

CTO 보고서

『전립성비대증치료약』 개발로 본 『남성호르몬 의존성질환 치료제』의 R&BD 전략

박 창 결

목차

1. 남성호르몬 의존성 질환이란 무엇인가
2. 사용자들의 요구와 시장의 양상
3. 연구개발 트렌드 사례 : 전립성비대증 치료약
4. 연구개발 및 사업화전략

< 요약 >

남성호르몬 의존성 질환은 세계적으로 빠른 속도로 고령화 사회로 이행되는 사회추세와 육식위주의 식생활 등과 관련된 『생활습관 질환』의 하나이다. 이와 관련된 의약품은 소위 QoL(Quality of Life) 의약품에 해당되는데, 최근 고령사회의 전환, 소득증가로 인한 경제수준의 향상, 생활패턴의 변화 등에 따라 QoL 의약품의 수요가 커지고 있다. 남성호르몬 의존성질환은 『5알파 환원효소』(5 α -reductase)의 비정상적 활성항진이 원인인 질환으로 양성전립선비대증, 남성형탈모증, 심상성좌창 등의 증상으로 나타난다. 약물치료방법은 전립선비대증의 경우 알파차단제와 5-알파환원효소 억제제를 주로 사용한다. 그러나, 이들 약제들은 대부분 스테로이드성 합성약물로서 효능이 뛰어나지만, 불임과 같은 호르몬적인 부작용을 심각하게 수반하여 약제사용에 많은 우려를 낳고 있는 실정이다. 이러한 문제를 해결하기 위한 접근방법으로 부작용이 없는 천연물 소재의 생약연구가 최근 활발하다. 그러나, 일반적으로 신약 개발 과정은 매우 복잡하고 까다로워 성공확률이 매우 낮고, 막대한 투자자금과 인력, 개발기간이 소요된다. 따라서, 기업입장에서는 연구개발 부터 상용화까지 리스크를 최소화할 수 있는 치밀한 계획과 전략이 필요하다. 구체적으로 시장을 세분화하고 시장특성을 반영한 타깃시장의 결정, 기술 및 수요자 트렌드를 반영한 천연생약 중 한약생방분야로 대외경쟁력을 갖는 물질의 발굴전략, 기술개발리스크를 고려한 원활한 기업운영을 위한 현금흐름계획 수립전략이 포함된다.

1. 남성호르몬 의존성 질환이란 무엇인가 ?

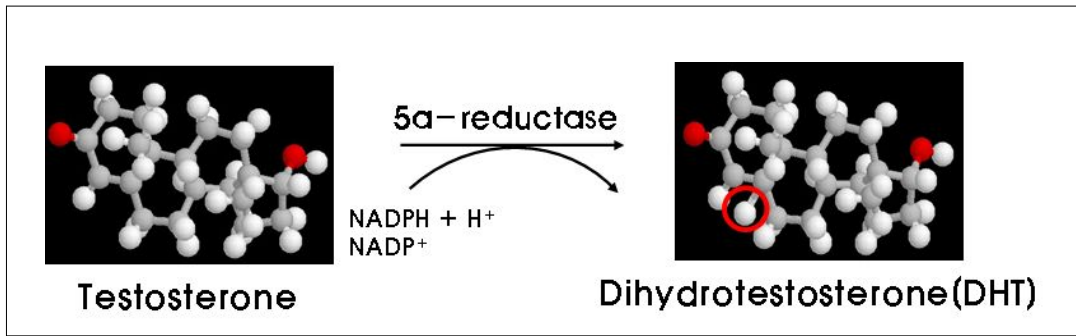
□ 남성호르몬 의존성 질환의 정의

- 남성호르몬 의존성 질환은 남성호르몬의 과잉과 부족으로 인해 나타나는 질병으로, 남성호르몬이 남성에게만 존재하는 것은 아니며 여성에게도 나타날 수 있는 질환임.
- 남성호르몬은 남성성기 및 전립선의 발달 등 2차 성징의 출현과 뼈의 성장에 관여함.
- 남성호르몬은 테스토스테론(testosterone) 또는 안드로젠(androgen)이라고 칭하며 대부분 고환에서 생산됨.
- 남성호르몬 의존성 질환은 세계적으로 빠른 속도로 고령화 사회로의 이행과 육식위주의 식생활 등에 관련된 『생활습관 질환』의 하나임.

