



## 의약품이상사례보고시스템 데이터베이스를 이용한 피나스테리드의 약물유해반응 실마리 정보 탐색

백지원<sup>1</sup> · 양보람<sup>2</sup> · 최수빈<sup>1</sup> · 신광희<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>경북대학교 약학대학, 약학연구소, <sup>2</sup>충남대학교 약학대학  
(2021년 9월 15일 접수 · 2021년 12월 7일 수정 · 2021년 12월 19일 승인)

### Signal Detection for Adverse Events of Finasteride Using Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) Database

Ji-Won Baek<sup>1</sup>, Bo Ram Yang<sup>2</sup>, Subin Choi<sup>1</sup>, and Kwang-Hee Shin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 34134, Republic of Korea

(Received September 15, 2021 · Revised December 7, 2021 · Accepted December 19, 2021)

#### ABSTRACT

To investigate signals of adverse drug reactions of finasteride by using the Korea Adverse Events Reporting System (KAERS) database. This pharmacovigilance was based on the database of the drug-related adverse reactions reported spontaneously to the KAERS from 2013 to 2017. This study was conducted by disproportionality analysis. Data mining analysis was performed to detect signals of finasteride. The signal was defined by three criteria as proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR), and information component (IC). The signals of finasteride were compared with those of the other drugs; dutasteride (similar mechanism of action), minoxidil (different mechanism but similar indications for alopecia), silodosin (different mechanism but similar indications for BPH). It was examined whether the detected signals exist in drug labels in Korea. The total number of adverse event-drug pairs was reported 2,665,429 from 2013 to 2017, of which 1,426 were associated with finasteride. The number of investigated signals of finasteride was 42. The signals that did not include in the drug label were 29 signals, including mouth dry, hypotension, dysuria etc. The signal of finasteride was similar to that of dutasteride and silodosin but was different to that of minoxidil. Early detection of signals through pharmacovigilance is important to patient safety. We investigated 29 signals of finasteride that do not exist in drug labels in Korea. Further pharmacoepidemiological studies should be needed to evaluate the signal causality with finasteride.

**KEYWORDS:** Finasteride, Korea Adverse Events Reporting System (KAERS), pharmacovigilance, adverse event, safety

미국 식품의약품청(FDA)에서 finasteride 5 mg (Proscar<sup>®</sup>) 제제가 양성 전립선 비대증 치료를 적응증으로 승인받았고, finasteride 1 mg (Propecia<sup>®</sup>) 제제는 남성형 탈모 치료를 적응증으로 승인받았다. Finasteride는 전립선, 간, 피부 등에서 testosterone을 DHT (dihydrotestosterone)로 대사시키는 Type II 5 $\alpha$ -reductase를 억제한다. 이 작용으로 혈중 DHT의 농도를 감소시키고, 전립선 상피세포의 세포자멸사(apoptosis)을 촉진하여 전립선의 과성장을 억제한다. 또한 finasteride는 DHT

가 모발의 개수와 굵기를 감소시켜 탈모를 유발하는 작용을 억제한다.<sup>1)</sup>

Finasteride의 주요 이상반응으로는 남성 생식기능 장애, 여성형 유방 등이 있고, 최근 finasteride를 사용한 후 자살충동을 느끼는 등 정신과계 부작용 이슈가 증가하고 있다.<sup>2)</sup> FDA에서는 finasteride 투약 중단 후 일부 성기능 관련 부작용(성욕감퇴, 사정 장애, 오르가즘 장애 등) 지속에 의해 허가사항 개정 및 주의를 권고 했으며, 전립선 암 발생 위험 증가로 사용상 주의

\*Correspondence to: Kwang-Hee Shin, College of Pharmacy, Kyungpook National University, 80 Daehak-ro Buk-gu, Daegu, 41566, Republic of Korea

Tel: +81-53-950-8582, E-mail: [kshin@knu.ac.kr](mailto:kshin@knu.ac.kr)

사항 개정하기도 했다. Finasteride 부작용 보고 정보를 보면, 1993년부터 2021년 1월까지 VigiBase에 총 17,354건의 finasteride 부작용 보고가 있다. 다빈도 순으로 생식계 및 유방 장애, 일반 장애 및 투여 부위 상태, 정신 장애, 신경계 장애, 피부 및 피하 조직 장애 등 이다.<sup>3)</sup> 한편 우리나라나 아시아 인구집단에서는 finasteride에 대한 실마리정보 검색을 진행한 연구는 제한적이다.

