

특집

전자의무기록을 이용한 약물감시



• • • 국내의약품 안전성 정보 • • •

〈 의약품 안전성 서한 〉

● Mylotarg® (Gemtuxumab ozogamicin)

최근 美FDA는 美화이자(사)의 급성골수성백혈병(AML) 치료제인 “마일로타그주(Mylotarg®)”의 자발적 판매 중단을 발표하였다. Mylotarg®는 60세 이상의 환자에서 처음으로 개발한 CD33 양성의 급성 골수성 백혈병 치료에 단독으로 사용되고 있으며 현재 국내에서는 수입 판매하고 있다. 美화이자(사)에서 자발적 판매를 중단한 이유는 유익성 입증을 위한 추가적 임상시험에서 표준화학치료요법만 실시한 환자군에 비해 Mylotarg®를 추가한 환자군에서 임상적 유익성(생존기간)의 개선이 발견되지 않았고, 제품의 안전성에 대한 새로운 우려가 제기되었기 때문이다. 식약청(KFDA)에서는 Mylotarg®에 대해 신규환자에게 사용을 중단하고, 치료중인 환자는 의료전문가와 협의하여 계획된 기간 내에 치료를 종료할 수 있도록 하며, 또한 의료전문가는 치료를 받고 있는 모든 환자에게 잠재적 안전성 위험사항(출혈, 감염, 사망 등)을 알리는 등 美FDA가 발표한 조치가 국내에서도 적용될 수 있도록 권고하였다.

- KFDA, 23/JUN/2010 -

〈 허가사항 변경 〉

● Tacrolimus 단일제 (경구제)

기 허가사항 중 경고 항에 다음과 같은 내용이 추가되었다.

- 신경독성 부분 : Tacrolimus로 치료받는 환자에서 후부가역뇌증후군(PRES) - 징후 : 두통, 정신상태 변화, 발작, 시각장애와 고혈압을 포함 - 이 보고되었으며 만일 PRES가 의심이 된다면 또는 진단된 경우에는 혈압을 잘 관리해야 하고 면역억제제를 즉시 감량할 필요가 있다. 이 증후군은 면역억제제의 감량 또는 중단에 의해서 증상이 회복되는 특징이 있다.
- Tacrolimus를 투여 받는 환자에서 BK 바이러스와 관련된 뇌증과 JC바이러스와 관련된 PML(진행성 다초점 백질 뇌병증, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)가 관찰되었고 이러한 감염은 심각하고 치명적인 결과를 가져올 수 있다.
- 이식 후 당뇨병 : 임상시험에서 신이식 또는 간이식 후 이 약을 투여 받은 환자에서 인슐린 의존성 이식 후 당뇨(Post-Transplant Diabetes Mellitus, PTDM)의 발병이 보고되었다.

- KFDA, 23/JUN/2010 -

• • • 해외의약품 안전성 정보 • • •

● Benicar® (Olmesartan) : Ongoing Safety Review

美FDA는 고혈압 치료제인 Benicar®(Olmesartan)를 복용중인 type 2 당뇨병 환자를 대상으로 한 두 임상시험(ROADMAP, ORIENT) 데이터로부터 Benicar® 투여 환자가 위약 투여환자보다 심혈관계 문제(heart attack, sudden death, or stroke)로 사망률이 더 높다는 결과에 대해 평가 중이다. 美FDA는 이 약품이 사망위험을 높인다고 결론 내린 것은 아니며, 현재로서는 유익성이 잠재적 위험성을 여전히 상회한다고 판단하고 있다.

- FDA, 11/JUN/2010 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 전자의무기록을 이용한 약물감시 2면
- Case Report 4면



약물감시사업단
Pharmacovigilance Research Network

만화로 보는 ADR

제 목을 상해
가면서까지
과면년 방책
고 육 지 계

〈삼국지연의〉에서 적벽전투 중 죽우는 자신의 사랑인 황개를 고문하여 거진항복을 함으로써 조조를 대파했다 한다

주유 소사장: 황개 완력! 맏매!
황개: 저당리하지? 대본이강 다르잖아...

