

2407 V1



전문약품

모두스타[®] 정 0.2mg (두타스테리드)

[유�효성분 및 첨가제] 1정(295.23 밀리그램) 중

• **유�효성분**: 두타스테리드(별규):0.2 mg
• **첨 가 제**: 규산탈슥, D-만니톨, 미결정셀룰로오스(101), 미결정셀룰로오스(102), 부틸하이드록시톨루엔, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노락트(03B62323), 클로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 폴리옥실 35피마자유, 프로필렌글리콜모노카프릴레이트, 하이드록시프로필셀룰로오스

[성상] 노란색의 장방형 필름코팅정제

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

[용법용량]

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. 간장에 환자에게 이 약을 투여한 자료가 없기 때문에 간장에 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 가능성이 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 5α-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) 요관류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자

이러한 환자의 경우에는 5α-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요배를 주의깊게 모니터링 해야 한다.

3) 간장애 환자

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

4) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여

이 약이 광범위하게 대사되므로 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 안드로겐 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 약물이상 반응(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(%)			
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%)
임상 검사	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 정산 탈수소 효소 증가	0 (0.00%)	1 (1.82%)	0 (0.00%)	1 (0.72%)
정맥량 감소	1 (1.79%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.72%)
감염 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%)
정신 장애	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 종격 장애	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 판단한 이상반응은(2% 이상의 빈도) 아래와 같으며, 두타스테리드 0.5mg에서 위약과 비교하여 더 자주 보고 되었다.

[표 2] 두타스테리드 0.5mg과 관련 있는 것으로 판단한 이상반응률(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 (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

이래에 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 조사상적조사 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, 생기능이상 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 유해 사례 발현율은 인과관계와 상관없이 8.1%(58/712명, 69건)로 인두염 6건, SGPT 증가 5건, 여드름, 진균 피부염 각 4건, 지루, 피부질환, SGOT 증가 각 3건, 모낭염, 습진, 충수돌기염, 지방간, 가슴통증, 두근거림 각 2건, 사마귀, 접촉성피부염, 피부건성, 소화제양, 위염, 위장염, 졸림, 발리루빈혈증, 상기도건염, 골절, 상세불명의발작성, 수술적중재, 찢긴상처, 고요산혈증, 고중성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스 테론감소, 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, 피부 질환, 모낭염, 두근거림 각 2건, 진균피부염, 지루, 사마귀, 졸림, 발리루빈혈증, 인두염, 수술적중재, 고중 성지방혈증, 체중증가, 감각이상, 테스토스테론감소, 코피, 미각도착증 각 1건 순으로 보고되었다.

② 두타스테리드 0.5mg에 대한 재조사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재조사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 두타스테리드 0.5mg에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해 사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것들이 아니며는 아니다.

- 피부와 부속기관 장애: 여드름, 피부건성

- 시각장애: 시각이상

- 간 및 담도계 질환: 지방간

- 대사 및 영양질환: 갈증

- 비뇨기계 질환: 사변이상, 혈뇨

- 생식기능 장애(남성): 정액이상

- 신생물: 위양증

5. 일반적 주의

1) 현혈

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

2) 전립선 특이 항원(PSA)

① 이 약은 총 혈청 PSA 농도를 감소시킨다. 따라서 이 약을 복용하고 있는 남성에서 혈청 PSA 값을 해석 하기 위해서는 PSA 농도의 초기값을 이 약의 투여 3~6개월 후에 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 얻고 관련한 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 PSA 기저치가 확인되어야 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 5α-reductase 억제제를 복용하지 않은 남성에서의 정상 범위 내에 있는 경우라 하더라도 주의가 평가되어야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA 값의 해석에 있어서, 비교를 위해 이전 PSA 값이 참고되어야 한다. 이 약의 투여는 새로운 PSA 기저치가 확인된 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 전립선암 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 전립선암의 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 5α-reductase 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 관는 관찰되지 않았다. 의사는 환자에게 멍을 또는 유두부비통과 같은 유방조직의 모든 변화를 신속히 보고하도록 안내해야 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 크기, 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 변수와 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 생식능적인 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 안된다.

② 이 약을 복용하는 동안 일부 환자에서 사정량이 줄어들 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정량 감소가 정상적인 생기능을 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 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 현혈해서는 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 α-차단제(주로 탈스로신)를 병용 투여한 환자에서 심부전(주 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상반응)의 빈도가 병용투여 하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에서 심부전의 빈도는 낮았으며(≤1%) 두 시험에서 다르게 나타났다. 심혈관계 이상반응의 전체적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두타스테리드(단독 또는 α-차단제와 병용투여 시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

6. 상호작용

1) In vitro 약물 대사 연구에서 두타스테리드는 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으며 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 투여 시 사람 항정상태 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 동종효소의 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 딜티아제(-44%, n= 5)를 병용투여 했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(+7%, n= 4)과 두타스테리드 0.5mg를 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다.