Finasteride 이외에 탈모 혹은 전립선 비대증에 사용되는 약물에는 dutasteride, minoxidil, silodosin 등이 있다. 먼저 dutasteride는 finasteride와 같이 탈모와 양성 전립선 비대증에 쓰이는 유사한 기전을 가진 약물이다. Dutasteride는 Type I과 II 5 $\alpha$ -reductase를 모두 차단하며, 국내에서는 탈모와 전립선 비대증 치료에 승인을 받았으나, FDA에서는 탈모 적응증으로는 승인되지 않았다. 또한 탈모에 흔히 쓰이는 약물에는 minoxidil이 있다. Minoxidil은 초기에 경구용 고혈압 치료제로 개발된 약이다.<sup>4)</sup> 이후 외용제로 사용하는 경우에 모낭을 자극하고 혈류를 늘려 발모에 도움을 준다는 것이 밝혀져 탈모 치료제로 사용되고 있다.<sup>5)</sup> 한편 양성 전립선 비대증 치료제로 쓰이는 silodosin은 시냅스 후  $\alpha$ -1 아드레날린 수용체의 선택적 차단제로,  $\alpha$ -1 아드레날린 수용체를 차단하여 평활근을 이완시키고, 요류 개선과 양성 전립선 비대 증상을 감소시키는데 사용된다.<sup>6)</sup>

국내 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)은 한국의약품안전관리원에서 운영하는 자발적 약물 이상사례 보고 시스템이다. 시판 중인 의약품 등의 투여 후에 기존의 임상시험에서 예측하지 못한 이상 사례가 발생하였을 때, 이에 대한 정보를 보고 및 관리할 수 있도록 한다. 이러한 자발적 부작용 보고 제도는 의약품 사용 시 발생하는 이상사례를 신속하게 수집하게 하고, 이를 통해 실마리 정보를 탐색하는 데 사용될 수 있다.

본 연구는 finasteride에 대한 국내 자발적 약물 부작용 신고 정보를 대상으로 데이터 마이닝 기법을 적용하여 finasteride의 약물 이상반응 실마리 정보 찾아내고, 시판 허가 시 사용상 주의사항에 포함되지 않은 이상사례를 찾아 제시하는 것을 목적으로 했다.

## 연구 방법

### 1. 연구 자료

본 연구는 한국의약품안전관리원에 2013년부터 2017년까지 5년간 보고된 총 2,665,429건의 KAERS database를 이용하여 진행되었다. 이 데이터베이스에는 보고자 정보, 성별, 연령 등의 환자정보, 의심 약물의 성분명과 약효군 분류 등이 포함되어 있다. 모든 약물명은 ATC (anatomical therapeutic chemical) 코드로, 이상사례는 WHO-ART (adverse reaction terminology)

용어 체계를 사용해 수집되어 있다. 분석을 위해, 보고된 약물의 ATC 코드와 WHO-ART 용어를 사용하여 약물-이상사례 조합을 생성했다. 의약품코드 결측이 있거나 이상사례코드 결측이 있는 보고는 제외 후 약물-이상사례 조합을 생성했다. 모든 기술적 통계 및 데이터 마이닝 분석은 이 조합을 기준으로 진행했다. 부작용보고에 대해서는 최초 보고만 포함했고, 추적 보고는 제외했다.

### 2. 연구대상 약물 및 비교군 약물 선정

본 연구에서 실마리 정보 연구대상 약물의 성분명은 finasteride (ATC code: G04CB01, D11AX10)이다. Finasteride로부터 도출된 실마리 정보에 대한 고찰을 위해, finasteride와 유사한 기전을 가지는 약물인 dutasteride (ATC code: G04CB02), finasteride의 주요 적응증인 탈모에 자주 사용되는 minoxidil (ATC code: D11AX01), 양성 전립선 비대증에 사용되는 silodosin (ATC code: G04CA04)에 대한 실마리 정보도 각각 탐색했다.

