

한국인 전립선비대증 환자에서 두타스테리드의 안전성 평가를 위한 시판 후 조사

글락소스미스클라인

김준형, 배지영, 오신영, 이일섭

=Abstract=

Post-marketing Surveillance of the Safety of Dutasteride Prescribed to Korean Patients with Benign Prostate Hyperplasia

Joon Hyung Kim, Ji-Young Bae, Shin-Young Oh, Yil-Seob Lee

GlaxoSmithKlineKorea, Seoul, Korea

Background: Dutasteride is an inhibitor of both types I and II 5 alpha-reductase and was approved in Korea in April 2004. This post-marketing surveillance was to assess the safety of dutasteride in Korean patients with benign prostate hyperplasia in real life and to elucidate the risk factors related adverse events.

Methods: From December 2004 to January 2010, 3,977 patients were enrolled by 184 urologists. According to post-marketing surveillance regulation, patients were enrolled consecutively. Patients administered dutasteride at least once were included in safety assessment. The incidences of any adverse events and serious adverse events were evaluated. Multiple logistic regression method was used to identify risk factors related to adverse events.

Results: The safety assessment included 3,870 patients with the mean age of 67.3 years. The incidence of adverse events was 3.8 %. The most frequent adverse event was impotence (75 cases, 1.9 %), libido decrease (49 cases, 1.3 %), ejaculation disorder (30 cases, 0.8 %), and gynecomastia (5 cases, 0.1 %). The incidence of unexpected adverse events was 0.5 % and cerebral infarction, lung cancer, pulmonary embolism, and diarrhea were reported as serious adverse events.

Conclusion: In this survey, impotence was the most frequently reported adverse events. Dutasteride was well tolerated in Korean patients with benign prostate hyperplasia. These results updated the safety information and would provide important additional information for prescribers.

Key words: Dutasteride, Safety, Drug toxicity, Post-marketing, 5 alpha-reductase inhibitors

본 연구는 GSK의 연구비로 수행되었음.

교신저자: 이일섭

소 속: 글락소스미스클라인

주 소: 서울시 용산구 한강로2가 191 LS용산타워 9층 (우 140-702)

전화번호: 02 - 709 - 4114, Fax: 02 - 792 - 9878, E - mail: Yil.S.Lee@gsk.com

접수일자: 2012. 05. 22. 수정일: 2012. 06. 11. 게재확정일: 2012. 06. 14.

서 론

전립선비대증은 오랜 기간 진행되어 하부요로 증상을 유발하여 삶의 질에 큰 영향을 주는 진행성 질환이다. 전립선비대증이 진행한다는 것은 하부요로증상의 악화와 요속 저하, 요로감염, 급성요폐, 전립선비대증과 연관된 수술 등의 다양한 양상으로 나타날 수 있다.^{1,2)}

현재 전립선비대증 치료에는 크게 알파차단제와 5-알파 환원효소 억제제 두 가지 약물이 사용되고 있다. 알파차단제(doxazosin, terazosin, prazosin, alfuzosin, tamsulosin 등)는 전립선평활근을 이완시켜서 폐색증상을 빠르게 호전시키지만³⁾ 전립선의 구성 혹은 크기에 영향을 미치지 않는 것이다. 5-알파 환원효소 억제제 중 피나스테리드(finasteride)는 전립선 내에서 테스토스테론이 전립선의 성장, 발달, 분화, 기능을 위해 필요한 디하이드로테스토스테론으로 전환되는 데 필요한 5-알파 환원효소 억제제 중 2 형 동종효소를 선택적으로 억제하는 약물로서, 5-알파 환원효소가 억제되면 전립선 조직이 위축되고 전립선 크기가 20 % 정도 감소되어 폐색증상이 호전된다.⁴⁾ 다른 5-알파 환원효소 억제제인 두타스테리드(dutasteride)는 1 형과 2 형 5-알파 환원효소를 동시에 억제하여^{5,6)} 디하이드로테스토스테론을 90 % 감소시켜, 전립선 크기 감소, 증상 완화, 요속 개선, 급성 소변정체와 수술의 위험을 감소시켜 준다.⁷⁾ 특히 두타스테리드와 탐솔로신(tamsulosin)의 병용 요법의 효과를 평가하기 위한 4년간의 연구에서 탐솔로신 단독요법은 저장 증상과 배뇨 증상은 급속히 개선되었으나 증상의 개선 효과가 장기간 지속되지 못한 반면, 두타스테리드는 보다 천천히 증상이 개선되나 그 효과가 장기간 지속되는 것이 관찰되었다.⁸⁾

