



한국 의약품부작용보고원시자료를 활용한 알파차단제의 이상사례 실마리정보 비교 분석

구현지¹ · 권준영² · 최재혁² · 유승훈³ · 박세원³ · 정경혜¹ · 정선영^{1,2,3*}

¹중앙대학교 약학대학, ²중앙대학교 제약산업학과, ³중앙대학교 대학원 글로벌혁신신약학과

Signal Detection of Alpha-adrenoceptor Antagonist using the KIDS-KAERS database (KIDS-KD)

Hyunji Koo¹, Jun Young Kwon², Jae-Hyuk Choi², Seung Hun You³, Sewon Park³, Kyeong Hye Jeong¹, and Sun-Young Jung^{1,2,3*}

¹College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

²Department of Pharmaceutical Industry, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

³Department of Global Innovative Drugs, Graduate School of Chung-Ang University, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

ABSTRACT

Background: Using KIDS-KAERS database (KIDS-KD) from 2016 to 2020, the aim is to investigate signals of adverse events of alpha-adrenoceptor antagonists and to present adverse events that are not included in the precautions for use when marketing approval. **Methods:** This study was conducted by disproportionality analysis. Data mining analysis was performed to detect signals of alpha-adrenoceptor antagonists, such as terazosin, doxazosin, alfuzosin, silodosin, and tamsulosin. The signal was defined by three criteria as proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR), and information component (IC). Detected signals were compared with product labeling and the European Medicines Agency-Important Medical Events list. **Results:** Out of the total number of 408,077 reports for adverse events, 6,750 cases were reported as adverse events of alpha-adrenoceptor antagonists. Dizziness, mouth dryness, hypotension postural, and oedema peripheral are identified as common adverse events of five alpha-adrenoceptor antagonists and are typically listed on drug labels. However, new signals were detected for pneumonia, chronic obstructive airway disease, eye diseases such as glaucoma and cataracts, fracture, and ileus of tamsulosin that were not previously listed on the drug labels in Korea. **Conclusions:** This study identified signals related to adverse drug reactions of alpha-adrenoceptor antagonists and presented serious adverse events, suggesting new adverse reactions to be aware of when using alpha-adrenoceptor antagonists.

KEYWORDS: Adverse events, alpha-adrenoceptor antagonist, KIDS-KAERS database (KIDS-KD), signal detection

*Correspondence to: Sun-Young Jung, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea

Tel: +82-2-820-5678, Fax: +82-2-816-7338, E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

Received 27 February, 2023; Revised 31 March, 2023; Accepted 13 April, 2023

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

전립선비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)은 나이드 남성에서 흔한 질병이며, 60세 이후 남성에서 50%, 80세 이후 남성의 80%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 조직학적으로는 전립선의 평활근 및 상피 세포가 증식된 것으로 정의하며, 절박뇨, 야간뇨, 빈뇨 등의 하부요로 증상(lower urinary tract symptoms, LUTS)을 호소한다.²⁾ 전립선비대증 환자의 수는 계속 증가하였으며,^{3,4)} LUTS를 가진 BPH는 남성에서 가장 흔한 질환으로 사회경제적으로 영향을 미친다.¹⁾

알파차단제는 중등도 이상의 LUTS에 우선적으로 권고되는 약물로, 가이드라인에서 권고하는 알파차단제로는 alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin이 있다.²⁾ 알파차단제의 작용기전은 방광의 목과 괄약근에 있는 α_1 -아드레날린성 수용체(α_1 -AR)에서 노르아드레날린의 길항제로 작용하여, 방광벽의 배뇨근에 영향을 주지 않으면서 전립선과 방광경부 안팎의 평활근을 이완시켜 폐색을 완화한다.⁵⁾ 알파차단제의 알려진 흔한 이상반응은 어지러움, 역행사정이며, 그 밖에도 두통, 구통, 빈맥 등이 있다.⁶⁾ 비선택적 알파1 차단제인 terazosin과 doxazosin은 고혈압에도 사용되며, BPH를 동반한 고혈압 환자이거나 저항성 고혈압 환자에 추천된다.⁷⁾ 알파1수용체 중 알파1a, 알파1d를 선택적으로 차단하는 tamsulosin, silodosin은 기립성 저혈압 및 실신의 위험이 terazosin이나 doxazosin보다 적으나 사정장애의 부작용은 더 큰 것으로 알려져 있다.^{2,7)} 알파차단제를 복용하는 환자에서 백내장 수술 중 발생할 수 있는 수술 중 홍채긴장저하증후군(intraoperative floppy iris)은 가이드라인에서도 주의가 언급되고 있으며, 다섯 가지 알파차단제의 허가사항 중 일반적 주의 부분에 표시되어 있다.²⁾

그러나, 최근 가이드라인이나 제품설명서에 표시되는 많은 이상사례에 대한 보고와 연구가 이어지고 있다. Tamsulosin과 치매의 관련성의 경우 위험성을 높인다는 연구와 근거가 부족하다는 연구 등이 연이어 발표되고 있으며,^{8,9)} silodosin의 경우 황반구진형 발진 등의 증례보고가 발표되었다.^{10,11)}

시판 중인 의약품의 기존 임상시험에서 예측하지 못한 이상사례 및 알려진 이상사례의 새로운 양상은 자발적 부작용 보고를 통해 수집되고 있으며, 수집된 이상사례를 통해 실마리정보를 탐색할 수 있다. 의약품이상사례보고시스템(Korea adverse event reporting system, KAERS)은 국내 시판 중인 의약품의 자발적인 약물 이상사례 보고 시스템으로, 기존의 임상시험에서 예측하지 못한 이상사례와 알려진 사례의 새로운 양상이 발생하였을 때 이에 대한 정보를 보고하고 관리할 수 있도록 하고 있다. 미국의 경우 US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS)를 이용하여 알파차단제 간의 어지러움, 기립성 저혈압, 발기부전, 사정장애, 구갈 등에 대해 비교하는 연구가 있었으며,¹²⁾ 실신에 관한 연구는 FAERS를 이용한 연구 뿐만 아니라 일본의 Japanese adverse drug event report (JADER)을 이용한 연구도 있었다.^{13,14)} 아

직 국내에서 의약품부작용보고자료를 이용하여 알파차단제의 실마리정보 분석에 관한 연구는 거의 없어서, 국내의 실제 임상 근거를 기반으로 임상적 사용의 문제 파악이 필요할 수 있다.

