

정보 성분과 상대위험도를 이용한 clopidogrel의 약물상호작용 시그널 검색 : 건강보험데이터베이스를 대상으로 한 데이터마이닝 연구

김진형¹ · 최청암¹ · 오정미¹ · 손성호² · 신완균^{1*}

¹서울대학교 약학대학, ²경북대학교병원 약제부

(2011년 1월 7일 접수 · 2011년 5월 3일 수정 · 2011년 5월 24일 승인)

Use of Information Component (IC) and Relative Risk (RR) for Signal Detection of Drug Interactions of Clopidogrel : Data-mining Study Using Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA) Claims Database

Jinhyung Kim¹, Chungam Choi¹, Jung Mi Oh¹, Sung Ho Son², and Wan Gyoon Shin¹

¹College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

²Department of Pharmacy, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

(Received January 7, 2011 · Revised May 3, 2011 · Accepted May 24, 2011)

Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA) claims database has a high potential to detect signals of new drug interactions. The aim of this study was to evaluate the usefulness of information component (IC) and relative risk (RR) as a tool for signal detection, and to analyze the possible drug interactions caused by clopidogrel using HIRA claims database. This study was performed in elderly patients over 65 years of age who administered clopidogrel from January 2005 to June 2006 in South Korea. Serious Adverse Events (SAEs) as drug interactions of clopidogrel were defined as any ambulatory hospitalization for ischemic diseases within concomitant medication period of clopidogrel. Information Component (IC) and Relative Risk (RR) were calculated to compare the proportion of drug-SAE pairs in order to select drug specific SAEs. IC and RR signals of clopidogrel drug interaction were screened when IC's 95% confidence interval was greater than 0 and RR's 95% confidence interval was greater than 1 respectively. All detected signals were compared to references such as Micromedex[®] and 2010 Drug Interaction Facts[™]. Sensitivity, specificity, positive predicted value and negative predicted value were used to evaluate usefulness of this method. Among 13,252,930 cases of elderly patients who co-administered clopidogrel and other drugs, 47,485 cases were detected as SAE. Of these, one-hundred nine cases were detected by the IC-based data-mining approach and ninety one cases were detected by the RR-based data-mining approach. Total One-hundred sixty three unrecognized signals were detected by IC or RR. Twelve signals from IC-based data-mining (57.1%) were corresponded with drug interactions from references and eight signals from RR-based data-mining (38.1%) were corresponded with drug interactions from references. These signals include proton pump inhibitors, calcium channel blockers and HMG CoA reductase Inhibitors, which were known to affect CYP450 metabolism. Further studies using HIRA claims database are necessary to develop appropriate data-mining measure.

□ Key words - clopidogrel, data-mining, drug interactions, Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA)

서 론

현재 우리나라에서 시판된 약물의 약물유해반응에 대한 자료는 자발적 부작용신고제도, 재심사제도 및 재평가제도를 통

해 얻을 수 있다. 그 중 시판 후 약물의 실마리정보 검색에 핵심적 역할을 하고 있는 것은 자발적 부작용신고제도이다.¹⁾ 자발적 부작용신고자료를 통해 특정 약물에 대한 유해반응을 검색하는 방법에는 몇 가지 한계가 존재한다. 자발적 부작용신고제도는 유해사례 신고의 강제성 부재로 인해 모든 유해사례에 대한 자료를 구하는 데에 한계가 있다. 또한 유해사례를 평가하는 전문가들이 검토할 수 있는 자료의 양에 한계가 있고, 전문가들이 약물유해사례가 실제 부작용임을 판단하는 근거가 기존에 정립된 지식에 의한 것이라는 점에서 앞

Correspondence to : 신완균

서울대학교 약학대학

서울특별시

Tel: +82-2-740-855, Fax: +82-2-766-8556

E-mail: wgshin@snu.ac.kr

려지지 않은 새로운 부작용을 판단하는 것이 어려운 점 또한 한계점으로 볼 수 있다. 자발적 부작용신고자료의 한계점을 극복하기 위해 대규모의 보험 청구자료를 이용하여 실마리정보를 파악하자는 주장이 제기되고 있다.²⁻³⁾ 의료기관에서는 수행한 의료행위에 대한 요양급여비용을 심사청구하고 이를 심사한다. 요양급여비용의 심사청구를 위해 수집된 심평원의 보험 청구자료(이하 심평원 청구자료)는 의료보험에 가입된 국민들의 방대한 자료가 담겨있고, 대부분의 자료가 전산화되어 있어 자료의 활용가능성이 높다. 김예지 등은 심평원 청구자료를 이용하여 벤조디아제핀의 처방양상을 분석하였고, 최남경 등은 부산지역의 골관절염 환자에서의 비스테로이드 소염제의 사용양상을 평가하였다.⁴⁻⁵⁾ Nam-Kyoung Choi 등은 또 다른 연구에서 심평원 청구자료를 이용하여 특정 약물의 사용양상을 평가하는 것 뿐만 아니라 rosuvastatin 사용 후 발생하는 상병과 상대위험도(relative risk,RR)를 이용하여 유해 사례를 찾아냈다.⁶⁾

심평원 청구자료를 통해 약물유해반응을 검색하는 방법이 개발되면 방대한 약물 사용 기록으로부터 약물유해사례 정보를 얻을 수 있어 자발적 부작용신고제도를 통한 부작용 검색법을 보완할 수 있다. 하지만 심평원 청구자료를 이용하여 약물유해반응을 검색하는 것에 대한 충분한 연구가 부족하여 이에 대한 합의된 방법론마저 마련되어 있지 않은 것이 현재의 실정이다. 그러므로 알려지지 않은 약물상호작용을 신속하게 발견하여 환자들의 삶의 질 향상과 국가적 보건의료 수준 향상을 위해 심평원 청구자료를 이용한 충분한 데이터 마이닝 연구가 시도되는 것이 시급하다.

연구에서 분석된 항혈전제 clopidogrel의 약물상호작용은 CYP효소의 대사과정을 억제하여 clopidogrel의 활성대사체의 농도 저하에 의해 발생하는 혈관폐색성 약물상호작용, 출혈을 일으키는 다른 기전의 약물의 병용에 의한 출혈성 약물상호작용 그리고 clopidogrel이 다른 약물의 대사에 영향을 주어 다른 약물에 의한 독성이 증가하는 약물상호작용이 있다.