### 3. 이상 사례 정의

국내 자발적 부작용 보고는 한국어 버전이 공식적으로 배포된 WHO-ART 092 용어 체계를 이용하여 수집되었으며, 이는 인체의 기관계(system-organ class, SOC)로 시작하는 계층 구조로 구성되어 있다. 본 연구의 부작용 보고 자료의 분석에는 WHO-ART의 preferred term (PT)를 활용하였다.

### 4. 실마리 정보 분석

실마리 정보 검색을 위한 데이터 마이닝 지표로 보고 분율비(Proportional Reporting Ratio, PRR), 보고 오즈비(Reporting Odds Ratio, ROR), 정보 성분(Information Component, IC)을 산출하였다. 각 지표의 산출식과 실마리 정보 판정기준은 Table 1에 제시되어 있다. 보고분율비는  $PRR \geq 2$ 이고,  $\chi^2 \geq 4$ 이며, 해당 이상 사례 보고 건수  $\geq 3$ 인 경우, 보고 오즈비는  $ROR \geq 2$ 이고,  $\chi^2 \geq 4$ 이며, 해당 이상사례 보고 건수  $\geq 3$ 인 경우, 정보 성분은 95% 신뢰 구간의 하한치가 0 이상인 경우를 기준으로 하였다.<sup>7-10)</sup> 이 중 세가지 지표 모두에서 실마리 정보라고 판정된 이상 사례를 각 약물의 약물유해반응 실마리 정보로 정의했다.

### 5. 알려지지 않은 유해 반응의 판정

약물의 허가사항의 사용상 주의사항(drug label) 기재 여부는 시판 허가 시 사용상 주의사항의 이상반응에 기재된 내용과 시판 후 보고에 기재된 내용을 포함하였다. 국내의 경우 식품의약품안전청 의약품안전나라 의약품통합정보 시스템(nedrug.mfds.go.kr/index)에서 내용을 확인했다(최종 확인일: 2021년 12월 6일). 국외의 경우 미국 FDA Online label

**Table 1.** Definition and signal detection criteria of data mining indices<sup>7-10)</sup>

Indices	Definition	Criteria of signal detection
PRR (Proportional Reporting Ratio)	$\{A/(A+B)\}/\{C/(C+D)\}$	PRR $\geq 2$ , Chi-squared $\geq 4$ , A $\geq 3$
ROR (Reporting Odds Ratio)	(A/B)/(C/D)	ROR $\geq 2$ , Chi-squared $\geq 4$ , A $\geq 3$
IC (Information Component)	$\text{Log}_2 P(\text{AE, drug})/P(\text{AE})P(\text{drug})$	Under limit of 95% confidence interval $\geq 0$
	Specific adverse event	All other adverse event
Specific drug	A	B
All other drugs	C	D

respository (<https://labels.fda.gov>)에서 사용상 주의사항을 확인했다(최종 확인일: 2021년 12월 6일). 지표의 판정 기준에 따라 검색된 실마리 정보에 대해 사용상 주의사항 기재 여부를 확인하고, 기재되지 않았을 경우 ‘알려지지 않은 유해 반응’으로 선정하였다.

## 6. 통계 분석

Finasteride와 비교군 약물의 복용 후 발생한 약물 이상사례의 시계열적 경향을 확인하기 위해 연도별 보고 추이를 확인하였다. 또한, finasteride와 비교군의 보고의 특성을 확인하기 위하여 환자 특성(성별, 연령), 보고 특성(연도, 원 보고자, 보고자, 보고 유형) 등을 파악하였다. Finasteride의 부작용 보고건과 전체 보고에서 finasteride 제외한 보고건의 차이를 확인하기 위하여 카이-제곱 검정을 시행했고, 유의 확률이 0.05 미만일 때, 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

자발적 보고 자료에서는 불균형 분석법을 적용한 데이터 마이닝 기법을 정량적 분석법으로 실마리 정보를 탐색하였다. 약물-이상사례 조합에 대한 데이터 마이닝 지표를 산출하기 위하여 특정 약물과 그 이외의 다른 모든 약물로 행을 구분하고, 특정 이상사례와 다른 모든 이상 사례를 열로 구분하여 2\*2 분할표를 작성하였다. 통계 분석은 SAS software ver. 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 이용했다.

## 7. 윤리적 고려사항

본 연구계획서는 경북대학교 생명윤리심의위원회에서 심의 면제 승인을 받았다(IRB No. 2019-0029).

