

남성형 탈모 치료제

두발칸정 0.2밀리그램

(두타스테리드)

[원료약품 및 그 분량] 정 중

- 유효성분: 두타스테리드(탈규) 0.2mg

- 첨가제: 규산칼슘, 미결정셀룰로오스(101), 미결정셀룰로오스(102), 부틸하이드록시톨루엔, 스테아르산 마그네슘, 오파드라이트노란색(03862323), 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 폴리옥실 35 피파지유, 포도말변질리굴레코노가크릴레이트, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

[성상] 노란색의 정방향 필름코팅정제

[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 안두막막의 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 환자에서 이 약을 투여한 자료가 없기 때문에 간장애 환자에서 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 1) 여성에게 노출 시남자 태아에 미치는 위험성: 이 약은 피부를 통해서 흡수된다. 따라서 이 약의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태자 기형의 위험 가능성 때문에 임신하거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고, 이 약의 부스러기거나 깨진 조각을 만져서는 안 된다.
- 2) 소아: 이 약의 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 이 약의 부스러기거나 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 5α-환원요소(reductase) 억제제에 과민증인 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 인신을 계획하고 있는 성인 남성:이 약을 남성형탈모치료에 사용 시생식능에영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여 2) 요전류량이 크거나 중증으로 증가되거나:는 환자; 이러한환자의 경우에는 5α-reductase 억제제 투여가 비합리하지 않을 수 있고 요배를 주의깊게 모니터링 해야 한다. 3) 간장애 환자: 이 약의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 약은 광범위하게 대 사되고반감기 약 3-5시간으로 2-7시간에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야한다. 4) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여: 이 약이 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여약 물상호작용에 관한 시합을 실시하지 않았고여 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았다.약 물상호작용의가능성때문에강력한CYP3A4소 억제제(예 리토나비르)를합성적으로투여하는환 자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

4. 이상반응

- 1) 임상시험에서 나타난 이상반응
남성형 탈모 임상시험에서 이 약두타스테리드 0.2mg) 단독투여 시 나타난 이상반응
남성형 안드로겐 탈모 androgenetic alopecia) 환자 139명을 대상으로 베이스라인 대비 24주 후 이 약 (두타스테리드 0.2mg) 투여군, 위약 투여군, 합계적으로 두타스테리드 0.5mg 투여군의 안전성을 비교·평가하였다. 총 139명의 시험대상자 중 29명(20.86%)에서 50건의 이상반응이, 16명 (11.5%)에서 24건의 약물이상반응(ADR)이 보고되었다. 중대한 이상반응(SAEs)은 3명(2.16%)에서 3건 보고되었으며, 이 약과의 관련성은 없었다. 이 약두타스테리드 0.2mg과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응은 다음과 같다.

[표1] 약물이상반응

	이 약 (두타스테리드 0.2mg) (n=56)	위약 (n=55)	두타스테리드 0.5mg (n=28)	Total (n=139)
	n(%)			
생식계 및 유방장애	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%)
임상검사	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%)
정맥혈 감소	1(1.79%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.72%)
간염 및 기생충 감염	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%)
정신장애	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%)
호흡기, 흉곽 및 종격장애	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 단독투여 시 나타난 이상반응
2건의 6개월위약대조 3상임상 시험및 1건의 3상임상 시험에서두타스테리드 0.5mg의남성형탈모 치료에 대해연구되었다. 이들 임상시험에서, 연구자가 두타스테리드 0.5mg과 관련 있는 것으로판 단한 이상반응은 2%(이상반응) 이하와 같으며, 두타스테리드 0.5mg에서 위약과 비교하여더 자주 보고되었다.

