

국내 허가된 해열·진통·소염제의 치료중복 주의 가이드라인 개발

이영숙^a·김남효^b·손현순^b·최경업^c·신현택^{b*}

^a원광대학교 약학대학, ^b숙명여자대학교 약학대학, ^c건강보험심사평가원
(2010년 10월 11일 접수·2010년 10월 28일 수정·2010년 11월 1일 승인)

Development of Drug Utilization Review Guidelines for Therapeutic Duplication of Antipyretics, Analgesics, and Anti-inflammatory Drugs Registered in Korea

Young Sook Lee^a, Nam Hyo Kim^b, Hyun Soon Sohn^b,
Kyung Eob Choi^c, and Hyun Taek Shin^{b*}

^aCollege of Pharmacy, Wonkwang University, Jeonbuk 570-749, Korea

^bCollege of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

^cHealth Insurance Review & Assessment Service, Seoul 137-706, Korea

(Received October 11, 2010 · Revised October 28, 2010 · Accepted November 1, 2010)

Therapeutic duplication (TD) is a serious problem that frequently occurring primarily in the ambulatory setting in Korea. Implementation of concurrent drug utilization review (DUR) is a promising way to reduce inappropriate prescription and dispensing, and improve patient safety. This study was aimed to develop the process of DUR module of TD. Sixty-five drug ingredients classified into the drug category of the antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory drug approved in Korea (The KFDA-designated classification codes of 114 or 264) were reviewed for this purpose. The drug ingredients (and products) were reclassified based on WHO's Anatomical, Therapeutic and Chemical (ATC) classification system. The clinical practice guidelines, textbooks and product labels on therapeutic uses of these drugs in Korea and several foreign countries were reviewed. If the drugs were categorized into the same therapeutically duplicable class, they were defined not to be used concurrently because the concurrent use was "therapeutically duplicated (unnecessary or even harmful)". Among the studied drug products, the following 5 drug classes were considered as "therapeutic duplication": (1), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, including selective cyclooxygenase-2 inhibitors), (2), Anilidols, (3), Opioids, (4) Ergot Derivatives and (5) 5-HT₁ receptor agonists. Therefore, concurrent prescribing or dispensing of more than 2 drug ingredients any in the above same classes should be considered as TD and needed to be warrant for careful review by pharmacists before dispensing.

□ Key words - DUR, therapeutic duplication, antipyretics, analgesics, anti-inflammatory drug, ATC classification

의약품의 안전성을 확보하기 위한 많은 노력과 부적절한 사용을 줄이고자 하는 정책적 관심이 높아진 상황에서 우리나라의 의약품사용평가 (Drug Utilization Review, DUR) 는 적절한 의약품사용기준의 확립이라는 측면에서 매우 의미 있는 발전적 신호이다. 그러나 지금까지는 심사기관에서 수행된 적정사용에 대한 검토 과정이 후향적 방식으로 진행되고 있기 때문에, 처방이나 조제과정에서 부적절한 약물사용을 사전에 예방함으로써 국민건강을 더욱 더 적극적으로 보호하고

동시에 불필요한 약제비 사용을 줄일 수 있도록 관리해야 하는 필요성을 안고 있다. 현재 우리나라 건강보험심사평가원에서는 보험급여 청구전에 대하여 병용금기의약품, 연령대금기 의약품, 임부금기 의약품, 저합량배수처방조제의약품, 안전성관련급여중지의약품등, 동일성분의약품중복 등에 대한¹⁾ 평가를 수행하여 약제비 심사를 하고 있다. 그러나 미국의 OBRA'90 (Omnibus Budget Reconciliation Act 1990)²⁾ 에 따른 DUR 과 비교할 때 치료군중복, 약물-질환 금기, 부적절한 약물용량, 약물-알레르기 상호작용, 부적절한 치료기간, 임상적 남용과 오용 등과 같은 항목에 대한 평가는 이루어지지 않고 있다. 이 중에서 특히 의약품 중복처방은 부작용 위험을 줄이는 측면에서 볼 때 매우 중요한 부분이다.

