



## 미국 식품의약국 미승인 두타스테라이드의 국내 남성형 탈모증 약물요법 적용에 대한 후향적 평가

천영주<sup>1,2</sup> · 김정태<sup>2</sup> · 임성실<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 약학대학, <sup>2</sup>강동경희대학교병원 약제부  
(2015년 7월 17일 접수 · 2015년 9월 2일 수정 · 2015년 9월 3일 승인)

### Retrospective Pharmacotherapeutic Evaluation of Dutasteride not Approved by US FDA for Androgenetic Alopecia in Korea

Young Ju Cheon<sup>1,2</sup>, Jung Tae Kim<sup>2</sup>, and Sung Cil Lim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, The Catholic University of Korea, Bucheon 420-743, South Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Kyunghee University Hospital at Gang-dong, Seoul 134-727, South Korea

(Received July 17, 2015 · Revised September 2, 2015 · Accepted September 3, 2015)

#### ABSTRACT

**Background:** Androgenetic alopecia (AGA), one of alopecias, requires continuous treatment in order to prevent or stop it, and patient's compliance is very important. Currently, only two drugs (finasteride, minoxidil) have been approved for AGA by Food and Drug Administration of United States (US FDA). However, another  $\alpha$ -2 reductase inhibitor, dutasteride, is approved by Korea Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) through a phase III trial. For treatment, pharmacotherapy of AGA usually combines topical minoxidil 7% with one of oral  $\alpha$ -2 reductase inhibitor. **Objectives:** We evaluated the comparative efficacy and adverse effect between topical minoxidil 7%/finasteride 1 mg and topical minoxidil 7%/dutasteride 0.5 mg pharmacotherapy for outpatients with AGA. Also we evaluated the relationship between therapeutic effect and regular hospital visit. **Method:** This study was performed retrospectively based on electronic medical record (EMR) data of total 98 patients (topical minoxidil 7% with dutasteride 0.5 mg (Avodart<sup>®</sup>) or finasteride 1 mg (Alopecia<sup>®</sup>, Propecia<sup>®</sup>) with diagnosis of AGA from department of dermatology at a secondary hospital from January 1<sup>st</sup>, to May 31<sup>st</sup>, 2014. **Results:** The efficacy and adverse event of topical minoxidil 7%/dutasteride 0.5 mg (DUTA group) were 100% and 45.7%, and of topical minoxidil 7%/finasteride 1 mg (FINA group) were 92.1% and 33.3%, respectively. The mean onset time of responses and adverse events in the FINA group were 3.86 months and 4.43 months. Those in the DUTA group were 3.97 months and 5.06 months. **Conclusion:** Both FINA and DUTA group were highly effective, but the DUTA group showed higher efficacy and adverse effects than those in the FINA group. Dutasteride may be another alternative in AGA treatment.

**KEY WORDS:** alopecia, dutasteride, finasteride, minoxidil

탈모란, 의학적 정의에 의하면 “하루에 100개 이상의 머리카락이 지속적으로 빠지는 상태”를 의미하며, 원인과 증상에 따라 남성형 탈모, 원형 탈모, 휴지기 탈모 등으로 구분된다. 그 중 흔한 유형인 남성형 탈모(androgenetic alopecia, AGA)는 서양에서는 40대 성인의 약 50% 이상, 국내에서는 성인의 15-20% 정도에서 나타난다.<sup>1)</sup> 최근 건강심사평가원은 국내 탈모 진료 인원이 2009년 약 18만명에서 2013년 21만명으로 매년 3.6%씩 증가하고 있으며, 총 진료비도 연평균 10.1%씩 증

가하여 2013년 180억원에 이른다고 발표하였다.<sup>2)</sup> 이와 더불어 국내 탈모 인구 증가로 인한 전문 샴푸, 헤어팩, 앰플, 탈모 클리닉 등 탈모 치료 관련 시장 규모도 큰 폭으로 성장해 3조 원을 넘어서고 있다.<sup>3)</sup> 이는 탈모 치료에 대한 환자들의 관심이 높다는 것에 대한 반증으로, 탈모 환자의 16% 정도만 치료를 위한 시도를 하지 않을 뿐, 대다수 환자는 스스로 탈모 치료를 위해 많이 노력한다고 한다.<sup>4)</sup>

특히 AGA는 비반흔성(nonscarring) 탈모로써 모낭이 영구

\*Correspondence to: Sung Cil Lim, The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Jibong-ro 43, Wonmi-gu, Bucheon 420-743, South Korea

Tel: +82-02-2164-6595, Fax: +82-02-2164-4059

E-mail: [lim5@catholic.ac.kr](mailto:lim5@catholic.ac.kr)