이에 본 연구에서는 심평원 청구자료를 이용한 실마리정보 검색 지표로 사용된 적 있는 상대위험도와 국제보건기구 읍살라모니터링센터(Uppsala monitoring centre, UMC)의 베이시안신뢰전달신경망(Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN) 시스템에서 사용하는 정보성분(information component, IC)을 사용하여 항혈전제인 clopidogrel의 약물상호작용을 검색하는 데이터마이닝 알고리즘을 제시하고 이 방법을 통해 각 상호작용의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 계산하여 연구방법의 유효성을 검증하고자 하였다.

연구방법

연구대상

심평원 청구자료를 이용하여 2005년 1월 1일부터 2006년 6월 30일까지 전국의 의료기관에서 외래로 clopidogrel을 처

방 받은 65세 이상 노인 환자를 대상으로 연구를 수행하였다. 보험청구 자료의 특성상 의료기관에 입원한 환자의 투약 내역이 정확하지 않아 의료기관에 입원한 기간 동안 clopidogrel을 처방 받은 환자의 투약기록은 데이터베이스에서 제외하였다. 연구결과에 나이에 의한 영향을 배제하기 위하여 clopidogrel의 사용빈도가 높고 유해반응이 발생했을 경우 반응에 취약한 만 65세 이상의 노인을 대상으로 하였다. clopidogrel은 2009년 기준 세계판매량 2위를 기록한 약물이다.⁷⁾ 하지만 사용량이 많음에도 불구하고 최근 proton pump Inhibitors 약물들과의 알려지지 않은 약물상호작용이 보고되는 등 상호작용에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 판단되어 연구 대상 약물로 선정하였다.⁸⁻¹²⁾

자료의 출처

심평원 청구자료는 명세서, 입원진료내역 그리고 원외처방내역으로 이루어져 있다. 명세서는 청구일련번호, 접수번호, 접수년도, 심사평가원 지원코드, 명세서일련번호, 난수화한 개인식별번호, 의료기관 일련번호, 입원경로, 청구주진단명, 청구부진단명, 수술시술여부, 진료개시일, 환자의 연령 및 성별 등의 정보로 이루어져 있다. 입원진료내역 및 원외처방내역은 청구일련번호, 접수번호, 접수년도, 심사평가원 지원코드, 명세서일련번호, 수술시술여부, 진료개시일, 환자의 연령 및 성별, 처방약물의 EDI 코드, 용량 및 처방일수 등으로 이루어져 있다. 명세서와 입원진료내역이나 명세서와 원외처방내역을 연결할 때에는 자료간의 청구일련번호, 접수번호, 접수년도, 심사평가원 지원코드, 명세서 일련번호가 일치하는 경우 같은 사건으로 파악할 수 있다. 청구 시 진단명은 세계보건기구에서 제정한 국제질병분류(International Classification of Disease 10th Revision Version, ICD-10)를 반영해 코드 추가 및 삭제, 표제어 수정 등의 작업을 거쳐 만들어진 통계청의 한국표준질병사인분류(KCD)로 입력된다.

약물상호작용 발생여부의 판단기준

대상 환자의 심평원 청구자료 정보를 추출하였다. 약물상호작용의 발생여부를 판단하기 위한 “병용약물”이란, 외래로 발행된 처방전의 복용기간 기준으로 환자가 clopidogrel을 복용한 기간 동안 복용한 다른 모든 약으로 정의하였다. 중복을 피하기 위해 환자에게서 같은 기간 동안 같은 약이 중복 처방된 경우 한가지만 남기고 나머지는 포함하지 않았다. 대상 환자들의 모든 병용약물을 추출하여 clopidogrel-병용약물 조합(이하 병용약물 조합)을 구하였다. 중복된 분석을 피하기 위해 성분명코드나 EDI코드로 심평원 청구자료 상에 기록된 병용약물을 성분으로만 구분할 수 있는 세계보건기구의 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 분류기준으로 변환하여 연구를 진행하였다. clopidogrel의 약물상호작용은 즉각적으로 발생할 수 있고, 수 일에서 수 주가 지난 후 발생할 수도 있다. 본 연구는 명확한 상호작용에 의한 결과를

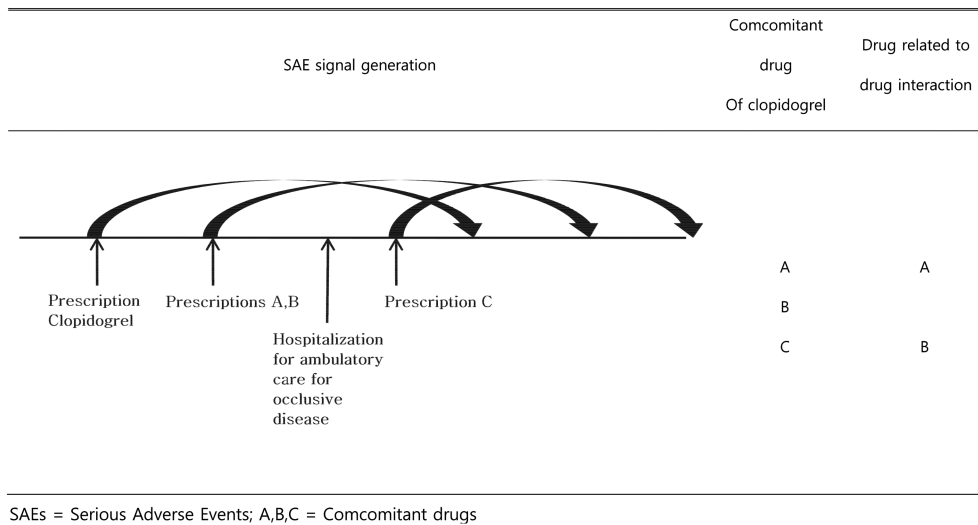


Fig. 1. Example of generating drug interaction signal of clopidogrel from patient medical record.