## 결 과

2013년부터 2017년도까지의 연도별 finasteride와 finasteride을 제외한 모든 약물의 부작용 보고 건수를 Table 2에 제시했다. 5년간의 총 약물의 부작용 건수는 2,665,429건이며, 그 중 finasteride 관련 부작용 보고 건수는 1,426건이었다. 비교군의 연도별 보고 건수는 Supplement 1에 제시된 바와 같다. 5년간의 기간 내에 보고된 각 약물 관련 보고 건수는 dutasteride

1,122건, minoxidil 291건, silodosin 2,282건으로 4개의 약물 중 silodosin의 보고 건수가 가장 많았다.

기간 내 보고된 1,426건의 finasteride 부작용 보고의 특성을 Table 3에 제시했다. Finasteride에 의한 이상사례를 경험한 것으로 보고된 환자의 성별은 남성 1,404건(98.46%), 여성 22건(1.54%)으로 남성에서 높은 보고율을 보였다. 연령별 분포는 0-19세 6건, 20-39세 138건, 40-64세 424건, 65세 이상 858건으로 보고되었다. Finasteride의 보고 유형을 살펴보면 자발적 보고 807건(56.59%), 조사연구 보고 600건(42.08%) 순으로 보고되고, 보고자 정보는 제조사 785건(55.05%), 지역의약품센터 548건(38.43%) 순으로 보고되었다. 원보고자 정보는 의사 719건(50.42%), 약사 348건(24.40%), 소비자 252건(17.67%) 순으로 보고되었다. 이러한 finasteride의 부작용 보고의 특성은 finasteride를 이외의 모든 약물의 부작용 보고의 특성과 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p$ -value<0.05).

비교군 약물 특성은 Supplement 2에 제시했다. Dutasteride의 경우에는 남성 1,106건(98.57%), 여성 16건(1.43%)으로 보고되었고, minoxidil의 경우에 남성 214건(73.54%), 여성 77건(26.46%)의 보고되었다. Silodosin은 남성 2,237건(98.03%), 여성 45건(1.97%)이 보고되었다. 세 비교군 약물 모두 남성에서 높은 보고율을 보였고, dutasteride는 65세 이상에서 64.44%, minoxidil은 40-64세에서 48.45%, silodosin은 65세에서 57.14%로 가장 많았다.

의약품 부작용 신고 자료를 데이터 마이닝하여 추출된 finasteride의 실마리 정보는 총 42개였다(Table 4). 다빈도로 보고된 상위 5개의 실마리 정보는 남성 성기능 장애(male sexual dysfunction), 구강 건조(mouth dry), 저혈압(hypo-tension), 성욕 감소(libido decreased), 투약오류(medication error) 등으로 나타났다. Dutasteride, minoxidil, silodosin의 실마리정보는 각각 32, 15, 24건이었다. Dutasteride의 다빈도 상위 5개의 실마리 정보는 구강 건조(mouth dry), 남성 성기능장애(male sexual dysfunction), 성욕 감소(libido decreased), 피로(fatigue), 여성형 유방(gynaecomastia) 등으로 나타났다(Supplement 3), minoxidil의 다빈도 상위 5개의 실마리 정보는 소양증(pruritus), 적용 부위 피부염(application site dermatitis), 탈모(alopecia),

**Table 2.** The number of adverse event reports by finasteride, and all other drugs from 2013 to 2017

Year	Report on finasteride (%)	Report on all other drugs (%)
2013	210 (14.73)	503,278 (18.89)
2014	321 (22.51)	543,461 (20.40)
2015	281 (19.71)	499,488 (18.75)
2016	325 (22.79)	542,251 (20.35)
2017	289 (20.27)	575,525 (21.60)
Total	1,426 (100)	2,664,003 (100)