적으로 손상되지 않기 때문에 모발이 재생장할 가능성이 있으므로 적극적인 예방과 치료가 매우 중요하다.<sup>5,6)</sup> 현재 AGA 치료제는 미국 식품의약국(Food and Drug Administration of United States, US FDA)으로부터 승인 받은 약물인 5-알파환원효소저해제(5-alpha reductase inhibitor, 5-ARI) 중 경구용 finasteride와 혈관확장제 중 국소용 minoxidil이 있고, 국내 식품의약품안전처(Korea Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)로부터 승인 받은 dutasteride가 있다. 대표적 탈모치료제인 minoxidil은 경구용으로는 고혈압 치료제로 사용되지만, 국소용으로는 모낭의 휴지기를 감소시키고 성장기를 연장시키는 작용을 하며, 혈관확장제, 혈관 내피성장인자를 유도하는 등의 기전으로 두피의 혈액순환을 돕는 장점도 있어 탈모 치료 효과를 나타낸다.<sup>7)</sup> 가장 효과가 좋은 경우는 탈모가 아주 심하지 않거나, 두정부 탈모부의 직경이 10 cm 이하인 경우, 탈모가 5년 이상 오래 되지 않아 솜털이 많이 남아있는 경우로 알려져 있다. 국소용 minoxidil은 최소 3개월 치료 후에 효과를 관찰할 수 있으며 1년 이상의 사용을 권장하는 약물이다.<sup>8)</sup> 국소용이 아닌 경구용 finasteride는 5-ARI로서 5-알파환원효소 II형을 차단함으로써 dihydrotestosterone (DHT) 생성을 저해하여 탈모 진행을 억제하는 약으로 1일 1 mg을 경구로 복용하면 혈액과 두피의 DHT 농도를 60%까지 저하시킨다.<sup>7)</sup> 국소용 minoxidil과 마찬가지로 치료 평가를 위해서는 최소한 6개월간 복용해야 하며, 가시적인 결과를 얻으려면 12개월 정도 경과를 지켜보아야 한다.

또 다른 5-ARI 기전의 경구용 dutasteride는 2006-2008년에 국내 4개 대학병원이 참여한 무작위 이중맹검시험으로 위약과 대조한 3상 연구를 진행하여, 두정부 모발 수가 유의하게 ( $p = 0.0319$ ) 증가하는 결과가 나타나,<sup>9)</sup> 2009년에 MFDS로부터 AGA 치료제로 승인 받은 약물이다. 그러나 미국에서는 AGA 치료제로 여전히 미승인 상태이며, GlaxoSmithKline (GSK)사에서는 2013년에서야 AGA 치료제로서의 효능과 부작용에 대한 3상 연구를 진행하였다.<sup>10)</sup> 미국 내에서 416명의 탈모 환자를 대상으로 진행되었던 2상 연구 결과, dutasteride 2.5 mg이 finasteride 5 mg 보다 우월하다는 치료 효과를 입증하였으나,<sup>11)</sup> 그 이후 추가적인 3상은 진행되지 않았기 때문에 US FDA 승인은 받지 못하였으며, 그 이유는 불분명하지만 일부는 부작용 때문일 것으로 추정하기도 하였다.<sup>12)</sup> 그러나 최근 dutasteride 0.5 mg과 finasteride 1 mg을 비교한 3상 연구 결과, dutasteride가 더 우세하다는 결과가 제시되어<sup>13)</sup> 향후 AGA 치료제로써 dutasteride의 사용 빈도가 증가할 것으로 기대된다.

이에 본 연구에서는 AGA 치료제로 US FDA에서는 미승인 상태이지만, 국내에서는 승인 받은 dutasteride에 대해 치료 반응이나 부작용 등을 종합병원의 피부과 초진 환자를 대상으로 후향적으로 조사함으로써 dutasteride의 효능과 안전성을 고

찰해 보고자 한다. 한국과 미국에서 승인이 다른 dutasteride를 한국인의 탈모치료제로 적용한 경우, finasteride와 약효와 부작용 등을 비교함으로써 AGA 치료 시 약물 선택에 대한 기초적인 근거를 제시해 보는 것도 중요하다고 사료된다.

## 연구 방법

본 연구는 2014년 1월 1일부터 2014년 5월 31일까지 5개월 동안 서울 소재 종합병원 피부과 외래를 방문하여 AGA로 확진 받은 만 18세 이상 성인 환자 1,962명을 조회하여, 이 중 국소용 minoxidil (7%, 의료기관 조제실제제)과 경구 5-ARI의 병용 요법을 처방 받은 환자만을 선별하여, 진료 개시일자로부터 약 1년 간의 외래 방문을 추적 관찰하였다. 그 중 초진이 아닌 경우나, 초진 이후 치료가 중단되었거나, 1년 동안 외래 방문이 1-2회에 그치는 환자와 치료 약물이 중간에 변경되는 경우는 모두 연구에서 제외하였고, 최종적으로 minoxidil과 finasteride (또는 dutasteride) 병용 요법을 처방 받은 환자 중 초진 이후 3회 이상 외래를 방문한 환자 98명만을 대상으로 선별하였다.

먼저 국소용 minoxidil과 경구 5-ARI의 병용 요법을 투여 받은 98명 중 finasteride 1 mg을 복용한 대상자를 FINA군으로, dutasteride 0.5 mg을 복용한 대상자를 DUTA군으로 구분한 후, 두 군의 탈모 치료 반응률(%)과 반응 발현 시기(월)와 부작용 발생률(%), 외래 방문 횟수 등을 조사하였다. 치료 효과 판정은 의사가 직접 작성한 전자의무기록을 조회하여 'hair growth', 'hair growth (+)', '효과 있음' 등이 기록된 경우를 효과 발현으로 간주하였고, 치료 개시로부터 효과 발현까지의 기간은 월(month) 기준으로 평가하였다. 부작용 판정도 의사의 기록에 의거하여 부작용에 대한 언급이 있으면 부작용이 발생한 것으로 간주하였다. 초진 환자의 초기 6개월 이내 외래 방문시기는 주로 1-1-2-2개월이며, 이를 준수한 경우나 치료 개시 초기 6개월 이내 4-5회 방문한 경우는 '규칙적 방문(regular visit)', 초기 6개월 이내 2-3회 방문한 경우는 '불규칙적 방문(irregular visit)'으로 구분하여 조사하였다.

