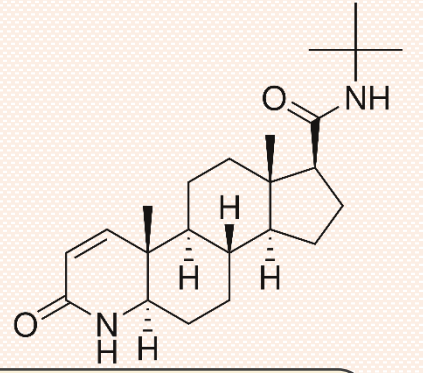


대한약사회 지역약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약품관리본부 지역약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 대구 만촌늘푸른약국 한송희 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



피나스테리드 복용 후 남성 유방통 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

| | |
|----------|--|
| 나이·성별 | 61세 남성 |
| 현재 병력 | 폐색을 동반한 전립샘의 확대(양성) |
| 과거 병력 | N/A |
| 진료 과목 | 비뇨기과 |
| 투여 목적 | 양성전립샘비대증 치료 |
| 의심 약물 | 피나스테리드 5mg(finasteride) |
| 병용 약물 | 알푸조신 10mg(alfuzosin) 데스모프레신 0.1mg(desmopressin) |
| 이상 사례 | 남성 유방통 |
| 투약 시작일 | 2017년 5월부터 복용 |
| 발현 시점 | 약 1년 전부터 불편함을 느낌(복용 시작한 지 1년여 후) |
| 조치 사항 | 일단 복용을 계속하되 다음 달 진료 시 담당 의사와 상담하기로 함 |
| 이상 사례 경과 | N/A |
| 사후 조치 | 지역약품안전센터에 이상사례 보고함 |



이상사례 보고 상세 내용

▶ 61세 남성이 양성전립샘비대증 치료를 위해 **피나스테리드 5mg(finasteride)**을 2년 이상 복용하였습니다.

최근 약사님이 **피나스테리드가 남성 유방통을 발생시킬 수 있다**는 내용에 대해 피나스테리드 복용 환자들에게 복약지도 하였으며 그 과정에서 해당 환자가 "아, 그래서 그런건가 유방(가슴) 부근이 아팠다"고 호소하였습니다.

환자는 1년여 전, 즉 **피나스테리드를 복용한 지 1년 정도 지난 시점부터 유방 부근 통증을 느꼈으며 심전도 검사 등을 실시하였으나 이상이 없었습니다.**

환자는 복용을 지속하되 다음 달 병원 정기 방문 시 담당 의사와 해당 증상에 대해 상담하기로 하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

피나스테리드 복용 후 남성 유방통 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 **‘상당히 확실함 (probable)’**으로 하였습니다.

→ 1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준 ‘가능성 높음(=상당히 확실함, probable)’입니다(WHO-UMC 기준에서는 투여 중지 관련 정보가 없으므로 가능함(possible)).

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단을 시행하지 않았으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)
- ④ 병용약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 없으며 (+2)



- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 정보가 없고 (0)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 9점이며 이는 ‘가능성 높음(=상당히 확실함, probable, 6-11점 > 70%’구간에 해당합니다.

2. **[상당히 확실함]** 피나스테리드 복용 후 유방통, 유방압통이 발생할 수 있습니다. 또한 남성 유방암이 보고 되었습니다.

3,047명의 환자를 대상으로 4-6년간 수행한 위약 및 양성대조 임상시험에서, 이 약 5 mg을 투여한 투여군에서 4건의 유방암이 발생하였고, 위약군 및 양성대조군에서는 발생하지 않았습니다.

3. **[가능성 적음]** 알푸조신 10mg, 데스모프레신 0.1mg

▶ 상세 사항

피나스테리드는 5- α 환원효소 억제제로서 **양성전립샘비대증 치료**에 사용되며 양성전립샘비대증 증상의 개선, 비후된 전립샘의 퇴행 및 요류 개선, 급성 요폐의 발생빈도 감소, 전립샘 경요도 절제술 및 전립샘 절제수술 등을 포함한 수술의 필요성 감소에 효과가 있습니다. 1일 1회 5mg을 식사와 관계없이 경구투여하며 복용 시 **증상이 개선되더라도 최소 6개월간의 치료가 필요**합니다. 70세 이상의 고령자에게 있어 이 약은



배설이 약간 감소되기는 하나 용량을 조절할 필요는 없습니다.