본 연구는 의약품부작용보고원시자료를 활용하여 데이터 마이닝 기법을 적용하여 알파차단제 5개 약물간 이상반응 실마리정보를 찾아내어 비교하며, 사용상 주의 사항에 포함되지 않았지만 중대한 이상사례로 분류될 수 있는 항목을 제시하고자 하였다.

연구 방법

연구자료

본 연구는 한국의약품안전관리원(Korea institute of drug safety & risk management, KIDS)의 의약품부작용보고시스템(KAERS)에 2016년부터 2020년까지 보고된 의약품부작용 보고원시자료(KIDS-KAERS database, KIDS-KD)를 이용하였다. KIDS-KD는 KAERS로 보고된 의약품 등 부작용보고 원자료에서 스크리닝을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 데이터클렌징을 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화 된 형태로 코드를 부여하여 분석가능한 형태로 만든 자료이다. 의약품부작용보고는 환자의 식별정보에 해당하는 내용을 수집하지 않는 것이 원칙이며, KIDS-KD에도 개인을 식별할 수 있는 정보는 포함되어 있지 않다. 하나의 이상사례보고서는 환자성별, 연령, 보고유형 등의 기본정보, 투여일 등의 의약품 정보, 부작용 코드 및 경과 등의 부작용정보 등으로 구성되어 있다. 약물의 성분명은 ATC (anatomical therapeutic chemical) 코드로, 이상사례명은 WHO-ART (WHO adverse reaction terminology) 092버전 코드로, preferred terms (PT)를 이용하여 ATC 코드와 매칭하였다.¹⁵⁾

연구대상 약물 및 비교군 약물 선정

본 연구에서 실마리정보 연구대상 약물은 알파차단제로 terazosin (ATC code: G04CA03), doxazosin (ATC code: C02CA04), alfuzosin (ATC code: G04CA01), silodosin (ATC code: G04CA04), tamsulosin (ATC code: G04CA02)으로 정의하였다. 알파차단제 중 naftopidil은 7자리 ATC code로 매칭되지 않아 제외하였으며, 하나의 보고 건에 두 가지의 알파차단제를 포함하는 보고는 제외하였다. 비교군으로는 알파차단제를 제외한 모든 약제들을 대조군으로 설정하였으며, BPH에 주로 허가된 약물이므로 남성의 보고 건을 대상으로 하였다.

알려진 이상사례 정의

알려진 이상사례는 2022년 1월 기준, 식품의약품안전처 의약품안전나라 의약품통합정보시스템, 미국 Food and Drug

Administration (FDA) 약물 허가사항 데이터베이스에 사용상 주의사항에 포함된 내용을 이상사례로 정의하고 유럽 의약품청-중요 의료 이벤트 목록(European Medicines Agency-Important Medical Events list, EMA-IME list)에 포함된 부작용을 중대이상사례로 파악하였다. EMA-IME 목록은 유럽 의약품청이 보건 당국 및 기타 규제 기관에서 의심되는 부작용을 식별하기 위해 사용하는 의료 사건을 표준화된 용어로 발표하는 것으로, 보고된 이상사례가 EMA-IME 목록에 나열되면 사망, 생명을 위협하는 상황, 입원, 지속적이거나 상당한 장애 또는 선천적 기형/선천적 결함을 초래할 수 있는 상황과 같이 심각한 것으로 간주되며, 중대이상사례라는 것뿐만 아니라 더 신속한 개입이 필요함을 암시한다.¹⁶⁾

실마리정보 분석

5가지 알파차단제와 그 외 모든 약제들의 인과성 평가에서 possible (가능함), probable (상당히 확실함), certain (확실함)인 이상사례 정보를 각각 성분별로, 데이터마ining 방식으로 실마리정보를 분석하였다. 실마리정보를 발견하기 위해 데이터마ining 지표인 보고분율비(proportional reporting ratio, PRR), 보고오즈비(reporting odds ratio, ROR), 베이저안 신뢰전달신경망(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)의 정보성분(information component, IC)을 산출했다. 실마리정보 판정기준으로, 보고분율비는 $PRR \geq 2$ 이고, $\chi^2 \geq 4$ 이며, 해당 이상사례 보고 건수 ≥ 3 인 경우, 보고 오즈비는 $ROR \geq 2$ 이고, $\chi^2 \geq 4$ 이며, 해당 이상사례 보고 건수 ≥ 3 인 경우, 정보성분은 95% 신뢰 구간의 하한치가 0 이상인 경우를 기준으로 하였다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 이 중 세가지 지표 모두에서 유의하게 판정된 이상사례를 각 약물의 약물이상반응 실마리정보로 정의하였다.

통계분석

알파차단제와 그 외 모든 약제에 대해 2016-2020년까지 남성에서의 연도별 보고 추이를 확인하였다. 알파차단제와 비교군의 특성을 확인하기 위하여 환자특성(연령), 보고 특성(연도,

원보고자 정보, 보고자 정보, 보고 유형), 중대사례항목을 파악하였다. 알파차단제의 이상사례 보고건과 대조군의 보고건의 차이를 확인하기 위하여 카이-제곱 검정을 시행하였고, p 값이 0.05 미만일때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 모든 통계분석 과정은 SAS software ver. 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 이용했다. 본 연구계획서는 중앙대학교 생명윤리심의위원회에서 심의 면제승인을 받았다(IRB number: 1041078-202110-BR-302-01).

