

KGMP	적극업체제출	전문의학물	분류번호 : 259
양성 전립선 비대증 및 남성형 탈모 치료제 두타스타정0.5 밀리그램 (두타스테리드)			

■ **원료약품 및 분량** (1정 중)
유효성분 : 두타스테리드(EP) 0.5mg
기타첨가제 : 경질무수구산, 메타규산알루미늄,크리세올, 모노엔디글리세라이드, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스101, 미결정셀룰로오스200, 부틸히드록시톨루엔, 오파드라이노란색(03B52165), 중색트리아리세라이드, 카르나우바납, 크로스보인드, 포비돈, 폴리옥실산35피마지유, 푸마르산스테아릴나트륨

- **성상** : 연한 황색의 원뿔형 필름코팅정제
- **효능·효과** :
 - 양성 전립선 비대증의 치료 : 양성 전립선 비대증 증상의 개선
 - 급성 요저류 위험성 감소 : 양성 전립선 비대증과 관련된 수수 필요성 감소
 - 성인 남성(18~50세)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. 신장 장애 환자 또는 노인 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 간장애 환자에서 이 약을 투여한 자료 가 없기 때문에 간장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.
- **사용상의 주의사항**

- 경고**
 - 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 부스러기나 깨진 조각을 만져서는 안 된다.
 - 소아
이 약은 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 이 약의 부스러기나 깨진 조각을 만져서는 안 된다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 여성
 - 18세 미만의 소아
 - 이 약이나 이 약의 다른 성분 또는 다른 5α-reductase 억제제에 과민증이 있는 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 임신을 계획하고 있는 성인 남성이 이 약을 남성형 탈모치료에 사용 시 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단 하에 신중히 투여
 - 요전립선이 크거나 증종, 요류 감소가 나타나는 환자
이러한 환자의 경우에는 5α-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요폐를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
 - 간장애 환자
이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대사되고 빈감자가 약 3~5주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.
 - 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여
이 약의 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제에, 리토나비르를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여 해야 한다.
- 이상반응**
 - 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 일반적으로 이 약 투여군과 위약 투여군 모두에서 두 여하는 동시에 회복되었다. 두 투여군에서 시험약을 중단하게 한 가장 빈번한 이상반응은 생식기계와 관련 있었다.
 - 임상시험에서 나타난 이상반응
 - 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여 시 나타난 이상반응
성 간의 위약대조 3상 임상시험에서 4,300명 이상의 양성전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 이 약 0.5mg를 투여하도록 임의배정하였다. 2,167명에게 이 약을 투여하였는데 이중 1,772명이 1년 간, 1,510명이 2년간 이 약을 투여하였다. 피험자의 연령은 47~94세(평균 66세)였고, 백인이 90%

를 받았다. 2년에 걸친 투약 기간 동안, 376명(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 이상반응률(1%이상의 빈도로 발생한 이상반응들)이 3개의 3상 위약대조 임상시험에서 이 약 투여자에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다. [1%이상의 빈도로 발생한 이 약과 관련 있는 이상반응들]

	투여 1년 동안 나타난 빈도	투여 2년 동안 나타난 빈도
이상반응	위약(n=2188)	이 약(n=2167)
발기부전*	3%	6%
성욕 감소*	2%	4%
사정 장애*	1%	2%
여성형 유방†	1%	1%

* 이러한 성기는 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 틴스로신과의 병용 투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역활은 알려지지 않았다.

† 유방 압통과 유방 비대 포함

2년 동안의 공개연명시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

② 남성형 탈모 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여 시 나타난 이상반응
22의 6개월 위약대조 3상 임상시험 및 1건의 2상 임상시험에서 이 약의 남성형 탈모 치료에 대해 연구하였다. 이들 임상시험에서, 연구자가 이 약과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응은(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 이 약에서 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

이상반응	위약대조 2상 임상시험에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	두타스테리드 0.5mg(n=68)
두통	21(3%)	4(6%)
위장관 불쾌감과 및 통증	0	2(3%)
위약 대조 3상 임상시험 에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	위약(n=181)	두타스테리드0.5mg(n=184)
발기가능장애	6(3%)	10(5%)
성욕감소	21(%)	42(%)
이상반응	위약대조 3상 임상시험 2에서 투여 6개월 동안 나타난 이상반응의 빈도	두타스테리드 0.5mg(n=73)
성기능장애	21(3%)	3(4%)