약물군 별로 대상자의 나이, 반응 유무, 반응 발현 시기, 부작용 빈도, 외래 방문 횟수 등에 대해 빈도분석(frequency analysis)을 시행하였고, 두 구간 비교에는 독립 이표본 t-검정(independent two-sample T-test)과 카이제곱검정(chi-square test)을 시행하였다. 본 연구는 강동경희대학교병원 연구윤리위원회로부터 연구 승인을 받아 진행되었다 (승인번호 2015-04-002).

## 연구 결과

### 대상자 특성

대상자 98명은 모두 남성으로 만 19세를 포함한 20대는 23명(23.4%), 30대는 28명(28.6%), 40대는 25명(25.5%), 50대는 19

**Table 1.** Characteristics of patients per group with androgenetic alopecia.

Variables	FINA* (n, %)		DUTA <sup>‡</sup> (n, %)		p-value
Number of patients	63	64.3	35	35.7	
Age group at 1 <sup>st</sup> Diagnosis					
19~29 years	23	36.5	0	0.0	
30~39 years	27	42.9	1	2.9	
40~49 years	9	14.3	16	45.7	< 0.001
50~59 years	3	4.8	16	45.7	
60~62 years	1	1.6	2	5.7	
Mean age ( $\pm$ SD <sup>†</sup> )	33.3	( $\pm$ 9.15)	50.4	( $\pm$ 6.02)	
Regularity of Visit pattern					
Regularly visit	46	73.0	23	65.7	0.453
Irregularly visit	17	27.0	12	34.3	
Response	58	92.1	35	100	0.157
Onset duration of Response					
1~3 months	35	60.4	17	48.6	
4~6 months	19	32.8	15	42.9	
7~9 months	1	1.7	3	8.6	
10~12 months	3	5.1	0	0.0	
Mean time (months)( $\pm$ SD <sup>†</sup> )	3.86	( $\pm$ 1.96)	3.97	( $\pm$ 1.15)	0.775
Adverse events of Combination therapy					
Itching	19	30.2	14	40.0	0.323
Rash, erythema	5	7.9	4	11.4	0.717**
Keratin	0	0.0	1	2.9	0.357**
Dander	0	0.0	3	8.6	0.043**
Others	3	4.8	3	8.6	0.663**
Number of any adverse events	21	33.3	16	45.7	0.226
Onset time of 1 <sup>st</sup> adverse events					
1-3 months	9	42.8	5	31.3	
4~6 months	7	33.3	7	43.7	
7~9 months	5	23.9	3	18.7	
10~12 months	0	0.0	1	6.3	
Mean time (months)( $\pm$ SD <sup>†</sup> )	4.43	( $\pm$ 2.64)	5.06	( $\pm$ 2.49)	0.463

\*FINA (finasteride 1 mg and topical 7% minoxidil); <sup>‡</sup>DUTA (dutasteride 0.5 mg and topical 7% minoxidil); <sup>†</sup>SD (standard deviation); \*\*Fisher's exact test

명(19.4%), 60대는 3명(3.1%)로, 20~40대 비율이 다소 높았다. FINA군의 경우, 평균 33.3세로 20대와 30대가 차지하는 비율이 49명(79.4%)으로 다수였으나, DUTA군은 평균 50.4세로, 20-30대는 1명에 불과하였고, 40-50대가 32명(91.4%)으로 대다수를 차지하여 두 군간 적용하는 연령대가 상이하였다( $p < 0.001$ ). 외래 방문이 규칙적인(regular visit) 대상자는 모두 69명(70.4%)으로 다수의 환자가 치료를 개시한 지 초기 6개월 이내에 4-5회 외래를 방문하였다. FINA군은 규칙적으로 외래를 방문한 대상자가 46명(73.0%), DUTA군은 23명(65.7%)로 나타나, FINA군이 DUTA군 보다 외래 방문 횟수를 잘 준수하는 것으로 나타났으나, 두 군간 유의한 차이는 없었다( $p = 0.453$ ) (Table 1).

### 치료 반응률과 반응 발현 시기

치료 개시 후 1년까지 추적 관찰한 전체 대상자 98명의 탈모 치료 반응은 94.9%(93명)로 높게 나타났다. DUTA군의 치료

반응률은 100%로 대상자 35명 모두에게서 치료 반응이 나타났으나, FINA군의 치료 반응률은 92.1%로 대상자 63명 중 58명에서 나타나는 것에 그쳤다(Fisher's exact test 결과,  $p = 0.157$ ) (Table 1).

