

원저

## 임상 데이터 웨어하우스 기반 후향적 시판 후 부작용조사: Fluoxetine 대상 적용 가능성 연구

박만영<sup>1</sup>, 이영호<sup>2</sup>, 김은엽<sup>1</sup>, 김우재<sup>1</sup>, 감혜진<sup>1</sup>, 최종필<sup>3</sup>, 한태화<sup>1</sup>, 강운구<sup>2</sup>, 박래웅<sup>1</sup>

아주대학교 의과대학 의료정보학과<sup>1</sup>, 가천의과대학교 의료공학부<sup>2</sup>,  
질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터 바이오과학정보팀<sup>3</sup>

### A Data Warehouse Based Retrospective Post-marketing Surveillance Method: A Feasibility Test with Fluoxetine

Man Young Park<sup>1</sup>, Young Ho Lee<sup>2</sup>, Eun Yeob Kim<sup>1</sup>, Woo Jae Kim<sup>1</sup>, Hye Jin Kam<sup>1</sup>,  
Jong Pill Choi<sup>3</sup>, Tae Hwa Han<sup>1</sup>, Un-Gu, Kang<sup>2</sup>, Rae Woong Park<sup>1</sup>

Dept. of Medical Informatics, Ajou Univ. School of Medicine<sup>1</sup>,  
Dept. of Medicine and Science, Gacheon Univ. School of Medicine<sup>2</sup>,  
Division of Bio-Medical Informatics, Center for Genome Science, National Institute of Health, KCDC<sup>3</sup>

#### Abstract

**Objective:** Post-marketing surveillance (PMS) is an adverse events monitoring practice of pharmaceutical drugs on the market. Traditional PMS methods are labor intensive and expensive to perform, because they are largely based on manual work including phone-calling, mailing, or direct visits to relevant subjects. The objective of this study was to develop and validate a PMS methodology based on the clinical data warehouse (CDW). **Methods:** We constructed a archival DB using a hospital information system and a refined CDW from three different hospitals. Fluoxetine hydrochloride, an antidepressant, was selected as the target monitoring drug. Corrected QT prolongation on ECG was selected as the target adverse outcome. The Wilcoxon signed rank test was performed to analyze the difference in the corrected QT interval before and after the target drug administration. **Results:** A refined CDW was successfully constructed from three different hospitals. Table specifications and an entity-relation diagram were developed and are presented. A total of 13 subjects were selected for monitoring. There was no statistically significant difference in the QT interval before and after target drug administration ( $p=0.727$ ). **Conclusion:** The PMS method based on CDW was successfully performed on the target drug. This IT-based alternative surveillance method might be beneficial in the PMS environment of the future. (*Journal of Korean Society of Medical Informatics 15-2, 191-199, 2009*)

*Key words:* Post-marketing Surveillance, Clinical Data Warehouse, Fluoxetine, QT Prolongation

**Received for review:** February 18, 2009; **Accepted for publication:** June 5, 2009

**Corresponding Author:** Rae Woong Park, Department of Medical Informatics, Ajou University School of Medicine, San 5, Wonchun-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-753, Korea  
**Tel:** +82-31-219-5342, **Fax:** +82-31-219-4472, **E-mail:** veritas@ajou.ac.kr

\* This research was supported by a grant(07152KFDA625) from Korea Food & Drug Administration in 2007  
DOI:10.4258/jksmi.2009.15.2.191

## I. 서론

의약품에 의해 발생하는 약물부작용은 환자에게 흔하게 발생되며 이로 인해 의료비용의 증가뿐만 아니라 환자의 질병과 사망에도 중요한 영향을 미치고 있다<sup>1)</sup>.

심각한 부작용을 가지고 있는 약품의 시판은 다수에게 심대한 영향을 미칠 수 있으며, 그 대표적인 예로 Thalidomide처럼 임신부에게 투여되어 1960년대에 전 세계적으로 만 명 이상의 신생아가 팔다리의 기형을 안고 태어난 예를 들 수 있다<sup>2)</sup>. 현대에 이르러 신약의 개발과정은 매우 엄격하여 대상 후보 물질의 추출이나 합성에서부터 환자에게 투여될 때까지 1상에서 3상 임상시험에 이르기까지 엄격한 과정을 거치게 된다. 그러나 이러한 시판 전 임상시험은 임상시험 대상자의 성별, 연령, 영양상태, 임상시험 기간, 임상환자 선정기준, 임상시험환자의 수 등 제한된 환경에서 진행되므로<sup>3-5)</sup>, 시판 후 실제로 약이 쓰이는 환경과 달라서 안전성과 유효성에 유의한 괴리를 보이는 예가 흔히 있다. 이처럼 시판 후에 약품의 안정성에 문제가 제기되어 시장에서 사라진 신약의 예는 흔히 찾을 수 있는데<sup>6-8)</sup>, 최근에 Grepafloxacin처럼 시판 후에 심혈관계이상 문제로 허가가 취소된 경우를 대표적인 예로 들 수 있다<sup>9-11)</sup>.