신기능 감소를 일으킬 수 있는 약물은 많지만
NSAIDs
Aminoglycoside
조영제...
Blah blah...

Blah blah...
Blah blah...

전하권 (아주대병원)

그럼에도 불구하고 쓰는 약이기에 더 신중해야 겠죠?

조조를 무찌르자

전자의무기록을 이용한 약물감시

아주대학교 의과대학 의료정보학과 박래웅

시판후 약물감시에서 약물유해반응을 조사하기 위한 연구방법은 크게 기술적 연구(descriptive study)와 분석적 연구(analytic study)로 나눌 수 있다. 전자로는 자발적 보고, 집중모니터링(intensive monitoring), 후자로는 환자-대조군 연구, 코호트 연구, 임상시험 등이 포함된다. 자발적 보고자료는 약물부작용 보고의 많은 부분을 차지하는 매우 중요한 자료원으로서 비교적 비용이 적게 들 뿐 아니라 매우 드문 부작용을 찾아낼 수 있는 장점이 있다. 하지만, 보고율이 높지 않아서 실제 발생한 부작용 중 극소수만 보고되는 경향이 있으며, 인과관계를 알기 어렵고, 또한 전체 대상자와 발생건수가 불명확하여 부작용의 발생률을 계산할 수 없다는 단점이 있다. 최근 전국에 지역약물감시센터가 설립되어 활발히 활동함에 따라 보고 건수가 점차 상승하고 있다. 집중모니터링은 약을 처방한 의료진에게 약 처방 중에 발생한 모든 유해사례에 대한 조사를 진행하는 방식이다. 의무기록조사는 미리 정한 기준을 이용하여 대량의 의무기록을 조사하는 것으로서 약물부작용 발생률을 조사하는 근간이 된다. 약물부작용 발생률을 구할 수 있고, 약물투여와 부작용 사이의 인과관계를 알 수 있다는 장점이 있지만, 상당한 비용과 시간이 투입된다는 단점이 있다.

병원전자의무기록자료는 기술적 연구와 분석적 연구 모두에 활용될 수 있다. 병원전자의무기록자료를 대상으로 기존의 전통적 약물역학조사방법을 적용하여 각 단계를 수작업으로 진행하는 방법과 전체 과정을 자동화하거나 또는 일부를 자동화하려는 시도가 병행되고 있다. 이 때 사용되는 실마리 정보로는 투약정보, 검사결과, 진단명, 환자의 증상, 징후와 관련된 기록을 들 수 있다. 투약정보로부터 환자에게 투여된 약물의 투약용량과 시간, 투약간격, 병용투여약물 등의 모든 정보를 얻을 수 있기 때문에 약물역학연구의 가장 기본이 되는 정보이다. 투약정보 자체는 실마리 정보보다는 약물역학조사의 출발점과 기본 근거로 활용되지만, 드물게 실마리 정보로 활용되기도 한다. 각종 검사결과는 병원자료에서 가장 정확하고 유용한 자료이다. 결과값이 수치형이기 때문에 부작용이라고 할만한 기준을 정해서 그 기준을 충족하는 경우를 비교적 쉽게 찾아낼 수 있다. 검사결과를 실마리 정보로 활용하는 방법은 크게 ‘약물에 대한 검사결과의 경향’을 감시하는 방법 (예: 약물투여 후 혈소판감소), 비정상 수치의 감시(Clostridium Difficile Toxin 양성), 또는 혈중 약물농도의 상승유무를 감시하는 방법 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)이 있다. EMR에서 증상이나 징후를 기록하는 방법은 사용자가 마음대로 입력할 수 있는 자유 진술문(free text) 형태와 미리 정의되고 코드화된 용어(controlled vocabulary)를 선택하여 입력하는 방식으로 구분할 수 있다.