현재 동일성분의약품의 중복은 약제 심사가 이루어지고 있

Correspondence to : 신현택
숙명여자대학교 약학대학
서울시 용산구 청파동 효창원길 56
Tel: +82-2-710-9575, Fax: +82-2-716-9404
E-mail: tomshin@sm.ac.kr

기 때문에, 치료군중복에 대한 DUR 항목을 추가하는 것이 의미가 있고, 이를 위해서는 중복처방으로 간주할 수 있는 치료군에 대한 기준을 먼저 확립해야 할 필요가 있다. 우리나라에서 사용되는 수많은 의약품들을 치료군별로 모두 다 한꺼번에 중복 인정 치료군을 분류하는 것은 특히, 그룹화는 현재까지 이용가능한 과학적 합리적 근거를 바탕으로 이루어져야 하기 때문에, 단시간에 이루어내기가 어렵다. 따라서 치료군 중복 발생의 가능성이 가장 높고 그 위험성이 매우 큰 약효군에 대한 선별이 이루어져서 이에 대한 기준 개발을 하는 것이 적절할 것이다. 최근 국민건강보험 약제심사 청구명세서 약 140만 건을 분석한 연구에서 전체 처방 중 약 3.5%가 식품의약품안전청 분류번호가 동일한 치료군중복에 해당되었고 그 발생빈도가 두 번째로 높은 군이 114번 해열·진통·소염제였다.⁸⁾ 따라서 본 연구에서는 향후 의약품사용평가 수행시 활용할 수 있는 해열·진통·소염 효능 의약품에 대한 치료군중복처방 가이드라인을 개발하고자 하였다.

연구방법

대상성분 선정

현재 국내 허가된 식품의약품안전청 의약품분류번호 114번 (해열·진통·소염제)인 의약품을 주 대상으로 하였다. 그러나 264번 (진통·진양·수렴·소염제)으로 분류된 의약품 중에는 114번 해당 성분들이 포함되어 있기 때문에 264번 의약품들도 본 연구의 대상품목에 포함시켰다. 이들 해열진통소염제군 품목들의 관련 적응증은 발열, 통증, 편두통 등이었다.³⁾ 본 연구에서 해열·진통·소염제군 치료군중복처방 가이드라인을 확립할 국내 식품의약품안전청 의약품 분류번호 114번과 264번으로 허가받은 전체 의약품의 목록은 식품의약품안전청으로부터 제공받았다.

치료군중복의 정의

DUR 관련 문헌을 보면 ‘치료군중복’이란 동일 치료계열 약물군에 속하는 약물이 2가지 이상 한꺼번에 처방 또는 조제되는 것을 말한다.^{4,5)} 이러한 치료군중복은 치료적 이득 없이 추가비용이 소요될 수 있다고 제기하고 있다. 본 연구에서도 ‘치료군중복’을 하나의 처방명세서 내에 ‘동일한 적응증 또는 동일 치료목적’을 갖는 ‘동일 약물계열’에 속한 약제가 2개 이상 처방된 경우로 정의하였다.

치료군중복 기준 설정 근거

본 연구에서는 동일 약물계열을 규정하는 데 있어서, 가장 보편적으로 사용되는 의약품분류체계 방법을 활용하였다. 외국의 연구를 보더라도 ‘동일 약물계열’에 대한 판단기준을 국제보건기구 (WHO)의 분류체계 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC)나 미국 병원약사회의

분류체계 (American Hospital Formulary Service Pharmacologic-Therapeutic Classification System, AHFS) 등을 따르는 경우가 많은 점을^{6,7)} 반영하여, 본 연구에서도 여러 분류체계 가운데 가장 합리적인 체계이고 그래서 국제적으로 가장 많이 활용되는 WHO ATC 분류체계를 사용하였다.

우리나라 식품의약품안전청 분류체계가 3단계 분류 총 161군으로 구성된 반면⁹⁾, ATC 분류체계는 4단계 분류 총 854군으로 구성되어 있고¹⁰⁾, 신체기관 그리고 작용기전이나 화학구조, 약물학적 및 치료학적 특성에 따라 매우 세분화되어 있기 때문에 성분기준 치료군중복을 평가할 때 매우 편리한 점이 있다. 본 연구에서는 ATC 분류체계를 기준으로 할 때 신체기관별, 그리고 치료목적별 분류에 해당되는 1단계나 2단계 분류는 중복으로 간주하지 않았다. 따라서, 개개 작용기전이 다른 비스테로이드성염증치료제 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 마약성 진통제 및 편두통 치료제는 서로 중복으로 평가하는 대상이 아니다. 그러나 3단계에서 서로 다른 계열의 약물을 2개 이상 사용하는 경우에는 이용가능한 국내외 임상치료지침을 참고하여 치료군중복 여부를 결정하였다. 반면 4단계의 동일 화학구조를 가진 계열 내 성분들의 처방은 원칙적으로 모두 치료군중복으로 간주하였다. 그러나 임상치료지침 등에서 병용이 가능한 조합으로 규정하고 병용을 권고하는 경우라면 치료군중복으로 간주하지 않기로 하였다.

ATC 분류체계에 의한 정보 이외에 국내외 임상치료지침 (practice guideline)을 반영하였다. 아울러 우리나라와 국외 (미국, 일본, 영국 등) 허가사항을 조사하고, 만일 이들 3개국 의약품집에 수재되지 않은 의약품은 전세계 의약품을 가장 많이 수록한 의약품집인 Martindale: The Complete Drug Reference 을 조사하여^{3,11-14)} 해당 정보를 보완적으로 활용하고자 하였다. 어떤 성분들의 허가된 적응증이 동일한 성분들은 동일 질환에 사용되는 동일 치료군으로 간주할 수 있다.