[표2] 두타스테리드 0.5mg과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응률(2% 이상의 빈도)

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

2) 국내 시판 후조사

전문의원약품

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

- 1) 국내에서 재사용을 위하여 4년(2009.07.23. ~ 2013.07.22)동안 남성형 탈모 치료를 위해 두타 스테리드 0.5mg을 투여받은 성인 남성(18 ~ 41세) 712명을 대상으로 실시한 시판 후사용성적 조사 결과
-유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 15.4%(110/712명, 1382건)로 보고되었다. 이 중 두타 스테리드 0.5mg과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 9.3%(66/712명, 80 건)로 성감각 9건, 소하불량 8건, 발기부전 7건, 피로 및 SGT 증가 각 5건, 발진, 성기능 이 상 각 4건 등의 순으로 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.6%(4/712명, 5건)로 인두염 2건, 충수통 7건, 골절, 바이러시스 감염 각 1건이 보고되었으나, 중대한 약물유해반응에 해당되지는 않았다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 81%(58/712명, 69건)로 인두염 6건, SGT 증가 5건, 여드름, 전신피부부염 각 4건, 지루, 피부발진, SGT 증가 각 3건, 모낭염, 습진, 충수통 2건, 지방간, 가슴통증, 두근거림 각 2 건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부건조증, 소화장애, 위염, 위장염, 골절, 비리루빈혈증, 상기도감염, 골절, 상체불형외과상조, 수술적제재, 췌장신장, 고요산혈증, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각 이상, 태스트스테이션스, 골격통, 측두근과염, 바이러시스감염, 세균감염, 자색반, 코피, 안검염, 양성후두신생물, 신결석, 미각도착증, 모세혈관확장증 각 1건으로 보고되었으며 이 중 두타 스테리드 0.5mg과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.5%(25/712명, 29건)로 SGT 증가 5건, SGT 증가 3건, 여드름, 피부질환, 모낭염, 두근거림 각 2건, 전신피부부염, 지루, 사마귀, 골절, 비리루빈혈증, 인두염, 수술적제재, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 태 스테로트증각소, 코피, 미각도착증 각 1건 순으로 보고되었다.
- 2) 두타스테리드 0.5mg에 대한 국내 재사용 유해사례의 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허 가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재사용 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에서 보고된 두타스테리드 0.5mg에서 통계적으로 유 해관계 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다른 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
-피부의 부수기관 장애: 여드름, 피부부전
-사마귀에: 사마귀상
-간 및 담도계 질환: 지방간
-대사 및 영양 질환: 갈증
-비뇨기계 질환: 소변의산성 혈뇨
-생식기능 장애(남성): 정맥혈성
-신생물: 위암증

5. 일반적 주의

- 1)한할:수술시에임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막 1)이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 한할해서는 안 된다.
- 2)전립선암에이환형(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 모든 의료를 받고 관련하여 PSA 값의 잠재적인 변화를 평가하기 위해 이용하여야 한다.
② 이 약을 복용 중인 환자 중 전립선암 스코어링이 필요한 환자는 이 약 투여 6개월 후에 새로운 PSA치가 기록될 때까지 기다려야 한다. 이후 정기적으로 PSA값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하 는 동안 PSA가 7 이하치로부터 두타스테리드 0.5mg 투여 시점에서의 치료에 대한 불충분성을 시사할 수 있으며, 그러한 값들이 5α-reductase 억제제를 복용하고 있는 남성에서의 정 상범위 내에는 있는 경우로 해석되더라도 증가될 가능성이 커질 수 있다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA 값의 해석에 있어서, 병료를 위해 이전 PSA값이 참고되어야 한다. 이 약의 투여는 새로운 PSA치가 차가 될때만 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 PSA값에 대한 유리 PSA값의 비율은 이 약을 복용하는 중에 동일하게 유지된다. 만약 이 약을 복 용 중인 남성환자에서 전립선암을 진단하기위해의사가유리 PSA의 백분율을선택하는 경우에는이 수에 대한 설명이 필요치 않다.