이처럼 신약의 시판 허가 단계에서 환자에 대한 다양한 정보를 갖지 못하는 문제에 대한 대안으로 미국의 FDA에서는 3상 임상시험을 거쳐 시판 허가가 난 신약에 대하여 시판 후 실제 임상에서 사용 중에 발생하는 약효와 부작용에 대한 정보수집을 요구하는 여러 형태의 조건과 추천사항을 권장하고 있다. 이러한 시판 후 조사를 4상 임상시험이라고 하며, 부작용 빈도에 대한 추가 정보를 얻기 위한 ‘시판 후 부작용조사(Post-marketing Surveillance; PMS)’와 ‘시판 후 연구’로 구분할 수 있다. 일반적으로 PMS는 600-3,000건 정도의 해당 의약품의 안전성을 감시하여 1년 단위로 연차보고서를 작성하여 식약청에 제출하고 최종적으로 4-6년 동안 수집된 자료를 토대로 재심사 신청을 함으로써 종료가 된다. 이러한 제도는 신약이 상품화된 뒤 불특정 다수 환자들의 광범위한 경험을 조사하여 신약 개발과정에서 발견하지 못한 안전성 및

유효성을 확인검토하기 위한 제도이다. 현재 수행되고 있는 PMS는 조사 대상자에게 전화통화, 전자우편 또는 직접 방문하여 해당 약물에 대한 조사를 수행한다. 하지만, 이 방법은 대상 환자 선정이 어렵고, 참여 및 회신율이 낮으며, 설문조사지 배포, 방문 및 회수, 전산입력 등에 많은 노력과 비용이 소모되는 단점이 있다<sup>12)</sup>.

본 연구는 이러한 전통적인 설문조사형태의 PMS의 단점을 극복하기 위하여, 병원 전산시스템의 대용량 처방정보를 이용한 Clinical Data Warehouse(CDW) 기반의 후향적 PMS 방법론을 제안하고자 한다. 제안하는 방법의 실현가능성을 확인하기 위하여 비임상 동물실험에서 심장독성이 보고된 항우울증 제제인 Fluoxetine을 일례로 하여 약물 투여 전후에 심전도상에서 corrected QT(QTc) 간격에 차이가 있는지를 조사 분석하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. Archival DB 구축

본 연구를 위하여 3개의 의료기관(대학병원 A, B, 2차 병원 C)이 참여하였다. 병원정보시스템의 운영 DB로부터 연구를 위한 자료검색을 수행하는 것은 병원정보시스템의 운용 안정성에 나쁜 영향을 주게 된다. 따라서 PMS를 위한 CDW구축의 예비단계로서 운영 DB의 복사본인 Archival DB를 구축하였다. B병원과 C병원은 병원정보시스템의 운영 DB를 그대로 사용하되 DB서버의 부하가 적은 시간대를 골라 작업을 수행하였다. Archival DB를 구축하는데 있어서 병원정보시스템에서 임상연구에 필요한 테이블을 추출, 가공, 적재하는 일련의 Extraction, Transformation, Loading(ETL) 과정을 수행하였다. 이 과정은 병원정보시스템의 원천 DB에서 불필요한 정보를 제거하고 필요한 데이터를 가공하여 적재하기 위한 과정으로 데이터의 오류를 최소화시키고, 병원정보시스템의 부하를 줄이기 위하여 세 과정으로 나누었다.

과정 1. DB 복제: 병원정보시스템에 부하를 주지 않기 위하여, 병원정보시스템의 데이터베이스를 분석 DB로 이전한다.

과정 2. 테이블 선택: 약물과 환자와 관련된 데이터가 있는 테이블들을 추출한다.

과정 3. 데이터 클리닝: PMS 연구에 필요한 데이터들을 추출할 테이블들을 선택하고, 분석 가능한 데이터 타입으로 형태 변환한다. 이 과정에서 문자와 숫자가 섞인 원 자료를 분석 가능한 형태의 균질한 데이터 타입으로 변환한다.

## 2. 조사 약물 선정 및 specialized clinical data mart(CDM) 구축

본 연구에서 제안하는 PMS 방법은 다양한 약물에서 사용 가능하도록 범용성을 지향하고 있지만, 기술의 편의상 특정약물을 선정하여 기술하였다. 대상 약물은 비임상동물실험에서 심혈관계 이상반응이 보고된 항우울증 제제인 Fluoxetine을 선정하였다. 연구 대상자를 선정하기 위하여 Fluoxetine에 대한 처방 정보와 Fluoxetine에 의해 발생할 수 있는 약물 부작용 판별을 위한 결과 데이터가 존재해야 한다. Fluoxetine의 부작용 판별 변수로는 심전도에서 QT와 RR Interval을 이용하여 계산하여 구할 수 있는 QTc로 선정하였다<sup>13)</sup>. 대상자 선정을 위하여 A병원은 Archival DB를 이용하고, B, C병원은 운영 DB를 이용하여 검색을 수행하였다. 각 병원에서 대상약물인 Fluoxetine의 원내 처방코드와 ECG 검사코드를 구하였다(Table 1, 2).