연구 결과

알파차단제의 보고된 이상사례 현황

본 연구는 남성에서 알파차단제의 약물이상반응으로, 2016년부터 2020년도까지의 KAERS에 보고된 1,590,895건의 이상사례 보고건 중 추적보고건(126,047건), 보고오류(3,776건), 중복건수 제거(449,838건), 한 보고건에 2가지 이상의 알파차단제가 포함된 경우(196건), 알파차단제의 성분을 확인할 수 없는 경우(422건), 여성의 보고건수(602,539건)를 제외한 408,077건을 연구대상으로 하였다. 그 중 알파차단제의 이상사례 보고건은 6,750건이었다(Fig. 1). 다섯 종류의 알파차단제 중 tamsulosin이 60.8%로 가장 높은 비중을 차지하였다. 2016년에 비해 2020년도에는 모든 알파차단제의 보고건이 증가하였으며, tamsulosin의 경우 2019년에서 2020년 사이 증가폭이 가장 컸으며 보고건도 가장 많았다(1,176건, tamsulosin 보고건 전체의 28.65%)(Fig. 2).

알파차단제 이상사례의 인구학적 특성

알파차단제와 그 외 모든 약제들의 자료는 연령, 보고유형, 보고기관, 원보고자 정보를 포함하였다(Table 2), 알파차단제 이상사례 보고건의 평균 연령이 68.21세였으며, 60-79세가 가장 많았다. 원보고자의 경우 의사(43.48%), 약사(32.92%) 순으로 높았다. 알파차단제의 중대사례 보고로 입원이 9.61%로 가장 높았다.

Table 1. Definition and signal detection criteria of data mining indices

Number of reports		Specific Adverse Event	All other Adverse Events	Total
Drug of interest		A	B	A+B=E
Another drug		C	D	C+D=F
Total		A+C=G	B+D=H	A+B+C+D=I
Indices		Definition	Criteria for signal detection	
Disproportionality ratio	PRR	(A/E)/(C/F)	$ROR \geq 2, \chi^2 \geq 4, A \geq 3$	
	ROR	(A/B)/(C/D)	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, A \geq 3$	
	IC	$\log_2(A+0.5)/((E \cdot G/I)+0.5))$	IC under limit of 95% confidence interval ≥ 0	

IC, information component; PRR, proportional reporting ratio; ROR, reporting odds ratio

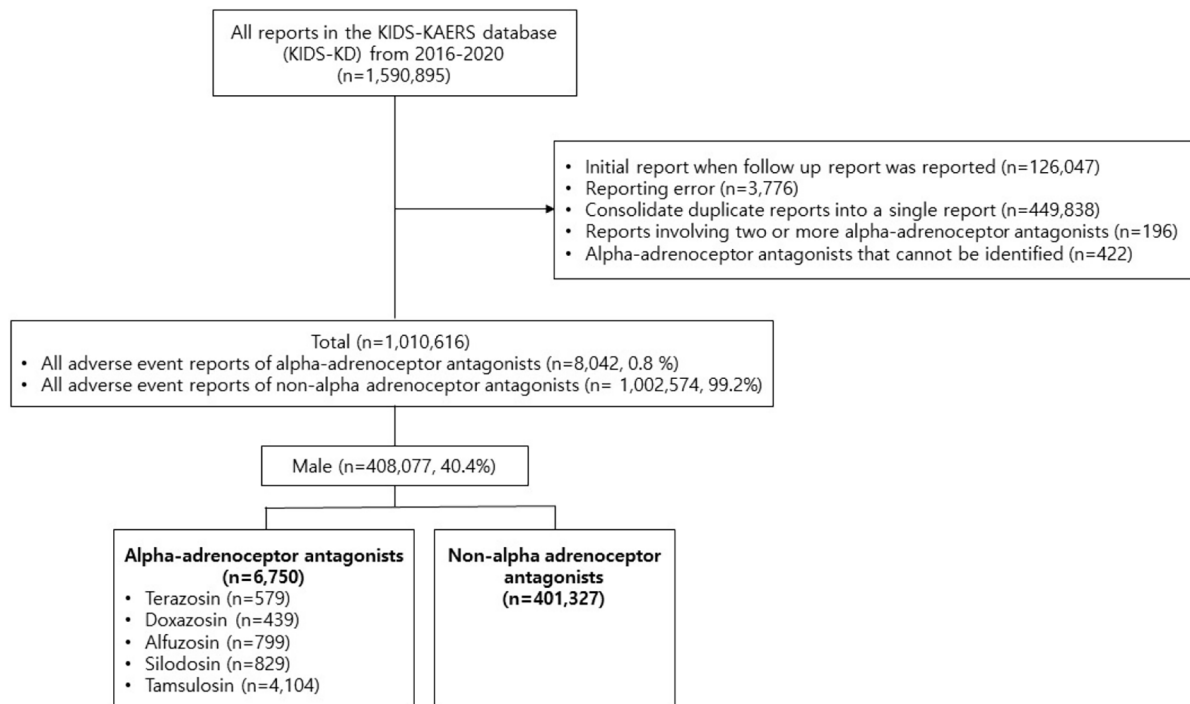
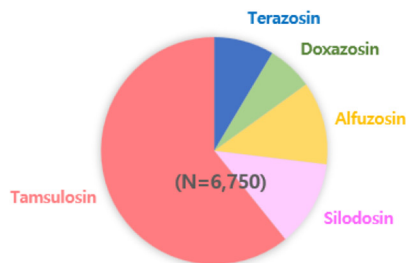


Fig. 1. Selection flow of study reports. KAERS, Korea Adverse Event Reporting System

a. Proportion of alpha-adrenoceptor antagonists



b. Number of adverse events reports of alpha-adrenoceptor antagonists from 2016 to 2020