③ 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드와 틴스로신의 병용투여시 나타난 이상반응
두타스테리드 0.5mg 및 틴스로신 0.4mg를 1일 1회, 단독 또는 병용투여사를 비교하기 위한 4년간의 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** 두타스테리드 틴스로신	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1281) (n=1281)	(n=1200) (n=1112)
발기부전** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	6%	2%	1%	1%
	5%	2%	1%	1%
	3%	1%	1%	1%
성욕 감소** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	5%	1%	1%	0%
	4%	1%	1%	0%
	2%	1%	1%	1%
사정 장애** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	9%	1%	1%	1%
	1%	1%	1%	1%
	3%	1%	1%	1%
유방 장애** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	2%	1%	1%	1%
	2%	1%	1%	1%
	1%	1%	1%	0%

④ 양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드와 틴스로신의 병용투여시 나타난 이상반응
두타스테리드 0.5mg 및 틴스로신 0.4mg를 1일 1회, 단독 또는 병용투여사를 비교하기 위한 4년간의 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** 두타스테리드 틴스로신	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1281) (n=1281)	(n=1200) (n=1112)
발기부전** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	6%	2%	1%	1%
	5%	2%	1%	1%
	3%	1%	1%	1%
성욕 감소** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	5%	1%	1%	0%
	4%	1%	1%	0%
	2%	1%	1%	1%
사정 장애** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	9%	1%	1%	1%
	1%	1%	1%	1%
	3%	1%	1%	1%
유방 장애** 병용투여** 두타스테리드 틴스로신				
	2%	1%	1%	1%
	2%	1%	1%	1%
	1%	1%	1%	0%

임상시험에서 이 약과 틴스로신을 24주간 병용투여한 후, 12주간 이 약과 틴스로신을 병용투여하거나 이 약을 단독투여하였다. 12주간의 투여기간 후에 이 약 단독투여군과 비교하여 병용투여군에서 과도 한 증진 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.

5) In vitro 시험에서 이 약이 혈장 단백질 결합 부위에서 약리인, 디이제틴, 이세노쿠마롤, 펜토쿠루몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 이 약을 대체하지는 않는다.

6) 약력면 : 23명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day를 3주 동안 위파린과 병용투여했을 때 S- 또는 R-위파린 이성체의 항당사태 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 위파린의 효과도 변화시키지 않았다.

7) 다국적 : 20명의 건강한 피험자에게 이 약 0.5mg/day를 3주 동안 다국산과 병용투여했을 때 다국산의 항당사태 약동학을 변화시키지 않았다.
8) 클리스테리닌 : 12명의 정상지혈자에게 이 약 5mg 단독투여 한 시간 후에 클리스테리닌 12g을 투여 했을 때 이 약의 상대적인 생물학적 이용률에 영향을 주지 않았다.
9) 기타 병용효과 : 특별히 다면역질환과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 복용하고 있었다. 임상시험에서 이 약을 할고지혈제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, β-아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이노제, 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 결과와 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 다이하드로테스토스테론(DHt)의 소한 농도의 의제로 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 18세 미만의 소아에게 금기이다. 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.

10. **고령자에 대한 투여**

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

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

11. **고령투여시의 처리**

지혈자 시험에서, 이 약을 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 염려 없이 7일간 1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 이 약을 1일 5mg(치료용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 0.5mg를 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 이 약에 대한 특별한 허독제는 없으므로, 고령투여에 의한 증상의 의심될 때에는 이 약의 빈감자가 증가에 고려하여 적절한 보조 요법을 실시하여야 한다.

12. **보관 및 취급상의 주의사항**

구분	비교평가항목주1)		참고평가항목 주2)	
	AUC ₀₋₂₄ (h·pg/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t½ (hr)
대조약	아보다트연질캡슐 0.5밀리그램 (두타스테리드)	42085.96	2414.30 (1.00~5.00)	2.00 ±17.70
시험약	제이타정 0.5밀리그램 (두타스테리드)	43818.43	2479.22 (1.50~5.00)	52.82 ±20.05
	90% 신뢰구간주3) (기준: log0.8 ~ log1.25)	1,0042 ~ 1,0795	0,96595 ~ 1,0990	—

평가항목	1%	1%	1%	1%	1%
병용투여** 두타스테리드 틴스로신	1%	1%	1%	1%	0%

주1) 병용 투여는 두타스테리드 0.5mg과 틴스로신 0.4mg를 1일 1회 병용투여
주2) 이러한 성기는 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 틴스로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역활은 알려지지 않았다.