□ 남성호르몬 의존성 질환의 원인과 종류

- 남성호르몬 의존성 질환의 근본적인 원인은 『5알파 환원효소』(5 α -reductase)의 비정상적 활성 향진임.
- 남성호르몬(testosterone)은 5 α -reductase(Δ^4 -3-oxo-steroid 5 α -oxidoreductase: EC 1.3.99.5)에 의해 전립선 및 모낭과 같은 표적조직 세포 내에서 보다 더 강력한 남성호르몬인 5 α -dihydrotestosterone 으로 전환

1) 5 α -reductase에는 2종류(제 1형, 제 2형)의 동종효소가 있으며 두가지 모두 testosterone을 DHT로 변화시키는 호르몬임. 제 1형은 피지선, 표피 및 모낭의 각질형성세포(keratinocytes), 모유두세포, 땀샘에 주로 분포하며 제 2형은 두피 모낭의 모근초(root sheaths), 부고환, 정관, 정낭(seminal vesicle), 전립선, 태아 생식기의 피부에 주로 분포



- 남성호르몬 의존성 질환은 양성전립선비대증, 남성탈모증(대머리), 심상성좌창(여드름)이 있음. 이러한 질환은 흔히 있는 질병으로 치료약도 많은 반면, 그 부작용 또한 많이 보고되고 있음.
- 5 α -dihydrotestosterone이 전립선조직에서 과잉으로 생성되면 양성전립선비대증이 유발되고, 모낭조직에서 과잉으로 생성되면 남성형탈모증, 심상성좌창이 필연적으로 유발됨.
- 5 α -reductase 유전자가 결핍되어 있는 경우, 성인여성에서는 아무런 임상적 증상도 보이지 않지만, 성인남성에서는 전립선이 성장하지 않고 대머리나 여드름과 같은 증상이 전혀 보이지 않는 것으로 알려져 있음.
- 따라서, 5 α -reductase는 그 활성을 차단하여 부작용 없이 양성전립선비대증, 남성형탈모증, 심상성좌창과 같은 남성호르몬 의존성질환을 예방하고 치료할 수 있는 이상적인 표적분자가 된다고 할 수 있음.

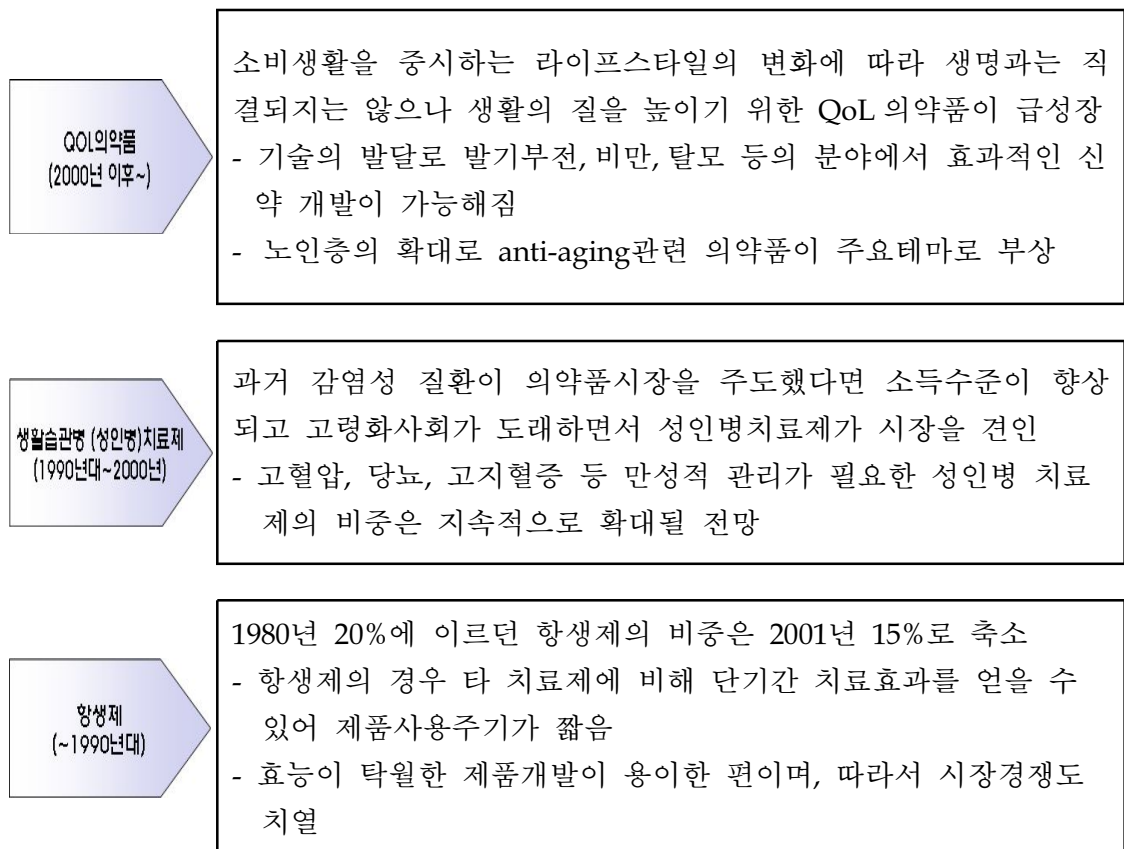
2. 사용자들의 요구와 시장의 양상

□ 사용자 니즈 (1) : 삶의 질 (QoL: Quality of Life) 추구

- 고령사회, 소득증가로 인한 경제수준의 향상, 생활패턴의 변화로 국내 의약품시장도 QoL(Quality of Life) 약물 중심의 선진국형으로 변화하고 있음.