도출하기 위하여 병용기간 동안 발생하는 약물상호작용만을 검색하였다.

심평원 청구자료에서 환자가 clopidogrel과 특정 약물의 병용기간 동안 폐색성 약물상호작용으로 의심되는 병명으로 응급실에 입원한 기록이 있는 경우 심각한 약물상호작용에 의한 유해사례(serious adverse event, SAE)가 발생한 것으로 간주하였다. 출혈성 약물상호작용의 경우 상호작용에 대한 신뢰도가 떨어지고 증상의 심각성이 미미하여 응급실 입원을 통해 시그널을 검색하는 본 연구에서 검색하는 데에 어려움이 있었다. 따라서 본 연구에서는 혈관폐색성 약물상호작용만을 연구 대상 상호작용으로 설정하였다.

폐색성 상호작용과 연결되는 KCD 코드의 분류

의료기관의 응급실을 방문하여 진료를 받은 경우 심평원 청구자료에 KCD 코드로 기록된 진단명이 입력된다. clopidogrel과 다른 약물의 병용기간 내에 응급실 입원 시 받은 진단명이 혈관폐색성 약물상호작용인지의 여부를 판단하기 위해 KCD 코드 중 혈관폐색성 약물상호작용 코드를 선정하였다. KCD코드는 네 자리로 되어있는 코드로서 첫 번째 자리는 대분류(장), 두 번째 자리는 중분류(항목군), 세 번째 자리는 소분류(3단위분류) 그리고 네 번째 자리는 세분류(4단위분류)로 각 자리마다 분류단계가 달라진다. 일반적으로 보험 청구자료에 입력된 상병코드는 소분류인 3자리까지만 입력되어 있는 경우가 많아 KCD코드에서 3자리만 고려하여 폐색성 질환과 관련된 코드를 선별하였다. KCD코드

중 유전적 원인 혹은 외부요인과 같이 폐색의 원인이 약물상호작용이 아닌 것으로 제시되어 clopidogrel에 의한 약물상호작용이라고 볼 수 없는 코드들은 혈관폐색성 상호작용 코드에서 제외시켰다. 이와 같은 기준으로 선정한 혈관폐색성 약물상호작용 코드를 Table 1에 나열하였다.

약물상호작용 시그널의 정의

clopidogrel과 병용된 기록이 있는 각 약물들의 병용 기간 내 폐색성 질환에 의한 응급실 내원 건 수와 병용 기간 내 응급실에 내원하지 않은 건 수를 기록하여, 각 약물마다 Fig. 2와 같이 2x2 분할표를 작성하였다. Fig. 2에 의하면 A에는 특정 약물과 clopidogrel을 같이 복용한 기간 동안의 폐색성 질환으로 응급실을 방문한 건 수가 계산되어 기록되고, B에는 특정 약물과 clopidogrel의 병용 기간 동안 폐색성 질환으로 인해 응급실을 방문하지 않은 모든 건 수가 기록된다. C에는 clopidogrel과 병용된 약물들의 병용 기간 내에 폐색성 질환으로 응급실 내원 건 수가 기록되고, D에는 clopidogrel과 병용된 약물들의 병용 기간 내에 폐색성 질환으로 응급실에 내원하지 않은 건 수가 기록된다. 작성한 2x2 분할표로 clopidogrel의 약물상호작용 시그널 판정을 위해 IC지표와 RR지표를 계산하였다. 본 연구에서 사용된 IC 지표는 BCPNN 에서 사용된 IC지표를 변형한 것으로서 다음과 같이 정의된다.

$$IC = \log_2 \frac{P(x,y)}{P(x)P(y)}$$

Table 1. KCD codes related to occlusive drug interactions

H93.0 transient ischaemic deafness; I20 angina pectoris; I21 acute myocardial infarction; I22 subsequent myocardial infarction; I23 certain current complications following acute myocardial infarction; I24 other acute ischemic heart diseases; I25 chronic ischemic heart disease; I63 cerebral infarction; I65 occlusion and stenosis of precerebral arteries, not resulting in cerebral infarction; I66 occlusion and stenosis of cerebral arteries, not resulting in cerebral infarction; I74 arterial embolism and thrombosis
--

	Hospitalizations for ambulatory care for occlusive disease	All cases except hospitalizations for ambulatory care for occlusive disease	Total	Total amount of prescription
a concomitant drug of clopidogrel	A	B	m1	T1
other concomitant drug of clopidogrel	C	D	m0	T0
Total	n1	n0	N	

Fig. 2. generating 2x2 table of clopidogrel-drug pair for drug interaction detection.

P(x) : 심평원 청구자료에서 clopidogrel과 특정 약물이 병용될 확률

P(y) : 심평원 청구자료에서 특정 상호작용이 발생할 확률

P(x,y) : 심평원 청구자료에서 clopidogrel과 특정 약물이 병용되었을 때 특정 상호작용이 발생할 확률

약물병용과 유해반응 발생이 독립적으로 발생하는 경우, 약물상호작용이 발생할 확률(P(X,Y))을 약물 복용의 확률(P(X))과 특정 상호작용이 발생할 확률(P(Y))의 곱(P(X)P(Y))으로 나눈 값은 1이 되고, IC 값은 0이 된다.¹³⁻¹⁴⁾

IC값의 신뢰구간은 사전분포가 베타분포를 따른다는 가정에서 산출하였으며 신뢰구간 SD(IC)를 구하는 식은 다음과 같다.¹⁵⁾

$$SD(IC) = \sqrt{(\ln 2)^{-2} \left(\frac{(1+N-m1)}{(1+m1)(3+N)} + \frac{(1+N-n1)}{(1+n1)(3+N)} + \frac{(1+N-A)}{(1+A)(5+N)} \right)}$$

IC값의 95% 신뢰하한치의 근사값(IC-2SD)은 다음과 같은 정의에 의하여 산출되었다.

$$IC \text{의 } 95\% \text{ 신뢰하한치의 근사값} = IC - 2 \times SD(IC)$$

RR지표는 clopidogrel과 특정약물 사이의 상호작용 발생건의 분율을 다른 약물들의 상호작용 발생건의 분율로 나눈 것으로 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$RR = (A/T1) / (C/T0)$$