3) 전립선암

- PSA치저하 2.5mg/mL ~ 10.0mg/mL이던 이 전에 전립선암에 대한 생체조직검사서서 음성이었 던 50 ~ 75세의 남성 8,231명을 대상으로 두타스테리드 0.5mg 또는 위약을 4년간 투여한 임상시험 에서, 15,718명의 남성이 전립선암으로 진단받았다. 위약군(n=9, 059)에 비해 두타스테리드 0.5mg 투여군(n=29, 110)에서 Gleason 등급 8 ~ 10의 전립선암의 총 혈청 농도는 Gleason 등급 5 ~ 6 또는 7 ~ 10의 전립선암의 빈도는 증가하지 않았다. 두타스테리드와 고등급 전립선암과의 인과관계 는 입증되지 않았고 4차적 불확정에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 그러나 두타스테리드 는 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA 검 사를 포함하여 전립선암 위험에 대해 주기적으로 평가되어야 한다. 해당 임상시험 피험자를대상으 로 한 2년 연장 추적관찰 연구에서, 새로운 전립선암 발생에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. (두타 스테리드 0.5mg(n=14, 12%) 위약(n=7, 0.7%)), 이들 중 Gleason 등급 8 ~ 10의 전립선암으로 새로 게 확인된 사례는 없었다.

- 4)임상시험과시판 후조사기간 동안두타스테리드 0.5mg을 투여받은 남성에서유방암이 보고되었다. 역학조사서서5α-reductase 억제제 투여에따른남성유방암발생위험의증가는 관찰되지 않았다. 의 사는 환자에게영향을 는 유무분별과같은 유방조직의 모든 변화를 신속히 보고하도록 안내해야 한다. 두타스테리드 투여가 투여와 남성 유방암 발생 간의 인과 관계를 분명하지 않다.

- 5)생식능력에미치는 영향:18-52세의건강한피험자(두타스테리드=27위약n=23)에게두타스테리드 0.5mg/day를 52주간 투여하였 때, 투여기간 52주와 투여종료 후 추적기간 24주 동안 두타스테리드 0.5mg이 정맥혈 투여에미치는 영향을 평가하였다. 52주째, 두타스테리드 0.5mg 투여군에서의 총정 자 수 정맥혈 정자 운동능의 초기 값으로부터의 평균 감소율은 위약투여군에서의 평균 감소율에 대해 보정하였을 때 각각 23%, 26%, 18%였다. 정자 농도, 정자 형태에 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 두타스테리드 0.5mg 투여군의 총정자 수의 평균변화율은 초기 값보다 23% 더 낮았다. 매 검사 시점에서 정액 관련 모든 평가 변수의 평균값이 정상 범위 내에 있었고, 임상적으로 유의한 변 화(30% 이상)에 있어는 없었다. 두타스테리드 0.5mg 투여군 중 정의 피험자에서 52주째의 정자 수가 초기 값으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여종료 후 24주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개 개인에서의 생식능력적인정액의 특성에 미치는 두타스테리드 0.5mg의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

- 6)환자를 위한 정보: ① 이 약의 흡수 가능성과 흡수에 따른 부작용에 발발에 미치는 잠재적 위험성 때문 에 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. ② 이 약을 복용하는 동안 임부 환자에서 사정량이 줄어들 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정량 감소가 정상적인 임신 기능을 방해하 는 것으로 보지 않는다. 임상시험에서 발기 부전과 성욕 감소가 이 약(두타스테리드 0.2mg) 및 두타 스테리드 0.5mg에 투여된 위약을 투여한 피험자 중 소수에 나타났으며, 연구자는 시험과 관련된 것 으로서 판단하였다. ③ 수혈 시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막에도 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 한할해서는 안 된다.

- 7) 이 약의 약력학적 및 약물동력학적 특성상, 투여할 때 약이 온전 또는 거의 온전하게 농도에 영향을 미칠 것으로 예측된다.