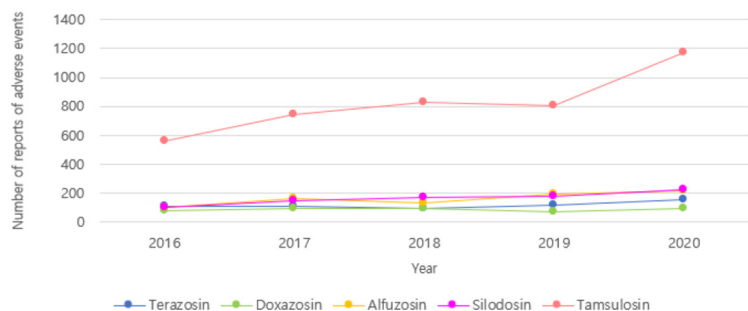


Fig. 2. Proportion of alpha-adrenoceptor antagonists and number of adverse events reports in males, from 2016 to 2020

알파차단제의 실마리정보 파악을 위한 데이터마이닝 분석

KIDS-KD에서 알파차단제와 알파차단제를 제외한 모든 약제들과 비교한 이상사례를 산출한 결과, terazosin의 실마리정보는 25개였으며, doxazosin은 12개, alfuzosin은 42개, silodosin은 49개, tamsulosin은 156개였다. 보고된 전체 알파차단제의 이상사례는 어지러움이 1,213건, 구강건조가 297건, 빈비 241건 순으로 많았다. 데이터마이닝 결과는 다빈도 보고된 50개 이상사례와 약물별 ROR을 heatmap으로, PRR, ROR, IC 세가지 모두에서 실마리정보라고 파악된 이상사례를 Fig. 3에서 보여주고 있다. 어지러움, 구강건조, 기립성저혈압, 말초부종은 다섯 가지 알파차단제에서 모두 실마리정보로 파악되었

으며, 그 밖에도 비염은 doxazosin을 제외한 4가지 약제에서, 불면증, 폐렴은 terazosin을 제외한 4가지 약제에서 나타났다. 피부 이상반응인 발진, 두드러기, 위장관계 이상반응인 소화불량, 구토, 복통, 혈액관련 이상반응은 다빈도 보고된 항목에는 포함되어 있으나, 실마리정보로 파악되지는 않았다.

우리의 연구에서 추출한 실마리정보 중에서 식품의약품안전처 허가사항에 반영되지 않았으나 EMA-IME 리스트에 포함된 이상사례는 Table 3에 정리하였다. 호흡기계 이상반응으로 폐렴이 terazosin을 제외한 4가지 알파차단제에서 확인되었으며, 만성폐쇄성기도질환(chronic obstructive airways disease)는 다섯 가지 알파차단제에서 나타났다. 안과 관련 이상반응

Table 2. Characteristics of adverse event reports of alpha-adrenoreceptor antagonists and all other drugs from 2016 to 2020

Characteristics	Total reports (n=408,077)				<i>p</i> -value
	Total of alpha-adrenoreceptor antagonists (n=6,750)		All other drugs (n=401,327)		
	N	(%)	N	(%)	
Age group					<.0001
Mean (±SD)	68.21 (±11.38)		54.85 (±19.49)		
0-19	13	(0.19)	28,073	(7.00)	
20-39	126	(1.87)	51,694	(12.88)	
40-59	1,123	(16.64)	128,807	(32.10)	
60-79	4,572	(67.73)	169,467	(42.23)	
≥ 80	916	(13.57)	23,286	(5.80)	
Report type					<.0001
Spontaneous report	3,750	(55.56)	350,230	(87.27)	
Research (including re-examination)	2,971	(44.01)	43,575	(10.86)	
Literature	22	(0.33)	2,987	(0.74)	
Unknown	0	(0.00)	3	(0.00)	
Others	7	(0.10)	4,532	(1.13)	
Original reporter					<.0001
Clinician	2,935	(43.48)	89,239	(22.24)	
Pharmacist	2,222	(32.92)	60,458	(15.06)	
Nurse	784	(11.61)	221,104	(55.09)	
Consumer	259	(3.84)	13,853	(3.45)	
Others	36	(0.53)	6,966	(1.74)	
Other medical specialists	6	(0.09)	2,794	(0.70)	
Lawyer	0	(0.00)	4	(0.00)	
Reporter					<.0001
Regional pharmacovigilance center	3,463	(51.30)	326,427	(81.34)	
Pharmaceutical company	3,140	(46.52)	60,005	(14.95)	
Medical institution	132	(1.96)	12,989	(3.24)	
Pharmacy	1	(0.01)	11	(0.00)	
Public health center	0	(0.00)	1	(0.00)	
Consumer	8	(0.12)	822	(0.20)	
Others	6	(0.09)	1,072	(0.27)	
Seriousness criteria					<.0001
None	5,744	(85.10)	370,962	(92.43)	
Death	41	(0.61)	1,188	(0.30)	
Life-threatening	17	(0.25)	1,152	(0.29)	
Disability	2	(0.03)	267	(0.07)	
Deformation	0	(0.00)	3	(0.00)	
Hospitalization	649	(9.61)	13,072	(3.26)	
Medically significant	297	(4.40)	14,683	(3.66)	

Table 2. Continued

Characteristics	Total reports (n=408,077)				<i>p</i> -value
	Total of alpha-adrenoreceptor antagonists (n=6,750)		All other drugs (n=401,327)		
	N	(%)	N	(%)	
Report year					<.0001
2016	945	(14.00)	74,802	(18.64)	
2017	1,253	(18.56)	83,496	(20.80)	
2018	1,321	(19.57)	81,465	(20.30)	
2019	1,363	(20.19)	80,837	(20.14)	
2020	1,868	(27.67)	80,727	(20.12)	
Assessment					<.0001
Certain	110	(1.63)	11,943	(2.98)	
Probable	828	(12.27)	117,314	(29.23)	
Possible	3,138	(46.49)	202,825	(50.54)	
Other	2,674	(39.61)	69,245	(17.25)	

으로 terazosin에서는 결막염, alfuzosin과 silodosin에서는 백내장, tamsulosin에서는 녹내장이 확인되었다. 그 밖에도 terazosin의 경우 폐혈증, doxazosin의 경우 뇌경색, 질소혈증, alfuzosin의 경우 골절, 심부전이, silodosin의 경우 신경병증, 고칼륨혈증, 빈혈, 무과립구증이, tamsulosin의 경우 습진, 치매, 우울증, 정신증, 장폐쇄, 마비성 장폐쇄, 대장염 등이 확인되었다.