RR값의 95% 신뢰구간의 하한치가 1 이상인 경우 이거나 IC값의 95% 신뢰구간의 하한치가 0 이상인 시그널을 약물 상호작용으로 판정하였다. 상호작용 여부의 정확한 판단기준은 아직 결정된 것이 없다. 본 연구에서는 이전의 유사한 연구에서 설정했던 기준을 따랐다.^{6), 16)}

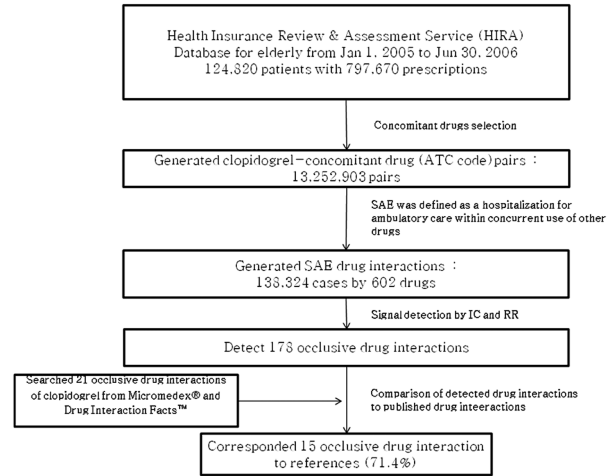


Fig. 3. Flowchart of drug interaction signal detection by using HIRA database.

데이터마이닝 방법의 검증

판정된 상호작용 시그널의 정확성을 검증하기 위해 판정된 약물상호작용을 참고문헌에 기재된 clopidogrel 상호작용약물과 비교하였다. 참고문헌으로 Micromedex[®]와 2010 Drug Interaction Facts[™]를 사용하였다. 상호작용 참고문헌에는 각 상호작용의 근거에 의해 매겨진 신뢰도가 존재한다. Micromedex[®]의 경우 이전에 수행된 관리화임상시험들에 의해 상호작용의 근거가 확립된 ‘Excellent’ 등급, 문서화된 근거들에 의해 상호작용이 존재하는 것으로 생각되지만 관리화임상시험 자료가 불충분한 ‘Good’ 등급, 상호작용의 존재를 증명할만한 문서자료가 불충분하지만 약물학적 메커니즘에 의해 상호작용이 존재한다고 의심할 수 있는 ‘Fair’ 등급으로 나뉜다. 2010 Drug Interaction Facts[™]의 경우 관리화임상시험들에 의해 상호작용의 존재가 증명된 ‘Established’ 등급, 상호작용의 존재가능성이 매우 높지만 임상적으로 증명되지 않은 ‘Probable’ 등급, 상호작용에 대한 좋은 데이터가 존재하고 상호작용이 발생할 수도 있다고 판단되지만 상호작용에 대한 연구가 부족한 ‘Suspected’ 등급, 상호작용이 존재할 수 있지만 상호작용에 대한 자료가 매우 제한적인 ‘Possible’ 등급 그리고 상호작용이 의심스럽고 임상적인 자료가 부족한 ‘Unlikely’ 등급으로 나누어진다. 본 연구에서는 참고문헌에 의한 상호작용의 신뢰도를 ‘Established’ 등급, ‘Probable’ 등급, ‘Unlikely’ 등급으로 나누었다. Micromedex[®]의 ‘Excellent’ 등급은 본 연구에서 ‘Established’ 등급, ‘Good’ 등급은 ‘Probable’ 등급 그리고 ‘Fair’ 등급은 ‘Unlikely’ 등급으로 간주하였다. 2010 Drug Interaction Facts[™]의 ‘Established’ 등급은 같은 ‘Established’ 등급으로 간주하였고, ‘Probable’ 등급, ‘Suspected’ 등급 그리고 ‘Possible’ 등급은 모두 ‘Probable’ 등급으로 간주하였다. 그리고 ‘unlikely’ 등급은 같

Table 2. Information of drug interactions of clopidogrel from Micromedex® and Drug Interaction Facts™

Drug name	Severity	Confidence	Micromedex®	Drug Interaction Facts™	Onset
Amiodarone	2	Probable	Y	N	Unspecified
Amlodipine	2	Established	Y	N	Unspecified
Atorvastatin	2	Probable	N	Y	Delayed
Chloramphenicol	2	Unlikely	Y	N	Delayed
Cimetidine	1	Unlikely	Y	N	Unspecified
Diltiazem	2	Established	Y	N	Unspecified
Esomeprazole	1	Established	Y	N	Unspecified
Fluconazole	1	Unlikely	Y	Y	Delayed
Fluoxetine	1	Unlikely	Y	N	Unspecified
Fluvastatin	2	Unlikely	Y	Y	Unspecified
Fluvoxamine	1	Probable	Y	N	Delayed
Ketoconazole	1	Unlikely	Y	Y	Delayed
Lansoprazole	1	Established	Y	Y	Unspecified
Lovastatin	2	Unlikely	N	Y	Unspecified
Nifedipine	2	Established	Y	N	Delayed
Omeprazole	1	Established	Y	Y	Unspecified
Oxcarbazepine	2	Unlikely	Y	N	Unspecified
Pantoprazole	1	Established	Y	N	Delayed
Rabeprazole	1	Probable	Y	N	Unspecified
Simvastatin	2	Probable	N	Y	Unspecified
Ticlopidine	1	Unlikely	Y	N	Delayed

은 ‘unlikely’ 등급으로 간주하였다. 참고문헌을 토대로 clopidogrel과 폐색성 상호작용을 일으키는 약물들의 이름과 신뢰도, 상호작용 발생시간, 정보 출처를 포함하는 clopidogrel 상호작용약물 데이터베이스를 Table 2 와 같이 작성하였다. severity 는 상호작용이 나타날 때의 심각성을 나타내며, 1이 major, 2가 moderate 그리고 3 이 minor를 나타낸다. confidence

Table 3. Characteristics of older than over 65 years of age patients used clopidogrel in HIRA database

Characteristics	No	%
Gender	Male	57,914 46.4
	Female	66,906 53.6
Age	(Mean±SD)	(72.08±5.60)
	65-69	49,093 39.3
	70-74	37,692 30.2
	75-79	23,832 19.1
	80-84	10,715 8.6
	≥85	3,488 2.8
Total	124,820	100.0

는 상호작용의 신뢰도를 나타내고, Micromedex®와 Drug Interaction Facts™의 기재 여부를 확인할 수 있다.