“QoL 의약품이란 개인생활을 풍요롭게 하는데 기여하는 제품을 말하며, 비만, 발기부전, 우울증, 탈모, 여드름 치료제 등이 여기 속함”

<시장주도의약품 변천>



○ QoL 의약품 중 가장 인지도가 높은 발기부전치료제의 경우 다국적 제약사들이 시장을 주도하고 있는 가운데 국내 업체들도 관련 건강식품을 다수 시판중임.

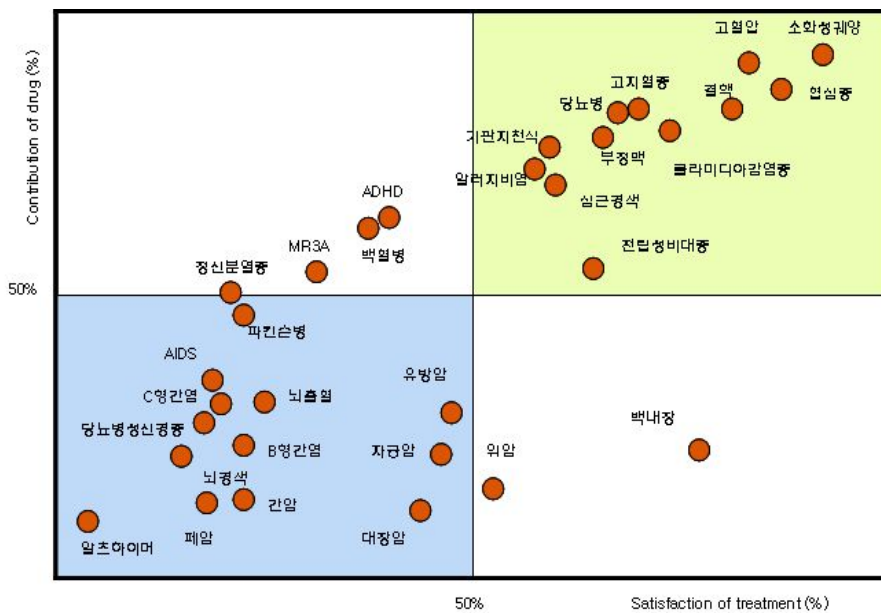
- 발기부전치료제는 성에 대한 관심이 늘어나면서 향후 성장 잠재력이 큰 분야로 주목받고 있음.
- 비아그라는 발기부전치료제 시장의 80%를 점유하며 1위를 고수하고 있으며, 시알리스, 레비트라 등 신제품들이 가세하여 시장확대가 예상됨.

□ 사용자 니즈 (2) : 미충족 의료수요(Unmet medical needs)의 증가

○ 미충족의료수요 (Unmet medical needs)를 해결 받고자 하는 수요가 증가

“미충족 의료수요 (Unmet medical needs)란 의료요구가 있음에도 실제 의료이용으로 이어지지 못하는 수요”라고 정의할 수 있음.

< 미충족의료수요 분야 평가: 의약품공헌도 vs 치료만족도 >



자료: JPMA, 미래에셋증권 리서치센터, Japan Health Science Foundation 종합

- 남성호르몬 의존성 질환인 양성전립성비대증, 남성탈모증(대머리), 심상성 좌창(여드름)은 많은 사람들이 앓고 있는 질환으로 그 발생정도도 매우 높음.

“전립선 비대증의 경우 최근 8년 사이 전립선 질환 환자가 9배나 증가한 것으로 나타났다. 특히 20대에서 40대 전립선염 환자는 최고 5배나 증가해서 젊은층의 전립선염 증가 추세가 뚜렷했고, 인구 고령화에 따라 6~70대 전립선 비대증은 무려 11배나 증가했다“
 < 국민건강보험공단 OO병원 비뇨기과 연구팀>

- 전립선 비대증의 치료약에 대한 관심이 증대되고 있으며, 이는 우리나라뿐만 아니라 세계적으로 많은 약물들이 개발되고 있음.

< 주요 전립선 비대 치료약 매출추이>

(단위: 백만달러)

상품명	일반명	기업명	매출액				
			00	01	02	03	04
Harnal	tamsulosin	아스테라스	615	776	920	1,143	1,319
Flomax/Alna	tamsulosin	Boehringer Ingelheim	385	913	792	1,105	1,008
Flomax	tamsulosin	Abbott	278	427	575	724	-
Proscar	fubasterude	Merk	-	575	550	606	733
Xatral/UroZa tral	alfuzosin	Sanofi Aventis	125	154	191	279	383
Avodart	dutasteride	Glaxo SmithKline	-	-	-	31	117
합 계			1,403	2,545	3,208	3,888	3,560

자료: 醫學書院, 日本. 2004

- 남성호르몬 의존성 질환들은 발생빈도가 높기 때문에 그 치료약도 많이 개

발되어 있으나, 그 효과는 증상을 완전히 치료하기 보다는 증상을 완화시켜주는 정도임.