각 기관에서 보유한 전산데이터 중 1998-2006년에 발생한 데이터를 대상으로 하였으며, 분석 대상약물인 Fluoxetine에 대한 각 기관의 처방 건수는 A병원은 71,937건이었고 B병원은 2,930이었으며 C병원은 1,465건이었다.

각 코드들을 이용하여 대상약물인 Fluoxetine 투여와 ECG 검사를 동일한 날에 수행한 환자들만을 추출하였다.

부작용 판별 대상인 QTc의 경우 EMR에 코드화되어 기록되어 있지 않기 때문에 의무기록조사를 실시하였다. 범용적인 PMS를 위하여 QTc 이외에 환자의 기본정보인 나이, 성별, 몸무게, 키, 혈압, 체온, 흡연 유무, ECG의 다양한 변수를 수집하였다. 나이는 재원 당시의 나이를 환산하기 위하여 전산상의 생년월일을 이용하여 계산하였고, 혈압, 체온, 맥박, 호흡 기록은 해당 ECG 측정 일자와 측정시간에 맞는 자료를 수집하여 기록하였다. 정보보호를 위하여 환자번호는 전산에 입력 이후 익명화 작업을 수행하였다.

3곳의 병원에서 각각 대상환자에 대하여 의무기록 조사를 수행한 데이터들을 통합하여 통합 CDW를 만들고, 전처리 작업 및 data quality management(DQM) 작업을 수행하였다. DQM의 일환으로 이상데이터 확인을 위하여 통계적 방법과 더불어 임상적인 판단을 기반으로 이상데이터를 확인하였다. 이상 데이터는 다시 의무기록 조사를 통하여 재확인하였다.

정제된 CDW를 이용하여 특정한 연구에 부합하도록 구체적인 연구 대상을 선정하였다. Fluoxetine-QTc 연관성 분석을 위하여 대상자의 연령을 18-60세로 한정하였다. 환자의 기저질환으로 인한 비뚤림을 제거하기 위하여 QTc에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려진 심장질환이 있거나, 또는 QTc에 영향을 줄 수 있는 약물이 투여된 환자를 분석 대상에서 제외하였다. 이를 위하여 문헌을 기반으로 하여 QTc에 영향을 줄 수 심장질환과 약물의 목록을 만든 후, 전산기록 상 환자의 진단명과 투여기록과 비교하여 해당 환자를 제외하였다. 투약 전후에 QTc의 변화를 비교할 수 있는 환자만을 재추출함으로써, 후향적 PMS 연구에 최적화된 특화된 CDM을 구축하였다(Fig. 1).

**Table 1.** Name of drugs with Fluoxetine and order code, examples based on A hospital

Drug code	Drug name	Ingredient name
M1MF011	Prozac Cap 20 mg	
M1MF0111	Prozac Cap 10 mg	Fluoxetine
M1MF0113	Prozac Dispersible Tab 20 mg	

**Table 2.** The extraction of target ECG examination code, examples based on A hospital

ECG code	ECG name
E6541001	ECG, rhythm strip
E6541003	ECG, routin & rhythm
E6541004	ECG
E6544001	ECG monitoring