또 반응 발현 시기는 6개월 이내 나타난 대상자가 87.8%(86명)이고, 7-9개월 이내 나타난 대상자는 4.1%(4명), 10-12개월 이내는 3.1%(3명)로 다수가 6개월 이내에 치료 반응이 나타났다. FINA군의 경우, 1-3개월에 반응을 나타낸 대상자가 60.4%(35명), 4-6개월은 32.8%(19명)로 3개월 이내 초기에 반응이 나타난 대상자가 많았으며, DUTA군은 1-3개월 이내 48.6%(17명), 4-6개월 이내 42.9%(15명)로 90% 이상 대상자가 6개월 이내에 반응을 나타내었고, 늦어도 7-9개월 이내 모든 대상자가 반응을 나타내었다(Table 1).

### 부작용 발생률과 부작용 발현 시기

대상자 98명을 추적 관찰한 1년 동안 부작용은 모두 37.8%

**Table 2.** Comparison of regular group vs. irregular group.

Variables	Regular (n, %)		Irregular (n, %)		p-value
Total number of patients	69	70.4	29	35.7	
Response	67	97.1	26	89.7	0.152**
Onset time of response (months) (mean ± S.D <sup>†</sup> )	3.79	(± 1.75)	4.19	(± 1.83)	0.331
Adverse events	32	46.4	5	17.2	0.007
Onset time of 1 <sup>st</sup> adverse events (months) (mean ± S.D <sup>†</sup> )	4.88	(± 2.66)	3.6	(± 1.52)	0.307

\*\*Fisher's exact test; <sup>†</sup>SD (standard deviation)

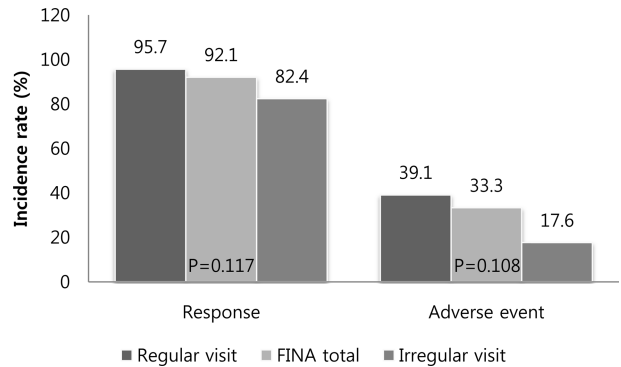
(37명)로 나타났다. 37명 중 33명이 가려움증을 호소하였고, 두피 발진이 9명이었으며, 기타 부작용이 6명이었다. 기타 부작용에는 두피 진물 2명, 치료 개시 후 발생한 피부염 사례 1명, 리비도 감소 2명, 치료 기간 중 구순 포진 사례가 1명이었다. 가려움증은 두 군 모두 가장 대표적인 부작용으로 FINA군 (30.2%)보다 DUTA군(40.0%)에서 더 많이 발생하였다(p = 0.323). 피부 발진도 FINA군(7.9%)보다 DUTA군(11.4%)에서 더 높게 발생하였으며(p = 0.717), FINA군에서는 나타나지 않은 두피 각질이나 비듬 사례도 DUTA군에서 나타났다. 그러나 기타 부작용 중 리비도 감소 2명은 모두 FINA군이었고, 두피 진물을 호소한 2명은 모두 DUTA군이였다. 즉 가려움증, 발진, 각질, 비듬의 두피 관련 부작용은 FINA군(24명, 38.1%)보다 DUTA군(22명, 62.9%)에서 높게 나타났으나 유의성은 없었다 (Table 1).

대상자들이 진료 개시 후 처음으로 부작용을 호소한 시기를 조사한 결과, FINA군에서 부작용이 발생한 21명 중 42.8%(9명)가 3개월 이내에 부작용이 발현되었고, 33.3%(7명은 4-6개월에, 23.9%(5명은 7-9개월에 나타났으며, 9개월 이후에 첫 번째 부작용이 발생한 대상자는 없었다. DUTA군은 3개월 이내에 첫 번째 부작용을 호소한 대상자가 31.3%(5명), 4-6개월에 43.7%(7명), 7-9개월에 18.7%(3명)였으며, 10-12개월에도 6.3%(1명)가 나타났다. 즉 FINA군은 주로 치료 초기에 최초 부작용을 호소하였고, DUTA군도 치료 개시 후 6개월 이내에 최초 부작용이 주로 발현되었으나, 6개월이 지나서도 발생하였다 (Table 1).

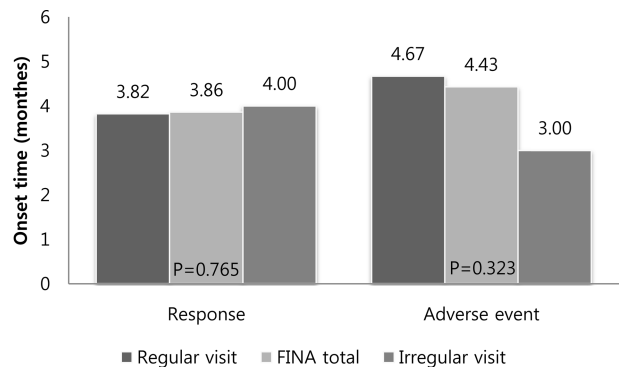
**외래 방문 주기가 치료에 미치는 영향**

대상자의 외래 방문 주기에 따라 '규칙적 방문'군과 '불규칙적 방문'군으로 나눈 후, 외래 방문 주기가 탈모 치료에 미치는 영향을 살펴보기 위해 반응률, 반응 발현 시기, 부작용 발생률을 비교하였다. '규칙적 방문'군의 반응률은 97.1%로 '불규칙적 방문'군의 89.7%보다 통계적으로 유의하지는 않지만 높게 나타났다(p = 0.152). 부작용 발생률은 '규칙적 방문'군에서 46.4%, '불규칙적 방문'군에서 17.2%로, 초기 6개월 이내 규칙적으로 방문한 경우에 월등하게 높게 나타났다(p = 0.007) (Table 2).