□ 사용자 니즈 (3) : 천연물 신약 (Botanical Drug)에 대한 수요증가

- 세계적으로 천연물 제품에 대한 신뢰와 선호도의 증가로 천연물 제품에 대한 시장 규모는 연 4.2%의 성장률로 꾸준히 증가하여, 2010년에는 herbal product의 세계 시장규모가 22.9조 달러에 이를 것으로 추산되고 있음(Global Industry Analysts, 2008).
- 현재 전체 herbal product 시장에서 유럽과 미국이 각각 35%와 20%의 비중을 차지하며, 성장속도는 아시아 태평양지역과 남미지역이 가장 높아서, 이 두 지역에서 2010년까지 3.1조 달러 규모의 시장이 형성될 것으로 추산됨.
- 세계 천연물 신약의 시장규모는 1,000억 달러에 달하며, 국내의 경우는 4,000억원을 넘는 것으로 추산됨.

주요 품목의 세계 매출상황에서 주목받고 있는 성분의 하나인 Taxol은 연간 12억 달러, 은행잎을 이용한 혈액순환개선제 20억 달러, 미생물에서 혈중 콜레스테롤 저하제 1,000억엔, 뱀독에서 고혈압치료제 Captopril 20억 달러 규모임” (한국생명공학연구원, 2008.1)

- 국내에서 개발되어 시판중인 대표적인 천연물 신약은 SK케미칼의 관절염 치료제 조인스, 동아제약의 위염 치료제 스티렌, 구주제약의 벌침성분을 이용한 아피톡신 주사제 등이 있음.
- 이들 중 조인스와 스티렌 두 제품은 2007년 매출액이 약 700여억원으로, 거

대품목으로 성장하였음.

- 천연물유래 생약은 인간이 섭취하는 식물에서 분리하였거나 이미 자연에 존재하는 물질들로 안전성이 보장된다는 장점이 있음.
- 일본을 비롯한 서양 여러 나라에서는 이미 천연소재로부터 유래하는 약제를 찾아내려는 시도를 계속하고 있음.
- 우리나라 또한 예로부터 한방의학이 발달되어 온 나라로서 최근 이 분야에 대한 연구가 활발히 진행되고 있음.

<국내 천연물 신약 개발 현황>

제약회사	약물	적응증	단계
광동제약	KD501	치매	임상2상
구주제약	SH21B	비만	전임상
녹십자	GCSB-5	관절염	임상2상
동야제약	DA-9102	아토피성 피부염	임상2상
동야제약	DA-9102	천식	전임상
동야제약	DA9701	위장운동장애	전임상
SK케미칼	SK-PCB70M	치매	임상2상
SK케미칼	SK-STB308	천식	전임상
SK케미칼	SK-MS10	위염	전임상

자료: 의약품 정책연구 3권1호

3. 연구개발 트렌드 사례 : 전립선비대증 치료약

□ 연구개발 트렌드 개요

- 대표적인 남성호르몬의존성 질환의 하나인 전립선비대증의 약물치료의 주요치료 방향은 알파차단제와 5-알파환원효소 억제제의 적용임.

- 알파차단제는 전립선과 방광경부 및 전립선 요도에 있는 평활근의 긴장도를 떨어뜨려 이들에 의한 증상과 폐색을 감소시킴. 이에 해당하는 것은 terazosin, doxazosin, alfuzosin 등이 있으며 그 외 선택적으로 알파1A 수용체를 차단하는 tamsulosin 이 있음.
- 5-알파 환원효소(5 α -reductase) 억제제인 finasteride(Proscar)는 테스토스테론이 전립선 성장을 조절하는 주된 세포내 안드로젠인 dihydrotestosterone으로 되는 것을 억제시킴. 이에 따라 6개월 정도 사용시 전립선 크기가 약 20~30% 정도 감소하여 증상개선과 폐색의 감소효과를 가져옴.

□ 천연생약소재에서 돌파구를 찾음

- 채식위주의 동양에 비해 서양에서는 육식을 많이하기 때문에 양성전립선비대증, 남성형탈모증, 심상성좌창 등 남성호르몬 의존성 질환들의 발생빈도가 높음.
- 전립선비대증은 민감한 부분이라 환자들 대부분이 약물치료를 원하고 있어, 부작용이 없는 천연물 소재의 생약연구가 필요한 실정임.
- 5알파 환원요소억제제 분야에서 그동안 약제를 개발하려는 많은 시도가 전세계적으로 이루어져 몇 가지 약제가 승인을 받고 사용되고 있음.
- 이들 약제들은 모두 스테로이드성 합성약물로서 효능이 뛰어남에도 불구하고 스테로이드 구조로부터 야기되는 불임과 같은 호르몬적인 부작용을 심각하게 수반하여 약제의 사용에 많은 우려를 낳고 있는 실정임.

