적 평가자의 임상사진 평가 점수의 평균은 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0306)</p> <p>- 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 독립적 평가자의 임상사진 평가 점수의 평균은 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값&lt;0.0001)</p> <p>- 24주 시점에 가장 높은 빈도의 항목은 두 군에서 모두 0(동일함, 약 50%)이었으나, 그 다음 빈도로 시험군은 +1(약간 더 좋아짐, 32.7%)이, 위약군은 -1(약간 더 나빠짐, 35.9%)로 평가됨</p> <p>5) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 모발 증식 변화에 대한 시험대상자의 모발 개선 평가</p>

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전반적으로 시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음</li> <li>- 다만, 24주 시점에서 전반적인 변화(굵기, 머릿결, 양) 항목에서 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 관찰됨(p값=0.0302)</li> </ul> <p>6) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 테스토스테론 및 DHT 수치 변화량</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 테스토스테론의 경우, <ul style="list-style-type: none"> <li>· 12주 시점에서 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가함(p값=0.0192)</li> <li>· 24주 시점에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음(p값=0.1281)</li> </ul> </li> <li>- DHT의 경우, <ul style="list-style-type: none"> <li>· 12주, 24주 시점 모두에서 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 감소함(p값=&lt;0.0001)</li> </ul> </li> </ul> <p>· 안전성 평가 변수</p> <p>1) 이상반응(AEs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 안전성 분석군 총 139명 중 AEs는 29명(20.86%)에서 50건 발생하였으며, 시험군 9명(16.07%, 12건), 위약군 12명(21.82%, 21건), 탐색군 8명(28.57%, 17건)으로 시험군과 위약군간 AEs 발생에 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p값=0.4762)</li> <li>- AEs의 중증도는 대부분 경증(총 47건, 시험군 7명/10건, 위약군 11명/20건, 탐색군 8명/17명)이었으며, 중등증이 2건(시험군/십이지장 궤양 1건, 위약군/치핵 1건), 중증이 1건(시험군/발기 부전) 포함됨. 2건의 중등증 AEs는 모두 약물과의 관련성이 없었으며 '회복됨'. 중증의 AEs는 영구 투여 중단됨</li> <li>- AEs와 약물과의 인과관계는 '관련성이 없음' 26건, '관련성이 있음' 24건이었으며, AEs로 임상시험용 의약품에 대한 조치는 '용량 유지'가 44건으로 가장 많았고, '영구 투여 중지'는 1건(중증의 발기 부전) 순서였음</li> <li>- AEs의 결과는 대부분이 '회복됨'(34건)이었으며, '회복 중'이 14건, '회복되지 않음'이 2건(노안 1건, 중증의 발기 부전 1건) 순서였음</li> <li>- SAEs는 3명(2.16%)의 대상자에서 3건 발생하였음</li> </ul> <p>2) 약물이상반응(ADRs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 안전성 분석군 총 139명 중 ADRs은 16명(11.51%)에서 24건 발생함. 시험군 4명(7.14%, 4건), 위약군 6명(10.91%, 8건), 탐색군 6명(21.43%, 12건)으로 시험군과 위약군간 ADRs 발생에 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p값=0.5273)</li> <li>- ADRs의 중증도는 대부분 경증(23건)이었으며, 중등증이 0건, 중증이 1건 포함됨</li> <li>- ADRs의 결과는 대부분이 '회복됨'(17건)이었으며, '회복 중' 6건, '회복되지 않음' 1건 순서였음</li> <li>- 영구적인 투여 중단을 초래한 ADRs은 시험군 1명(1.79%)에서 1건 발생함</li> </ul> <p>3) 이상반응 분석</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AEs는 SOC 기준, 'Reproductive system and breast disorders'가 11명(7.91%, 15건), 'Investigations'가 8명(5.76%, 14건), 'Infections and infestations'가 6명(4.32%, 7건) 순서로 보고됨. PT 기준으로는 'Erectile dysfunction'이 10명(7.19%, 10건)으로 가장 빈번하게 발생하였으며, 'Ejaculation disorder', 'Alanine aminotransferase increased'가 각 3명(2.16%, 각 3건) 순서로 보고됨</li> <li>- ADRs은 SOC 기준, 'Reproductive system and breast disorders'가 11명(7.91%, 15건)으로 가장 빈번하게 발생.</li> <li>- 'Investigations'가 4명(2.88%, 6건), 'Infections and infestations', 'Psychiatric disorders', 'Respiratory, thoracic and mediastinal disorders'가 각 1명(0.72%, 각 1건) 순서로 보고됨. PT 기준으로는 'Erectile dysfunction'이 10명(7.19%, 10건)으로 가장 빈번하게 발생하였으며, 'Ejaculation disorder'가 3명(2.16%, 3건), 'Alanine aminotransferase increased', 'Aspartate aminotransferase increased'가 2명(1.44%, 2건) 순서였음</li> </ul> <p>4) 특별 관심대상 이상반응</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 성기능 이상 및 유방장애는 12명(8.63%, 17건)의 대상자에서 발생하였으며, '발기 부전'이 10명(7.19%,</li> </ul>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
							<p>10건)으로 가장 빈번하게 발생하였으며, ‘사정 장애’ 4명(2.88%, 4건), ‘성욕 감소’ 2명(1.44%, 3건) 순서였음. 시험군과 위약군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p값=0.7163)</p> <p>5) 중대한 이상반응 - 총 3명(2.16%)에서 각 1건이 발생하였으며, 시험군이 ‘Duodenal ulcer’ 및 ‘Meniscus injury’, 위약군이 ‘Haemorrhoids’으로 각 1명이었음. 약물과의 연관성은 없는 것으로 판단됨</p> <p>6) 실험실 검사 및 신체검사 등 - 실험실 검사, 활력징후, 심전도 검사 등에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았음</p> <p>7) 베이스라인 대비 PSA 수치 변화량 - 12주, 24주 시점에서 모두 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 감소함(p값&lt;0.0001)</p> <p><b>&lt;종합 결론&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1차 유효성 평가 결과에서 위약군 대비 시험군의 통계적으로 유의적인 단위면적 당 총 모발 수 변화가 관찰됨</li> <li>- 24주 시점에서 시험자 및 독립적인 평가자의 임상사진 평가 점수에서도 두 군 간 유의적인 차이가 확인됨</li> <li>- 12주, 24주 시점의 두정부 탈모 부위의 모발사진측정법에 의해 확인되는 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 가장 짧은 5개 모발의 평균 모발 굵기 변화의 경우 모든 시점에서 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 위약군 대비 시험군에서 개선되는 경향은 관찰되었음</li> <li>- 특히 테스토스테론 수치에의 영향보다 DHT 수치에의 영향이 더욱 큰 것으로 관찰됨</li> <li>- 안전성 평가에서 군 간 유의적인 변화 또는 차이는 관찰되지 않았음. 약물의 작용기전에 따라 특별히 우려되는 성기능 장애 및 유방 압통 항목에서도 군 간 유의적인 차이는 없었음</li> <li>- 중대한 이상반응이 총 3명에서 보고되었으나 모두 약물과의 관련성은 없었음</li> <li>- 발생한 이상반응 중 중증의 ‘Erectile dysfunction’ 1건에 의해 영구적인 투여중단이 발생하였으나 작용기전 상 예측 가능한 이상반응이었으며 중대한 약물이상반응(SADRs)은 아니었음</li> <li>- 대부분의 ADRs은 경증이었으며 중증 1건, 중등증은 관찰되지 않았음</li> </ul>