이를 다시 약물군별로 세분해 보면, 먼저 FINA군의 경우,

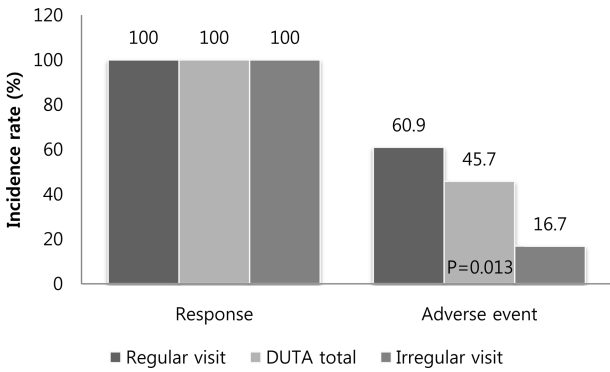


**Fig. 1.** Mean incidence rate of response and adverse event in FINA group. FINA total (total subjects on topical minoxidil 7% and finasteride 1 mg).

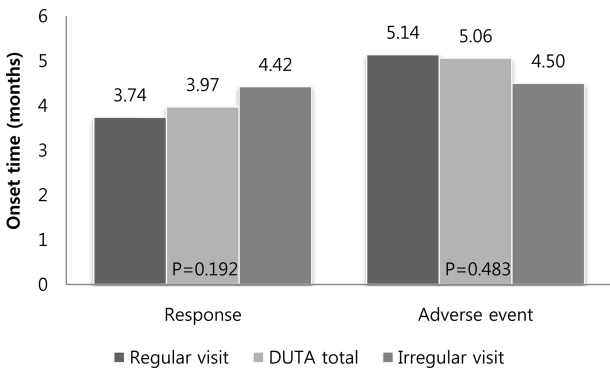


**Fig. 2.** The onset time of response and adverse event in FINA group. FINA total (total subjects on topical minoxidil 7% and finasteride 1 mg).

FINA군 63명 중 규칙적으로 방문한 46명 가운데 치료에 대한 반응이 나타난 대상자는 44명(95.7%)이고, 평균 반응 발현 시기는 3.82개월이다. 이는 FINA군 전체 평균 보다 반응률이 높았다. 상대적으로 FINA군 중 불규칙적으로 방문한 17명은 반응률 82.4%, 평균 반응 발현 시기는 4.00개월로 나타나, FINA군 전체 평균보다 반응률이 낮고 반응이 더 늦게 나타났다. 또 부작용 발생률도 FINA군 전체 평균은 33.3%인데 비해 규칙적 외래 방문 대상자는 반응률이 39.1%로 더 높았고, 불규칙적 외래 방문 대상자는 17.6%로 더 낮게 나타났다. 부작용 발현 시기는 FINA군 전체 평균이 4.43개월인데 규칙적 외래 방문 대상자는 4.67개월로 더 늦게 나타났고, 불규칙적 외래 방



**Fig. 3.** The incidence rate of response and adverse event in DUTA group. DUTA total (total subjects on topical minoxidil 7% and dutasteride 0.5 mg).



**Fig. 4.** The onset time of response and adverse event in DUTA group. DUTA total (total subjects on topical minoxidil 7% and dutasteride 0.5 mg).

문 대상자는 3.00개월로 더 빠른 시기에 나타났다(Fig. 1, 2).

DUTA군의 경우에는 외래 방문 주기와 무관하게 대상자 모두에게서 치료 반응이 나타났다. 외래 방문 주기에 따른 반응 발현 시기는 규칙적 외래 방문 대상자가 평균 3.74개월로 DUTA군 전체 평균 3.97개월보다 빨랐고, 불규칙적 외래 방문 대상자는 평균 4.42개월로 더 늦게 치료 반응이 나타났다. 규칙적 외래 방문 대상자의 부작용은 60.9%로 DUTA군 전체 평균인 45.7%보다 더 많았으며, 불규칙적 외래 방문 대상자는 16.7%로 전체 평균보다 적어 통계적으로도 유의한 차이를 나타내었다( $p = 0.013$ ). 부작용 발현 시기를 살펴보면, 규칙적 외래 방문 대상자는 평균 5.14개월로 DUTA군 전체 평균 5.06개월보다 늦게 나타났고, 불규칙적 외래 방문 대상자는 4.50개월로 부작용 발현 시기가 빨랐다(Fig. 3, 4).