고 찰

본 연구에서는 2016년부터 2020년까지 남성에 대한 국내 의약품부작용보고원시자료를 데이터마이닝 기법을 적용하여 알파차단제의 약물이상반응 실마리정보를 분석하였다. 이 중 다빈도 보고된 이상사례를 비교하고, 시판 허가 시 사용상 주의사항에 기재되지 않은 이상반응과 그 중에서 EMA-IME 리스트에 보고된 이상사례와 비교하여 중대성을 평가하였다. 국내 허가사항에 기재되어 있지 않지만 실마리정보로 확인된 중대이상사례도 확인하였다.

다빈도 보고된 이상사례 중 공통적으로 확인된 실마리정보로 어지러움, 불면, 구갈, 말초부종 등이 있었다. 어지러움은 알파차단제 사용으로 가장 많이 보고된 이상사례이고, 대표적인 흔한 이상사례로 알려져 있다.⁶⁾ 어지러움과 기립성 저혈압은 다섯가지 알파차단제 모두에서 나타났다. Silodosin과 tamsulosin이 $\alpha 1A$ 에 선택적으로 작용하여 어지러움의 이상반응이 적을 수 있으나,²⁾ 이전의 외국의 실마리정보에서도 어지러움, 기립성저혈압의 이상사례가 확인된 바 있다.¹²⁾ Terazosin을 제외한

4가지 알파차단제에서 불면이 확인되었다. Tamsulosin과 silodosin의 경우 불면이 국내허가 사항의 사용상의 주의에도 명시되어 있으나,²⁰⁾ doxazosin과 terazosin은 졸음을 유발하고 악몽의 치료로도 이용된다는 이전의 결과와 차이가 있었다.¹²⁾ 구갈과 말초 부종이 실마리정보로 파악되었다. 구갈은 요실금 치료제와 병용 시 구갈이 더 악화된다는 것은 여러 연구들에서도 보고되고 있으며,^{21,22)} 말초부종은 terazosin의 경우, 어지러움, 무력증 다음으로 흔하게 발생한 이상반응으로 보고된 바 있다.²³⁾

알파차단제의 다빈도로 보고된 50가지의 이상반응 중 피부 이상반응인 발진, 두드러기, 위장관계 이상반응인 소화불량, 구토, 복통, 혈액관련 이상반응으로 과립구감소증, 혈소판감소증은 실마리정보로 파악되지 않았다. 이는 다른 약제에서도 유사하게 보고되는 이상사례이기 때문이라 여겨진다.

알파차단제를 사용하는 환자에서 폐렴과 만성폐쇄성기도 질환이 실마리정보로 파악되어, 호흡기 질환과 관련된 이상반응에 대한 주의가 필요할 수 있다. 그러나, 알파1 차단제가 만성폐쇄성폐질환을 유발한다는 보고나 이전의 연구는 거의 없었다. 최근 연구에서는 오히려 알파1차단제의 사용이 폐렴을 예방할 수 있다는 연구가 있으며,²⁴⁾ 알파차단제가 기관지확장을 촉진하여 만성폐쇄성폐질환에 도움이 될 수 있다는 연구가 있었다.²⁵⁾ 만성폐쇄성기도질환 환자에 있어서 전립선비대증은 동반하기 쉬운 질환 중 하나이다.²⁶⁾ 연령이 증가할수록, 남성에서 발생률이 높기 때문이다.²⁷⁾ 따라서, 알파차단제 사용 시 호흡기질환 이상사례 발생에 관하여서는 주의 깊은 모니터링이 필요함과 동시에 직접적인 인과관계를 밝힐 수 있는 추