중복을 허용하거나 제한하는지를 고찰하고자 대상성분들의 주요 적응증을 기준으로 현재 이용가능한 지침들을 검색, 고찰하였다. 임상치료지침은 임상현장에서의 약물 사용원칙이나 실태를 가장 잘 반영하고 있기 때문에 임상진료에서 가장 적극적으로 활용되는 매우 중요한 근거문헌이 된다. 따라서 비록 이들 지침에서 치료적 상가 또는 상승작용을 기대하면서 서로 다른 작용기전을 가진 의약품들을 병용하도록 권고하거나 허용하는 병용요법의 경우에는 치료군중복으로 평가하지 않기로 하였다. 한편, 본 연구에서 서로 다른 치료군에 해당되어 병용처방이 가능한 경우라 하더라도 현재 국내에서 병용금지 고시되어 있는 성분들에 대해서는 해당 고시 내용을 조사하여 필요하다면 반영하였다.

본 연구를 수행하면서 적용한 원칙을 열거하자면, 우선 평가대상 약제는 전신작용을 나타내는 약제 (경구제 및 주사제)를 기본으로 하였다. 국소 적용 제형 (겔, 연고, 크림, 플라스타, 카타플라스타, 경고제 등)으로 된 성분은 모두 NSAIDs

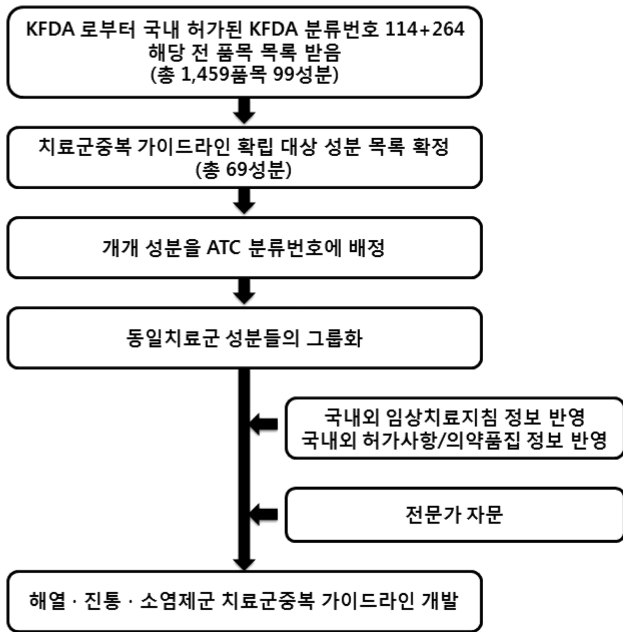


Fig. 1. Therapeutic duplication guidelines development process.

(살리실산 염 포함) 계열의 약제들이었고, 국소 제형이지만 전신작용을 나타내는 약제인 경우에는 경구제나 주사제와 병용투여한다면 이는 치료군중복의 기준을 적용하기로 하였다. 동

일 성분인 경구제와 주사제는 중복으로 간주하지만, 국소작용 약제와 전신작용 약제를 병용하거나 국소작용 약제들의 병용은 치료군중복으로 간주하지 않았다.

본 연구를 위해 목록을 제공받은 대상성분들을 ATC 분류 체계에 따른 동일 계열의 분류작업을 위하여 개개 성분마다 ATC 분류번호를 배정하였다. 만일 국내 허가된 성분이지만 ATC 분류번호가 없는 약제의 경우에는 그 화학구조, 작용기전 및 효능효과에 따라 가장 적절한 ATC 번호를 배정하였다.

치료중복 기준 개발 과정

해열·진통·소염제군 의약품의 치료군중복 기준안의 개발 과정을 요약하면 (Fig. 1), 우선 식품의약품안전청으로부터 대상약효군 (분류번호 114+264번) 해당 품목리스트를 제공받고, 이들 성분 중 치료군중복의 기준을 확립할 때 적용할 원칙에 따라 대상성분 목록을 확정하였다. 이들 성분들을 각각 ATC 분류번호에 배정하여 동일 치료군으로 통합이 가능한 성분들끼리 그룹화하여 1차적인 치료군중복 기준 초안을 마련한 다음, 임상에서 해열·진통·소염제가 사용되는 국내외 치료지침의 권고사항들을 반영하고, 국내외 허가사항과 의약품집의 약물 계열과 적응증 정보 가운데 치료군중복 기준 설정 시 고려해야 할 정보를 반영하였다. 아울러 실제 의 료행태를 반영하기 위하여 전문가로 구성된 자문위원회 (임상전문의, 임상약사 및 약학전문위원 등) 의 자문을 받았다. 이처럼 치료군중복으로 간주할 수 있는 성분그룹을 ATC 분