코드화된 용어는 자료를 입력할 당시의 의도와 정황이 명확하기 때문에 실마리 정보로서의 가치가 매우 높다. 이에 반해서 자유 진술문은 당시의 정황이 명확하지 않아 앞뒤의 문맥을 파악하여야만 하므로 정확한 정보를 얻기가 힘들다. 환자의 상태나



부작용 관련 진단을 찾기 위하여 진단명을 이용할 수 있다. 진단코드로 흔히 사용하는 ICD-10의 경우 'L27: Dermatitis due to substances taken internally' 와 같이 그 의미가 명확하여 약물역학연구에 사용할 수 있는 코드가 존재하지만, 실제로 해당 코드가 기록되는 경우는 거의 없다. 또한 ICD코드가 질병보고의 목적으로 개발되었고, 현재는 주로 보험청구를 위해 사용하기 때문에 실제 환자의 질병상태를 정확히 표현하지 못하는 경우가 많다. 이런 문제점으로 인해서, 많은 임상 의사들이 개인이 유지, 관리하는 레지스트리에는 임상적으로 정확한 진단명을 기록하나, OCS나 EMR에는 적당히(?) 기록하는 문제점도 지적되어야 한다. 이런 방식은 임상 의사 본인의 개인연구에는 큰 문제가 없을 수 있으나, 정작 누적되는 EMR자료에는 중요한 임상적 의미가 빠지거나 흐트러져서 임상적 가치를 잃을 수 있음을 경계하여야 한다.

EMR이나 OCS, 보험청구자료, 오랜 기간 축적된 자발적 보고자료 등 대량의 전산화된 자료를 이용하여 약물감시를 수행하려는 노력이 계속되고 있다. 이런 대량의 자료를 이용하여 약물감시를 하기 위해서는 '정량적인 부작용 평가방법'이 필요하다. 현재까지 널리 쓰이고 있는 방법은 관찰된 약물-사례(drug-event)와 기대되는 약물-사례간의 비율을 이용하는 소위 '불균형 분석'에 기반하고 있다. Relative reporting (RR), proportional reporting rate ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR), BCPNN, MGPS 등이 해당한다. 이 방법은 주로 자발적 보고자료 분석을 위해 개발된 것으로서 정성적 약물감시를 보조하는 가장 주된 정량적 평가방법이지만, 사용자 집단이나 약물 노출군에 대한 분모정보를 제시할 수 없을 뿐 아니라, 분석결과를 해석함에 있어서 연구자에 따른 자의적인 기준설정을 필요로 하는 문제가 있다. 또 비교를 위한 대조약이 필요하기 때문에 여러 약물간에 절대비교가 불가능한 단점이 있다.



현재 전자의무기록 자료를 이용한 자동화 연구가 전세계적으로 시도되고 있지만 거의 모두 불균형 분석기반의 알고리즘을 이용하고 있기 때문에 전자의무기록의 장점인 풍부한 임상자료, 특히 각종 검사결과를 전혀 이용하지 못할 뿐 아니라 약물투여와 부작용발생간의 시간적 선후관계를 고려할 수 없는 문제가 있다. 또한 기존의 연구는 단순히 하나의 '약물-사례' 쌍에 대하여 원천자료를 수집하여 가공 및 분석하는 수작업에 가까운 방법으로서 조사대상 약물과 부작용이 바뀔 경우 모든 작업을 처음부터 다시 수행하여야 하므로 실제적으로 자동화된 연구와는 거리가 멀다. 향후 EMR에서 데이터를 획득하여 분석에 적합한 형태로 가공 및 정제하고, 분석까지 수행할 수 있는 자동화되고 능동적인 약물감시방법과 시스템개발을 위한 노력이 지속되어야 할 것이다.