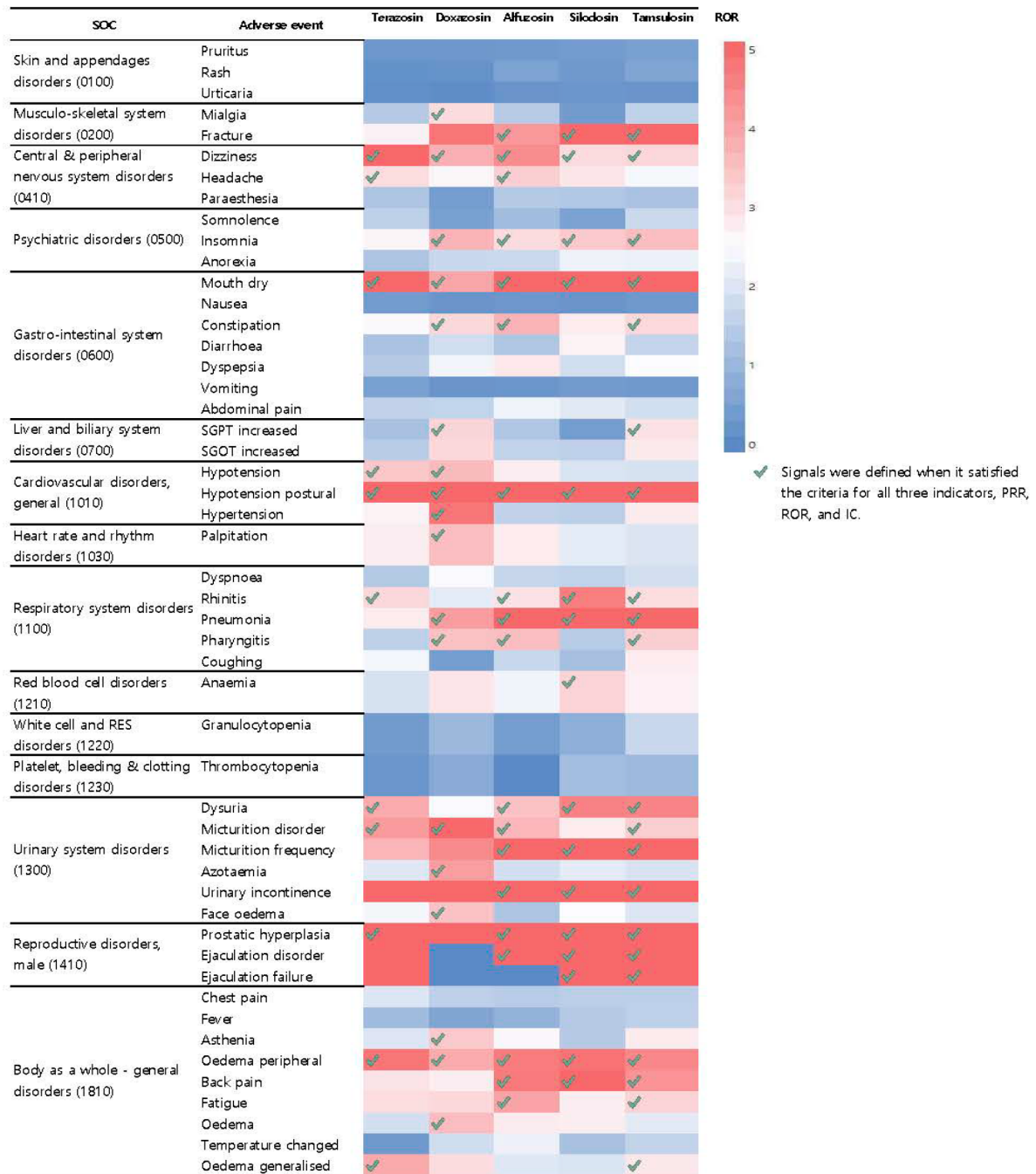


Fig. 3. Reporting odds ratios and detected signals for alpha-adrenoceptor antagonists by data mining in males. IC, information component; PRR, proportional reporting ratio; RES, reticuloendothelial system; ROR, reporting odds ratio; SGOT, serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamic pyruvic transaminase; SOC, system-organ class

후 연구가 필요할 것이다.

Alfuzosin, silodosin의 경우 골절에 대한 주의가 필요한 것으로 파악된다. 사용상의 주의사항에 골절을 직접적인 언급은 없으나 혈압저하, 기립성 저혈압, 어지러움 등으로 나타날 수 있는 이상반응이며,²⁰⁾ 이와 관련된 국내외의 연들도 발표되어

있다.^{28,29)} 골절은 EMA-IME 목록에 포함된 항목으로 골절에 방을 위하여 환자 복약 상담 시 더 강조되어야 할 부분이라 여겨진다.

알파차단제를 사용시 안과질환의 이상반응에 대한 실마리 정보로 alfuzosin, silodosin에서는 백내장이, tamsulosin에서

Table 3. EMA-IMEs lists non-labeled in MFDS among detected signals of alpha-adrenoceptor antagonists vs. other drugs by three data mining indices in males

SOC	Adverse event	Disproportionality analysis				Label		EMA-IME list
		PRR	ROR	IC	X ²	MFDS	FDA	
Terazosin								
Respiratory system disorders (1100)	COAD	17.33	17.53	4.27	105.15	N	N	Y
Resistance mechanism disorders (1830)	Sepsis	6.86	6.89	3.17	14.89	N	N	Y
Doxazosin								
Gastro-intestinal system disorders (0600)	Gastritis	14.69	14.81	4.17	50.24	N	N	Y
Vascular (extracardiac) disorders (1040)	Cerebral infarction	2.96	3.07	1.61	32.88	N	N	Y
Respiratory system disorders (1100)	Pharyngitis	10.67	10.74	3.81	26.01	N	N	Y
	Pneumonia	35.50	35.82	5.40	129.14	N	N	Y
	COAD	2.96	2.99	1.78	7.81	N	N	Y
Urinary system disorders (1300)	Azotaemia	4.30	4.34	2.32	15.17	N	N	Y
Resistance mechanism disorders (1830)	Infection viral	2.42	2.44	1.53	4.19	N	N	Y
Alfuzosin								
Musculo-skeletal system disorders (0200)	Fracture	4.97	4.99	2.71	9.44	N	N	Y
Vision disorders (0431)	Cataract	13.72	13.80	4.00	57.44	N	Y	Y
Gastro-intestinal system disorders (0600)	Gastritis	12.43	12.51	3.86	51.32	N	Y	Y
Cardiovascular disorders, general (1010)	Cardiac failure	79.31	79.60	6.45	200.34	N	N	Y
Respiratory system disorders (1100)	Pneumonia	6.82	6.84	3.16	14.70	N	Y	Y
	COAD	2.13	2.15	1.18	9.03	N	N	Y
Silodosin								
Musculo-skeletal system disorders (0200)	Fracture	5.54	5.56	2.87	11.05	N	N	Y
Central & peripheral nervous system disorders (0410)	Neuropathy	5.38	5.44	2.54	38.88	N	N	Y
	Spinal stenosis	5.19	5.20	2.77	10.04	N	N	Y
Vision disorders (0431)	Cataract	7.54	7.57	3.21	22.34	N	N	Y
Gastro-intestinal system disorders (0600)	Gastritis	3.64	3.66	2.07	11.40	N	N	Y
Metabolic and nutritional disorders (0800)	Hyperkalaemia	9.59	9.65	3.45	45.28	N	N	Y
Respiratory system disorders (1100)	Pneumonia	5.56	5.59	2.72	18.53	N	N	Y
	COAD	20.98	21.33	4.43	255.58	N	N	Y
White cell and RES* disorders (1220)	Agranulocytosis	3.18	3.20	1.85	10.40	N	N	Y
Urinary system disorders (1300)	Urinary retention	6.24	6.27	2.88	21.74	N	N	Y
Tamsulosin								
Skin and appendages disorders (0100)	Eczema	5.19	5.19	2.50	22.47	N	N	Y
Musculo-skeletal system disorders (0200)	Arthropathy	4.50	4.50	2.42	10.40	N	N	Y
Central & peripheral nervous system disorders (0410)	Dementia	5.54	5.54	2.79	10.55	N	N	Y
Vision disorders (0431)	Glaucoma	3.70	3.71	2.10	9.51	N	N	Y
Psychiatric disorders (0500)	Depression	2.26	2.27	1.31	6.20	N	N	Y
	Psychosis	5.43	5.44	2.77	10.28	N	N	Y
Gastro-intestinal system disorders (0600)	Ileus	7.79	7.80	3.01	49.34	N	N	Y
	Ileus paralytic	12.76	12.76	3.87	28.75	N	N	Y
	Colitis	5.96	5.97	2.61	46.68	N	N	Y
	Oesophagitis	4.25	4.25	2.44	7.15	N	N	Y