Table 1. Drug ingredient lists of KFDA drug classes 114 and 264

Ingredients of drug classes 114 and 264				
1	aceclofenac	2526	fenoprofen	49
2	acemetacin	27	fentiazac	5051
3	acetaminophen (=paracetamol)	28	flufenamic Acid	
4	alminoprofen	29	flurbiprofen	52
5	almotriptan	30	glucametacin	53
6	amfenac		gold thiomalate (= sodium aurothiomalate)	54
7	aspirin (=acetylsalicylic acid)	31	ibuprofen	55
8	auranofin	32	ibuproxam	56
9	benzydamine	33	imidazol-2-hydroxy benzoate (= imidazole salicylate)	57
10	bucillamine	34	indometacin	58
11	buprenorphine	35	ketoprofen	59
12	butorphanol	36	ketorolac	60
13	celecoxib	37	lonazolac	61
14	clonixin	38	lornoxicam	62
15	dexketoprofen	39	loxoprofen	63
16	diacerhein	40	meloxicam	64
17	diclofenac	41	morniflumate	65
18	diflunisal	42	nabumetone	66
19	dihydroergotamine	43	nalbuphine	67
20	emorfazon	44	naproxen	68
21	ergotamine/caffeine	45	naratriptan	69
22	ethenzamide	46	nefopam	
23	etodolac	47	nimesulide	
24	felbinac	48	oxaprozin	

류체계에 따라 1차 규정하고, 임상치리지침과 전문자료 등 신뢰성 있는 내용을 근거로 계열간 치료군 중복의 기준을 설정하여, 최종적으로 치료군중복으로 평가되는 성분군에 대한 가이드라인을 개발하였다.

연구결과

대상성분 목록

국내 허가된 분류번호 114번에 속하는 해열·진통·소염제는 1,178품목, 264번의 진통·진양·수렴·소염제는 281품목이었다. 114번은 모두 전문의약품으로서 경구제가 928품목이었고 주사제가 250품목이었다. 한편 264번의 경우 3품목만 전문의약품이고 나머지 278품목은 일반의약품이었으며, 전문의약품 3품목은 모두 경피로 흡수되어 전신작용을 하는 패치제였고, 일반의약품 278품목은 모두 피부에 바르거나 붙여 국소에 작용하는 기타 외용제 (젤, 연고, 크림, 카타플라스마 등)였다. 이들 114번과 264번에 해당되는 품목 총 1,459개를 일반명 성분으로 분류하면 총 99개 성분이었다.

국외에는 없이 우리나라에서만 시판되는 약제여서 참고문헌 정보 조사가 어려운 한방제제나 복합제제는 대상에서 제외하였다. 한편, 현재의 식약청 기준 분류번호 114 번이나 264 번으로 되어 있지만, 주 효능효과가 해열진통소염이 아닌 3개 성분은 (dexamethasone, hydroxocobalamin, methotrexate) 본 연구에서 제외하였고 향후 적절한 분류번호로 재배정되어야 할 것이다. Ethenzamide는 복합제에만 함유된 성분이며, topiramate는 용량에 따라 적응증이 다른 의약품으로서 주로 항전간제로 사용되지만 25 mg 경구제는 편두통 예방 목적으로 허가되어 있기 때문에 113 (항전간제)이 아닌 114 (해열진통소염제)로 분류되어 있어 본 연구대상에 포함되었다. 결과적으로 본 연구에 포함된 대상 성분 수는 총 69개로 확정되었다 (Table 1).

ATC 분류체계에 따른 치료계열 분류

이들 69개 성분을 ATC 분류번호체계 하에서 해당 번호에 배정한 결과, 1단계에서는 M (근골격계, musculo-skeletal system)와 N (신경계, nervous system)에 해당되었고, 2단계는 M01A (경구용 소염진통제), N02B (해열진통제), N02C (편두통약)에 분류되었다. 분석대상성분이지만 ATC 분류코드체계상에는 없는 다음의 NSAIDs 성분들은 그 화학구조와 효능효과를 근거로 가장 적절한 ATC 분류번호를 배정하였다: amfenac, clonixin, emorfazone, glumetacin, loxoprofen, pelubiprofen, pranoprofen, talniflumate 및 zaltoprofen. 대상성분들의 ATC 분류체계에 따른 치료계열 분류결과를 도표로 요약 정리하였다 (Table 2). ATC 분류번호체계 하에서 살리실산염제제는 M 이 아니라 N 에 속하지만, 작용기전 측면에서 보면 프로스타글란딘 생성을 억제하는 특징을 갖고 기타 여러 가지 약리학적 특징이 유사하기 때문에 M 계열과 동일