각각의 통계지표를 이용한 데이터마이닝 방법을 평가하기 위해 clopidogrel과 병용된 모든 약물들의 상호작용 판정결과로 IC와 RR의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 계산하였다. 또한 기존에 알려진 상호작용 약물들 중 문헌상의 신뢰성이 높은 약물들의 상호작용 판정결과로 IC, RR의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 계산하여 모든 병용 약물들을 대상으로 검증한 통계지표의 결과와 비교하였다. 문헌상의 신뢰성이 높은 상호작용은 약물상호작용 데이터베이스에서 신뢰도가 ‘Established’인 상호작용들로 정의하였다. 심평원 청구자료의 가공 및 분석에는 SAS for Windows version 9.2와 Microsoft Excel 2007이 사용되었다

결 과

연구 기간 중 clopidogrel을 처방 받은 노인환자의 수는 124,820명 이었으며, 처방된 건수는 총 797,670건이었다. 환자들의 평균 연령은 72.08세(±5.60)으로 이 중 57,914명(46.4%) 이 남성이었으며 66,906명(53.6%)이 여성이었다

Table 4. Value of IC and RR of drug interactions of clopidogrel

Drug name	IC	95% LCI of IC	RR	95% LCI of RR	Detected signal by IC	Detected signal by RR	Detected signal by RR or IC
Amiodarone	1.63	1.38	1.68	1.42	Y	Y	Y
Amlodipine	-0.23	-0.33	10.61	9.92	N	Y	Y
Atorvastatin	0.60	0.51	13.28	12.49	Y	Y	Y
Chloramphenicol	-3.05	-5.09	0.01	0.00	N	N	N
Cimetidine	-0.64	-0.77	5.87	5.36	N	Y	Y
Diltiazem	0.98	0.88	11.05	10.34	Y	Y	Y
Esomeprazole	0.67	-0.20	0.12	0.07	N	N	N
Fluconazole	-2.75	-4.04	0.05	0.02	N	N	N
Fluoxetine	0.73	0.19	0.34	0.24	Y	N	Y
Fluvastatin	0.98	0.76	2.17	1.87	Y	Y	Y
Fluvoxamine	-0.70	-2.14	0.04	0.01	N	N	N
Ketoconazole	-2.26	-4.31	0.01	0.00	N	N	N
Lansoprazole	0.34	-0.22	0.31	0.21	N	N	N
Lovastatin	0.39	0.09	1.11	0.90	Y	N	Y
Nifedipine	0.09	-0.09	3.16	2.80	N	Y	Y
Omeprazole	0.57	0.14	0.53	0.39	Y	N	Y
Oxcarbazepine	1.56	1.04	0.37	0.26	Y	N	Y
Pantoprazole	1.34	0.89	0.49	0.36	Y	N	Y
Rabeprazole	1.27	0.82	0.52	0.38	Y	N	Y
Simvastatin	0.31	0.19	8.27	7.66	Y	Y	Y
Ticlopidine	0.72	0.22	0.41	0.29	Y	N	Y

IC = information component; RR = relative risk; LCI = lower confidence limit

(Table 3). clopidogrel을 복용한 환자가 가진 병명으로는 본태성 고혈압(원발성·고혈압)이 1,281,122건(9.6%)으로 가장 많았고, 다음으로 뇌경색증이 646,636건(4.9%), 인슐린-비의존 당뇨병이 558,626건(4.2%)이었다. clopidogrel을 복용한 환자들의 진단명이 clopidogrel의 적응증과 관련 없는 경우가 많은 것은, 두 가지 이상의 질병을 동시에 가진 환자들의 경우 의무기록에 진단명을 두 개 이상 입력할 수 있게 되어있고, 본 연구에서는 의무기록에 입력된 모든 진단명을 기록했기 때문이라고 생각된다.

총 602개의 약물이 clopidogrel과 병용되었고, 13,252,903건의 병용이 발생하였다. 총 138,324 건의 병용에서 혈관폐색성 질환으로 인해 응급실입원이 발생했다. Micromedex®와 2010 Drug Interaction Facts™를 통해 검색한 clopidogrel의 혈관폐색성 상호작용 유발 약물 중 심평원 청구자료에서 clopidogrel과 병용된 약물은 21개였다(Table 2).

참고 문헌에 기재된 21개의 상호작용 약물 중 IC의 95% 신뢰구간 하한치로 검색해낸 상호작용은 12개(57.1%)로 amiodarone, oxcarbazepine, pantoprazole, rabeprazole과 같은 약물들이었다. 특히 RR의 95% 신뢰구간 하한치로 검색해낸

상호작용은 amlodipine, atorvastatin, diltiazem, simvastatin 등 8개(38.1%)였다. IC의 95% 신뢰구간 하한치나 RR의 95% 신뢰구간 하한치로 검색해낸 상호작용은 15개(71.4%)였으며, IC나 RR 모두 상호작용으로 인식한 것은 amiodarone, atorvastatin, diltiazem, fluvastatin, simvastatin 이었다. 약물상호작용 시그널로 검색된 약물들과 각 약물들의 통계지표값을 Table 4에 각각 나타내었다.

참고문헌에 나타난 clopidogrel의 상호작용 약물 중 신뢰도가 'Established'인 상호작용은 총 7개였다. 이 중 IC값의 95% 신뢰구간 하한치로 검색해낸 상호작용과 일치한 약물은 3개(42.9%)로 diltiazem, omeprazole, pantoprazole 이었다. RR값의 95% 신뢰구간 하한치로 검색해낸 상호작용과 일치한 약물은 3개(42.9%)로 amlodipine, diltiazem, nifedipine 이었다. IC값의 95% 신뢰구간 하한치나 RR값의 95% 신뢰구간 하한치로 둘 중 하나라도 약물상호작용으로 판정한 상호작용은 5개(71.4%)였다. 참고문헌에 기재된 약물상호작용 중 proton pump inhibitors (PPIs) 계열 약물과 calcium channel blockers (CCBs) 그리고 HMG-CoA reductase inhibitors (statins) 계열 약물들이 주로 시그널로 검색되었다.