- 8) 심부전: 두타스테리드 4년간의 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg과 α-치타제(주로 탈라스론)를 병용투여 한 환자에서 심부전(주로 심부전 및 울혈성 심부전)으로 보고된 이상반응의 빈도가 병용투여하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에서 심부전 빈도는 낮았으며(≤1%) 두 시험에서 다르게 나타났다. 심혈관계 이상반응의 전체적인 빈도에 있어 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두 타스테리드(단독 또는 α-치타제와 병용투여 시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

6. 상호작용

- 1) in vitro 약물 대사 연구에서 두타스테리드는 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으며 CYP3A4 억제 제를 투여중인 환자에서 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제 만 상적으로 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다. ② 이 약을 복용하는 동안 임부 시험의 항정맥화 혈청 농도보다 25배 더 높은 1000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종효 소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않았다. 또한 두타스테리드는 7개의 컷드에서의 in vivo 시험에서 CYP 450 동종효소인 CYP1A, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않았다. 3) 칼슘 채널길항제: 두타스테리드 0.5mg 2상 임상시험 자료의 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파릴(-37% n=6)과 딜티아제 (-44%, n=5)를 병용투여 했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제인 이니 칼슘 채널 길항제인 아모다핀(+7%, n=4)과 두타스테리드 0.5mg을 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다. CYP3A4 억제제에 베라파릴과 딜티아제와 병용투여 시에 두타스테리드의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 두타스테리드의 넓은 안전역(두타스테리드 0.5mg 기준 최대 10배를 최대 6개월간 환자에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않았으며 음량 조절이 권장되지 않는다. 4) α-아드레날린 차단 제: 건강한 자립자를 대상으로 한 교차시험에서 두타스테리드 0.5mg을 탈라스론 또는 테라조신과 2주 동안 병용투여했을 때 이들 α-아드레날린 차단제의 항정맥화 약동학 또는 약력학에 영향을 주 지 않았다. 병용투여시의 5α-디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 두타스테리드

0.5mg 단독투여 시와 비슷하였다. 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg과 탈스로신을 24주간 병용 투여한 후, 12주간 두타스테리드 0.5mg과 탈스로신을 병용투여하거나 두타스테리드 0.5mg을 단 독투여하였다. 12주간 투여기간 후에 두타스테리드 0.5mg 단독투여군과 비교하여 병용투여군 에서 과도한 중증 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험의 중단은 없었다. 5) In vitro 시험에서 두타스테리드는 혈장 단백질 결합 부위에서 와피린, 디아제팜, 아세노쿠마린, 펠프로쿠몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 두타스테리드를 대체하지는 않는다. 6) 와피린²: 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 와피린과 병용투여했을 때 5- 또는 14-와피린의 혈장치의 항응고성을 변화시키지 않았고 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 대한 와피린의 효과도 변화시키지 않았다. 7) 다국산²: 20명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 3주 동안 다국산과 병용투여했을 때 다국산의 항응고상태 약동학을 변화시키지 않았다. 8) 클레스타틴²: 17명의 정상지원자에게 두타스테리드 5mg 단회투여 한 시간 후에 클레스타틴 라민 12g을 투여했을 때 두타스테리드의 상대적인 생물학적 이용률이 영향을 주지 않았다. 9) 기타 병용요법²: 특별히 다른 약들과의 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 두타스테 리드 0.5mg을 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 두타스테 리드 0.5mg을 항고지혈제 인자오트겐신 전환 효소(ACF) 억제제, β-아노레라민 차단제, 칼슘 채널 차 단제, 코르티코스테로이드, 아노제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), 포스포에스테라제(phospho-diesterase Type V, PDE5) 억제제 및 퀵솔론과 항생제과 병용투여했을 때 두타스테리드 외의 병용투여에 기반한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

7. 일부 및 특수부에 대한 투여

1) 일부에 대한 투여: 이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순화 농도의 새로운 데이터 이해와 부분 생식기 발달이 저해될수있 음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다. 2)수유부에대한 투여: 이 약은 여성에게 금기이다. 이 약이 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지 지 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 임상 시험은 50세 이하의 성인 남성 환자를 대상으로 연구되었다. 50세를 초 과하여는 남성형 탈모 환자의 유효성 자료는 없다.