Table 2. Ingredients matched up with ATC classification codes system

ATC codes	Ingredients
M	MUSCULO-SKELETAL SYSTEM
M01	ANTIINFLAMMATORY AND ANTI-RHEUMATIC PRODUCTS
M01A	ANTIINFLAMMATORY AND ANTI-RHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS
M01AA	<i>Butylpyrazolidines</i>
M01AA01	Pyrazinobutazone (=phenylbutazone piperazine)
M01AB	<i>Acetic acid derivatives and related substances</i>
M01AB01	Indometacin
M01AB02	Sulindac
M01AB03	Tolmetin
M01AB05	Diclofenac
M01AB08	Etodolac
M01AB09	Lonazolac
M01AB10	Fentiazac
M01AB11	Acemetacin
M01AB14	Proglumetacin
M01AB15	Ketorolac
M01AB16	Aceclofenac
M01AB98	Amfenac*
M01AB99	Glucametacin*
M01AC	<i>Oxicams</i>
M01AC01	Piroxicam (including cinnoxicam)
M01AC02	Tenoxicam
M01AC05	Lornoxicam
M01AC06	Meloxicam
M01AE	<i>Propionic acid derivatives</i>
M01AE01	Ibuprofen
M01AE02	Naproxen
M01AE03	Ketoprofen
M01AE04	Fenoprofen
M01AE09	Flurbiprofen
M01AE11	Tiaprofenic acid
M01AE12	Oxaprozin
M01AE13	Ibuproxam
M01AE16	Alminoprofen
M01AE17	Dexketoprofen
M01AE96	Loxoprofen*
M01AE97	Pelubiprofen*
M01AE98	Pranoprofen*
M01AE99	Zaltoprofen*

Table 2. Ingredients matched up with ATC classification codes system (Continued)

<i>M01AG</i>	<i>Fenamates</i>
M01AG02	Tolfenamic acid
M01AG03	Flufenamic acid
M01AG99	Talniflumate*
<i>M01AH</i>	<i>Coxibs</i>
M01AH01	Celecoxib
<i>M01AX</i>	<i>Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids</i>
M01AX01	Nabumetone
M01AX07	Benzylamine
M01AX17	Nimesulide
M01AX21	Diacerein (=diacerhein)
M01AX22	Morniflumate
M01AX98	Clonixin*
M01AX99	Emorfazone*
M01C	SPECIFIC ANTIRHEUMATIC AGENTS
<i>M01CB</i>	<i>Gold preparations</i>
M01CB01	Gold thiomalate (=sodium aurothiomalate)
M01CB03	Auranofin
<i>M01CC</i>	<i>Penicillamine and similar agents</i>
M01CC02	Bucillamine
M02	TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
M02A	TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
<i>M02AA</i>	<i>Antiinflammatory preparations, non-steroids for topical use</i>
M02AA08	Felbinac
N	NERVOUS SYSTEM
N02	ANALGESICS
N02A	OPIOIDS
<i>N02AD</i>	<i>Benzomorphan derivatives</i>
N02AD01	Pentazocine
<i>N02AE</i>	<i>Oripavine derivatives</i>
N02AE01	Buprenorphine
<i>N02AF</i>	<i>Morphinan derivatives</i>
N02AF01	Butorphanol
N02AF02	Nalbuphine
<i>N02AX</i>	<i>Other opioids</i>
N02AX02	Tramadol

Table 2. Ingredients matched up with ATC classification codes system (Continued)

N02B	OTHER ANALGESICS AND ANTI-PYRETICS
<i>N02BA</i>	<i>Salicylic acid and derivatives</i>
N02BA01	Acetylsalicylic acid (=aspirin)
N02BA04	Sodium salicylate
N02BA06	Salsalate
N02BA07	Ethenzamide
N02BA11	Diflunisal
N02BA16	Imidazole salicylate
<i>N02BE</i>	<i>Anilides</i>
N02BE01	Paracetamol (=acetaminophen)
N02BE05	Propacetamol
<i>N02BG</i>	<i>Other analgesics and antipyretics</i>
N02BG06	Nefopam
N02C	ANTIMIGRAINE PREPARATIONS
<i>N02CA</i>	<i>Ergot alkaloids</i>
N02CA01	Dihydroergotamine
N02CA02	Ergotamine (combination)
<i>N02CC</i>	<i>Selective serotonin (5HT₁) agonists</i>
N02CC01	Sumatriptan
N02CC02	Naratriptan
N02CC03	Zolmitriptan
N02CC05	Almotriptan
N03	ANTIPILEPTICS
N03A	ANTIPILEPTICS
<i>N03AX</i>	<i>Other antiepileptics</i>
N03AX01	Topiramate

* Created codes

한 그룹으로 통합하였다.