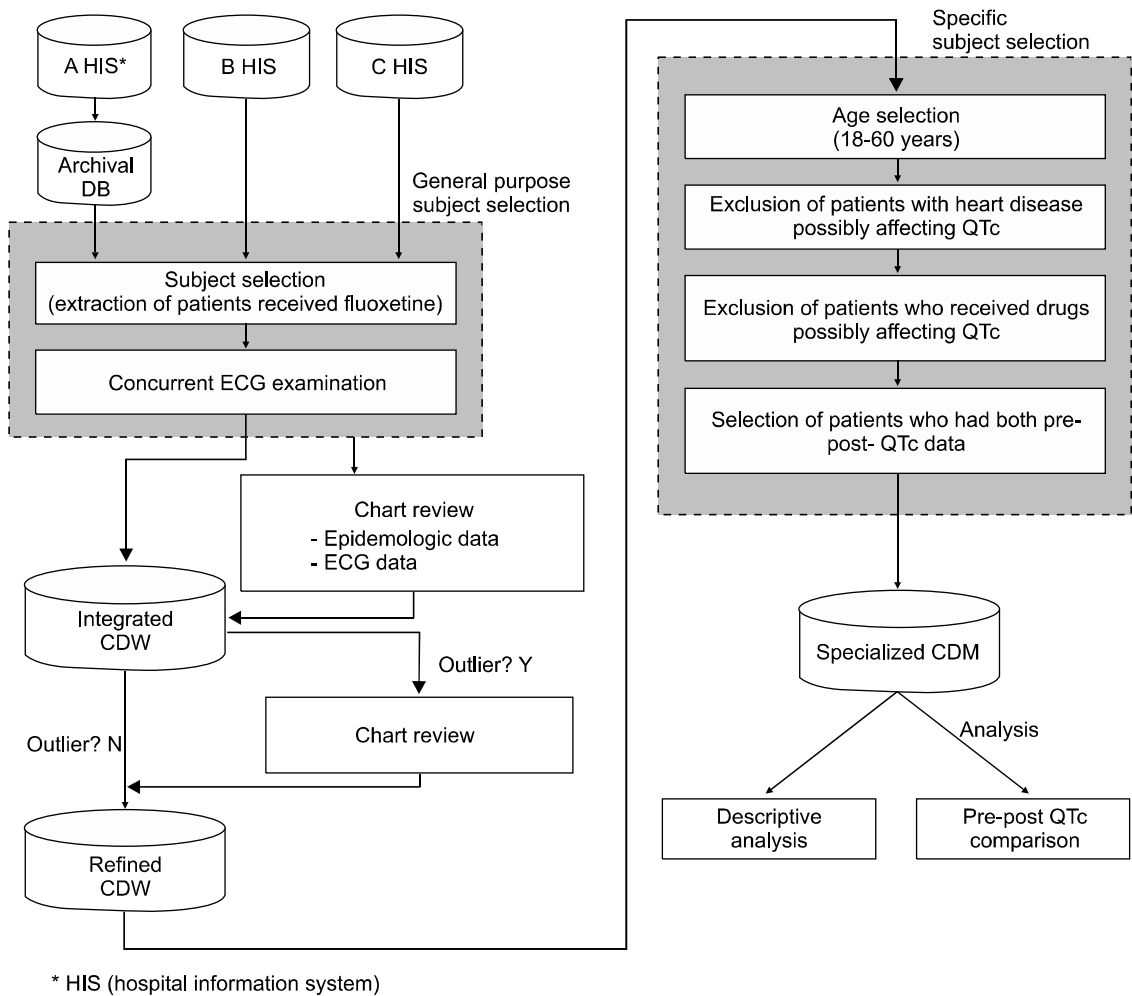


Figure 1. Process of making a specialized CDM for PMS

### 3. 대상 약물과 약물부작용과의 관련성 분석

본 연구에선 대상 약물과 대상 감시 약물부작용과의 관련성을 판별하기 위하여 대상 약물의 투약 전/후 대상 부작용의 변화량을 고려하였다. 그리고 기저 질환이나 기저상태와 결과 부작용과의 관련성을 검토하기 위하여 대상자의 주요 인구학적, 임상 변수들의 분포를 분석하였다. 이들 변수는 성별, 나이, 신장, 체중, 체온 등 감시대상 약물에 상관없는 공통적인 변수와 대상 약물에 따라 특정하여 선정되는 변수들로 나누어질 수 있다.

### 4. 통계분석 및 IRB

입원 환자 중 대상약물인 Fluoxetine의 투약 전/후의

QTc값의 통계량을 비교하기 위하여 SPSS 12.0을 이용하여 비모수검정법인 Wilcoxon signed rank test를 수행하였다. 연구를 위하여 각 기관의 연구윤리위원회 심의를 통과하였다.

## III. 결과

### 1. 임상 데이터 웨어하우스 구축 결과

Archival DB 구축과정 및 결과는 A병원의 정보시스템을 중심으로 기술한다. 병원정보시스템의 원무, 공통, 진료, 물류행정, 진료지원의 5가지 업무영역 중 진료부분에 국한하여 병원정보시스템으로부터 DB를 복제하였다. 이 과정에서 병원과 환자의 정보가 노출될 우려가 있으므로 모든 작업은 해당 병원 전산실