- 스테로이드성 저해물질들은 여러 스테로이드 수용체에도 결합하기 때문에 중대한 부작용을 동반하여, 이를 회피할 수 있는 비스테로이드 구조를 가진 5 α -reductase 저해물질을 약제로서 개발하는 것이 시급한 실정임.
- 전립선비대증의 치료에 생약제인 식물 추출물을 고대부터 사용해 왔으나, 식물 추출물이 전립선 비대증 치료에 광범위하게 사용된 것은 1990년대 이후로 특히 프랑스와 독일 등에서 임.
- 지금까지 전립선 비대증에 대한 식물 추출물의 효과에 관해 확정된 연구가 없어 그 효과를 정확히 알 수 는 없으나, 이러한 물질들이 지금까지 사용 된 것은 치료효과가 있고 부작용을 일으키지 않았기 때문임.
- 톱야자, 아프리카 서양자두나무, 하이폭시스 루페리, 호밀과 같은 효과가 입증된 식물들은 대부분 항남성호르몬 작용, 5 α -reductase의 억제작용이 있는 것으로 확인되었으며, 이러한 남성호르몬 억제작용에 관한 연구가 최근 들어 활발해지고 있음.
- 일본의 경우 후소사의 세닐톤(Cernilton), 일본신약의 에비프로스타트 (Eviprostat)는 생약성분으로 만든 전립선비대 치료약으로 이미 시판되고 있음.
- 구미와 일본 등에서는 오래전부터 천연소재로부터 유래하는 비스테로이드성 성분으로 5 α -reductase를 효율적으로 저해할 수 있는 약 물을 발굴하는 연구가 지속되고 있음.

< 천연 항남성 호르몬 성분연구 동향 >

세균유래 저해성분	식물유래 저해성분
Phenazine 유도체, Pteridine유도체(Nakayama <i>et al.</i> , 1989, 1990)	Flavonoid(Komoda, 1989)
방향족화합물(Takamatsu <i>et al.</i> , 1994)	Tannin(Lesuisse <i>et al.</i> , 1996)
Naphthoquinone(Kim <i>et al.</i> , 1999)	Stillbene계 화합물, 지방산(Shimizu <i>et al.</i> , 2000)
	Naphthoquinone(Ishiguro <i>et al.</i> , 2000)
	Diarylheptanoid(Matsuda <i>et al.</i> , 2001)
	Coumarin류(Seo <i>et al.</i> , 2002)

자료: 대구한의대학교, 김용웅교수

- 이들 연구를 통해 식물 및 미생물로부터 다양한 화학구조의 성분이 5 α -reductase를 저해할 수 있는 것으로 파악되어, 기존의 스테로이드성 합성 약물의 부작용을 해결하는 길을 제시할 수 있음.

□ 국내의 천연 생약 신소재 연구개발 동향

- 우리나라는 예로부터 전통미생물, 생약 등 천연소재를 식품, 의약품 등 실생활에 잘 활용해 온 바, 현재 세계적으로 높이 재평가 받고 있으며 이 분야의 연구가 활발히 진행되고 있음.
- 서울대학교의 천연물과학 연구소는 국내 유일의 천연물 과학분야 전문연구기관으로서, 동식물 천연자원으로부터 성분의 분리, 화학구조의 구명, 새로운 생리활성의 탐색 등 연구를 수행하고 있음.
- 한국생명공학연구원내 한국식물은행은 국내 자생식물 추출물은행 구축사업을 통해 확보된 3,000개 이상의 식물추출물과 성분을 확보하고 있음.

- 또한, 2000년에 천연물을 이용한 신약연구개발과 산업화 촉진 및 생약, 한약제제 제품화에 관한 허가제도 지원을 위하여 “천연물신약개발촉진법”을 제정 시행함에 따라, 천연물 의약품 연구개발에 대한 관심이 증대되고 활성화되었고, 많은 가시적인 성과가 도출되었음.

4. 연구개발 및 사업화전략

□ 치료용 생약 신소재 개발의 문제점

“ 신약 개발 과정은 매우 복잡하고 어려워 성공확률이 매우 낮고, 막대한 투자자금과 인력, 개발기간이 소요되나, 성공할 경우에는 막대한 부가가치를 창출할 수 있어 기업경영상의 현금흐름의 세밀한 계획이 요구됨”.