**Table 3.** Characteristics of adverse event reports on finasteride and all other drugs from 2013 to 2017

Characteristics	Subcategory	Report on finasteride (%)	Report on all other drugs (%)	p-value*
Gender	Male	1,404 (98.46)	1,133,337 (42.54)	<0.0001
	Female	22 (1.54)	1,530,666 (57.46)	
	Unknown	0 (0.00)	0 (0.00)	
Age (yr)	0-19	6 (0.42)	140,019 (5.26)	<.0001
	20-39	138 (9.68)	374,987 (14.08)	
	40-64	424 (29.73)	1,304,371 (48.96)	
	≥65	858 (60.17)	844,626 (31.71)	
Original reporter	Clinician	719 (50.42)	1,279,475 (48.03)	<.0001
	Pharmacist	348 (24.40)	383,634 (14.40)	
	Consumers	252 (17.67)	80,734 (3.03)	
	Others	94 (6.59)	865,907 (32.50)	
	Unknown	13 (0.91)	54,253 (2.04)	
Reporter	Regional pharmacovigilance center	548 (38.43)	1,473,849 (55.32)	<.0001
	Manufacture	785 (55.05)	1,118,232 (41.98)	
	Medical institution	9 (0.63)	49,327 (1.85)	
	Pharmacist	5 (0.35)	3,289 (0.12)	
	Consumers	74 (5.19)	14,711 (0.55)	
	Others	5 (0.35)	4,583 (0.17)	
	Unknown	0 (0.00)	12 (0.00)	
Report type	Spontaneous report	807 (56.59)	1,592,487 (59.78)	0.0018
	Research (including re-examination)	600 (42.08)	1,037,200 (38.93)	
	Literature	19 (1.33)	21,915 (0.82)	
	Others	0 (0.00)	12,391 (0.47)	
	Unknown	0 (0.00)	10 (0.00)	
Total		1,426 (100)	2,664,003 (100)	

\*chi-square test

털 과다증(hypertrichosis), 작열감(burning skin) 등으로 나타났 다(Supplement 4). Silodosin의 다빈도 상위 5개의 실마리 정보는 사정 부전(ejaculation failure), 사정 장애(ejaculation disorder), 호흡 곤란(dyspnoea), 구강 건조(mouth dry), 비염(rhinitis) 등으

로 나타났으며(Supplement 5), 각각의 약물에서 다빈도로 보고된 실마리 정보의 차이가 있었다.

총 42개의 finasteride 실마리 정보 중에서 국내 시판 시 알려 지지 않은 유해 사례는 구강 건조(mouth dry), 저혈압(hypo-

**Table 4.** Detected signals for finasteride by data mining and existence of the information on the drug label in Korea

SOC	Adverse events	No.	PRR	ROR	IC 95% LCI	Drug label (MFDS)	Drug label (FDA)
Urinary system disorders (1300)	Dysuria	11	3.64	3.66	1.99	N	N
	Micturition disorder	9	5.37	5.39	2.57	N	N
	Micturition frequency	8	4.39	4.41	2.30	N	N
	Urinary retention	4	5.14	5.15	2.68	N	N
	Haematuria	4	2.95	2.95	1.88	N	N
	Nocturia	4	8.56	8.58	3.41	N	N
	Detrusor muscle weakness	3	4.01	4.02	2.42	N	N
Reproductive disorders, male (1410)	Male sexual dysfunction	63	129.05	134.97	6.94	Y	Y
	Ejaculation failure	11	45.67	46.01	5.60	N	N
	Prostatic hyperplasia	9	14.32	14.41	3.98	N	N
	Ejaculation disorder	8	41.17	41.40	5.50	Y	Y
	Semen abnormal	4	257.68	258.40	8.10	Y	Y
	Testicular pain	4	373.63	374.68	8.55	Y	Y
Psychiatric disorders (0500)	Libido decreased	23	260.41	264.66	7.89	Y	Y
	Depression	12	7.06	7.11	2.93	Y	Y
	Listless	5	4.10	4.11	2.29	N	N
	Emotional disorder	3	17.09	17.12	4.49	Y	N
Autonomic nervous system disorders (0420)	Mouth dry	53	4.41	4.54	2.16	N	N
	Hypotension	24	2.30	2.32	1.26	N	N
	Hypotension postural	18	22.98	23.27	4.58	Y	Y
Body as a whole-general disorders (1810)	Medicine ineffective	19	8.20	8.30	3.10	N	N
	Breast pain	5	15.44	15.49	4.20	Y	Y
	Therapeutic response decreased	4	24.74	24.81	4.93	N	N
Metabolic and nutritional disorders (0800)	Hyperglycaemia	8	2.13	2.14	1.26	N	N
	Thirst	4	3.39	3.40	2.08	N	N
Neoplasms (1700)	GI neoplasm benign	5	10.66	10.70	3.67	N	N
	Neoplasm malignant	4	6.93	6.94	3.11	Y	Y
Skin and appendages disorders (0100)	Hypertrichosis	5	32.21	32.32	5.24	N	N
	Eczema	3	6.67	6.68	3.15	N	N
Application site disorders (1820)	Medical device complication	4	8.42	8.44	3.39	N	N
	Cellulitis	3	3.70	3.71	2.30	N	N
Reproductive disorders, female (1420)	Breast enlargement female	3	36.87	36.95	5.58	N	N
	Female sexual dysfunction	3	45.94	46.03	5.89	N	N
Endocrine disorders (0900)	Gynaecomastia	13	45.65	46.06	5.58	Y	Y
Respiratory system disorders (1100)	Sputum disorder	6	2.48	2.49	1.53	N	N
Liver and biliary system disorders (0700)	Hepatitis	5	7.74	7.76	3.21	N	N
Musculo-skeletal system disorders (0200)	Muscle weakness	5	3.57	3.58	2.09	Y	Y
Platelet, bleeding & clotting disorders (1230)	Thrombosis cerebral	4	622.72	624.47	9.10	N	N
Hearing and vestibular disorders (0432)	Tinnitus	4	3.16	3.16	1.98	N	N
Secondary terms-events (2000)	Medication error	20	11.84	12.00	3.63	N	N
	Surgical intervention	4	5.02	5.03	2.64	N	N
	Accident drug intake by child	3	622.72	624.03	9.17	Y	Y