두타스테리드는 2003년에 미국에서 전립선 비

대증 치료를 위해 허가 받은 이후 국내에서는 2004년 4월에 전립선 치료제로 허가 받았다. 일반적으로 의약품의 안전성에 관한 정보는, 시판 전 임상시험에서는 대상 환자나 병용약제 등에 다양한 제한이 있기 때문에 정보가 불충분하며, 시판 후 일상적인 처방환경 하에서의 해당 약물이 사용되는 환자가 시판 전 임상시험의 통제된 환경과 다를 수 있기 때문에, 시판 후 안전성에 대한 조사가 필요하다. 따라서, 시판 후에 가능한 빠른 시기에 예상하지 못한 중대한 부작용을 확인하거나, 장기간의 사용에 있어서의 안전성 및 유효성 조사를 실시하고, 승인 때까지 얻을 수 없었던 정보를 수집하여 그 정보를 의료 관계자에게 제공함으로써 적절한 사용을 진행시키는 것이 필요하다.

본 연구는 시판 후 일상적인 진료 하에서 두타스테리드를 복용한 환자들에서 발생하는 유해사례를 조사함으로써, 두타스테리드 사용 후의 전반적인 유해사례 발생률, 예상하지 못한 유해사례 및 중대한 유해사례 발생 현황을 알아보고, 유해사례 발생에 영향을 끼치는 요인을 파악하고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 조사는 2004년 12월 10일부터 2010년 1월 28일까지 실시되었으며, 전국 146개 병원에서 184명의 의사가 참여하였다. 국내 재심사 규정을 준수하여 조사가 진행되었으며, 해당 규정에서 정한 바에 따라 총 3,000명 이상의 환자를 모집하도록 계획되었다. 조사 방식은 조사 담당의사가 조사 개시일 이후에 두타스테리드를 투여 받은 조사 대상자를 배정된 수만큼 빠짐없이 연속적으로 등록하는 연속조사방식을 채택하였다. 허가사항에

Table 1. Baseline characteristics of patients

Characteristics	No (%)	Characteristics	No (%)
Age (Mean \pm SD)	67.3 \pm 9.1	Previous treatment for BPH	1856 (48.0)
~ 40 years old	105 (2.7)	Pharmacotherapy	1,802 (46.6)
50 ~ 59 years old	606 (15.7)	Prazosin	56 (1.4)
60 ~ 69 years old	1,578 (40.8)	Terazosin	513 (13.3)
70 ~ years old	1,577 (40.8)	Doxazosin	621 (16.0)
Severity before treatment		Tamsulosin	681 (17.6)
Mild	748 (19.7)	Finasteride	595 (15.4)
Moderate	2512 (66.2)	Others	155 (3.9)
Severe	535 (14.1)	TURP	75 (1.9)
Concurrent disease		Laser	10 (0.3)
Liver disease	72 (1.9)	Thermal therapy	40 (1.0)
Renal disease	43 (1.1)		
Diabetes	344 (8.9)		
Heart disease	967 (25.0)		
Impotence	208 (5.4)		
Partkinson's disease	18 (0.5)		
Others	254 (6.6)		

따라 전립선비대증으로 진단받은 환자를 대상으로 조사하였다. 안전성 평가 대상군은 두타스테리드 투여 후 최소 1회 이상 추적 조사를 통하여 안전성 평가가 이루어진 환자를 대상으로 하였다.