10. 임상검사와치의 영향

1) PSA 수치

임상시험 중 이 약두타스테리드 0.2mg을 투여받은 시험대상자에서 12주, 24주 시점의 PSA 값을 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. 두타스 테리드 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 약두타스테리드 0.2mg을 투여받은 시험대상자에서 12주, 24주 시점의 테스토 테론 및 디하이드로테스토스테론수치를 관찰한 결과, 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 테 스토스테론은 증가하였으며 디하이드로테스토스테론은 감소하였다. 건강한 성인에서 위약 (n=23)을 투여했을 때와 비교하여 두타스테리드 0.5mg(n=26)을 52주간 투여했을 때 글로불린 결 합형호르몬 에스트라디올을 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬 티록신(TT), 디하이드로미에 안드로스테네(dehydroandrosterone)의 수치에서 임상적으로 유의있는 변화는 관찰되지 않았다. 8주 시점의 총 테스토스테론(97.ng/dL, p<0.003)과 52주 시점의 갑상선 자극 호르몬 (TSH-0.4mU/dL, p<0.05) 수치는 위약 투여군 대비 통계적으로 유의하게 증가하였다. 두타스 테리드 0.5mg 투여군 내에도 베이스라인 대비 변화율의 중앙값은 테스토스테론의 경우 8주 시점 에 17.9%, TSH의 경우 52주 시점 12.4%였다. 두타스테리드의 투여 중단 후 24주자의 추적기간에 분석 가능한 검체가 있는 시험대상자에서의 테스토스테론과 TSH의 평균값은 베이스라인 수준으 로 회복되었다.

11. 과량투여 시의 대처

이 약에 대한 특별한 독특성은 없으므로, 과량투여에 의한 중상이 의심될 때에는 이 약의 반감기가 긴 것 과 고려하여 적절한 보조 요법을 실시하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 의약품용 플라스틱 용기에 다른 용이 들어 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발 생이나의약 품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용: 두타스테리드는 5α-환원효소(reductase) 억제제로서 테스토스테론이 디하이드로테스 토스테론(DHT)으로 전환되는 것을 억제한다.
2) 약상학적 정보: 이 약두타스테리드 0.2mg과 아보타드연질캡슐0.5mg1리드(두타스테리드 0.5mg) 투여 시의 약동학적 특성이 안전성을 비교· 평가하기 위한 무작위배정, 공개 단회투여, 교 차절제, 1상 임상시험 1건이 수행되었다. 건강한 성인 남성 23명의 혈중 두타스테리드 농를 측정한 결과, 로그변환된 AUC_{0-∞}/dose 및 C_{max}/dose의 투여간 간격이 약1야보타드연질캡슐0.5mg1리드(그림 1) 기하평균비의 점증추정치(90% CI)는 각각 0.3150(0.2740~0.3621), 0.7441(0.6527~0.8483)으로 관 찰되었다.
3) 임상시험 정보: 남성 안드로겐 탈모(androgenetic alopecia) 환자 137명에서 이 약두타스테리드 0.2mg 시험군, 위약(위약군) 및 두타스테리드 0.5mg탐색군을 24주간 1일 1회 투여한 후 안전성 및 유효성을 비교· 평가하기 위한 다기관 무작위투여제 이중눈개도, 평형 3상 임상시험 1건이 수행되었다. 임상시험자의 시험대상자는 만 18세 이상, 50세 이하의 남성으로서 BASP 분류법 에 따라 M2 또는 C2 1상, V1 또는 F1 이상(M2, M3 단계 제외)에 해당하는 안드로겐 탈모를 진 단받았었다. 가장 많은 비탈모의 연령은 40~50세(전체의 약 60% 포함됨). BASP 분류 중 M2-3/V1-3가 약 60%, M2-3/F1-3가 약 25%로 포함되었으며, 그외의 분류는 각각 10% 미만이었다. 일차 유효성 평가변수로서 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(㎢) 안의 총 모발 수 변화량을 평가한 결과, 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가하여 위약 대비 우월성이 관찰되었다(p value=0.0072).