- 생약 신소재는 효과입증 이후에도 상용화에 이르기까지 대규모 임상연구와 장기적인 효과에 대한 연구가 필수적임.
- 신약개발에는 막대한 연구개발 비용과 10년 이상의 오랜 개발 기간이 소요되기 때문에 다국적 제약회사나 대형제약회사와 같이 자금과 인력, 기술이 뒷받침 되지 않은 기업들은 선불리 신약개발에 나서기가 쉽지 않음.
- 신약 개발 1건당 소요되는 평균 비용은 1970~1980년대는 3억 달러 정도였으나 1990년대는 6억 달러로 증가된 것으로 추산되고 있음.
- 신물질 탐색에서 제품 승인까지의 신약 개발 기간도 1960년대는 평균 8.1년이 걸렸으나 1990년대는 14.9년으로 크게 늘어남.

<신약개발의 단계적 특징2>

구분 단계	후보물질발굴		IND	임상시험			NDA	시판 후 임상 (4상)
	탐색연구	동물실험		1상	2상	3상		
목표	후보약 물발견	기초 안전성, 유효성	인체실 험개시 신청	안정성, 투약량 측정	약효,부 작용 확인	약효, 장기적 안전성	시판승 인신청	시판후 부작용 측정
대상	실험실 연구	동물대 상		정상인 20~30명	환자 1~5천명	환자 1~5천명		수년간 장기모 니터
소요 기간	5년	3년	1개월	1.5년	2년	3년	6개월	4~6년
성공 확률	5%	2%	85%	71%	44%	69%	80%	

자료: 삼성경제연구소

IND(연구용신약:Investigation New Drug)/ NDA(신약신청:New Drug Application)

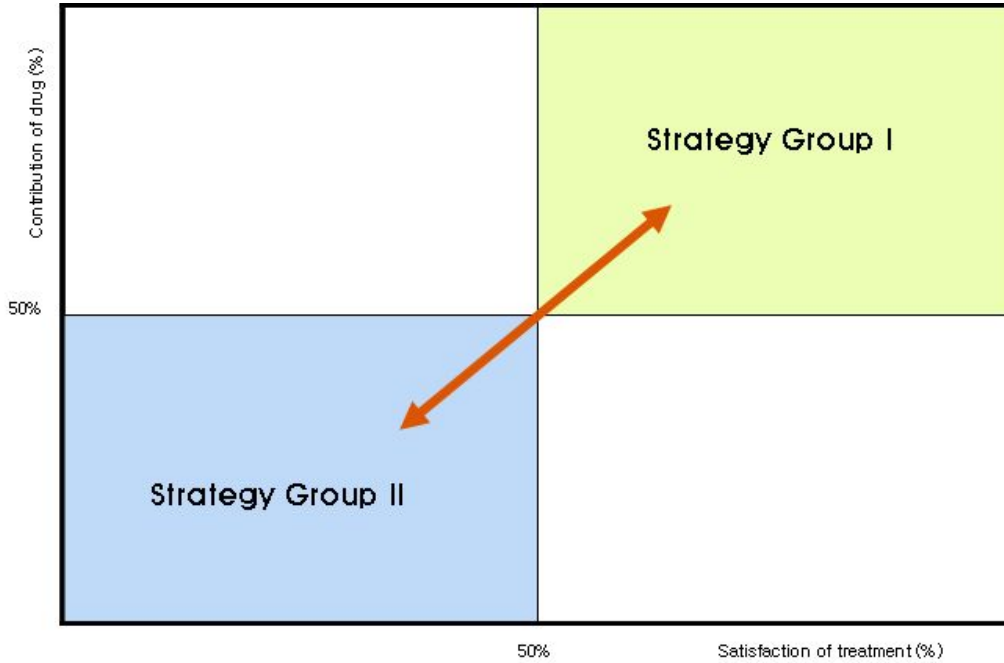
□ 전략 1. 시장특성을 반영한 연구개발 전략수립

“ 신약개발을 하고자 하는 기업은 개발기술 이후 상용화 성공 가능성을 높이기 위해 연구개발 착수 이전에 해당 시장의 특성을 정확히 이해하고, 이를 바탕으로 한 전략수립이 요구됨.”.

- 미충족의료수요 분야는 치료효용이 검증되었고, 개발 리스크가 적은 쪽(2사분면)과 치료만족도도 낮고 현존 치료 요법 중 약물의 기여도가 낮은 쪽(4사분면)으로 구분할 수 있음.
- 전립성비대증 등 남성호르몬 의존성 질환에 관한 치료약은 다수의 치료효용이 입증된 의약품분야임(2사분면).

2) 동물실험을 통한 전임상실험과 임상시험을 거쳐 신약허가를 받고 시판을 시작한 이후 추가적인 적응증이나 부작용 등을 검사하기 위해 이뤄지는 연구가 임상4상 시험임. 희귀하거나 장기투여시 나타나는 부작용을 확인해 안전성을 재확립하는 단계로 시판 후 추적검사라고도 함.