주3) 유방 압통과 유방 비대 포함

● 임상시험: CombAT 임상시험에서 4년간의 투여 후, 병용투여군(12/1610; 0.7%)에서의 복합적 심부전의 발생 빈도가 이 약 단독 투여군(2/1623; 0.1%) 및 틴스로신 단독 투여군(9/1611; 0.6%)에 비해 더 높았다. 전립선암 발생 위험이 있는 남성을 대상으로 이 약을 평가하기 위한 별도의 4년간의 위약 대조 임상시험에서도 복합적 심부전이 조사되었다. 위약을 투여 받은 피험자에서의 복합적 심부전 발생 빈도가 0.4%(6/1428)인 것에 비하여 이 약을 투여 받은 피험자에서의 발생 빈도는 0.6%(26/4105)였다. 두 임상시험에서 심부전을 지닌 피험자들의 대부분은 심부전 위험 증가와 연관된 동반질환을 지니고 있었다. 따라서, 심부전에서의 수치적 불균형에 대한 임상적 의미는 알려지지 않다. 두 임상시험에서 전반적인 심혈관계 이상 빈용 빈도에 있어서의 불균형은 관찰되지 않았다.

3) **정기 투여**

① 생식기계 및 유방 장애: 이 약에 대한 3건의 주요 위약 대조 양성 전립선 비대증 임상시험에서, 각각 4년의 기간 동안, 투여 기간의 증가에 따른 약물 관련 성기는 이상반응(발기부전, 성욕감소, 사정장애) 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증거는 없었다. 이들 3건의 임상시험 중에서, 두타스테리드 투여군에서 1건, 위약 투여군에서 12의 유방암이 발생하였다. 4년간의 CombAT 임상시험 및 4년간의 REDUCE 임상시험에서는 어느 군에서도 유방암이 보고되지 않았다. 이 약의 정기 투여와 남성 유방 신생물 발생 간의 관계는 현재까지 알려지지 않았다.
② 고령군 전립선암: REDUCE 임상시험은 혈청 PSA 수치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전 6개월 이내에 전립선 생체조직검사에서 음성이었던 50~75세의 남성 8,231명이 등록된 무작위 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(N=4,126) 또는 이 약 0.5mg(N=4,105)을 1일 1회 최대 4년간 투여받았다. 평균 연령은 63세였고, 95%가 코카인민족이었다. 피험자들은 프로토콜에 명시된 대로 치료 2년 및 4년째에 예정된 전립선 생체조직검사를 받았다. 임상상의 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 8-10의 전립선암 발생빈도가 더 높았다. 다른 5α-reductase 억제제(페나스타티드 5mg, 프로스카)에 대한 7년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8-10의 전립선암에 대하여 유사한 결과가 관찰되었다 (페나스타티드 1.8% vs. 위약 1.1%). 이 약을 투여 받은 전립선암 환자에서 임상적 유의성은 입증되지 않았다.

4) **시판 후 자료**

이상반응은 기간 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 때때로(≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥1/10,000~<1/1000), 매우 드물게(1/10,000), 이/또는 이상반응들은 규약이 알려지지 않은 경우(0.01%로부터) 자발적으로 보고된 이상반응도 포함하고 있기 때문에 실제 빈도와 다를 수 있다.

이 약 시판 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 면역기계 : 매우 드물게 발전, 가려움증, 두드러기, 국소 부종, 심각한 피부반응, 혈관 부종 등을 포함한 알레르기 반응
- 진정성 : 매우 드물게 우울한 기분 ③ 피부 및 피하조직 : 드물게 발모증(주로 체모 감소), 다모증
- 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 고환통, 고환 부기
- 신생 조직물: 남성 유방 비대
- 국내 시판 후 조사

④ 국내에서 자살사를 위하여 6년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선 비대증 환자 3,670명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과
－유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.8%(146명/3,670명, 198건)로 보고되었다. 이 중 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.4%(131명/3,670명, 171건)로 발기부전 1.9%(72명/3,670명, 75건), 성욕감소 1.3%(49명/3,670명, 49건), 사정장애 0.8%(29명/3,670명, 29건), 소화불량 0.1%(5명/3,670명, 5건), 여성형유방 0.1%(5명/3,670명, 5건), 불면증 0.1%(2명/3,670명, 2건), 복통, 설사, 명치불편, 알러르기 열, 비출혈 각 0.03%(4명/3,670명, 12건)이 보고되었다.
⑤ 해당 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.1%(5명/3,670명, 5건)로 혈전성뇌졸중, 폐렴, 폐색전증, 폐렴, 설사가 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20명/3,670명, 26건)로 구강건조증 3건, 변비, 복통, 불면증, 설사 각 2건, 경련, 구안면이상증, 구루, 대장염증, 명치불편, 무력증, 비출혈, 심부정맥혈전증, 열, 오한, 유식도 역류, 치질, 통증, 폐렴, 폐색전증, 폐암, 혈전성뇌졸중 각 1건이 보고되었으며 이중 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은

주1: AUC₀₋₂₄, C_{max} : Geometric LS Mean, n=48] 주2: T_{max} : 중앙값(범위), 1% : 산술평균값±표준편차, n=48] 주3: 비교평가항목들은 로그변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간] AUC₀₋₂₄ : 투약시간부터 최종 측정농도 정량시간까지의 혈중농도—시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 % : 소실 반감기	
---	--

주 1, 이 품목은 제이타불유증외지약(주) 제이타정0.5밀리그램(두타스테리드)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 제이타불유증외지약(주)에 위탁 제조하였음.