임상치료지침에 따른 병용 가능 약물

본 연구에서 조사된 국내의 임상치료지침에 근거하여 관절염 (arthritis), 급성 통증 (acute pain) 및 편두통 (migraine) 등 적응증별로 임상에서 병용투여가 가능하다고 언급된 약물들의 조합을 요약 정리하였다 (Table 3). 해당 성분들의 주 적응증을 기준으로 다음과 같은 국내의 임상치료지침 및 관련 자료를 수집 및 분석하여 약물사용에서 치료중복을 허용하거나 불허하는 증거로 삼았다: 국내 (대한의사협회지, 류마티스건강학회지, 대한건주관절학회 등의 지침)¹⁵⁻¹⁷, 국외 (pharmacotherapy, NICE 가이드라인, Mayo clinical 가이드라인, WHO

Table 3. Allowable drug combinations based on the clinical guidelines

Indication	Combinations allowed	Source guidelines
Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • (Paracetamol + (opioid analgesics or oral NSAID/COX-2 inhibitor)) in Osteoarthritis • (Tramadol + Acetaminophen) in Osteoarthritis • (Opioid + (Acetaminophen or NSAID)) in Rheumatoid arthritis and Osteoarthritis • ((NSAIDs or COX-2 inhibitor) + low dose Aspirin (81-325mg/day)) for heart protection 	[15,17,20,21]
Acute pain	<ul style="list-style-type: none"> • (Acetaminophen + NSAIDs (around the clock regimens)) in mild pain if benefit weights risk • ((Acetaminophen or NSAIDs) + Opioid (around the clock regimens)) in moderate pain if benefit weights risk 	[18,19,23]
Pain in oncology patients	<ul style="list-style-type: none"> • (Nonopioid analgesics (Tramadol) + NSAIDs) in mild pain • (Opioid + (NSAIDs/Acetaminophen)) in moderate/severe pain • Non-opioid +/- adjuvant • Opioid +/- non-opioid +/- adjuvant for mild-moderate pain • Opioid +/- non-opioid +/- adjuvant for moderate-severe pain 	[18,19,22]
Migraine	<ul style="list-style-type: none"> • Sumatriptan + Naproxen • Simple analgesics (Aspirin/Acetaminophen) + Opiates (Codeine/Oxycodone/Hydrocodone) • Acetaminophen/Aspirin/Caffeine combination 	[21]

의 Pain Relief Ladder, National Health and Medical Research Council 등).¹⁸⁻²³⁾ 문헌자료에 근거하면, NSAIDs를 2개 이상 동시 투여하는 것은 부작용만 증가시킬 뿐 약물의 효과가 증가하지는 않기 때문에, 1개만 투여하도록 권고하고 있지만,

심장보호효과를 기대하고 투여되는 저용량 aspirin (81-325 mg)과는 병용투여가 가능하다고 하고 있고, COX-2 inhibitor와 저용량 aspirin을 병용하는 것이 비선택적 NSAIDs를 단독투여하거나 비선택적 NSAIDs와 저용량 aspirin을 병

Table 4. Suggested module for therapeutic duplication of antipyretics, analgesics, and anti-inflammatory drugs

치료군	주적응증	성분	DUR conflict 안내문
NSAIDs (살리실산염 포함)	통증	aceclofenac, acemetacin, alminoprofen, amfenac, aspirin(=acetylsalicylic acid), benzydamine, celecoxib, cinnoxicam(=piroxicam cinnamate), clonixin, dexketoprofen, diclofenac, diflunisal, emorfazone, ethenzamide, etodolac, fenoprofen, fentiazac, flufenamic acid, flurbiprofen, glucametacin, ibuprofen, ibuproxam, imidazole salicylate, indometacin, ketoprofen, ketorolac, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, meloxicam, morniflumate, nabumetone, naproxen, nimesulide, oxaprozin, pelubiprofen, piroxicam, pranoprofen, proglumetacin, pyrazinobutazone(=phenylbutazone piperazine), salsalate, sodium salicylate, sulindac, talniflumate, tenoxicam, tiaprofenic acid, tolfenamic acid, tolmetin, zaltoprofen	Cyclooxygenase를 저해하여 프로스타글란딘 합성을 저해하고, 소염해열진통작용을 나타내는 비스테로이드성 소염진통제 성분을 2가지 이상 동시에 병용하지 않도록 함. 치료군중복 약물사용으로 얻을 이익보다 위험이 상회할 수 있음. 단, 항혈소판제로 처방되는 저용량아스피린(아세틸살리실산 100 mg) 제제는 동일계열 성분과 병용이 가능하며 치료군중복으로 간주하지 않음.
Anilides	통증, 발열	acetaminophen(=paracetamol), propacetamol	아닐리드 계열의 해열진통제 성분을 2가지 이상 동시에 병용하지 않도록 함. 치료군중복 약물사용으로 얻을 이익보다 위험이 상회할 수 있음.
Opioids	통증(중증 이상)	nalbuphine, tramadol, buprenorphine, butorphanol, pentazocine	마약성 진통제 성분을 2가지 이상 동시에 병용하지 않도록 함. 치료군중복 약물사용으로 얻을 이익보다 위험이 상회할 수 있음.
Ergot alkaloids	편두통(의 치료)	dihydroergotamine, ergotamine/caffeine	맥각알칼로이드 계열의 편두통치료제 성분을 2가지 이상 동시에 병용하지 않도록 함. 치료군중복 약물사용으로 얻을 이익보다 위험이 상회할 수 있음.
5-HT ₁ receptor agonists	편두통(의 치료)	almotriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan	5-HT ₁ 수용체 효능 작용(선택적인 세로토닌 효능 작용)을 가진 편두통치료제 성분을 2가지 이상 동시에 병용하지 않도록 함. 치료군중복 약물사용으로 얻을 이익보다 위험이 상회할 수 있음.