특히 이 약은 소아 또는 여성에게 투여하지 않으며 **임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성은 피나스테리드의 흡수 및 그 이후 남성 태아에 대한 잠재적 위험의 가능성**이 있으므로 이 약의 부서지거나 깨진 조각을 만져서는 안됩니다. 이 약은 코팅되어 있기 때문에 깨지거나 부서지지 않았다면 정상적인 취급 시에는 활성 성분과의 접촉을 방지할 수 있습니다.

외국에서 1,524명을 대상으로 4년간 위약대조 임상시험을 시행한 결과 1년 복용군에서 위약군에 비해 높은 빈도로 나타난 이상반응에는 **발기부전**(복용군 8.1% vs 위약군 3.7%), **성욕감퇴**(6.4% vs 3.4%), **사정액감소**(3.7% vs 0.8%), **사정장애**(0.8% vs 0.1%), **유방비대**(0.5% vs 0.1%), **유방압통**(0.4% vs 0.1%), **발진** 등이 있었으며 2-4년 복용군에서는 투여군 간 발기부전, 성욕감퇴, 사정장애 발현율에 유의한 차이가 없었습니다.

특히 장기사용에 대한 안전성을 평가하기 위해 3,047명의 환자를 대상으로 4-6년간 수행한 위약 및 양성대조 임상시험에서 이 약 5mg을 투여한 환자군에서 **4건의 유방암이 발생**하였고 위약군 및 양성대조군에서는 발생하지 않았습니다. 그러나 이 약의 장기간 투여와 남성유방 신생물간의 관련성은 현재 알려져 있지 않습니다.

국내에서 6년 동안 3,675명을 대상으로 실시한 시판 후 조사



에서 이 약과 인과관계가 있을 수 있는 것으로 평가된 이상반응에는 위장장애(속쓰림), 발기부전, 성욕감퇴, 사정장애(정액량 감소), 발진, 가려움, 과민반응, 두통, 어지럼 등이 있었습니다.

또한 식약처는 2011년 안전성서한을 통해 피나스테리드, 두타스테리드(dutasteride) 등의 **5- α 환원효소 억제제가 심각한 전립선암 발생위험을 증가시킬 수 있음**을 알렸고 2012년에는 피나스테리드 성분 함유 제제가 **투약중단 후에도 일부 성기능 관련 이상반응을 지속시킬 수 있다**는 내용의 안전성서한을 발표하였습니다.

▶ 문헌 조사

→ 5- α 환원효소는 테스토스테론을 보다 강력한 효능을 가진 안드로겐인 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone(DHT))으로 대사시킵니다. 피나스테리드는 type II 5- α 환원효소 억제제이므로 혈중 및 목표로 하는 조직에서의 DHT 농도를 감소시킵니다. 피나스테리드 5mg은 양성전립샘비대증 치료에 사용되며 1mg은 남성의 남성형 탈모를 예방하고 치료하는 데 사용됩니다.

영국 ‘의약품과 건강 제품 규제당국(MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)’ 자료에 의하면 2009년 11월까지 세계적으로 피나스테리드 복용 환자 중 남성 유방암 발생 보고는 5mg 복용군에서 50건, 1mg



복용군에서 3건 있었습니다. 그러나 임상시험에서 5mg 피나스테리드 복용에 의한 남성 유방암 발생률 증가는 유의하지 않았습니다.

피나스테리드가 DHT 농도를 감소시킴과 동시에 테스토스테론과 에스트라디올(oestradiol) 농도의 증가가 나타납니다. 연구에서 테스토스테론과 에스트라디올 비율의 변화가 나타나지는 않았으나 이 두 호르몬의 증가는 유방암 발생 위험을 높일 가능성이 있습니다. 지금까지의 자료를 분석한 결과 피나스테리드에 의한 남성 유방암 발생 위험을 배제할 수는 없을 것으로 보입니다.

[보건 · 의료 전문가들에게]

- ▷ 피나스테리드 5mg의 임상시험 및 시판 후 조사에서 남성 유방암 사례가 보고된 바 있습니다.
- ▷ 환자에게 ‘유방 조직에서 덩어리, 통증, 유두 분비 등의 변화가 느껴질 경우 즉시 의사와 상의’하도록 안내해야 합니다.

[Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Finasteride: potential risk of male breast cancer, Drug Safety Update Dec 2009, vol 3 issue 5: 3., Published 11 December 2014]

→ 2009년 11월까지 영국 MHRA에 보고된 피나스테리드 5mg을 복용중인 양성전립샘비대증 환자의 남성 유방암 보고 50건을 분석해보면 환자의 나이는 54-88세, 평균 나이는 71세였습니다. 발현 시점을 알 수 있는 35건의 사례에서 남성유



방암은 약물 복용을 시작한지 평균 약 44.4개월 후 발현되었고 중간값은 36개월이었습니다(총 범위는 5주-11년). 27건의 사례가 최소 1년 이상 치료를 받은 환자에게서 나타났습니다.

[Niraj K Shenoy & Sangolli M Prabhakar, Finasteride and Male Breast Cancer: Does the MHRA Report Show a Link?, *J Cutan Aesthet Surg.* 2010 May-Aug; 3(2): 102]

→ 피나스테리드 1mg은 남성형 탈모 치료에 널리 사용되고 있습니다. 안전성이 높은 편이지만 여성형 유방 등 일부 성(性) 관련 이상반응이 나타날 수 있습니다.

남성형 탈모를 가진 21세 남성이 피나스테리드 1mg 복용 4개월 후 양측에서 여성형 유방이 나타난 사례가 있었습니다. 약물 복용을 중단한 지 10개월이 지난 시점에서도 증상은 호전되지 않았습니다. 피나스테리드 1mg를 2개월 복용 후 왼쪽에 여성형 유방이 나타난 65세 남성의 사례도 있었습니다. 이 남성의 경우에는 약물 복용 중단 후 2개월에 걸쳐 증상이 대체로 호전되었으나 6년 후 살펴보았을 때 약간의 부기가 남아 있었습니다.

여성형 유방은 호르몬의 불균형에 의해 나타나는 증상으로서 디곡신(digoxin), 페노티아진(phenothiazine), 프로프라놀롤(propranolol) 등의 약물에 의한 이상반응으로 나타날 수 있습니다. 피나스테리드와 두타스테리드 또한 여성형 유방을



발생시킬 수 있는 약물로 알려져 있습니다. 임상시험에서 1mg의 피나스테리드는 여성형 유방 발생과 유의한 관계를 보이지 않았으나 일부 사례에서 낮은 용량의 피나스테리드도 여성형 유방 이상반응을 일으킬 수 있는 것으로 나타났습니다. 발현 시점은 대체로 약물 복용 2-4개월 후로서 다른 성(性)관련 이상반응 발생보다 지연되어 나타납니다.

흥미롭게도 높은 용량의 피나스테리드에서는 여성형 유방이 한쪽 또는 양쪽에서 나타나는 비율이 유사했으나 저용량의 피나스테리드에서는 한쪽에서만 나타나는 경향을 보였습니다.

전문가들은 이 약물을 복용하는 경우 환자에게 유방 압통, 비대 등이 나타날 수 있음을 알려야 하며 이러한 증상은 약물 중단 후 완전히 회복되기도 하지만 회복되지 않거나 회복에 오랜 기간이 걸릴 수 있으므로 면밀한 모니터링이 필요합니다.

[Yuval Ramot, et al., Finasteride induced Gynecomastia: Case report and Review of the Literature, *Int J Trichology*. 2009 Jan-Jun; 1(1): 27-29.]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

| | |
|-----------------------------|---|
| <p>시간적 선후관계</p> | <p>▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 선후관계 합당 (+3) · 선후관계 모순 (-3) · 정보없음 (0) |
| <p>감량 또는 중단</p> | <p>▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3) · 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2) · 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0) · 정보없음 (0) |
| <p>유해사례의 과거력</p> | <p>▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 예 (+1) · 아니오 (-1) · 정보없음 (0) |
| <p>병용약물</p> | <p>▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2) · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3) · 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2) · 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0) · 정보없음 (0) |
| <p>비약물요인</p> | <p>▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1) · 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1) · 정보없음 (0) |
| <p>약물에 대해 알려진 정보</p> | <ul style="list-style-type: none"> · 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3) · 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2) · 알려진 바 없음 (0) |
| <p>재투약</p> | <p>▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3) · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2) · 재투약하지 않음 (0) · 정보없음 (0) |
| <p>특이적인 검사</p> | <p>▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 양성 (+3) · 음성 (-1) · 결과를 알 수 없음 (0) · 정보없음 (0) |

- ▷ **최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점**
- 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%
 - 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%
 - 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%
 - 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%