본 조사에서는 연령, 체중 및 신장 등의 인구학적 정보를 조사하였고, 진단명, 전립선 비대증의 유병기간, 간기능 이상 유무, 신기능 이상 유무, 및 과거력과 합병증 유무에 대해 조사하였다. 두타스테리드의 투여 내역과 병용 약물의 투여 내역을 조사하였다. 본 조사기간 중 발생한 모든 유해사례(adverse event)는 약물과의 인과관계에 상관없이 수집하였고, 유해사례와 약물과의 관련성, 중증도, 중대한 유해사례 여부는 조사 담당 의사에 의해 평가되었다.

안전성 평가대상자 중 투여기간 180일 미만, 유효성 평가 누락, 유효성 평가에 불능으로 기재된 환자를 제외하고 유효성 평가가 실시되었다. 유효

성 평가를 위해 조사담당의사로 하여금 두타스테리드 투여 후의 증상개선여부를 개선/불변/악화로 구분하여 조사하였다.

조사 대상자의 인구학적 정보 및 두타스테리드의 처방 양상은 기술 통계량으로 제시하였고, 유해사례 발현율은 조발생률(crude incidence ratio)로도 산출하였다. 안전성에 영향을 끼치는 요인을 구명하기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석을 하였다. 모든 분석에서 통계적 유의수준은 0.05를 기준으로 하였으며, SAS 9.1을 이용하여 분석하였다.

결 과

본 조사에서는 총 146개 기관에서 3,977명의 환자가 모집되었다. 이 중 이중등록 64명, 계약일 이전 환자 등록 39명, 조사내용 불분명 3명, 본제

Table 2. Concurrently prescribed α -blockers

α -blockers	No of patients (%) N = 3388
Tamsulosin	1,540 (45.4)
Doxazosin	835 (24.6)
Terazosin	666 (19.6)
Alfuzosin	448 (13.2)
Prazosin	6 (0.2)
Silodosin	1 (0.0)

기 투여례 1명으로 총 107명이 제외되어 총 3,870명이 최종 안전성 평가 대상군이였다.

환자들의 평균 연령은 67.3세로 65세 이상 고령자가 2,440명(63.1 %)였다. 2,512명(66.2 %)의 환자가 중등증 환자였으며, 2,170명(56.2 %)의 환자가 이전에 전립선비대증을 진단 받은 경험이 있고, 1,856명(전체의 48.0 %)의 환자가 전립선 비대증으로 치료받은 경험이 있었다. 이중 1,802명(46.6 %)이 약물치료를 받은 적 있으며, 대부분 알파차단제(Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Tamsulosin)을 사용 경험이 있으며, 같은 계열인 피나스테리드를 사용한 경험이 있는 환자가 595명이였다(Table 1).

조사 대상자 중 전립선비대증을 치료하기 위하여 두타스테리드를 단독으로 투여한 환자는 482명(12.4 %)이었으며, 대부분의 환자는 알파 차단제를 비롯한 다른 약제와 함께 투여되었다. 전립선치료제로 이용되고 있는 알파차단제와 함께 복용하고 있는 환자(3,388명) 중 탐솔로신을 함께 복용하고 있는 환자 수는 1,540명(45.4 %)으로 가장 많았으며, Doxazosin 복용 환자 수가 835명(24.6 %)로 두번째로 많았다(Table 2).

조사기간 동안 전체 유해사례의 발현현황을 조사한 결과, 유해사례 발현율은 3.8 %였다. 이 중 발기부전은 72명(1.9 %)에서 75건, 성욕감소는 49명(1.3 %)에서 49건, 그리고 사정 장애는 30명(0.8 %)에서 30건이 발생하였으며 전립선 암은 발견되

지 않았다. 그 외에도 위장관계 유해사례가 17명(0.4 %)에서 17건이 발생하였다(Table 3). 약물유해반응 발현율은 3.4 %로 131명에서 171건이었으며 유해사례 발현 현황과 크게 다르지 않았다(Table 3). 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.5 %로 총 20명에서 28건이 보고되었고, 중대한 유해사례의 발현율은 0.1 %로 총 5건(혈전성 뇌졸중, 폐암, 폐색전증, 폐렴 그리고 설사)이 보고되었으나, 본제와 관련이 없다고 평가되었다(Table 4).