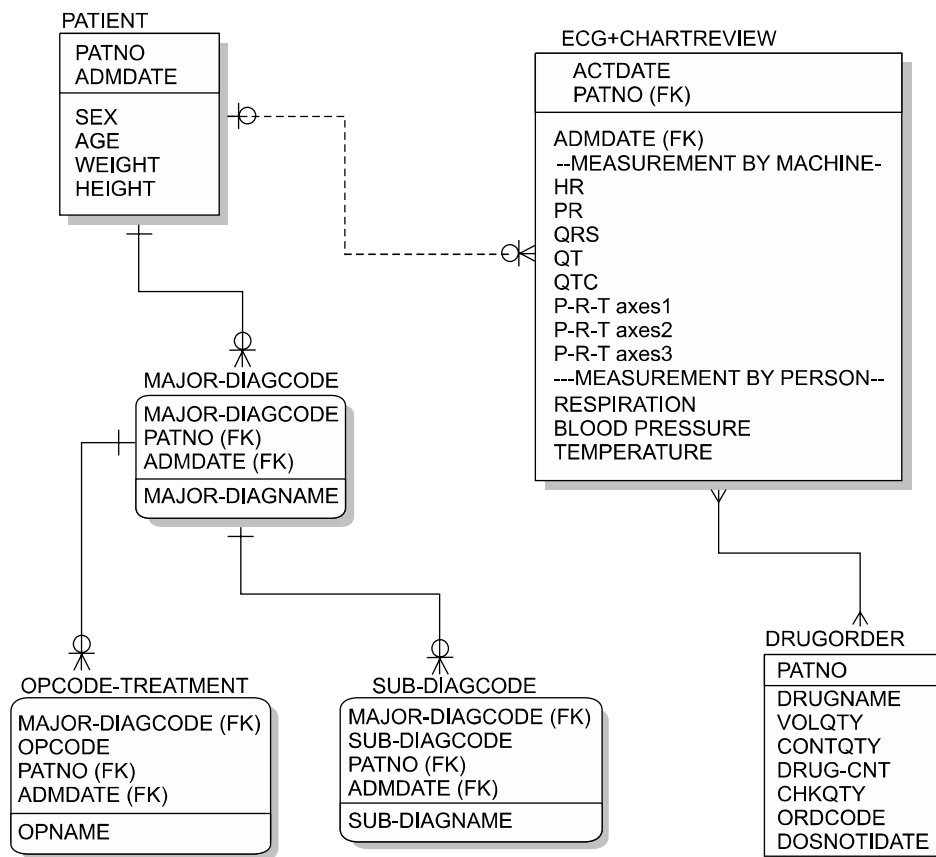
내부에서만 수행하였으며, CDW 구축 이후 해당 Archival DB는 파기하였다.

운영 DB로부터 환자 및 약물과 관련된 모든 데이

터를 추출한 후, 의사 정보, 환자 정보, 검사 정보, 약 정보의 4개 영역의 분석 가능한 형태로 변환하여 Archival DB에 적재하였다. Archival DB를 구축하는

**Table 3.** The important tables and fields for archival DB for PMS

Table name	Description	Columns
Patient basic information	Table for basic information on patients	PatientID Birth Sex Date of death
Inpatient information	Information on date of admission and discharge	PatientID Admission AdmissionFlag AdmissionDate DischargeDate
Examination and prescription	Table for Information on examination and prescription which was performed to patients	PatientID ExamDate AdmissionDate AdmissionFlag Dept ExamCode
Drug prescription	Drug prescription table	DrugCode PrescriptionDate
Code for drug prescription	Code for drug prescription, drug name including ingredient name	DrugCode PrescriptionName IngredientName



**Figure 2.** ER-Diagram for the integrated CDW

데 있어서, 병원정보시스템의 Oracle DBMS에서 분석 시스템에 사용된 MS-SQL DBMS로 데이터 적재 시 데이터 타입에 따른 적재 오류가 발생하여 데이터 타입을 변경하여 적재하였다. 데이터 타입 변경에 따른 데이터 누락 여부를 확인하는 데이터 품질 관리를 수행하였다. B병원과 C병원은 병원정보 보호를 위하여 A병원에서 적용한 방법에 따라 해당 병원내부에서 해당병원의 직원에 의하여 수행되었다.

PMS를 위해 필요한 Archival DB에는 대상자, 조사 대상 약물, 조사대상 부작용에 대한 정보가 필요하다. PMS 대상자, 대상 약물, 약물부작용 판별 변수를 고려하여 Table 3에 제시된 DB 테이블과 필드들을 포함하는 Archival DB를 구축하였다.

## 2. 대상 약물에 대한 통계정보 및 감시 대상변수의 이상유무 확인

연구대상자 선정을 완료한 후, 환자의 고유번호를 이용하여 의무기록지 리뷰를 수행하였다. 감시대상 결과변수인 QTc의 경우 ECG가 그림으로 기록되어 있기 때문에 수작업에 의한 의무기록지 리뷰는 불가능 하였다. 의무기록 검토결과 저장을 위한 통합 CDW의 Entity-Relation Diagram(ERD)는 Figure 2와 같다.