< 미충족의료수요 분야 전략그룹 >



<미충족의료분야의 시장특징>

시장구분	구간 특성	시장 특징
Group 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 치료 만족도 ↑ ▪ 약품 공헌도 ↑ 	시장규모가 크나 현재 존재하는 의약품들 간의 시장경쟁이 치열함.
Group II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 치료 만족도 ↓ ▪ 약품 공헌도 ↓ 	기술혁신으로 신시장을 개척할 수 있는 잠재력이 존재

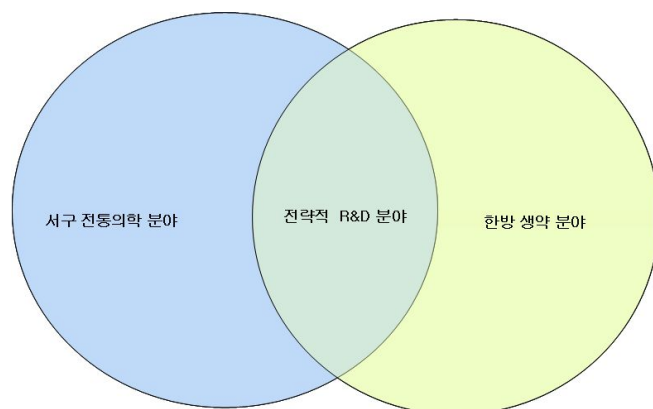
자료: Report issued by Japan Health Science Foundation (revised by Chugai)

- 4사분면에 위치한 질병들은 치료제를 개발하기 위한 기술적 장벽이 높다는 것을 의미함.
- 초기의 신약 개발전략 수립 시 타깃으로 하는 약물의 미충족 의료수요 내에서의 위치와 Risk-Return Profile 을 검토하여 시장특성을 사전에 파악해야 함.

□ 전략 2. 치료용 생약 신소재 물질의 탐색전략- 한방생약

“ 전통적으로 효능이 소개되고 있는 우리나라 고유의 한방생약분야의 물질 중 서구에서도 관심을 갖고 있는 공유분야에서 치료용 생약신소재 물질을 탐색하는 것이 초기 R&D 기획단계의 의미있는 전략이 될 수 있음”

<치료용 생약신소재물질 탐색전략>



- 서구의 전립선비대 개선용 전통의학 식물요법에 포함되는 주요 식물로는, Urticaceae(쑥기풀과)의 *Boehmeria*속/*Urtica*속, Cucurbitaceae(박과)의 *Cucurbita*속, Salicaceae(버드나무과)의 *Populus*속, Juglandaceae(가래나무과)의 *Juglans*속, Polygonaceae(여뀌과)의 *Polygonum*속, Ranunculaceae(미나리아재비과)의 *Pulsatilla*속, Berberidaceae(매자나무과)의 *Berberis*속, Papaveraceae(양귀비과)의 *Chelidonium*속, Hamamelidaceae(조록나무과)의 *Hamamelis*속, Leguminosae(콩과)의 *Ononis*속, Vitaceae(포도과)의 *Vitis*속, Malvaceae(아욱과)의 *Althaea*속, Labiatae(꿀풀과)의 *Orthosiphon*속, Solanaceae(가지과)의 *Atropa*속, Rubiaceae(꼭두서니과)의 *Rubia*속, Compositae(국화과)의 *Anthemis*속/*Echinacea*속/*Solidago*속, Liliaceae

(백합과)의 *Allium*속, Equisetaceae(속새과)의 *Equisetum*속이 있음.

- 그중 *Polygonum*속(마디풀과 Polygonaceae), *Pulsatilla*속(미나리아재비과 Ranunculaceae), *Chelidonium*속(양귀비과 Papaveraceae), *Equisetum*속(속새과 Equisetaceae) 등은 한방에서도 널리 사용되고 있는 식물임.
- 따라서, 사업화시 성공가능성을 높이기 위해 서구와 한방에서 공통으로 사용되고 있는 식물들로 부터 생약성분을 추출하는 하는 전략을 제안할 수 있음.
- 이를 통해 소재의 효능검증이 용이하고, 효능이나 부작용이 없는 것이 충분히 검증되지 않은 물질을 사용함에 따른 사용자들의 거부감을 최소화할 수 있음.