Table 5. Drug interaction signal of clopidogrel detected from IC and RR

Subgroup of drug	Drug name
Antacids	Magnesium oxide; Magnesium Hydroxide; Combinations and complexes of aluminium; Calcium and magnesium compounds; Ordinary salt combinations; Almagate
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease	Ranitidine; Famotidine; Misoprostol; Other drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease; Sucralfate
Drugs for functional gastrointestinal disorders	Drugs for functional gastrointestinal disorders; Trimebutine; Fenoverine; Propulsives; Metoclopramide; Domperidone
Bile and liver therapy	Bile acid preparations
Laxatives	Lactulose; Lactitol ^{oo}
Antidiarrheals, Intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	Lactic acid producint organisms; Saccharomyces boulardii
Digestives, include enzymes	Digestives, include enzymes
Blood glucose lowering drugs	Metformin; Gliclazide; Glimepiride; Acarbose; Voglibose; Rosiglitazone; Pioglitazone; Nateglinide
Vitamines	Calcifediol; Riboflavin (Vitamin B2)
Other almentary tract and metabolism products	Tioctic acid;
Antithrombotic agents	Warfarin; Sulodexide; Platelet aggregation inhibitors exclude heparin; Triflusal
Antianemic preparations	Iron trivalent, oral preparations; Feric sodium citrate
Blood substitutes and perfusion solutions	Potassium Chloride
Streptokinase	Streptokinase, combinations
Cardiac therapy	Digoxin; Propafenone; Antiarrhythmics, class iii; Glyceryl trinitrate; Isosorbide dinitrate; Isosorbide mononitrate; Dilazep; Molsidomine; Nicorandil; Ubidecarenone; Trimetazidine
Antihypertensives	Doxazosin; Hydralazine; Cadralazine
Diuretics	Hydrochlorothiazide; Metolazone; Furosemide; Torasemide; Spironolactone; Hydrochlorothiazide and potassium-sparing agents
Peripheral vasodilators	Nicergoline ^{oo}
Vasoprotectives	Prednisolone
Beta blocking agents	Propranolol; Metoprolol; Atenolol; Bisoprolol; Celiprolol; Carvedilol
Calcium channel blockers	Felodipine; Lacidipine; Lercanidipine; Cilnidipine; Verapamil
Agents acting on the renin-angiotensin system	Captopril; Enalapril; Lisinopril; Perindopril; Ramipril; Cilazapril; Imidapril; Losartan; Eprosartan; Valsartan; Irbesartan; Candesartan; Telmisartan; Losartan and diuretics; Irbesartan and diuretics; Candesartan and diuretics
Lipid modifying agents	HMG CoA reductase inhibitors; Pravastatin; Rosuvastatin; Fenofibrate; Etofibrate; Colestyramine; Acipimox; Simvastatin and Ezetimibe
Antifungals for dermatological use	Griseofulvin
Antipruritics, Include antihistamines, anesthetics, ECT.	Antipruritics exclude antihistamines and anesthetics
Antipsoriatics	Methoxsalen
Sex hormones and modulators of the genital system	Testosterone; Medroxyprogesterone and estrogen; Dydrogesterone and estrogen
Urologicals	Alfuzosin; Tamsulosin; Terazosin; Serenoa repens
Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	Desmopressin
Thyroid therapy	Thiamazole
Antibacterials for systemic use	Minocycline; Sulfamoxole and trimethoprim; Dirithromycin; Telithromycin; Fosfomycin

Table 5. Drug interaction signal of clopidogrel detected from IC and RR(continued)

Antimycobacterials	Rifampicin; Pyrazinamide
Antineoplastic agents	Other antineoplastic agents; Imatinib
Endocrine therapy	Diethylstilbestrol
Anthi-inflammatory and antirheumatic products	Aceclofenac; Meloxicam; Ketoprofen
Muscle relaxants	Centrally acting agents include Baclofen, Tizanidine, Pridinol, Tolperisone, Thio-colchicoside, Mephenesin, Tetrazepam, Cyclobenzaprine, Eperisone, Fenyramidol
Analgesics	Pentazocine; Acetylsalicylic acid; Paracetamol
Antiepileptics	Phenobarbital; Gabapentin; Zonisamide
Anti-parkinson drugs	Biperiden; Selegiline
Psycholeptics	Chlorpromazine; Haloperidol; Diazepam; Alprazolam; Etizolam; Buspirone; Flu-rzapem; Zolpidem
Psychoanaleptics	Clomipramine; Amitriptyline; Paroxetine; Venlafaxine; Citicoline; Oxiracetam; Acetylcarnitine; Galantamine; Memantine; Ginkgo biloba
Other nervous system drugs	Choline alfoscerate; Antivertigo preparations include Betahistine, Cinnarizine, Flu-narizine, Acetyllecucine, Cinnarizine, Cinnarizine combinations
Drugs for obstructive airway diseases	Bambuterol; Diprophyline; Theophylline; Doxofylline; Montelukast
Cough and cold preparations	Acetylcysteine; Opium derivatives and expectorants
Antihistamines for systemic use	Buclizine
All other therapeutic products	Antidotes include Ipecacuanha, Nalorphine, Edetates, Pralidoxime, Prednisolone, Promethazine, Thiosulfate, Sodium nitrite, Dimercaprol, Obidoxime, Protamine, Naloxone, Ethanol, Methylthioninium chloride, Potassium Permanganate, Physos-tigmine Copper sulfate, Potassium iodide, Amyl nitrite, Acetylcysteine, Digitalis antitoxin, Flumazenil, Methionine, 4-dimethylaminophenol, Cholinesterase, Prus-sian blue, Glutathione, Hydroxocobalamin, Fomepizole, Sugammadex, Phentola-mine ; Polystyrene sulfonate

IC = information component; RR = relative risk

Table 6. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IC and RR calculated from all drug interactions of clopidogrel