용투여하는 경우보다 케양의 빈도가 낮다고 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁶⁾

한편, 특수영역 (암 환자)에서 통증 조절을 위한 약물치료는 일반적인 통증 관리를 위한 약물치료와는 매우 양상이 다르기 때문에, 암 환자의 통증 부분은 배제하고 가이드라인을 개발하였다. 국내 허가사항과 의약품집에서 수집된 정보 중에서, 직접적으로 어떤 성분과 어떤 성분이 치료군 중복임을 결정하는 절대적인 기준을 제시해 주는 정보는 없었다. 그러나 약물상호작용 정보 또는 적응증 부분에서 일부 병용 금지/주의 또는 병용요법 가능여부에 대한 정보는 확인할 수 있었다.

치료군중복 기준안

위와 같은 방법으로 해열·진통·소염제군의 치료군중복 기준안을 개발하였다 (Table 4). 중복으로 평가되는 성분들의 조합은 다음의 5개 그룹으로 요약되었으며, 각각의 그룹은 동일 치료군을 의미한다 : Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (살리실산염 포함), Anilides, Opioids, Ergot alkaloids 및 5-HT₁ receptor agonists. 따라서 이들 5개 그룹에서 동일 그룹 내 약물을 2가지 이상 사용할 경우 치료군중복으로 간주하며, 서로 다른 그룹간의 처방은 치료군중복이 아니기 때문에 병용투여가 허용될 수 있음을 의미한다. 이러한 기준은 자문위원들의 의견 수렴과 확인 점검 과정을 거쳐 확정되었다. 한편, 여기에 포함된 마약성 진통제 성분 5개는 partial opioid agonist 로서 분류번호 114에 속해 있지만, 이들 5개 성분 이외의 다른 마약성 성분들은 다른 분류번호로 분류되어 있으며, 따라서, 향후 이들 마약성 성분들은 통합하여 재검토가 필요할 것이다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 현재 국내에서 사용되는 해열·진통·소염제군 의약품 (국내 분류번호 114 와 264)에 속하는 총 69개 성분을 검토하여 치료군중복으로 평가될 수 있는 성분들의 조합을 총 5군으로 분류하여 제안하였다. 이 기준은 우리나라에서 현재 진행하고 있는 DUR의 치료군중복 모듈을 적용할 때 필요한 기초 정보가 될 수 있다. 이러한 정보는 약사와 의사가 의약품의 처방 검토를 통한 약물의 적정성 확보에 있어서 매우 중요하기 때문에 일선 현장에서 조속히 활용될 수 있기를 기대한다. 이번 연구를 통해 우리나라의 현 의약품 분류체계는 좀 더 의약품의 치료계열을 바탕으로 한 분류체계로 전환되어 의약품의 사용관리가 좀 더 효율적으로 이루어질 수 있도록 할 필요성이 제기되었다.

의약품중복치료군을 정의하는 기준 및 실제 임상현장에서 적용하는 기준은 상황에 따라 다를 수 있으며 본 연구에서의 결과가 최초는 아니지만, 본 연구는 이러한 중복치료군을 정의하는 방법에 대해서 상세히 기술하였음에 의의가 있다. 또한 최신의 가이드라인을 종합하여 검토하였다는 데 있어서

DUR 모듈 개발에 있어서 중요한 방법을 제시한다고 할 수 있다.