유해 사례 발현시점을 관찰 가능한 185명을 대상으로 본 제 투여 후 유해사례가 발생하는 시기를 조사한 결과 평균 124.7 일(중간 값 58.0일) 이후에 유해사례가 발병하였으며, 본 제 투여 후 2개월 이내에 발생하는 사례가 94명(50.8 %)로 가장 많았다(Table 5). 한편, 유해사례 발현 이후 호전될 때까지 걸리는 시간을 조사할 수 있는 83명을 조사한 결과 평균 65.4(\pm 63.4)일, 중간값 58일이 지난 후 유해사례가 호전되었다.

전체 안전성 평가대상자 3,870명 중, 총 146명에서 보고된 198건의 유해사례의 발현에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 조사된 요인 중 고령자, 병발질환, 장기투여, 병용약물을 독립변수로 한 후, 로지스틱 회귀분석을 실시하여 각 변수의 유의성을 분석하였다. 각 요인별 다변량 분석결과, 고령자 및 병용약물이 통계적으로 유의하였다. 구

Table 3. Reported adverse events and adverse drug reaction

Symptoms	Adverse events		Adverse drug reaction	
	No of patients (%)	No of cases	No of patients (%)	No of cases
Erectile dysfunction	72 (1.9)	75	72 (1.9)	75
Libido decrease	49 (1.3)	49	49 (1.3)	49
Ejaculation disorder	30 (0.8)	30	29 (0.8)	29
Dyspepsia	6 (0.2)	6	5 (0.1)	5
Gynecomastia	5 (0.1)	5	5 (0.1)	5
Xerostomia	3 (0.1)	3	0 (0.0)	0
Insomnia	2 (0.1)	2	2 (0.1)	2
Constipation	2 (0.1)	2	0 (0.0)	0
Abdominal pain	2 (0.1)	2	1 (0.0)	1
Diarrhea	2 (0.1)	2	1 (0.0)	1
Dizziness	2 (0.1)	2	0 (0.0)	0
Vomiting	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Colon polyp	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Epigastric discomfort	1 (0.0)	1	1 (0.0)	1
Gastroesophageal reflux	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Hemorrhoid	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Localized edema	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Lethargy	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Allergy	1 (0.0)	1	1 (0.0)	1
Fever	1 (0.0)	1	1 (0.0)	1
Chill	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Pain	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Seizure	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Bulbar facial dyskinesia	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Pulmonary embolism	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Cerebral infarction	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Nasal congestion	1 (0.0)	1	1 (0.0)	1
Pneumonia	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Lung cancer	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Skin eruption	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Deep vein thrombosis	1 (0.0)	1	0 (0.0)	0
Total	146 (3.8)	198	131 (3.4)	171

체적으로는 65세 이상인 경우(OR: 0.5, 95 % CI: 0.3 ~ 0.7) 상대적으로 유해사례가 발현될 가능성이 적었으며, 병용약물이 있는 경우(OR: 4.3, 95 % CI: 1.6 ~ 11.7)에 그렇지 않은 대상자에 비해

유해사례가 발현될 가능성이 더 높은 것으로 분석되었다(Table 6).

안전성 평가대상자 3,870명 중 투여기간 180일 미만 364명, 평가누락 12명, 평가불능 22명을 제

Table 4. Adverse events by seriousness and expectedness

	No of patients	(%)	No of cases
Adverse event	146	(3.8)	198
Adverse drug reaction	131	(3.4)	171
Unexpected adverse events	20	(0.5)	28
Serious adverse events	5	(0.1)	5

Table 5. Time to development of adverse events

Time to development of Adverse events (month)	No	(%)
0 ~ 2M	94	(50.8)
2M ~ <4M	31	(16.8)
4M ~ <6M	20	(10.8)
6M ~ <12M	23	(12.4)
12M ~	17	(9.2)

Table 6. Risk factors for adverse event development

Risk factors	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	95 % CI	P-value*
Old age (≥ 65 / < 65 years)	-0.7	0.2	0.5	[0.3, 0.7]	$< .0001$
Comorbidity (Yes/No)	0.3	0.2	1.3	[0.9, 1.9]	0.1005
Longer treatment (≥ 2 / < 2 years)	0.7	0.4	2.1	[0.9, 5.0]	0.0933
Concurrent medication (Yes/No)	1.5	0.5	4.3	[1.6, 11.7]	0.0042

* P-value from Logistic regression model.