[표3] 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(㎢) 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 기억력 중추신경 매개에 의한 독성이 관찰하였으나, 두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 각각 425배, 35배로 투여했을 때 관련 조직병리학적 변화는 나타나 지 않았다.
(2) 발암성: B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을 일컷에게 3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250mg/kg/day두타스테리드를 1 일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 290배를 투여한 암컷에서만 양성 간세포 선종 발생 증가를 확인하였다. 사람에서의 주요 대사체 3개 중 2개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이 들 대사체 노출량이 사람에게서보다 더 낮은지는 알려지지 않았다. Han Wistar 랫드에 대한 2년 간의 발암성 시험에서, 수컷에게 1.5, 75, 53mg/kg/day 용량을 일컷에게 0.8, 6.3, 15mg/kg/day 용량을 투여하였다. 53mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 135 배)를 투여한 수컷의 고환에서 라이디헤(Leydig) 세포 선종이 증가하였고, 75mg/kg/day(두타 스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 52배) 및 53mg/kg/day를 투여한 수컷의 고 환에서 Leydig 세포 과활성 발암를 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 유의 상관관계가 5α-reductase 투여로 증명되었고 이것은 5α-reductase 억제제 후 시상하부-뇌하수체-고환 축에 미치는 영향과 일치하였다. 랫드의 발암 용량에서 랫드 의 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였다. 이 시험에서 두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 약 1~3배에 노출되었을 때 사람에서의 주요 대사체의 발암성에 대해 서 시험하였다. 랫드에 대한 발암성 시험에서 고용량(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 158배) 투여 시 양성 간세포종 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대과 선종에 연관된 것으로 고려되는 내분비 기전은 사람과는 관련이 없다. 마우스에 대한 발 암성 시험에서 종양 표적표지에 대한 표적표지에 대한 영향은 나타나지 않았다.

(3) 유전성: 두타스테리드는 다양한 in vitro와 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다. 박테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서 의 소핵시험 결과, 두타스테리드의 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 사람에서의 27가지 주 요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test에서 돌연변이원성이 없었다.
(4) 생식발생독성: 성적으로 성숙한 수컷 랫드에게 두타스테리드 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(두 타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상임상 노출량의 0.1~110배)을 3주까지 투여했을 때 생식은 이양량과 2시간에 의해존해감소하였고, 부고환미의 정자 수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하 지 않았고(S0.500mg/kg/day), 부고환 전립선 정액양무게가 감소하였으나 수컷의생식기면에서현 미감정변화기아나타났다. 모든 시험항목에서(사람에서)회복[6주에생식능은회복되었고정자수는회 복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5α-reductase 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세 포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용을 감소 등이 있었고 전립선과 정액낭에서 분비 될 성 간소도 일치하였다. 저용량군에서 회복기 14주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않 고도 나타지 투여군에서나 부분적으로 회복되었다. 29~30주간 10, 50, 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 시험암을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 혈청에서 두타 스테리드가저농도(0.6~17ng/mL)로 검출되었다. 두타스테리드는 수컷랫드에서 수태능의가역 적 감소를 유발하였으나 이는 부속 생식기면에 대한 5α-reductase 억제제의 약리활성과 일치하 는 것이다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려된다.

일컷 랫드에 대한 배태자 발달 시험에서 두타스테리드 0.05, 25, 125, 30mg/kg/day를 경구 투여했을 때 모든 용량에서 수컷 태자(항문 상기)가리 감소하고 수컷 신생자의 예상해유두 발달, 오도혈액 포파신 팽창)가 나타났다. 제충간소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골격과 변형발생률중자가12.5,30mg/kg/day(두타스테리드를1일0.5mg투여시예상임상노출량의56~111배)용 량에서 관찰되었다. 또한, 25mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량 의 2~10배) 이상 용량에서 배태세기가 수가 감소하였고 배자 흡수율의 수컷 태자에게 증가 하였다. 태자 체중도 0.05mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 0.02배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.

랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 두타스테리드를 0.05, 25, 125, 30mg/kg/day 용 량으로 관찰하였다. F1 세대의 수컷 신생자 생식기(여성에게 항문 상7의 거리 감소, 오도혈 액 증가, 유두 발달)가 25mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량 의 14~90배) 이상의용량에서 명백히 나타났다. 0.05mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서 여성생물의 정자로서 동등한 동등적으로 유산성 있게 함은 수컷의가리감소하였다. 25~30mg/kg/day를 투여했을 때매 암컷에서 수컷 시간간이 증가하였고 암컷 신생자의 질 개폐까지의 시간과 수컷 신생자의 정액낭 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자극반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 관찰된 것과 비슷하다.

수컷 태자에 대한 5α-reductase 억제제 투여로 testosterone-DHT로 전환되는 것이 억제 된 것에 의해출된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5α-reductase가 결핍된 남 자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다.

토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수컷 7~29일에 30, 100, 200mg/kg/day두타스테리드 1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 28~93배를 투여하였다. 태자의 유두 돌기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증가를 발견하였다. 토끼에게 0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여 시) 예 상 임상 노출량의 0.3~30배를 투여한 후 번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 외양에 대한 증가가 나타났다. 토끼모든 레스스 원숭이에서 사람에서의 주요 대사체 가 나타나는데에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 임신한 원숭이에서 배태자 발생[2년 동안 두 타스테리드를 2010mg/animal/day까지 용량으로 정맥투여 시] 유해한 모체 또는 태아 독성을 나 타리지 않았다. 레스스 원숭이의 배태자 발달 14일(12/군에서 수컷 20~100일에 두타스테리 드 400, 780, 1250, 2010mg/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 정액의 5mL를 통해 50kg의 여성에게 두타스테리드가 100% 흡수된다 고 가정할 때, 두타스 테리드가 노출 될 수 있는 최대량은 1.4mg/kg이다. 레스스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 ng/kg 단위로 환산했을 때 260mg/kg두타스테리드 1일 0.5mg 투여 시 사람의 정액을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의186배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향 이 없었다. 두타스테리드는 사람의 정액에 단백질과의 결합률(>96%)이 매우 높기 때문에, 질 흡수량은 감소할 가능성이 있다.

[저장방법] 밀폐용기 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/상자(10정/PTP×3)

※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 의하여 엄격한 품질관리를 완료 한 제품입니다. 사용/간이 지났거나 유통과정 중 변질, 변태 또는 오손된 제품이 있으면 사용하지 마시고, 구입한 약국이나 담당영양소에서 교환하기 바랍니다.
※ 의약품용 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시기 바랍니다.
※ 침상부서에서 제지되었을은임상정보에, 피날 경증, 의사나 약사또는한국의약품안전관리원(drugsafe.or.kr)-의약품(이상사례보고)에 알리시기 바랍니다.
※ 한국의약품안전관리원 : 의약품 부작용 신고 및 기타 정보상담 상담(1644-6223)
피해구제 상담 전용(14-3330)
※ 제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재용기, 케이스에 상처를 입을 수 있으니 주의하시 기 바랍니다. ※ 이 약은 의약품의 차폐에 의하여 보호할수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법 을 모르시거나 이 약의 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.
* '침'부분서 개장일치(24년 07월 26일)이후 변경된 내용은 www.kdpharma.co.kr나 02-576-6121-3 에서 확인할 수 있으며, 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합 정보시스템(www.kdpharmcfs.go.kr)을 참조하시기 바랍니다."

※ 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 복용할 때 개봉하십시오

제조자: (주)윌앤영평화 / 경기도 안산시 단원구 별당로 627

제조의뢰·판매자: 경동제약(주) / 경기도 화성시 양정면 제약단지로 224-3

소비자상담실 전화번호 : (02)576-6121, 3