## 고 찰

본 연구는 US FDA에서는 미승인 상태이지만, 국내에서 최초로 승인 받아 AGA 치료에 사용되는 dutasteride의 사용 평

가를 전자의무기록에 근거해 후향적으로 진행한 것으로, 서울 소재 종합병원 피부과 외래에서 2014년 1월 1일부터 2014년 5월 31일까지 국소용 minoxidil과 5-ARI인 finasteride 1 mg 또는 dutasteride 0.5 mg을 처방 받은 AGA 초진 환자를 선정하여 두 약물의 반응률, 반응 발현시기, 부작용 발생률 등의 임상 결과를 비교하였다.

대상자 모두 남성이었으며, FINA군은 평균 33.3세로 주로 젊은 연령층에 적용되고 있고, DUTA군은 평균 50.4세로 중년층에 주로 적용되고 있었다. 만 18-41세로 제한적인 적용 연령을 허가 받은 finasteride와는 달리 dutasteride는 국내 AGA 적용 연령을 성인 남성 만 18-50세를 대상으로 허가 받았다. Dutasteride의 허가 임상으로 국내에서 진행한 3상 연구 대상자의 연령대는 18-49세이고,<sup>9)</sup> Gubelin 등이 진행한 다국적 3상 연구에서도 dutasteride 1 mg 복용군의 연령대는 20-50세이고 dutasteride 0.5 mg 그룹의 평균 연령도 38.6세였다.<sup>13)</sup> 이 dutasteride의 2 가지 연구에서는 대상자를 연령별로 나누거나, 결과를 연령별로 구분하지 않았기 때문에, dutasteride가 연령대별 효능의 차이를 나타내는지 알 수 없으나, 본 연구에서는 연령대별 5-ARI의 적용 약물이 상이하였다. 아마도 이는 국내 의료보험 환경에 기인한 것으로, dutasteride의 경우 2014년에 적용 연령을 50세까지 확대 승인 받았기 때문으로 추정된다.<sup>14,15)</sup>

AGA 치료에 적용되는 외용 minoxidil과 경구 5-ARI의 병용 요법에서 서로 다른 두 5-ARI의 발모 반응은 FINA군이 평균 92.1%, DUTA군은 100%의 반응을 보여, 두 요법 모두 탈모 치료 효과가 우수하였다(Table 1). DUTA군이 100%의 반응률을 보이는 이유는 dutasteride가 5-AR type I, II를 동시에 저해하기 때문으로, type II 저해효과는 finasteride의 3배, type I 저해효과는 finasteride의 100배를 나타냄으로써, *in vitro* 시험 결과 혈중 DHT 농도를 90%(finasteride의 경우 70%)까지 감소시키는 강력한 효능을 가지기 때문인 것으로 보이며,<sup>16-18)</sup> Gubelin 등은 dutasteride 0.5 mg이 finasteride 1 mg에 비해 2.54 cm 직경 이내 모발 수( $p = 0.03$ ), 모발 길이( $p = 0.04$ ), panel photographic assessment ( $p = 0.002$ ) 부분에서 우월하다고 발표하였다.<sup>13)</sup>

AGA 치료에 대한 반응 발현 시기도 FINA군은 평균 3.86개월, DUTA군은 평균 3.97개월로 거의 유사하게 나타나 약물 간의 차이가 없었고, 치료를 개시한 후 평균 4개월 정도이면 반응이 나타난다는 것을 확인하였다. 이 점은 치료를 시작하는 AGA 초진 환자에게 치료 초기에 반응이 나타나지 않을 수 있다는 점과 약 4개월이면 평균적으로 반응이 나타날 수 있다는 점을 교육함으로써 치료 초기의 환자 이탈이나 치료 실패, 또는 낮은 복약순응도를 향상시키는 자료가 될 수 있을 것이다. 두 군 간의 평균 반응 발현 시기의 통계적인 차이는 없었으나, DUTA군은 대상자 모두가 9개월 이내 반응이 발현되었고,

FINA군은 10-12개월로 늦게 나타나는 대상자도 있었다(Table 1).

부작용 발생률은 FINA군이 평균 33.3%인데 반해, DUTA군은 45.7%까지 나타나, dutasteride 0.5 mg을 병용하는 경우에 부작용이 다소 높게 나타났다. 하지만 Eun 등의 연구에서는 dutasteride 0.5 mg의 부작용이 49.3%로 위약(42.7%) 대비 유의한 차이가 없다고 하였으며<sup>9)</sup> Gubelin 등의 연구에서도 DUTA 0.5 mg의 경우 54%로 나타나, 위약(52%)이나 FINA 1 mg (53%)와 유의한 차이가 없었다.<sup>13)</sup> 또 Jung 등이 진행한 국내 AGA 환자 35명을 대상으로 한 dutasteride 효과에 대한 연구 결과에서는 17.1%(6명)에서 일시적인 리비도 감소가 나타난 경우를 제외하고는 다른 성기능 장애 등의 부작용은 없다고 하였다.<sup>19)</sup> 또 아보다트®의 설명문에도 dutasteride 단독 치료에서 2% 이상의 빈도로 나타나는 부작용은 주로 두통(6%), 위장관 불편감(3%)이고, 나머지는 성기능 관련 부작용이라고 기재되어 있다.<sup>20)</sup>