< 전립선비대증 분야에서의 R&D 탐색 후보분야 >

서구의 전통의학	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urticaceae(썩기풀과)의 <i>Boehmeria</i>속/<i>Urtica</i>속 ▪ Cucurbitaceae(박과)의 <i>Cucurbita</i>속 ▪ Salicaceae(버드나무과)의 <i>Populus</i>속 ▪ Juglandaceae(가래나무과)의 <i>Juglans</i>속 ▪ Berberidaceae(매자나무과)의 <i>Berberis</i>속 ▪ Hamamelidaceae(조록나무과)의 <i>Hamamelis</i>속 ▪ Leguminosae(콩과)의 <i>Ononis</i>속 ▪ Vitaceae(포도과)의 <i>Vitis</i>속 ▪ Malvaceae(아욱과)의 <i>Althaea</i>속 ▪ Labiatae(꿀풀과)의 <i>Orthosiphon</i>속 ▪ Solanaceae(가지과)의 <i>Atropa</i>속 ▪ Rubiaceae(꼭두서니과)의 <i>Rubia</i>속 ▪ Compositae(국화과)의 <i>Anthemis</i>속/<i>Echinacea</i>속/<i>Solidago</i>속 ▪ Liliaceae(백합과)의 <i>Allium</i>속 	한 방 생 약
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polygonaceae(여뀌과)의 <i>Polygonum</i>속 ▪ Ranunculaceae(미나리아재비과)의 <i>Pulsatilla</i>속 ▪ Papaveraceae(양귀비과)의 <i>Chelidonium</i>속 ▪ Equisetaceae(속새과)의 <i>Equisetum</i>속 	

<참고문헌>

1. 한화증권 기업분석센터, 제약업종, 2008.4
2. 대우증권, 제약업종: 돈 버는 신약에 주목, 2008.10
3. 미래에셋증권, 전환시대의 제약업(1), 2007.5
4. 한국산업기술평가원, 난치성피부질환치료제 산업기술동향분석, 2006.5
5. 한국보건산업진흥원, 국내외 천연의약품연구개발동향, 2006.
6. 한국생명공학연구원, 천연물신소재개발, 2008.1/
7. 광주기독병원, 노인에서 전립선비대증의 진단과 치료. 2008.
8. 대한전립선학회, “전립선 바로알기”, 일조각, 2006.
9. “전립선비대증 치료법”<http://www.medwiz.com/mediawiki-1.5beta4/index.php/> 전립선비대증
10. “신약개발을 위한 임상시험단계”http://www.dt.co.kr/contents.html?article_no=2008060502012057630002
11. 의약품정책연구 3권 1호, 2008.
12. Kim Y, Kim CY, Son HK, Song HK, Han J, Lee SS, Lee SK.
Testosterone 5 α -reductase inhibitors, menaquinone 7 produced by a *Bacillus* and phenazine methosulfate. Biol Pharm Bull 1999; 22: 1396-9
13. Komoda Y. Isolation of flavonoids from *Populus nigra* as Δ^4 -3-ketosteroid (5 α) reductase inhibitors. Chem Pharm Bull 1989; 37: 3128-30
14. Nakayama O, Yagi M, Tanaka M, Kiyoto S, Okuhara M, Kohsaka M. WS-9659 A and B, novel testosterone 5 α -reductase inhibitors isolated from a *Streptomyces*. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical characteristics. J Antibiot 1989; 42: 1221-9.
15. Nakayama O, Yagi M, Kiyoto S, Okuhara M, Kohsaka M. Riboflavin, a testosterone 5 α -reductase inhibitor. J Antibiot 1990; 43: 1615-6
16. Takamatsu S, Rho MC, Masuma R, Hayashi M, Komiyama K, Tanaka H, Omura S. A novel testosterone 5 α -reductase inhibitor,

- 8,9-dehydroascochlorin produced by *Verticillium* sp. FO-2787. Chem Pharm Bull 1994; 42: 953-6.
17. Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, Devaux P, Doucet B, Gourvest JF, Khemis B, Lang C, Legrand R, Lowinski M, Maquin P, Parent A, Schoot B, Teutsch G, Chodounska H, Kasal A. Determination of oenothain B as the active 5- α -reductase-inhibiting principle of the folk medicine *Epilobium parviflorum*. J Nat Prod 1996; 59: 490-2
 18. Ishiguro K, Oku H, Kato T. Testosterone 5 α -reductase inhibitor bisnaphthoquinone derivative from *Impatiens balsamina*. Phytother Res 2000; 14: 54-6
 19. Shimizu K, Fukuda M, Kondo R, Sakai K. The 5 α -reductase inhibitory components from Heartwood of *Artocarpus incisus*: structure-activity investigations. Planta Med 2000; 66: 16-9
 20. Shimizu K, Kondo R, Sakai K, Shoyama Y, Sato H, Ueno T. Steroid 5 α -reductase inhibitory activity and hair regrowth effects of an extract from *Boehmeria nippononivea*. Biosci Biotechnol Biochem 2000; 64: 875-7
 21. Matsuda H, Yamazaki M, Matsuo K, Asanuma Y, Kubo M. Anti-androgenic activity of Myricae Cortex-Isolation of active constituents from bark of *Myrica rubra*. Biol Pharm Bull 2001; 24: 259-63
 22. Seo EK, Kim KH, Kim MK, Cho MH, Choi E, Kim K, Mar W. Inhibitors of 5-reductase type I in LNCaP cells from the roots of *Angelica koreana*. Planta Med 2002; 68: 162-3
 23. Dreikorn K, Schonhofer PS. The place of phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urologe [A] 1995; 34: 119-29