위한 3,472명에서 유효성 평가가 실시되었다. 개선으로 평가된 대상자가 3,080명(88.7 %), 불변으로 평가된 대상자가 376(10.8 %) 그리고 악화로 평가된 대상자가 16명(0.5 %)로 조사되었다. 두타스테리드 투약 후 1개월부터 기저치에 비하여 최대 요속이 증가하고, 잔뇨량 및 전립선 특이 항원이 감소하였으며, 3개월째부터 전립선 크기가 감소하고, 국제 전립선 증상 점수도 감소되었다 (Table 7).

고 찰

시판 전 임상시험은 엄격한 연구 대상 선정기

준을 적용하고, 치료 내용을 표준화하며, 잘 계획된 연구 관점으로 비뚤림을 최소화하도록 하여 수행된다. 하지만, 적은 수의 피험자와 짧은 관찰 기간으로 안전성을 완전히 평가하기는 매우 어렵다. 일반적으로 시판 후 조사는 임상시험에 비해 유해사례의 낮은 발생률을 보고하는 경향이 있으나, 특별한 선정기준을 적용하지 않기 때문에 인위적이지 않은, 실제의 진료 현실을 가장 잘 반영한다. 이에 본 조사는 시판 전 임상시험을 통해 확인된 두타스테리드의 안전성을 한국인 환자를 대상으로 대규모 시판 후 조사로 재확인하였으며, 예상하지 못한 약물 유해사례 등 시판 전 임상시험에 비하여 다른 안전성 경향을 보이는지를 평

Table 7. Efficacy analysis based on parameters including prostate volume, Qmax, residual urine volume, PSA and IPSS

Months	Parameters	N	Baseline (Mean±SD)	Follow Up (Mean±SD)	P-value [†]
1 M	Prostate Volume	81	56.0±112.0	37.4±14.2	0.1209
	Qmax	215	12.4±4.2	14.8±5.2	<.0001
	Residual Urine Volume	181	52.5±64.8	33.2±52.2	<.0001
	PSA [*]	325	19.7±6.6	15.8±6.4	<.0001
	IPSS	85	7.9±43.8	3.2±7.0	0.2504
3 M	Prostate Volume	386	39.1±16.1	33.7±13.7	<.0001
	Qmax	512	13.3±6.9	15.7±6.4	<.0001
	Residual Urine Volume	369	41.4±76.4	21.7±32.9	<.0001
	PSA [*]	761	20.0±6.6	14.8±6.1	<.0001
	IPSS	412	4.4±20.6	2.3±2.9	0.0295
6 M	Prostate Volume	1,393	46.0±40.2	38.9±37.9	<.0001
	Qmax	1,324	11.8±7.6	15.0±6.7	<.0001
	Residual Urine Volume	1,069	53.6±66.9	30.3±33.2	<.0001
	PSA [*]	1,967	21.0±6.3	14.8±6.1	<.0001
	IPSS	1,307	5.2±35.3	2.4±11.9	0.0014

* Log (PSA), † P-value from paired t-test.

가하고자 하였다. 또한 실제 처방 환경하에서 유해사례 발생에 영향을 끼치는 유의한 인자들을 찾고자 하였다.

한국의 비뇨기과 의사들을 대상으로 전립선비대증 치료 시 처음에 고려하는 치료방법을 설문 조사하였을 때 0.4 %만이 5-알파 환원 효소 억제제를 사용한다고 답하였으며 알파차단제와 5-알파 환원 효소 억제제를 함께 사용하는 경우가 41.6 %였다.⁹⁾ 이러한 진료 현실을 고려할 때 두타스테리드를 복용한 90 % 이상의 환자들에서 알파차단제를 함께 복용하였다는 사실은 이번 연구가 두타스테리드가 실제로 사용되고 있는 상황을 잘 반영한다고 추측할 수 있다.