Case Report



Case_01

- Hx : ① Paranoid schizophrenia로 3번째 정신과 입원함.
② 28세 여성
- 유해사례 : 식사시간에 일어나지 못하고 양쪽 손목이 꺾어지듯이 불편한 자세로 식은 땀을 흘림. 담당의가 와서 고개를 약간 돌리고 앉도록 도와주자 잠시 편안한 자세 취하다가 다시 손목이 꺾어지며 질문에 입술을 움직이기도 힘들어함. (V/S :126/80-100-18-37.1)
- 의심약제 : Haloperidol Inj 5mg
- 병용약제 : Invega ER Tab 6mg → Invega ER Tab 9mg, Proimer Tab 5mg
- 문헌내용 (uptodate, 대한약학정보원) :
 - ① Haloperidol은 agitation, akathisia, anxiety, confusion, depression, drowsiness, dystonic reactions, euphoria, extrapyramidal reactions, lethargy, neuroleptic malignant syndrome (NMS), pseudoparkinsonian signs and symptoms, restlessness, seizure, tardive dyskinesia, tardive dystonia (빈도불명) 가 보고되고 있음.
 - ② Haloperidol의 반감기는 18시간이며, 5일 내에 소변으로 배설됨.
 - ③ Invega ER Tab (Paliperidone)은 10%이상: EPS (≤26% dose dependent), parkinsonism (3% to 14% dose dependent) 이 보고되고 있고, 임상시험자료에서 용량 의존적 ADR으로 구토, 두통, 타액분비과다, 운동이상, 근긴장이상, 긴장과다 등이 국내 허가사항에 반영되어 있음.
- 평가 : Haloperidol 은 24일 13:45에 투여되었고, 증상은 25일 8:30분경 처음 호소하였으며 Diazepam Inj 처치 후 괜찮아졌다가 밤에 다시 심해졌다는 기록 있음. 약물투여와 증상 호소 시간 사이에 간격이 있기는 하나 반감기가 18시간인 점을 고려할 때 상기 증상의 원인일 가능성 있음. 그러나 Invega 용량 늘리면서 증상 나타났을 가능성 또한 충분히 판단되어 관련 있을 가능성 있음(Possible)으로 평가함.



Case_02

- Hx : ① Spinal stenosis로 2005년 수술 시행 받음.
② 2006년 stroke있어 본원에서 medication 중임.
③ 입원 경위 - 경운기에서 떨어진 후 back pain 있어 local에서 입원 치료 하였으나 호전 없어 내원함.
④ 73세 남성
- 유해사례 : Leukopenia
- 의심약제 : Triaxone Inj 1g
- 병용약제 : Klaricid XL 500mg Tab, Ultracet Tab, Prospan 7.5ml/pak, Stillen Tab, Motilium-M Tab, Muteran Inj, Fentanyl Inj
- 문헌내용 (uptodate) : Ceftriaxone은 1~10% 빈도로 hematologic에 대해 eosinophilia (6%), thrombocytosis (5%), leukopenia (2%) 가 보고되고 있음.
- 평가 : Leukopenia를 보이자 의심약물 중단한 이후로 정상으로 회복되었음. 하지만 병용약물 중 leukopenia을 나타낼 수 있는 약물인 Klaricid XL Tab (1%미만에서 leukopenia 보고되고 있음)의 투약시점이 WBC 수치의 변화와 비교적 일치하여 병용약제에 의한 가능성도 배제할 수 없는 점 고려하여 관련 있을 가능성 있음(Possible)으로 평가함.



6월 우수 보고자



2010년 6월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **재활의학과 윤승현 교수, 내과 김기찬 전공의, 김세란 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 제주한라병원의 **백승희 의사**, 메디온 우리대학약국의 **배형준 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2010. 06.30.

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://hosp.ajoumc.or.kr/drug

발행인 | 예영민

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 전하진, 남윤호, 이효선

* 본 소식지는 2010년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 847) 지원에 의해 발행되었습니다.