CYP3A4 억제제(예 베라파밀과 딜티아제)와 병용투여시에 두타스테리드의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 두타스테리드의 낮은 안전역(두타스테리드 0.5mg 기준 최대 10배를 최대 6개월간 환자 에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으므로 용량 조정이 권장되지 않는다.

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

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

5) In vitro 시험에서 두타스테리드는 혈청 단백질 결합 부위에서 와파린, 디아제팜, 아세노쿠마롤, 헤파로 쿠몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 두타스테리드를 대체하지는 않는다.

6) 와파린: 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day를 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/day를 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 이용률이 영향을 받지 않았다.

9) 기타 병용요법: 특별히 다른약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg를 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 두타스테리드 0.5mg을 항고지혈제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, β-아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이노제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), 포스포디에스테라제(phospho-diesterase Type

V, PDES) 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 두타스테리드와의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

7. 일부 및 수용부에 대한 투여

1) 일부에 대한 투여

이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 이 약에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로 테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 약제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.

2) 수용부에 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 안정화 되었다. 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 투여 했을 때 글로불린 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 감상선 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 배설기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조 요법을 실시하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 의약품용 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 5α-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 수행 되었다.

건강한 성인 남성 23명의 혈중 두타스테리드를 측정한 결과, 로그변환한 AUCt/dose 및 Cmax/dose의 투여군 간(이 약(아보다트연질캡슐 0.5밀리그램) 기하평균비의 점추정치(90% CI)는 각각 0.3150(0.274 0-0.3621), 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 · 평가 하기 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 단계를 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 포함되 었으며, 그 외의 분류는 각각 10% 미만이었다.

일차 유효성 평가변수로서 베이스라인 대비 24주 시점의 단위면적 원(c̄a) 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(c̄a) 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 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 발생을 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬 치의 증가 간에 약의 상관관계가 5α-reductase 투여로 증명되었고 이것은 5α-reductase 억제 후 시상 하부-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 시험 에서 고용량(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 158배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대의 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 vitro와 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(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.1~110배)을 31주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소 하였고, 부고환미의 정자 수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정맥낭 무게가 감소하였고, 수컷의 생식기관에서 현미경적 변화가 나타났다. 모든 시험약 투여군 에서 회복기 6주에 생식능은 회복되었고 정자수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5α-reductase 관련 변화에는 부고환의 고상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용을 감소 등이 있었고 전립 선과 정맥낭에서 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 월경에서 두타스테리드가 저농도(6~17ng/mL)로 검출되었다. 두타스테리드는 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 감소를 유발하였으므로 이는 부속 생식기관에 대한 5α-reductase 억제와 약리활성과 일치하는 것이다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 우려성은 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 상기 거리 감소와 수컷 신생자의 여성화(유두 발달, 요도하열, 포피선 팽창)가 나타났다. 체중감소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골극근 병형 발생을 증가기 12.5, 30mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 56~111배) 용량에서 관찰되었다. 또한,

2.5mg/kg/day(두타스테리드를 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(두 타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.02배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.

랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 두타스테리드를 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여 하였다. F1 세대 수컷 신생자 생식기의 여성화(예, 항문 성기의 거리 감소, 요도하열 증가, 유두 발달)가 2.5mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 14~90배) 이상의 용량에서 명백히 나타났다. 0.05mg/kg/day(두타스테리드를 1일 0.5mg 투여시 예상 임상 노출량의 0.05배) 용량 에서 여성화의 증가로서 작지만 통계적으로 유의성 있게 항문 성기의 거리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day를 투여했을 때 모체 암컷에서의 수태 기간이 증가하였고 암컷 신생자의 질 개발까지의 시간과 수컷 신생자의 정맥낭 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자궁반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다.

수컷 태자의 여성화는 5α-reductase 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5α-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)를 투여한 두번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났다. 토끼 또는 레서스 원숭이에서 사람에서의 주요 대사체가 나타나지아에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 임신한 원숭이의 배태자 발생기간 동안 두타스테리드를 2010ng/animal/day까지 용량으로 정맥투여시 유해한 도제 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 정맥에서 검출된 두타스테리드의 최대 농도는 14ng/mL였다. 1일 정맥 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(두타스테리 드를 1일 0.5mg 투여시 사람의 정맥을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의 18배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 두타스테리드는 사람의 정맥내 단백질과 결합률(>96%)이 매우 높기 때문에, 혈류수용은 감소할 가능성이 있다.

[포장단위]

30정/상자(10정/PTP×3)

[저장방법]

밀폐용기, 실온보관(1~30℃)

[교환방법]

만약 구입 시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 분사 또는 영입소를 통해 교환하여 드립니다. 일반소비자의 경우에는 구입한 약국을 통해 교환하시기 바랍니다.

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

이 첨부문서의 문안작성(개정)년월일 (2024.07.25) 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(http://www.handok.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

첨부문서 작성(개정)년월일 : 2024.07.25

[제조사]

(주)유엔생명과학 경기도 안산시 단원구 별망로 627

[제조의뢰자]

(주)한독, 충청북도 음성군 대소면 대동산단로 78

[판매처]

(주)한독, 서울특별시 강남구 테헤란로 132