한편 본 연구에서 제시한 기준안은 우리나라 현 의약품 분류체계 및 허가 적응증에 기초하여 치료군중복처방 성분 목록을 정한 것이므로, 향후 의약품 분류체계와 허가 적응증이 달라지는 경우 대상 품목이 변경될 수 있으며 중복치료군 목록도 변경될 것이다. 따라서 본 연구에서 제시한 기준이 새로운 의약품 정보 갱신에 따라서 다시 검토되어 갱신될 수 있는 체계를 갖추어야 할 것이다.

본 연구에서 검토된 의약품 품목은 해열·진통·소염제군 의약품 (국내 분류번호 114 와 264)에 속하는 품목으로 114번 의약품은 모두 전문의약품만 포함하였다. 일반의약품으로만 허가/신고된 의약품 품목은 포함되지 않았다. 또한 마약성 진통제 또는 이와 유사한 성분은 114번으로 분류된 의약품 품목만 포함하였다. 따라서 마약성 진통제와 일반의약품을 포함하기 위해서 향후 추가적인 연구가 필요하다.

결론적으로, 본 연구를 통해 개발된 해열·진통·소염제군의 치료군중복 기준은 진향적 DUR 프로그램에 포함시켜 의약품 처방조제 시 활용함으로써 부적절한 약물 사용을 사전에 방지할 수 있도록 해야 할 것이다. 한편 해열진통소염제군 의약품은 가장 흔하게 중복치료되는 약품군 중에 하나이며 또한 경우에 따라서는 심각한 부작용을 초래할 수도 있지만, 임상적으로 반드시 필요한 경우에 대해서는 유연성 있는 적용이 필요할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 2009년도 식품의약품안전평가원 용역연구개발 연구사업 (09142의약안236)의 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다. 또한 연구과제에 검토와 자문을 해주신 임상연구과 김영훈 연구관, 하지혜 연구관께도 감사를 드립니다.

참고문헌

1. 건강보험심사평가원 : 약제정보 - 처방조제안전정보(DUR). Available at http://www.hira.or.kr/rfl_dur_freeboard_public.do?method=listFreeBoard&bbrd_no=36&pgmid=HIRAB030402000000. Accessed August 2, 2010.
2. Omnibus Budget Reconciliation Act 1990 (OBRA'90) : Available at http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/Pharmacy_Docs/omnibus.pdf. Accessed on August 2, 2010.
3. 식품의약품안전청. 의약품 등 정보. Available at <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>. Accessed August 2, 2010.
4. (주)퍼스트디스. 의료급여 환자별 의약품 적정사용 실태조사 연구보고서. 2006. 4. 21.
5. 대한약사회. 의약품사용평가 (DUR) 학술정보자료집. 2004.

6. Meredith S, Feldman PH, Frey D, *et al.*, Possible medication errors in home healthcare patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(6): 719-724.
7. Azoulay L, Zargarzadeh A, Salahshouri Z, *et al.*, Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Iran. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(12): 913-919.
8. 신현택. 중복치료 의약품에 대한 적정사용정보 개발. 식품의약품안전청 연구보고서. 2009. 11.
9. 식품의약품안전청. 의약품등 분류번호에 관한 규정. 식품의약품안전청 예규 제 196호. 2009.8.24.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system. Available at <http://www.whooc.no/atcddd/>. Accessed on August 3, 2010.
11. 미국 Dailymed. Available at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>. Accessed on May 20 2009.
12. 일본의약품집. 日本醫藥品集(Drugs In Japan). 醫療藥(Ethical Drugs). Jiho, Inc. Tokyo JAPAN. 2009.
13. 영국의약품집. BNF: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Available at <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/128644.htm>. Accessed on May 15 2009.
14. Martindale. The editorial staff at the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Available at <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/65000-a2-h.htm>. Accessed on May 30 2009.
15. 송영욱. 퇴행성 관절염의 약물치료. *대한의사협회지* 2003; 46(11): 958-964.
16. 김호연. 류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis) 약물치료의 최근 경향. *류마티스건강학회지* 2003; 10(2): 213-217.
17. 박진영. Medications for the treatment of neuropathic pain and therapy for chronic nonmalignant pain. 제11차 대한건주관절학술대회, Seoul, Korea. 2003.3.28.
18. Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, *et al.*, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* 7th ed. 2008; 989-1019, 1505-1519.
19. NICE, The care and management of osteoarthritis in adults. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG59>. Accessed on May 11 2009.
20. NICE, The management of rheumatoid arthritis in adults. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG79>. Accessed on May 11 2009.
21. Mayo clinic health manager. Available at <https://healthmanager.mayoclinic.com/default.aspx>. Accessed on May 11 2009.
22. WHO three-step analgesic ladder for cancer pain relief. Available at <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed on May 30 2009.
23. NHMRC (National Health and Medical Research Council). Acute Pain Management: Scientific Evidence. Available at <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp104syn.htm>. Accessed on May 2009.