Table 3. Continued

SOC	Adverse event	Disproportionality analysis				Label		EMA-IME list
		PRR	ROR	IC	X ²	MFDS	FDA	
Liver and biliary system disorders (0700)	Cholecystitis	4.94	4.94	2.50	14.96	N	N	Y
	Cholelithiasis	3.45	3.45	2.15	5.05	N	N	Y
Metabolic and nutritional disorders (0800)	Acidosis	8.89	8.90	3.33	25.68	N	N	Y
	Diabetes mellitus	3.53	3.54	1.92	17.52	N	N	Y
	Hyperkalaemia	2.69	2.70	1.47	22.83	N	N	Y
Endocrine disorders (0900)	Hypothyroidism	5.84	5.84	2.78	15.14	N	N	Y
Cardiovascular disorders, general (1010)	Cardiac failure	2.45	2.45	1.52	4.17	N	N	Y
	Aneurysm	9.23	9.24	3.33	33.51	N	N	Y
Vascular (extracardiac) disorders (1040)	Vascular disorder	5.99	5.99	2.90	11.74	N	N	Y
	Haemorrhage intracranial	8.50	8.52	3.14	48.74	N	N	Y
	Cerebral infarction	5.12	5.14	2.36	63.07	N	N	Y
Respiratory system disorders (1100)	Pleural effusion	4.30	4.31	2.18	26.73	N	N	Y
	Pneumonia	5.34	5.42	2.37	268.34	N	N	Y
	Pneumothorax	6.27	6.28	2.82	20.81	N	N	Y
	Pulmonary oedema	4.29	4.29	2.30	12.08	N	N	Y
	Bronchitis	2.49	2.49	1.40	10.41	N	N	Y
	Pneumonitis	3.87	3.88	2.07	16.41	N	N	Y
	COAD	6.29	6.31	2.65	75.24	N	N	Y
White cell and RES disorders (1220)	Agranulocytosis	3.14	3.15	1.69	25.44	N	N	Y
Urinary system disorders (1300)	Urinary retention	8.37	8.41	3.02	131.62	N	N	Y
	Anuria	8.89	8.90	3.42	19.26	N	N	Y
	Cystitis	13.97	13.99	3.82	63.23	N	N	Y
	Pyelonephritis	12.22	12.23	3.82	27.48	N	N	Y
	UTI	15.21	15.29	3.79	241.38	N	N	Y
Neoplasms (1700)	Rectal carcinoma	6.99	6.99	3.10	14.36	N	N	Y
	Hepatic neoplasm	3.03	3.03	1.88	5.29	N	N	Y
	Neoplasm malignant	4.86	4.88	2.30	49.71	N	N	Y
Application site disorders (1820)	Cellulitis	3.87	3.87	2.09	14.32	N	N	Y
Resistance mechanism disorders (1830)	Infection bacterial	4.22	4.22	2.28	11.76	N	Y	Y
	Moniliasis	5.18	5.19	2.47	25.64	N	N	Y
	Herpes zoster	3.50	3.51	1.89	19.02	N	N	Y
	Herpes simplex	5.84	5.84	2.78	15.14	N	N	Y
	Abscess	4.25	4.26	2.23	16.69	N	N	Y

IC, information component; COAD, chronic obstructive airways disease; EMA-IME, European medicines agency-important medical events; FDA, US food and drug administration; MFDS, Ministry of food and drug safety (Korea); PRR, proportional reporting ratio; RES, reticuloendothelial system; ROR, reporting odds ratio; SOC, system-organ class; UTI, urinary tract infection; X², chi-square; Y, the adverse event which was listed on drug labels; N, the adverse event which was not listed on drug labels

는 녹내장이 파악되었다. 백내장 수술 시 수술중 홍채긴장저하 증후군은 잘 알려진 이상반응이다.²⁾ Tamsulosin 관련 녹내장 보고의 경우, 이전의 후향적 코호트 연구에서, 백내장 수술 후 tamsulosin 사용 환자에서 안압이 상승했다는 결과를 보여

준 바 있으며,³⁰⁾ 개방각 녹내장에 영향을 주는 약물로 tamsulosin 이 연구된 바 있다.³¹⁾ 안과질환과 관련되어 silodosin의 경우 저혈압으로 인한 허혈증상으로 영구적인 시야 손상에 관한 사례보고도 있었다.³²⁾

Tamsulosin의 경우 장폐색, 마비성 장폐색, 대장염, 식도염과 관련된 소화기 이상반응에도 주의해야 한다. 장폐색으로 인한 직장 수술이후 뇨저류가 발생하고, 뇨저류 예방을 위해 수술 전후 tamsulosin가 사용된다는 연구들이 있다.³³⁾ Tamsulosin 사용 시 장폐색은 다른 알파차단제에서는 발견되지 않은 실마리정보라 더 주의 깊게 관찰할 필요가 있다.