14. **기타**

1) **시험실질 검사**

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

② 호르몬 수치 : 건강한 지혈자에서, 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 이 약 0.5mg/day(n = 26)를 52주간 투여했을 때 globulin 결합 호르몬인, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여도 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroandrosterone의 수치가 임상적으로 유의성 있게 감소하였다. 8주째 총 testosterone(97.1ng/dL, p<0.003)과 52주째 감산자 자극 호르몬(TSH(0.4mIU/mL, p<0.05) 수치가 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다. 이 약 투여군 내에서 추가값으로부터 변화량의 중앙값은 testosterone의 경우 8.9%짜 17.9%, TSH의 경우 52주째 12.4%였다. 매 검사마다 치료가 유효했던 피험자에서의 testosterone과 TSH의 평균값이 투여 중단후 24주간의 추가치기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대한 환자에서 이 약을 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가량의 중앙값이 6개월째에는 12%, 12, 24개월째에는 19%였다.

2) **중추신경계 독성**

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

3) **발암성**

B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을, 암컷에게 0.3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250mg/kg/day(1일 0.5mg 투여시 예상상승 노출량의 290배)를 투여한 암컷에서 암성 2년째 산종 발생 증가를 확인하였다. 시험에서의 주요 태아 제3계 주2개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이들 대체제 노출량이 사람에게보다 더 낮은 것은 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 투여했을 때 53mg/kg/day(예상 임상 노출량의 135배)를 투여했을 때 고형암이 Leydig 세포 선종(1) 증가하였다. 수컷에게 7.5mg/kg/day(예상 임상 노출량의 52배) 및 53mg/kg/day를 투여했을 때 Leydig 세포 양성상 증가는 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 빈도와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 약의 상관관계가 5α-reductase 투여로 증명되었고 이것은 5α-reductase 억제 후 시상하부-하수체-고환 축에 미치는 영향과 일치하였다. 랫드의 발암 용량에서, 랫드의 황체 형성 호르몬 수치가 16%까지 증가하였다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1~3 배에 노출되었을 때 사람에게의 주요 대체제의 발암성에 대해서 시험하였다.

랫드에 대한 발암성 시험에서 고형암상 노출량의 158배) 투여로 양성 전립선세포 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간세포 비대과 산종에 연관된 암은 고려되는 간세포 기전은 사람에게와 관련이 없었다. 마우스에 대한 발암성 시험에서 종양 표피암에 대한 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았다.

4) **유전성**

이 약은 다양한 in vitro 및 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
비테리이 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 소핵시험을 통해 이 약의 유전독성을 시험한 결과, 이 약의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 시험에서의 27가지 주요 대체제도 Ames test는 변형 Ames test에서 돌연변이원성이 없었다.

5) **생식발생독성**

생적으로 성숙한 수컷 랫드에게 이 약 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체 약물의 예상 임상 노출량의 0.1~110배)를 31주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소하였고, 부임파리의 정자수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정맥낭의 무게가 감소하였고 수컷의 생식기기관에서 현미경적 변화가 나타났다. 모든 시험의 투여군에서 발육기 6주에 생식능은 회복되었고 정자수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5α-reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포로의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 전 액낭에서 분비 황체 감소와 일치하였다. 자궁관관에서 회복기 14주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30주간 10, 50 또는 500mg/kg/day

0.16%(6명/3,670명, 72)로 불면증 2건, 비출혈, 복통, 설사, 명치불편, 열 각 1건이 보고되었다. 2년 이상 이 약을 투여한 정기사용자 76명을 대상으로 하위군분석을 실시한 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(6명/76명, 10건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4명/76명, 5건)로 성욕감소 2건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1건이 보고되었다.
중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구안면이상증, 구강건조증, 폐렴 각 1건이 보고되었다.

② 국내에서 자살사를 위하여 4년(2009.07.23~2013.07.22)동안 남성형탈모치료를 위해 이약을 투여 받은 성인 남성(18~41세) 72명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과
－유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.4%(110/712명, 138건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 9.3%(66/712명, 80건)로 성욕감소 9건, 소화불량 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGT(증가)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%(68/712명, 69건)로 인두염 6건, SGT(증가) 5건, 여드름, 진균피부염 각 4건, 지루, 피부של, SGT(증가) 각 3건, 노반염, 습진, 충수돌기염, 가습통증, 두드러기 각 2건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부건조, 소화불량, 위염, 위장염, 골절, 발리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 사설