SOC, system-organ class; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC 95% LCI, Information Component lower limit of 95% confidence interval; Y, the AE which was listed on drug labels; N, the AE which was not listed on drug labels.

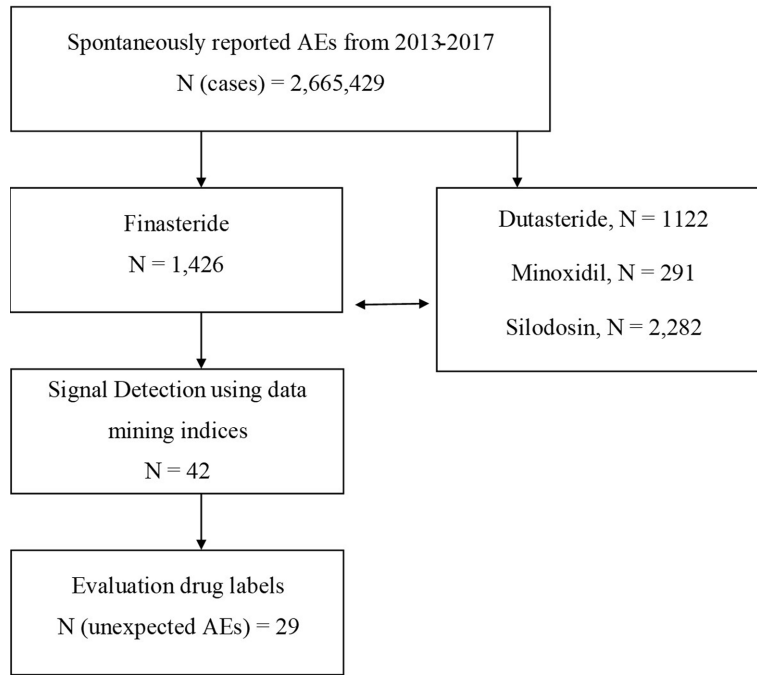


Fig. 1. Flow chart describing the process of signal detection

tension), 투약 오류 (medication error), 효과 없는 약 (medicine ineffective), 사정 부전 (ejaculation failure), 배뇨장애 (dysuria), 배뇨 질환 (micturition disorder), 전립선 비대 (prostatic hyperplasia), 고혈당증 (hyperglycaemia), 빈뇨 (micturition frequency), 객담 질환 (sputum disorder), 다모증 (hypertrichosis), 무기력 (listless), 간염 (hepatitis), 양성 위장관 신생물 (GI neoplasm benign), 요저류 (urinary retention), 이명 (thinnitus), 갈증 (thirst), 뇌혈전증 (thrombosis cerebral), 혈뇨 (haematuria), 야간뇨 (nocturia), 치료 반응 감소 (therapeutic response decreased), 수술적 중재 (surgical intervention), 의료기구 사용에 의한 합병증 (medical device complication), 습진 (eczema), 방광 배뇨근 약화 (detrusor muscle weakness), 여성 유방 비대 (breast enlargement female), 연조직염 (cellulitis), 여성 성기능 장애 (female sexual dysfunction) 으로 총 29개로 확인되었다.