이번 연구에서 전체 유해사례 발현율은 3.8 %였으며 성생활과 관련된 유해사례가 많아 발기부전이 1.9 %, 성욕감소는 1.3 %, 사정 장애는 0.8 %, 여성

형 유방은 0.1 %의 환자에서 발생하였으며, 전립선암은 관찰되지 않았다. 두타스테리드 복용 군과 위약군에서의 효능과 안전성을 2년간 조사한 두타스테리드 3상 임상 연구 결과 보고된 약물 유해 반응은 발기부전(위약군 4.0 % vs 두타스테리드군 7.3 %), 성욕 감소(위약군 2.1 % vs 두타스테리드군 4 %), 여성형 유방(위약군 0.7 % vs 두타스테리드군 2.3 %), 사정 장애(위약군 0.8 % vs 두타스테리드군 2.2 %)가 두타스테리드 군에서 더 많았다.⁷⁾ 본 연구에서의 유해 사례 발현율이 다른 연구에 비하여 다소 낮는데 이는 여러 가지를 고려해 볼 수 있을 것으로 보인다. 첫 번째로는 다른 연구들과 달리 관찰 연구였기 때문에 기존의 약물 사용을 중단하여 해당 약물의 영향을 최소화하는 준비 기간이 없었던 점이다. 실제로 기존의 피나스테리드를 복용한 적이 있는 환자들 595명으로 전체의 15 %를 차지

한다. 실제로 EPICS 연구에 의하면, 피나스테리드를 1년 복용 후 2년째부터 두타스테리드 복용 시 처음 5-알파 환원 효소 억제제를 복용했을 때보다 새로이 발생하는 성기능 관련 유해 사례 발현율이 감소하는 것이 관찰되었다.¹⁰⁾ 두 번째로는 두타스테리드 투약 전에 유해 사례의 많은 부분을 차지하는 성기능 관련하여 조사하지 않았다는 점이다. 연구에 참여하기 전부터 성기능 장애가 있었던 환자들이 본 연구에 포함되어 다른 연구에 비하여 유해사례 발현율이 낮게 관찰되었을 수 있다.

발기부전, 성욕감소 및 사정 장애는 투약 후 6개월까지는 두타스테리드군에서 더 많았으나, 6개월 이후부터는 위약군과 차이가 없었다.¹¹⁾ 이에 반하여 여성형 유방은 투약 후 7개월 후부터 24개월까지 위약군에 비하여 두타스테리드군에서 더 많았다.¹¹⁾ 본 연구에서는 유해사례 발생 시점을 보다 세분화하여 6개월 이전에는 2개월 단위로 조사하였으며, 본 제 투여 후 2개월 이내에 발생하는 사례가 94명(50.8%)로 가장 많았고 58일(중간값)이 지난 후 유해사례가 호전되었다.

유해사례의 발현에 영향을 미치는 요인을 파악해 본 결과 65세 미만인 경우 그리고 병용약물이 있는 경우에 그렇지 않은 대상자에 비해 유해사례가 발현될 가능성이 더 높은 것으로 분석되었다. 대부분의 유해사례가 성기능 관련 증상들이었고 두타스테리드 투여 전에 성생활이 어느 정도 활발한지 사전에 확인하지 않은 점을 고려하면 정확히 평가하기는 어려우나, 상대적으로 성생활이 활발한 젊은 연령 층에서 65세 이상의 고령환자들보다 성생활에 불편함을 보다 더 쉽게 그리고 자주 느꼈을 수도 있을 것으로 생각된다. 두타스테리드와 탐솔로신 0.4mg의 병용 투여와 두타스테리드 혹은 탐솔로신 0.4mg을 단독으로 투여했을 때의 효과와 안전성 분석 결과(CombAT 연구)를 보면 유해사례는 병용투여

군과 단독투여 군 사이에 차이가 없었으나 약물유해반응은 병용투여 군에서 다소 많았으며, 이러한 약물유해반응으로 연구에서 탈락된 비율은 병용투여군과 단독투여군 사이에서 차이를 보이지 않았다.¹²⁾ 일반적으로 병용약물이 있는 경우에는 상대적으로 전립선 비대증이 심한 경우가 많은데 전립선 비대증이 심한 경우 성기능 장애가 많다는 연구보고가 있어¹³⁾ 이러한 질환 자체의 중증도의 영향과 병용약물의 유해사례 발현에 미치는 영향을 배제하기는 어려울 것으로 생각된다.