조사 대상자 정보는 환자의 기본정보(나이, 성별, 연령, 입원일, 퇴원일, 주진단/부진단)와 생체활력 정보(혈압, 맥박, 체온, 호흡, 신장, 체중), ECG 측정정보(PR interval, QRS duration, QT/QTc, P-R-T axes)이었다. 환자의 개인정보 보호를 위하여 통합된 CDW에는 환자이름과 병원등록정보를 삭제하고 의미없는 일련번호를 생성하여 대치하였다. 일련번호와 병원등록번호 간의 매핑 정보는 별도의 테이블로 저장하였다.

## 3. 대상자의 주요 인구학적 및 임상적 특성

분석 가능한 총 대상자는 145명이었다. 성별은 남성이 57명(39.3%), 여성이 88명(60.7%)으로서 여성이 약간 많았다. 주요 인구학적, 임상적 변수로 나이, 신장, 체중, 재원기간, 혈압, 체온, 맥박, 호흡을 선정하였다(Table 4).

## 4. 대상 약물 Fluoxetine의 투약전후 부작용(QTc 간격 연장) 차이 검증

QTc 지연을 남자 >450 msec, 여자 >470 msec로 정의하였을 때<sup>14)</sup> QTc 지연이 발견된 환자는 17명으로 전체 대상자 대비 11.7%이었다. 그러나 QTc 지연이 발견되었다 하더라도, 이것이 약물에 의한 것인지는 또는 기저질환이나 기저상태 혹은 동시 투여된 타 약물에 의한 것인지는 알 수 없었다. 이러한 혼란변수를 통제하여 약물투여 전-후에 조사대상 검사항목간의 통계량에 유의한 차이가 있는지를 조사하기 위하여 짜지은 데이터의 전후 차이를 비교하는 비모수 검정인 Wilcoxon signed rank test를 수행하여 연구 대상자의 Fluoxetine 투약 전후 QTc의 증가 유무를 조사하였다(Table 5). 그러나 해당 약물을 투여한 환자 중 투여 전후에 ECG를 모두 측정환 환자는 13명에 불과하였다. 분석결과 95% 신뢰수준에서 투약 전후 QTc에는

**Table 5.** Comparison of QTc between pre-post Fluoxetine administration (N=13)

		Median	Min	Max	Quartile	p value *
QTc	Pre	416	398	490	405-435	0.727
	Post	420	390	465	408-441	

\* Wilcoxon signed rank test

**Table 4.** Distribution of major variables (N=145)

Variables	Median	Quartile	Min	Max
Age	49	33-61	18	87
Height (cm)	162.3	155.9-168.8	140.0	187.0
Weight (kg)	58.0	51.8-66.9	38.8	111.0
Systolic blood pressure (mmHg)	120	109-130	90	220
Diastolic blood pressure (mmHg)	73	70-80	58	120
Body temperature (°C)	36.4	36.2-36.6	35.9	38.6
Heart rate (beat/min)	77	66-88	44	125

통계적으로 유의할 만한 차이를 보이지 않았다( $p=0.727$ ).

#### IV. 고찰

최근에 EMR을 도입하는 병원들이 증가하고 있으며<sup>15-19</sup>, 그에 따라 누적되는 임상정보의 양도 증가하고 있다. 그러나, 병원정보시스템에 누적되는 임상자료는 운영 DB에 저장되므로 복잡한 검색을 수행할 경우 병원정보시스템 성능에 영향을 미치게 되므로, 누적된 임상정보에 대한 복잡한 검색은 제한된 경우에만 허용되고 있는 실정이다. CDW는 병원정보시스템에서 운영하고 있는 데이터베이스를 분석 목적에 맞도록 데이터 추출, 변형 및 적재하여 분석 목적에 맞게 재설계된 데이터베이스라 할 수 있으며, 임상연구에서 CDW를 이용한 연구보고가 점차 증가하고 있으며<sup>20-23</sup>, 전자적 형태의 임상정보가 누적됨에 따라 이를 약물부작용 감시에 이용하려는 시도가 있었다<sup>5,24,25</sup>. Szirbik 등<sup>26</sup>은 CDW를 구축하는 일반적인 방법론을 제안하였다. Zhang 등<sup>23</sup>은 대학병원의 CDW를 이용하여 약물처방을 분석한 결과 aminoglycoside와 cephalosporin의 동시투여가 신독성을 증가시킬음을 보고하였으며, Hinrichsen 등<sup>27</sup>은 EMR에 연동된 백신 부작용 보고시스템을 구축하여 전통적인 자가보고방식에 비하여 부작용보고가 6배가 증가함을 보고하였다. Sheen 등<sup>28</sup>은 CDW를 이용하여 4년간의 병원약물 처방 데이터를 분석하여 중등도이상 신기능저하군의 28.2%가 과용량 처방을 받고 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 이기종 병원정보시스템을 이용하여 정제된 CDW를 구축한 후, 이를 이용하여 IT-기반의 후향적 PMS를 수행방법을 제안하였다. 또 제안하는 방법의 적용가능성을 검증하기 위하여 비임상동물실험에서 심혈관계 부작용이 보고된 바 있는 항울증 제재인 Fluoxetine을 일 레로 하여 실제 PMS 분석을 수행하였다.