Finasteride의 특징적인 실마리 정보를 탐색하기 위해 비교군 약물 (dutasteride, minoxidil, silodosin)의 실마리 정보를 도출했다. 네 가지 약물에서 공통적으로 발견된 실마리 정보는 남성 성기능 장애, 성욕 감소이다. Finasteride에서만 탐색된 실마리 정보는 저혈압, 고혈당증, 객담 질환, 무기력, 간염, 근육 약화, 양성 위장관 신생물, 기침 통증, 이명, 뇌혈전증, 치료 반응 감소, 악성 신생물, 고환 통증, 수술적 중재, 의료기구 사용에 의한 합병, 습진, 정서적 장애 (감정불안정), 여성 유방 비대, 연조직염, 어린이 약물섭취사고 등 20개였다.

Finasteride에서만 탐색된 알려지지 않은 유해반응에는 저혈압, 고혈당증, 객담 질환, 무기력, 간염, 양성 위장관 신생물, 이명, 뇌 혈전증, 치료 반응 감소, 수술적 중재, 의료기구 사용에 의한 합병, 습진, 여성 유방 비대, 연조직 감염 등 14개였다.

## 고 찰

본 연구에서는 2013년부터 2017년까지 국내 자발적 약물 부작용 신고자료를 데이터 마이닝 기법을 적용하여 finasteride의 약물유해반응 실마리 정보를 검색하였다. 이 중 시판 허가 시 사용상 주의사항에 기재되어 있지 않은 알려지지 않은 유해반응을 도출했다. Finasteride, dutasteride, minoxidil, silodosin의 공통된 실마리 정보로는 남성 성기능 장애와 성욕 감소가 있다. 이러한 공통된 이상사례는 약물 기전 이외의 심리적, 기저 질환 등의 요인에 의한 영향을 배제하기 어렵다는 특징이 있다. Dutasteride에서는 finasteride와 유사한 실마리 정보들이 다수 탐색되었고, 이는 finasteride의 실마리 정보들이 이 약물에 기전과 관련이 있을 가능성을 시사한다. 특히, 정액 이상 관련 보고는 5 $\alpha$ -reductase inhibitor인 finasteride와 dutasteride에서만 도출되었다.

Finasteride를 사용하는 환자에서 신장질환과 관련된 이상반응에 대한 주의가 필요할 수 있다. Finasteride의 가장 많은 항목의 실마리 정보를 나타낸 것은 배뇨 장애, 배뇨 질환, 빈뇨, 요저류, 혈뇨, 야간뇨, 방광 배뇨근 약화의 7가지 항목을 포함



한 비뇨기계 관련 질환이었다. 최근 연구결과에서는 5 $\alpha$ -reductase inhibitor인 finasteride와 dutasteride의 장기적 사용에 의해 신장이 손상되어 신장 질환이 일어날 수 있음이 보고되었다.<sup>11,12)</sup>

Finasteride를 사용하는 환자에서 정신질환과 관련된 이상반응에 대한 주의도 필요하다. 한 연구에서는 지속적인 성기능 부작용이 있는 finasteride를 투여한 환자군에서 대조군에 비해 우울증, 자살충동 이 증가함을 보고했다.<sup>13)</sup> 다른 연구에서는 finasteride로 치료한 안드로겐성 탈모 환자에서, 신경활성 스테로이드 수준의 손상이 우울증 증상과 관련이 있다고 보고했다.<sup>14)</sup> 정신질환 관련 실마리 정보의 경우, 이미 허가 사항에 반영되어 있는 정보도 있었고, 무기력에 대한 실마리 정보만 사용상 주의사항에 포함되지 않았다.