유효성 평가 시 88.7%의 환자에서 개선으로 평가되었으며, 두타스테리드 투약 후 1개월부터 기저치에 비하여 최대 요소이 증가하고, 잔뇨량 및 전립선 특이 항원이 감소하였으며, 3개월째부터 전립선 크기가 감소하고, 국제 전립선 증상 점수도 감소되었다. 대부분의 환자에서 알파차단제를 복용하고 있었기 때문에 이것이 모두 두타스테리드만의 효과로 보기는 힘들다. 그러나 기존의 두타스테리드 3상 임상시험 연구결과를 보면 위약군에 비하여 두타스테리드군에서 6개월째부터 미국 비뇨기과 학회 증상 점수가 더욱 호전되었으며, 1개월째부터 최대 요소이 증가하고 전립선의 크기가 감소하였다.⁷⁾ CombAT 연구에서는 병용투여군이 3개월째부터 두타스테리드 단독투여군보다 그리고 6개월째부터 탐솔로신 단독투여군보다 국제전립선증상점수가 개선되었다.¹⁴⁾

본 연구에서는 두타스테리드의 안전성을 평가하기 위해 설계되었으나, 두타스테리드만을 복용한 환자가 소수이며, 다른 약제와 함께 복용하는 환자가 90%를 상회하여 이로 인한 비뚤림이 있을 수 있다. 또한 유해사례의 대부분이 성기능 관련 증상들이었는데, 사전에 환자들이 얼마나 활발한 성생활이 이루어지고 있는지 조사되지 못하여 이로 인한 비뚤림을 제거하지 못한 아쉬운 부분

이 있다. 위와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구는 전국적으로 실제 임상에서 두타스테리드 사용 후 유해사례를 평가하고, 인구학적 특성에 관한 정보를 수집하였다. 또한 실제 진료 현장에서 두타스테리드가 전립선비대증을 치료하기 위하여 사용될 때 상당수가 타 약제와 함께 사용되는 것을 고려하면, 여러 요소들이 많이 제한되어 있는 임상 연구들과는 달리 본 연구에서 실제 진료 현장에서 의사에게 실질적인 정보를 제공할 수 있다는 장점이 있다.

결론적으로 본 연구 결과, 실제 처방 환경 하에서 두타스테리드의 전체 유해사례 발현율은 3.8 %로 성생활과 관련된 유해사례가 많았으며, 전립선 암은 관찰되지 않았다.

참고문헌

1. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study* 1. *Urology*, 2002;59(2):245-250.
2. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox I. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. *Eur Urol*, 2000;37(5):528-536.
3. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med*, 1996; 335(8):533-539.
4. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *New Engl J Med*, 1998;338(9):557-563.
5. Frye S, Bramson H, Hermann D, Lee F, Sinhababu A, Tian G. Discovery and Development of GG745, a Potent Inhibitor of Both Isozymes of 5 α -Reductase. *Pharm Biotechnol*, 1998;11:393-422.
6. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, Lee FW, James MK, Frye SV. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997;282(3):1496-1502.
7. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 alpha-reductase types 1 and 2 in men with benign prostatic hyperplasia* 1. *Urology*, 2002;60(3):434-441.
8. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4 year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int*, 2011;107(9):1426-1431.
9. Oh CY, Lee SH, Yoo SJ, Chung BH. Korean urologist's view of practice patterns in diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia: a nationwide survey. *Yonsei Med J*, 2010;51(2):248-252.
10. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*, 2011;108(3):388-394.
11. Andriole GL, Kirby R. Safety and Tolerability of the Dual 5 [alpha]-Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*, 2003;44(1):82-88.

12. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010;57(1):123-131.
13. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van MOORSELAAR RJA. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urology*, 2003;169(6):2257-2261.
14. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urology*, 2008;179(2):616-621.