	IC	RR	IC or RR
Sensitivity	0.5714	0.3810	0.7143
Specificity	0.8124	0.8434	0.7195
Positive predictive value	0.0808	0.0843	0.0992
Negative predictive value	0.9813	0.9742	0.9858

IC = information component; RR = relative risk

Table 7. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IC and RR calculated from high confidence drug interactions of clopidogrel

	IC	RR	IC or RR
Sensitivity	0.4286	0.4286	0.7143
Specificity	0.8112	0.8112	0.7177
Positive predictive value	0.0248	0.0248	0.0281
Negative predictive value	0.9917	0.9917	0.9953

IC = information component; RR = relative risk

참고문헌에 기재되지 않았지만 IC와 RR을 통해 검색된 clopidogrel의 상호작용 시그널은 총 163개의 시그널이었으며, 시그널들을 Table 5에 나타내었다. clopidogrel의 상호작용약물 데이터베이스 약물들을 이용하여 상호작용 시그널을 판정하는 각 통계지표의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 계산하여 Table 6과 Table 7에 나타내었다.

고 찰

기존의 약물유해반응 감시시스템인 재심사제도와 재평가제도를 보완하기 위해, 보고분율비(proportional reporting ratio, PRR), 습고오즈비(reporting odds ratio, ROR), 상대 위험도(Relative risk, RR), 읍살라모니터링센터의 BCPNN 방법론 등을 이용하여 자발적 부작용신고자료에서 약물유해반응 판별여부를 가리는 연구와 대규모 데이터베이스를 이용한 약물유해반응 검색 방법이 시도되고 있다.^{8),17-18)} 본 연구에서는 이전에 실시되었던 비슷한 연구사례에 따라 IC값의 95% 신뢰구간 하한치가 0 이상인 경우와 RR값의 95% 신뢰구간 하한치가 1 이상인 경우를 약물상호작용 발생으로 판별하였으나 이것은 절대적인 기준이 아니므로 다른 연구에서는 연

구의 특성에 따라 기준이 달라질 수 있다.^{6),14)}

본 연구에서 상호작용 시그널을 검색하기 위해 IC지표와 RR지표 두 가지 통계지표를 사용하였다. 이와 비슷한 방법으로 Nam-Kyoung Choi 등은 심평원 청구자료와 RR지표를 이용하여 rosuvastatin의 약물유해반응을 검색하고 양성예측도를 계산하였다. 본 연구와 마찬가지로 이전에 시도되지 않았던 심평원 청구자료를 이용한 약물유해사례 검색을 하고자 하였으며, RR지표는 본 연구에서도 사용된 통계지표이다. 하지만 이 연구에서는 rosuvastatin이 처방된 시점부터 12주 내에 병원입원 시 상병을 유해반응 SAE로 정의하였으나, 본 연구에서는 더 엄격한 SAE를 정의하여 clopidogrel과 병용약물의 병용기간 내에 발생한 응급실 입원을 SAE로 정의하였다. 또한 Rosuvastatin의 유해사례를 검색하고자 한 Nam-Kyoung Choi 등의 연구와 달리 본 연구에서는 Clopidogrel과 상호작용을 일으킬 수 있는 약물들을 검색하였다. 그리고 본 연구는 정확한 약물유해반응을 검색하는 것보다 기준에 알려지지 않은 약물유해반응 중 높은 가능성을 가진 약물유해반응을 제시하는 것을 목적으로 하였기 때문에 가능한 한 많은 약물상호작용의 가능성을 제시하기 위하여 두 가지 통계지표를 사용하였다.⁶⁾

IC지표와 RR지표를 사용하여 참고문헌에 기록된 clopidogrel의 상호작용 유발 약물 21개 중 15개를 검색하였다. IC지표와 RR지표를 통해 검색해낸 15개의 약물은 CYP3A4 효소와 관련된 상호작용이 알려진 atorvastatin, lovastatin, simvastatin 이 포함되었다. 또한, 최근 clopidogrel과의 상호작용이 보고된 PPI계열 약물인 omeprazole, pantoprazole, rabeprazole을 포함하고 있었다. PPI와 clopidogrel 간의 상호작용 존재 여부는 최근 논란이 되고 있다. 특히, CYP2C19 효소를 저해하는 정도가 약한 pantoprazole과 rabeprazole의 상호작용 존재 여부에 대한 결론은 clopidogrel의 다양한 maintenance dose와 연구마다 다른 assay 그리고 다양한 측정 시점에 따라 다르게 나타나고 있다.¹⁹⁾ 이러한 점에서 본 연구에서 검색한 clopidogrel의 상호작용 또한 연구의 설계에 따라 결과가 다르게 나타날 수 있으며, 이것은 심평원자료를 이용한 약물유해사례검색법의 충분한 연구와 합의가 부족한 점에서 기인한 한계라고 볼 수 있다. 하지만 본 연구방법을 통해 계산된 민감도 71.4%는 기존에 심평원 청구자료에서 RR지표를 이용하여 약물유해반응을 검색한 데이터마이닝기법의 민감도 61.5% 보다 높은 수치를 보여 본 연구방법의 유효성을 확인할 수 있었다.⁶⁾ 양성예측도는 9.9%로 계산되었는데, 낮게 나타난 양성예측도는 약물상호작용이 비슷한 성질을 가진 약물군끼리는 같은 상호작용을 나타낼 가능성이 높아, 약물과 상호작용을 일으키는 약물군의 개수에 의해 양성예측도가 영향을 받는 점에 비추어 보았을 때, 수치 자체에 큰 의미를 부여하기 힘들다고 생각된다.