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

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

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

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

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험의 유효성 결과를 전반적으로 요약할 때,
  - 신청 품목은 위약군 대비 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(cm<sup>2</sup>) 안의 총 모발 수 변화량에서 우월성이 확인되었음
  - 2차 유효성 평가변수들에서도 전반적으로 시험약에 유리한 결과가 관찰되어 임상적인 유의성이 관찰되었음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험의 안전성 결과를 전반적으로 요약할 때,
  - 이상반응의 발생률은 각 치료군에 걸쳐 유사하였으며 시험군과 위약군 간에 통계학적 유의적인 차이는 없었음 ( $p$ 값=0.4762)
  - 특별 관심대상 이상반응으로서 성기능 이상 및 유방장애는 12명(8.63%, 17건)에서 발생하였으며, '발기 부전'이 10명(7.19%, 10건)으로 가장 빈번하게 발생하였으며, 그 외에 '사정 장애' 4명(2.88%, 4건), '성욕 감소' 2명(1.44%, 3건) 순서로 보고됨. 시험군과 위약군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음( $p$ 값=0.7163)

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

### 6.6. 가교자료

- 해당 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 치료적 확증 임상시험 자료는 신청된 적응증 및 투여용법·용량 등을 입증할 수 있었음
  - 시험약은 1차 유효성 평가 결과에서 베이스라인 대비 24주 시점에 위약군 대비 시험군의 통계적으로 유의적인 단위면적 당 총 모발 수 변화가 관찰되었음( $p$ 값=0.0072). 2차 평가변수로 수행된 독립적인 평가자의 모발 개선 평가에서도 12주 및 24주 시점에 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음
  - 시험약의 투여는 전반적으로 내약성이 있었음. 특별 관심대상 이상반응을 포함한 이상반응 발생률에서 군 간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 발생된 이상반응들은 동일 주성분의 기허가 품목에서 보고된 결과와 비교할 때 전체적으로 유사한 안전성 프로파일로 판단되며 새롭게 추가되거나 가중된 이상반응의 경향은 관찰되지 않았음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	(주)유엔생명과학	허가일	2024.7.24.				
제품명	아보페시아정(두타스테리드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V.1.1, 26-JUN-2024				
주성분 및 함량	이 약 1정(295.23밀리그램) 중						
	배합 목적	원료명	활성물질 용량	규격	분량	단위	비고
	주성분	두타스테리드		별규	0.2	밀리그램	
효능·효과(신청)	남성(만18~50세)의 남성형 탈모(androgenetic alopecia)의 치료						

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
· 성 기능 이상 · 유방 장애	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부분서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
· 우울한 기분 · 간기능 시험 이상 및 황달 · 남성 유방암 · 고등급의 전립선암 · 태아의 외부 남성 생식기 형성 방해	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부분서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
· 간장애 환자에서의 투여	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부분서

\* 첨부분서, 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)