또한 finasteride의 간기능 및 대사질환 환자에서도 이상반응에 대한 주의가 필요할 수 있다. 최근 한 연구에서는 finasteride 사용이 안드로겐 대사 이상으로 미토콘드리아 기능, 탄수화물, 단백질 및 지질 대사와 에너지 균형의 조절에 영향을 줄 수 있음을 보고 했다.<sup>12)</sup> 국내 허가 사항에 간 기능에 이상이 있는 환자에 주의가 필요하다고 명시되어 있으며, 시판 후 이상반응에도 간 효소 수치 상승 보고되어 있었다.

본 연구는 KAERS data를 사용하여 한국인의 특성에 맞는 데이터 분석을 시행한 데 의의가 있다. 현재 VigiBase 등 세계적으로 의약품 부작용 정보가 수집되고 있지만, 이는 한국인과 인종적 혹은 사회문화적 특성에 따른 차이에 대한 고려가 어렵다. 또한, 기전에 따른 약제의 부작용 및 실마리 정보를 보다 통합적으로 파악하기 위해 유사 기전 및 적응증을 가진 약제의 부작용과도 비교한 장점이 있다.

본 연구는 KAERS database를 이용한 것과 관련해 몇 가지 한계를 가지고 있다. 우선 보고된 부작용에 대한 후향적 연구로, 모집단에서 부작용 발생률을 정확하게 산출할 수 없다. 이러한 부작용보고 시스템이 과잉 보고 또는 과소 보고의 우려가 있다는 단점도 있다. 자발적 부작용 신고 자료는 보고자의 특성에 따라 불완전한 정보를 포함하고 있는 문제도 있다. 본 연구에서는 인과성 평가와 투여 용량 정보를 포함하지 않아 해당 내용에 대한 정확한 정보를 파악하기 어렵다. 또한 본 연구에서는 최초보고건에 대한 약물-이상사례 조합으로 자료를 구성하여, 추적보고 과정에서 보고무효화가 된 사례에 대한 고려를 하지 않은 한계가 있다.

## 결 론

본 연구는 finasteride의 약물 이상 반응 관련 실마리 정보를 검출하고, 국내 시판 시 사용상 주의사항과 비교하여 29개의 이상 사례가 사용상 주의사항에 기재되어 있지 않음을 확인했다. 이러한 실마리 정보분석을 통해 finasteride의 안전한 약물

사용에 기여할 수 있을 것이라 생각된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단 이공학개인지초기본연구 지원 사업의 지원을 수행되었다(NRF-2018R1D1A1B07050267). 본 논문은 교육부 및 한국연구재단의 4단계 두뇌한국21 사업(4단계 BK21 사업)으로 지원된 연구이다(5199990614732).

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

## 연구윤리

본 연구계획서는 경북대학교 생명윤리심의위원회에서 심의 면제 승인을 받았다(IRB No. 2019-0029).

## 참고문헌

1. Steers WD. 5 $\alpha$ -reductase activity in the prostate. *Urology* 2001;58(6 Suppl 1):17-24.
2. Nguyen DD, Marchese M, Cone EB, *et al.* Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride. *JAMA Dermatol* 2021;157(1):35-42.
3. World Health Organization (WHO). VigiAccess™. Available from <http://www.vigiaccess.org>. Accessed August 31, 2021.
4. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6(5):283-7.
5. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;150(2):186-94.
6. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha(1A)-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S122-8.
7. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidem Drug Saf* 2001;10(6):483-6.
8. Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf* 2002;25(6):453-8.
9. Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RH. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000;23(6):533-42.
10. Kim M-S, You S-H, Park HM, *et al.* Patterns of spontaneous adverse events reporting on human papillomavirus vaccines according to the applicability of Brighton Collaboration Criteria in Korea from 2008 to 2017. *Korean J Clin Pharm* 2020;30(1):19-30.
11. Baig MS, Kolasa-Wolosiuk A, Pilutin A, *et al.* Finasteride-induced

- inhibition of 5alpha-reductase type 2 could lead to kidney damage-animal, experimental study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(10):1726.
12. Traish AM. Health risks associated with long-term finasteride and dutasteride use: it's time to sound the alarm. *World J Mens Health* 2020;38(3):323-37.
13. Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry* 2012;73(9):1220-3.
14. Melcangi RC, Caruso D, Abbiati F, *et al.* Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *J Sex Med* 2013;10(10):2598-603.

---

Author's information

Ji-Won Baek: Undergraduate

Subin Choi: Graduate student

Bo Ram Yang, and Kwang-Hee Shin: Professors