저자들은 제안한 PMS 방법론을 이용하여 통합된 CDW 및 분석 목적에 부합되는 특화된 CDM을 구축하였다. 연구대상자들을 추출하기 위하여 심각한 부작용의 가능성이 의심되는 약물이 투여된 환자 및 약물관별 결과변수를 가지고 있는 환자들을 추출하여

의무기록 조사를 한 후 통합 CDW를 구축하였다.

본 연구의 결과로 CDW를 이용한 PMS 절차를 정의함으로써 PMS를 좀 더 효율적으로 수행할 수 있는 프레임워크를 제공하였고, 제안한 프레임워크의 유용성을 보기 위하여 Fluoxetine 약물에 대하여 PMS를 수행하였다. PMS를 수행하는 절차적인 문제는 없었으나 제안한 방법과 비교할 수 있는 다른 방법이 아직까지 존재하지 않아 많은 대상 약물에 대하여 제안된 방법론을 적용하고 사용자들로부터 피드백을 받는 과정이 필요할 것으로 보인다.

그러나, 본 연구에서 제안하는 방법론은 몇 가지 제약 사항을 가지고 있다. 먼저, 병원에 입원한 적이 있는 불특정 다수의 환자를 대상으로 하였기 때문에, 입원하게 된 원인 질환 및 기저 질환과 과거력이 다르고, 입원 후 수행한 각종 투약과 처치가 모두 다르므로 이를 적절히 통제하여야 한다. 연구자는 투여 전후 결과변수간의 차이를 비교함으로써 이러한 기저질환과 기저 상태를 보정하고자 하였다. 결과변수인 QTc에 영향을 미치는 기저질환을 배제하기 위하여 진단명을 이용하고자 하였으나 한 사람이 여러 개의 진단명을 가지고 있는 경우가 흔하며, 또한 기록된 진단명이 실제 환자상태를 정확히 반영하지 못하는 경우가 많았다. 이에 대한 대안으로써 Fluoxetine 투여전후 QTc 연장유무를 종속변수로 하여 관련된 진단명이나 기저질환 등을 독립변수로 하여 로지스틱 회귀 분석을 수행한다면, 특정한 상황이 QTc 연장에 미치는 우도비를 분석할 수 있을 것으로 생각한다. 주요 독립변수의 측정과 관련하여 의무기록을 조사하는 후향적 연구가 이루어졌기 때문에 그 측정의 정도 관리가 이루어지지 않았다. 또한 기관간 측정 방법의 차이가 존재할 가능성이 있다. 심전도기계의 종류도 병원 내 및 병원 간에도 다양하였다.

본 연구에서 분석한 Fluoxetine의 경우 대상약물을 투여 받고 ECG를 측정한 환자는 145명에 달했으나, 약물 투여 전후에 ECG를 모두 측정한 경우는 13명에 불과하여 통계적 검정력이 부족해 보인다. 이것은 분석의 일례로 사용한 Fluoxetine의 경우 입원환자보다는 주로 외래를 방문하는 환자에게 처방되며 ECG를 일상적으로 측정하지 않기 때문인 것으로 추측된다. 따라서, 연구자가 제안하는 IT기반의 CDW를 이용한

PMS방법론을 적용하기 위해서는, 감시 대상 약물이 비교적 흔하게 처방되며 동시에 투약 전후에 대상 부작용에 대한 검사를 수행하는 요건을 만족할 필요가 있다. 다만, 감시대상 부작용의 발생건수가 매우 드문 경우에는, 통계적 유의성을 검증하기 위한 접근보다, 발견된 부작용 자체에 초점을 맞추어 약물부작용 감시 팀과 더불어 해당 증례를 정밀 분석하여 부작용 발생사례를 발굴하는 것만으로도 약물부작용 감시 측면에서 의의가 있을 것이다.

분석한 Fluoxetine의 경우에는 환자의 기저상태나 기저질환, 동시투여 약물에 대한 정보를 고려하지 않았으나, 경우에 따라 환자의 기저상태가 분석에 유용하게 사용될 가능성을 고려하여, 최소한의 임상자료를 필수데이터 세트에 포함하였다.

분석 대상 약물과 부작용의 원인-결과관계에 대한 확증적 결론을 내리기 위해서는 대규모의 전향적 임상실험이 필요할 것이다. 그러나, 연구자가 제안한 IT 기반의 PMS방법은 특정한 상황에서는 다량의 약물에 대하여 자동화된 분석을 가능하게 하므로, 기존의 PMS 방법을 보완하거나 또는 조기 감지를 위한 보조적 방법으로 활용될 수 있을 것이다.