본 연구는 타 연구에 비해 몇 가지 장점을 가지고 있다. 첫째, 심평원 청구자료에는 의료보험에 가입된 대한민국 국

민이 사용한 대부분의 의료서비스 정보가 담겨있다. 이러한 점은 실제 일어나는 약물유해사례의 일부분만 보고되는 자발적부작용신고자료에 비해 심평원 청구자료가 가질 수 있는 장점으로, 큰 규모의 자료를 분석함으로써 기존의 방법에 의해 밝혀지지 않은 약물유해사례를 검색해 낼 수 있는 가능성이 높다. 이것은 재심사제도와 재평가제도 그리고 자발적 신고사례 분석을 통한 약물유해사례 감시체계가 약의 안전성을 완벽하게 보장하기에 부족한 현실을 보았을 때, 큰 의미를 가진다. 둘째, 자발적 부작용 보고자료는 기준에 알려져 있는 약물상호작용, 환자의 임상적 상태 등에 의해 보고자의 편견이 작용할 수 있는 데 반해 심평원 청구자료는 정해진 데이터마이닝 알고리즘에 의해 편견이 배제된 상태로 상호작용을 검색할 수 있다.

반면에 본 연구는 몇 가지 한계점을 가진다. 첫째, 본 연구방법에 의하면, 약물유해사례가 설정된 알고리즘에 의해 검색된다. 알고리즘에 의해 검색된 약물상호작용의 사실 여부를 판정할 때에는 검색된 상호작용약물의 특성과 연구 대상 약물의 특성, 환자들의 임상적 특성과 같은 여러 가지 요인을 고려할 임상전문가의 판단이 필요하다는 점에서 알고리즘만을 이용한 본 연구방법의 한계점이 드러난다. 둘째, 본 연구에서 사용한 데이터마이닝 알고리즘은 기본적으로 연구 대상 약을 특정한 약과 병용 시 상호작용이 일어날 확률과 연구 대상 약을 다른 약들과 병용했을 때 상호작용이 일어날 확률 간의 비교에 의해서 상호작용 판별여부가 결정된다. 이 방법은 발생할 확률이 낮지만 치명적인 유해반응을 일으키는 상호작용을 검색하기 힘들다는 단점이 있다. 셋째, 심평원 청구자료는 원래의 작성 목적이 보험청구를 위한 자료이므로, 유해반응 검색을 목적으로 작성되지 않아서 가지는 한계점이 있다. 이러한 점을 극복하기 위해 예정되지 않은 입원 사건인 응급실 입원을 SAE로 정의하고, 처방전 발행 일자에 처방일 수를 더하여 약물 복용 기간을 예상하였으나, 그럼에도 불구하고 심평원 청구자료는 약의 투약기록을 정확하게 반영하지 못한다. 이러한 단점은 유해반응 검색에 있어 심평원 청구자료가 가지는 태생적 한계로써, 심평원 청구자료를 유해반응 감시체제로 활용하기 위한 제도적 뒷받침이 마련되어야 극복할 수 있다.

통계지표를 이용한 유해반응 데이터마이닝 연구는 시간의 흐름에 따라 각 약물의 통계지표 차이를 보았을 때 더욱 정확한 검증을 할 수 있다.^{14),17)} 시간의 흐름에 따라 기존에 약물상호작용이 밝혀진 약물이 상호작용이 없는 약물로 밝혀질 가능성은 희박하지만 기존에 약물상호작용이 밝혀지지 않은 약물의 조합이 상호작용이 있는 것으로 밝혀질 가능성은 있다. 그러므로 데이터마이닝 방법의 검증은 한 시점에서 통계지표를 판단함으로써 이루어지기 보다 시간의 흐름에 따른 각 수치의 변화로 검증이 이루어지는 것이 바람직하다.

이러한 관점에서 보았을 때 이 연구에서 사용된 대규모 보험 청구자료를 이용한 약물상호작용 검색법은 지속적인 연

구를 통해 검증이 이루어져야 하며, 기존에 약물상호작용을 검색하는 방법을 대체하는 방법이 아닌 기존의 방법으로 밝혀내기 힘든 상호작용 유발 가능한 약물을 제시하는 방법 중의 하나라고 생각된다.

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전청의 지원을 받아 수행되었습니다.(과제번호 : 09182약물감859).

참고문헌

1. 최남경, 박병주. 우리나라 약물유해반응 감시체계. J Prev Med Public Health 2007; 40(4): 278-284.
2. Waller PC, Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2003; 12(1): 17-29.
3. Hauben M, Patadia V, Gerrits C, Walsh L, Reich L. Data mining in pharmacovigilance: The need for a balanced perspective. Drug Saf. 2005; 28(10): 835-842.
4. 김예지, 정선영, 최남경, 김화정, 김주영, 장유수, 성종미, 이중엽, 박병주. 우리나라 외래 노인 환자의 벤조다이아제핀 처방양상. JPERM 2008; 1: 59-66.
5. 최남경, 김윤이, 이승미, 박병주. 부산지역 의원급 외래 노인 골관절염환자의 비스테로이드소염제 사용양상평가. J Prev Med Public Health 2004; 37(2): 150-156.
6. Choi N, Chang Y, Choi YK, Hahn S, Park B. Signal detection of rosuvastatin compared to other statins: Data-mining study using national health insurance claims database. Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2010; 19(3): 238-246.
7. IMS. Top 15 global products 2009. 2009.
8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD *et al.*, Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. N Engl J Med 2009; 360(4): 354-362.
9. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R *et al.*, Impact of Proton Pump Inhibitors on the Effectiveness of Clopidogrel After Coronary Stent Placement: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Pharmacotherapy. 2010; 30(8): 787-796.
10. Ho PM, Maddox TM, Wang L *et al.*, Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. JAMA. 2009; 301(9): 937-944.
11. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, *et al.*, Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin: The Randomized, Double-Blind Ocla (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) Study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(3): 256-260.
12. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R *et al.*, Impact of Proton Pump Inhibitors on the Effectiveness of Clopidogrel After Coronary Stent Placement: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Pharmacotherapy. 2010; 30(8): 787-796.
13. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: Focus on signal detection. Drug saf. 2003; 26(3): 159-186.
14. Bate A, Lindquist M, Edwards IR *et al.*, A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 315-321.
15. Gould AL. Practical pharmacovigilance analysis strategies. Pharmacoevidemiol Drug Saf 2003; 12(7): 559-574.
16. Lindquist M, Sthl 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): 533-542.
17. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2001; 10: 483-486.
18. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf. 2005 ; 4(5): 929-948.
19. Neubauer H, Engelhardt A, Krger JC *et al.*, pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel. J Cardiovasc Pharmacol. 2010; 56: 91-97.