본 연구는 KIDS-KD를 이용한 것과 관련하여 몇 가지 제한점을 가진다. 보고된 부작용의 후향적 연구로 부작용 보고 시스템의 과잉 보고 또는 과소 보고의 우려가 있다. 자발적 부작용 신고 자료는 보고자의 특성에 따라 불완전한 정보를 포함하는 문제가 있다. 약물선택의 진단명이 누락된 경우가 많아 진단명을 고려하지 않고 알파차단제를 사용한 남성의 보고건을 대상으로 하였으므로, 질환에 따라 이상반응을 분류할 수 없었다. 여성의 경우, 알파차단제가 고혈압 및 신경인성 방광에 급여가 인정되어 사용될 수 있으나 제외하여서 여성에서의 이상사례 실마리정보를 파악하지 않은 점이다. 보고건에는 알파차단제 이외의 병용 약물을 포함하고 있을 수 있어서 병용 약에 의한 이상반응의 가능성이 있다.

결론

본 연구는 알파차단제의 약물이상반응 관련 실마리정보를 파악하고 국내 사용상의 주의사항과 비교하여 주의사항에 기재되어 있지 않음에도 EMA-IME 리스트에 해당하는 중대이상사례를 확인하였다. 폐렴, 만성폐쇄성기도질환, 백내장, 녹내장, 장폐색 등은 중대한 이상사례로 알파차단제 사용시 더 면밀한 모니터링과 직접적인 인과관계를 밝히는 추후연구가 더 필요하며, 어지러움, 기립성 저혈압 등으로 인한 골절의 예방을 위해 충분한 환자 복약상담으로 예방이 필요할 것이다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Miernik A, Gratzke C. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(49):843.
2. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, *et al.* Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part i—initial work-up and medical management. *J Urol* 2021;206(4):806-17.
3. Kim DK, Park JJ, Yang WJ, Doo SW, Kim JH, Song YS. Changes in diagnosis rate and treatment trends of benign prostatic hyperplasia in Korea: A nationwide population-based cohort study. *Prostate International* 2021;9(4):215-20.

4. Del Giudice F, Oh JK, Basran S, *et al.* Recent trends in the diagnostic and surgical management of benign prostatic hyperplasia in the us from 2004 to 2017: Annual changes in the selection of treatment options and medical costs. *Applied Sciences* 2022;12(17):8697.
5. Kumar V, Dewan S. Alpha adrenergic blockers in the treatment of benign hyperplasia of the prostate. *Int Urol Nephrol* 2000;32(1):67-71.
6. Yu Z-W, Wang R-H, Zhang C-C, Gao J-G. The efficacy and safety of alpha-adrenergic blockers for medical expulsion therapy in patients with ureteral calculi: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(37):e27272.
7. Li H, Xu TY, Li Y, *et al.* Role of α 1-blockers in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24(9):1180-6.
8. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC, Helen Wu Z. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(3):340-8.
9. Latvala L, Tiihonen M, Murtola TJ, Hartikainen S, Tolppanen AM. Use of α 1-adrenoceptor antagonists tamsulosin and alfuzosin and the risk of alzheimer's disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022;31(10):1110-20.
10. Inoue A, Sawada Y, Ohmori S, *et al.* Maculopapular type drug eruption caused by silodosin. *Allergol Int* 2016;65(2):219-20.
11. Klimi E. A probable case of mucosal fixed drug eruption following treatment with silodosin. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018;18(3):e402.
12. Yoshimura K, Kadoyama K, Sakaeda T, Sugino Y, Ogawa O, Okuno Y. A survey of the faers database concerning the adverse event profiles of α 1-adrenoreceptor blockers for lower urinary tract symptoms. *Int J Med Sci* 2013;10(7):864.
13. Ohyama K, Hori Y, Sugiura M. Evaluation of syncope association with α 1-adrenoceptor blockers in males using the FAERS database: Impact of concomitant hypertension *Pharmazie* 2019;74(12):755-9.
14. Ohyama K, Furumoto M, Sugiura M. Onset time profiles for syncope associated with α 1-adrenoceptor blockers in males: Analysis of a spontaneous adverse drug event database. *Pharmacology & Pharmacy* 2018;9(12):515-26.
15. Jang M-G, Gu H-J, Kim J, Shin K-H. Signal detection for adverse event of varenicline in Korea adverse event reporting system. *Korean J Clin Pharm* 2022;32(1):1-7.
16. European Medicine Agency. Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf. Accessed May 30, 2023.
17. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(1):3-10.
18. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(6):483-6.
19. Shin JY, Jung SY, Ahn SH, *et al.* New initiatives for pharmacovigilance in south korea: Introducing the korea institute of drug safety and risk management (kids). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(11):1115-22.
20. Medication Information Bulletin Board. Ministry of Food and Drug Safety, Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. Accessed

May 30, 2023.

21. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2013;189(1):S129-34.
22. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O, Group TS. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2011;3(1):29-35.
23. McKiernan JM, Lowe FC. Side effects of terazosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *South Med J* 1997; 90(5):509-13.
24. Thomsen RW, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, *et al.* Association of α 1-blocker receipt with 30-day mortality and risk of intensive care unit admission among adults hospitalized with influenza or pneumonia in Denmark. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2):e2037053.
25. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: Non-selective beta-and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):497-502.
26. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;1(1):871-88.
27. Raheerison C, Girodet P. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009;18(114):213-21.
28. Welk B, McArthur E, Fraser L-A, *et al.* The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective α antagonist: A population based cohort study. *BMJ* 2015;351:h5398.
29. Seo G-H, Lee Y-K, Ha Y-C. Risk of hip fractures in men with alpha-blockers: A nationwide study base on claim registry. *J Bone Metab* 2015;22(1):29-32.
30. Bonnell LN, SooHoo JR, Seibold LK, *et al.* One-day postoperative intraocular pressure spikes after phacoemulsification cataract surgery in patients taking tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(12):1753-8.
31. Zheng W, Dryja TP, Wei Z, *et al.* Systemic medication associations with presumed advanced or uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2018;125(7):984-93.
32. Lee JW, Lee HJ. Reversible visual loss caused by combination therapy of alfuzosin and finasteride in a patient with uveitic glaucoma. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32(2):182-4.
33. Ghuman A, Kasteel N, Karimuddin AA, Brown CJ, Raval MJ, Phang PT. Urinary retention in early urinary catheter removal after colorectal surgery. *Am J Surg* 2018;215(5):949-52.