국내 병원에서 EMR이 널리 보급되고 있는 상황을 고려하였을 때, EMR로 축적된 임상자료를 활용한 분석연구는 급격히 증가할 것으로 예상되며, 대규모 전산자료를 이용한 분석결과가 임상적으로 의미 있는 결과를 이루기 위해서 목표 변수와 연관된 자료의 데이터 전처리, ETL 및 데이터 품질 관리의 중요성이 점차 높아질 것으로 예상된다. 이러한 시대적 상황에서 CDW를 이용한 IT기반의 PMS방법론은 기존의 전통적인 약물부작용 감시시스템을 보완할 수 있는 중요한 도구로 사용될 수 있을 것으로 기대한다.

## 참고문헌

1. Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281(9):824-829.
2. Yang Q, Khoury MJ, James LM, Olney RS, Paulozzi LJ, Erickson JD. The return of thalidomide: are birth defects surveillance systems ready? *Am J Med Genet* 1997;73(3):251-258.
3. Swanson G, Ward A. Recruiting clinical trials: toward a participant-friendly system. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(23):1747-1759.
4. Ahmad S. Adverse drug event monitoring at the food and drug administration. *J Gen Intern Med* 2003; 18(1):57-60.
5. Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5(6):363-375.
6. Weaver J, Bonnel RA, Karwoski CB, Brinker AD, Beitz J. GI events leading to death in association with celecoxib and rofecoxib. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(12):3449-3450.
7. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335(4):290-291.
8. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001;96(6):1698-1703.
9. Brown AM. Drugs, hERG and sudden death. *Cell Calcium* 2004;35(6):543-547.
10. Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(6):439-447.
11. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287(17):2215-2220.
12. Arfken CL, Cicero TJ. Postmarketing surveillance for drug abuse. *Drug Alcohol Depend* 2003;70(3 Suppl): S97-105.
13. Guth BD, Germeyer S, Kolb W, Markert M. Developing a strategy for the nonclinical assessment of proarrhythmic risk of pharmaceuticals due to prolonged ventricular repolarization. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2004;49(3):159-169.
14. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354(9190):1625-1633.
15. Simon SR, Kaushal R, Cleary PD, Jenter CA, Volk LA, Orav EJ, et al. Physicians and electronic health records: a statewide survey. *Arch Intern Med* 2007;167(5): 507-512.
16. Menachemi N, Perkins RM, van Durme DJ, Brooks RG. Examining the adoption of electronic health records and personal digital assistants by family physicians in Florida. *Inform Prim Care* 2006; 14(1):1-9.



17. Sittig F, Guappone K, Campbell E, Dykstra R, Ash J. A survey of USA acute care hospitals' computer-based provider order entry system infusion levels. *Stud Health Technol Inform* 2007;129(1):252.
18. Park RW, Shin SS, Choi YI, Ahn JO, Hwang SC. Computerized physician order entry and electronic medical record systems in Korean teaching and general hospitals: results of a 2004 survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12(6):642-647.
19. DesRoches CM, Campbell EG, Rao SR, Donelan K, Ferris TG, Jha A, et al. Electronic health records in ambulatory care--a national survey of physicians. *N Engl J Med* 2008;359(1):50-60.
20. Dewitt JG, Hampton PM. Development of a data warehouse at an academic health system: knowing a place for the first time. *Acad Med* 2005;80(11):1019-1025.
21. Schubart JR, Einbinder JS. Evaluation of a data warehouse in an academic health sciences center. *Int J Med Inform* 2000;60(3):319-333.
22. Silver M, Sakata T, Su HC, Herman C, Dolins SB, O'Shea MJ. Case study: how to apply data mining techniques in a healthcare data warehouse. *J Healthc Inf Manag* 2001;15(2):155-164.
23. Zhang Q, Matsumura Y, Teratani T, Yoshimoto S, Mineno T, Nakagawa K, et al. The application of an institutional clinical data warehouse to the assessment of adverse drug reactions (ADRs). Evaluation of aminoglycoside and cephalosporin associated nephrotoxicity. *Methods Inf Med* 2007;46(5):516-522.
24. 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.
25. Waller PC, Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(1):17-29.
26. Szirbik NB, Pelletier C, Chausalet T. Six methodological steps to build medical data warehouses for research. *Int J Med Inform* 2006;75(9):683-691.
27. Hinrichsen VL, Kruskal B, O'Brien MA, Lieu TA, Platt R. Using electronic medical records to enhance detection and reporting of vaccine adverse events. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14(6):731-735.
28. Sheen SS, Choi JE, Park RW, Kim EY, Lee YH, Kang UG. Overdose rate of drugs requiring renal dose adjustment: data analysis of 4 years prescriptions at a tertiary teaching hospital. *J Gen Intern Med* 2008;23(4):423-428.