그러나, 본 연구에서 주로 나타난 부작용은 두 군 모두 두피 가려움증, 발진, 각질, 비듬 등 피부에 국한된 부작용이므로, 5-ARI로 인한 단독 부작용이라기보다 외용 minoxidil과의 병용 요법에 기인한 부작용으로 판단된다. 그 이유는 시중에 판매되는 5% minoxidil 제품의 주요 부작용도 피부 가려움, 발적, 다모증, 작열감, 습진 등이며, 본 연구에 사용된 국소용 minoxidil은 시중에 판매되는 제품과는 달리, 의약품 조제실 제제인 7%의 고농도 제품이기 때문에 난용성인 minoxidil의 용매제로 사용되는 에탄올이나 프로필렌 글리콜의 함량이 높아 두피에 대한 자극감이 더 심하기 때문인 것 같다.<sup>21)</sup> 미국에서는 프로필렌 글리콜이 포함되지 않은 거품 형태의 기제로 제조된 외용 제형도 있어,<sup>22)</sup> 액체보다 자극감이 적을 것으로 기대하지만, 국내에는 아직 액상만 존재하고 있으므로, 향후 국소용 minoxidil에 대한 두피 자극감 등을 감소시킬 수 있는 연구가 더 필요할 것으로 판단된다. 또 DUTA군에서 두피 부작용 발생이 다소 높게 나타난 점으로 미루어 보아, dutasteride가 minoxidil의 두피에 대한 부작용을 더욱 악화시킬 수도 있다고 추정된다. AGA 치료에는 minoxidil과의 병용 요법이 주로 적용되므로 minoxidil과 dutasteride 병용 요법에서의 피부 부작용에 대한 연구도 진행되어야 할 것으로 보인다.

또 Jung 등의 연구에서는 dutasteride군의 리비도 감소가 17.1%로 높게 나타났지만,<sup>19)</sup> 본 연구에서는 성기능 관련 부작용이 DUTA군은 한 건도 없었고, 오히려 FINA군에서만 2건 나타났다. 이는 대상자 수가 적다는 점과 후향적 연구의 한계점으로 보인다. 특히 finasteride의 경우, Irwig 등은 21-46세 AGA 남성 71명을 대상으로 진행한 성기능 관련 부작용 조사 결과, 리비도 감소는 무려 94%라고 하였고, finasteride를 중단한 후 40개월까지도 지속되었으므로 AGA 치료 시 성기능 관련 부작용을 충분히 고려해야 한다고 발표하였다.<sup>23)</sup> 하지만, 대부분의 경우 치료를 중단하지 않더라도 자연스럽게 소실된

다고 하는 의견도 있다.<sup>24)</sup> 현재 US FDA에서는 2012년에 프로페시아®와 프로스카®의 설명문에 성기능 관련 부작용 내용을 변경하도록 권고한 바 있어,<sup>25)</sup> 환자에게 투약하기 전에 약사나 의사의 충분한 사전 설명이 필요한 부분이라고 여겨진다.

AGA 치료제는 장기간 적용되는 약물이고 치료 개시 후 적어도 6개월 이상의 지속적인 모니터링이 필요하다. 하지만 탈모는 주로 외래 진료를 통해 치료하므로 환자의 자발적인 외래 방문이 아니면 치료를 지속하기 힘들며, 치료를 위한 환자의 의지가 특히 더 중요하게 된다. 이에 본 연구는 치료 초기의 외래 방문 주기가 치료 반응에 영향을 미치는가에 대해서도 살펴보았다. FINA군은 외래 방문 주기가 규칙적인 대상자의 경우, 반응률(95.7% vs. 82.4%)과 반응 발현 시기(3.82개월 vs. 4.00개월)가 불규칙적인 대상자에 비해 다소 양호하게 나타났으며, DUTA군은 외래 방문 주기와 무관하게 모든 환자가 반응을 보였다. 즉 대체로 규칙적으로 외래를 방문하는 대상자의 경우 평균보다 반응이 빠르게 나타났고, 반응률도 높았으며, 불규칙적으로 외래를 방문하는 대상자의 경우 평균보다 반응이 늦고, 반응률도 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

그러나, 부작용은 상반되는 결과를 보였는데, 규칙적으로 외래를 방문하는 경우 부작용 발생률이 평균보다 높았으나, 최초 부작용 발현 시기는 더 늦게 나타났다. 마찬가지로, 불규칙적으로 외래를 방문하는 경우 부작용 발생률은 평균보다 낮았으며, 더 조기에 나타났다(Fig. 1, 2, 3, 4). 이는 당연하겠지만, 이른 시기에 부작용이 나타났기 때문에 외래 방문을 중단했거나, 연기하였을 수도 있으며, 이로 인해 치료 반응률도 낮게 나타났을 것이다. 또 규칙적인 외래 방문 대상자는 부작용이 늦게 나타남으로 인해 지속적으로 약물을 적용하였을 것이며, 이로 인해 피부 부작용이 더 많이 나타났을 것으로 추정된다. 그러나 DUTA군이 FINA군보다 외래 방문 주기에 따른 부작용의 발현 차이가 더 크고, 더 늦게 발현된 점으로 미루어 보아, dutasteride가 두피에 미치는 영향이 보다 오래 지속되는 것으로 추정되며, 두피 자극은 국소용 minoxidil과 더불어 더 강화되는 것 같다.

결론적으로, dutasteride는 국내에서 승인 받아 AGA 치료제로 사용되고 있으나, 최근 한국을 제외한 다국가에서 시행한 3상 연구에서 우월한 효과를 나타내었고,<sup>13)</sup> GSK사에서도 장기 3상 연구를 진행하고<sup>10)</sup> 있으므로 그 결과가 주목되고 있다. 비록 US FDA에서는 미승인 상태이지만, dutasteride는 AGA 치료 효과가 100%로 매우 탁월하고, 반응 시기도 finasteride와 유사하며, 넓은 연령대에 적용할 수 있는 장점이 있다. 본 연구를 통해 dutasteride의 AGA 치료제로서의 치료 반응이나 부작용 등을 종합병원 피부과 초진 환자를 대상으로 후향적으로 고찰한 결과, 미래에 US FDA의 승인 약제로서의 가능성도 있다고 여겨지며, 본 연구는 보다 폭넓은 약물 선택의 기초 근거

로서 사용될 수 있음으로써 범세계적 국민의 보건복지 증진에 기여할 수 있다고 사료된다.

### 참고문헌

1. Choi GS. Hair characteristics and androgenetic alopecia in Koreans. *J Korean Med Assoc* 2013;56(1):45-54.
2. Press release: Androgenetic alopecia patients steadily increased by 4.8% year! Health Insurance Review & Assessment. URL=[http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA0200410\\_00000&cmsurl=/cms/notice/02/1325758\\_24959.html&subject=남성\\_탈모증\\_환자\\_年\\_4.8%씩\\_꾸준히\\_증가!#none](http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA0200410_00000&cmsurl=/cms/notice/02/1325758_24959.html&subject=남성_탈모증_환자_年_4.8%씩_꾸준히_증가!#none), (Accessed on Aug 20, 2015).
3. KIMS book in book pharmacy guide. KIMS 2014; Issue 4, 29. Seoul: KIMS Co., Ltd.
4. Cash TF. Attitudes, behaviors, and expectations of men seeking medical treatment for male pattern hair loss: results of a multinational survey. *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1811-20.
5. Lee WS. Updates of Alopecia. *Drug information*. 2012;38(4). URL=<http://old.yakup.com/phaminfo/phaminfo2012-04-01.php>, (Accessed on Aug 20, 2015).
6. National health Information Portal, <http://health.mw.go.kr>. URL=<http://health.mw.go.kr/HealthInfoArea/HealthInfo/View.do?idx=370>. (Accessed on Aug 20, 2015).
7. Donovan J, Goldstein BG, Goldstein AO. Treatment of androgenetic alopecia in men. Last updated: Jul. 21, 2014. Uptodate, URL=[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), (Accessed on Aug 20, 2015).
8. Hoffmann R. Steroidogenic isoenzymes in human hair and their potential role in androgenetic alopecia. *Dermatology* 2003;206(2):85-95.
9. Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):252-8.
10. A service of the U.S. National Institutes of Health. A Long-term Study to determine safety and efficacy of dutasteride in male subjects with Androgenetic alopecia. URL=<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831791>, (Accessed on Aug 20, 2015).
11. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, *et al.* The importance of dual 5-alpha reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride vs. finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1014-23.
12. Rogers NE, Avram MR. medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):547-66.
13. Gubelin HW, Barboza MJ, Tsai TF, *et al.* A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):489-98.
14. Druginfo. [www.druginfo.co.kr](http://www.druginfo.co.kr). URL=<http://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=14544>, (Accessed on Aug 20, 2015).
15. Lee JS. 'Age' emerged as the new variable on competition of treatment for alopecia, MSD-GSK. [www.docdocdoc.co.kr](http://www.docdocdoc.co.kr). URL=[http://www.docdocdoc.co.kr/news/newsview.php?newsid=20141111\\_100014](http://www.docdocdoc.co.kr/news/newsview.php?newsid=20141111_100014), (Accessed on Aug 20, 2015).
16. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, *et al.* Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;63(4):709-15.
17. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, *et al.* Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2179-84.
18. Dallob AL, Sadick NS, Unger W, *et al.* The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(3):703-6.
19. Jung JY, Yeon JH, Choi JW, *et al.* Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride. *Int J Dermatol* 2014;53(11):1351-7.
20. Druginfo. [www.druginfo.co.kr](http://www.druginfo.co.kr). URL=<http://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=39860>, (Accessed on Aug 21, 2015).
21. Tsai JC, Flynn GL, Weiner N, *et al.* Effect of minoxidil concentration on the deposition of drug and vehicle into the skin. *Int J Pharm* 1993;96:111-7.
22. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, *et al.* A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):767-74.
23. Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex med* 2011;8(6):1747-53.
24. Yim E, Nole KL, Tosti A. 5α-Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(6):493-8.
25. US Food and Drug Administration. Drug safety and Availability; Questions and Answers: Finasteride label changes. URL=[http://google2.fda.gov/search?q=Drug+safety+and+Availability%3B+Questions+and+Answers%3A+Finasteride+label+changes&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=archive%3AYes&output=xml\\_no\\_dtd&getfields=\\*](http://google2.fda.gov/search?q=Drug+safety+and+Availability%3B+Questions+and+Answers%3A+Finasteride+label+changes&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*), (Accessed on Aug 21, 2015).