

소아청소년정신과에서의 허가 초과 및 비승인 약물 처방

이 소 영

순천향대학교 의과대학 정신과학교실

Off-label or Unlicensed Drug Prescriptions in Child and Adolescent Psychiatry

Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang Bucheon Hospital, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

The purpose of licensing system is to ensure that the medicines are examined for safety, efficacy and quality. Nevertheless, off-label or unlicensed drug usages in pediatric practice is widespread in Korea and worldwide. Psychotropics are one of the most commonly used off-label or unlicensed drugs. The most valid approach to face this dilemma will be to have more evidences from pediatric pharmacological studies. Clinicians, in addition, need to monitor closely their off-label or unlicensed drug prescriptions to minimize the trial and error in practice. Researchers should publish their experiences and provide guidelines. Pharmaceutical companies, regulatory authorities, and consumer organizations should endeavor altogether for the children's right to get safe and efficacious drugs as adults do. Here, the definition as well as the current status of off-label and unlicensed drug prescriptions will be introduced. Critical issues regarding the off label drugs are discussed. In addition, I will describe the present condition as to the off-label and unlicensed drugs in child and adolescent psychiatry and the authorization process of off-label drug prescription in Korea. Lastly, direction we should like to take in this field will be mentioned.

KEY WORDS : Pediatrics · Psychotropic Drugs · Drug labeling · Off-label Use · Unlicensed.

서 론

신생아와 아동에서 약물과 관련된 몇 건의 비극(예, chloramphenicol에 의한 회색 영아 증후군,¹⁾ thalidomide에 의한 단지증²⁾ 등)이 있는 이후 사회에서는 아동에게 효과와 안전성이 확립되지 않은 약물을 아동에게 노출하는 것을 무척 경계하게 되었고, 이후 미국과 유럽 및 우리나라를 포함한 세계 각지에서 약물 사용이 승인되는 법적 절차를 확립하기에 이르렀다.

그러나 현실은 소아 관련 연구가 제대로 이루어지지 않아 많은 약제들이 소아에서 어떻게 쓰여야 할지 제대로 권고조차 하지 않은 채 출시되고 있다. 그 결과, 많은 소아들에게 허가 초과(off-label) 혹은 비승인(unlicensed) 약물 처방이 계속해서 이루어지고 있다. 아이러니하게도 아동을 임상 연

구로부터 보호하고자 한 사회의 소망이 오히려 더 많은 수의 아동을 아직 효과와 안전성이 확립되지 않은 약제에 노출하게 만든 셈이다. 이 문제를 해결해 나가기 위해 우리는 이렇게 된 역사적 배경부터 이해할 필요가 있다.

본 론

1. 소아 약물 연구의 역사

오랜 기간 동안 인간을 대상으로 하는 연구는 아동을 포함한 사회적 약자가 그 연구 대상으로 활용되어왔다.³⁾ 그러나 20세기 중반, 그간 진행되어온 임상 연구의 비윤리적인 측면이 세상에 알려지기 시작하는데, 대표적으로 제2차 세계대전 중에 나치가 행한 인체 실험이 전범재판소에서 유죄판결을 받게 되었다. 미국에서도 1966년 Beecher가 그간의 임상 연구의 비윤리성에 관한 고발적인 수준의 역사적인 논문을 발표하였고,⁴⁾ 또한 미국 정부에 의해 시행된 매독 연구와 관련된 비도덕적인 행태가 1972년에 폭로되기도 하였다.⁵⁾

이러한 일련의 사건들로 말미암아 의료계는 헬싱키 선언,⁶⁾ 벨몬트 보고⁷⁾ 등을 통하여 임상 연구와 관련된 윤리적 기준

접수완료 : 2011년 6월 8일 / 심사완료 : 2011년 6월 20일
Address for correspondence: Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang Bucheon Hospital, Soonchunhyang University, 1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-021, Korea
Tel : +82.32-2224-2327, Fax : +82.32-6413-6119
E-mail : irenelee@schmc.ac.kr

를 확립하기에 이르렀다. 특히 피험자로서 연구에 대한 동의를 할 수 있는지 여부가 모호한 소아와 청소년의 경우 이들을 보호하기 위하여 추가적인 법률이 제정되었는데, 1974년에 미국연방행정규규 45 Code of Federal Regulation 46 Subpart D⁹⁾가 이에 해당된다.

그러나 이렇게 탄생한 각종 법적 혹은 윤리적 강령은 연구 활동에 있어 대개 규제 혹은 제한을 하게 되어 아이러니하게도 연구를 더욱 어렵거나 위축시키는 결과를 초래하였다. 이에 미국의 경우 1994년에 약물의 효능에 대해 기존 자료가 있으면 이를 정리해서 약품설명서에 아동에 대해 수록하는 것이 가능하도록 독려하는 새로운 규정⁹⁾을 내놓았다. 이것이 별로 효과적이지 않자 1997년에는 소아 연구에 참여하는 기업에게 해당 약물의 6개월간의 추가적인 자료독점권을 주는 Modernization Act¹⁰⁾를 제정하였다. 하지만 실제로 연구를 실시하더라도 그 결과가 제약회사에게 불리한 경우 결과를 발표하지 않고 덮어두는 경우가 발생할 수 있기 때문에, 2002년에는 모든 연구 결과를 대중에게 공개해야 한다는 Best Pharmaceuticals for Children Act¹¹⁾가 제정되기도 하였다. 2003년에 다시 Pediatric Research Equity Act¹²⁾가 제정되면서 약물 및 생물학적 제제에 대해 소아를 대상으로 하는 연구를 수행할 것을 강조하였다. 유럽에서도 소아를 위한 신약의 경우 임상적으로 적절한 조사를 촉진하는 지침 등 소아 약물 처방의 질이 향상되는 쪽으로 노력이 있었다.^{13,14)}

2. 약품설명서에 소아 관련 정보가 부족한 이유

약품설명서에 해당 약의 자세한 정보를 기록하는 것을 labeling이라고 한다. 이는 과학적으로 타당한 연구 결과들을 토대로 기술하게 되어 있는데, 문제는 위와 같은 많은 노력에도 불구하고 새로 출시되는 약물의 약품설명서에는 여전히 소아에 대한 권고 사항이 많이 부족한 것이 현실이다. 이는 기본적으로 소아 관련 약물 연구 자체가 충분히 진행되지 않고 있기 때문인데 그 이유는 다음과 같이 복잡하다.

우선 약물이 특정 환자군에서 사용 승인을 받기 위해서는 광범위한 연구가 뒷받침되어야 하는데, 수요 측면에서 봤을 때 소아는 소수에 불과하기 때문에 제약회사는 소아 대상 약물 연구에 투자하는 것을 주저하는 경향이 있다. 연구자 입장에서 소아는 기본적으로 취약한 계층으로 여겨지기 때문에 아동을 대상으로 하는 연구는 기본적으로 꺼려하게 된다. 장기적인 부작용을 잘 예측하기 어렵고 측정하는 것이 어려운 점 또한 연구자 입장에서 아동을 대상으로 하는 연구를 주저하게 만드는 이유가 된다. 나아가 피험자의 동의 절차가 더 까다롭고 부모와 관련되어 더 복잡하며 연구 전반에 보다 엄격한 연구 윤리가 요구되는 것 또한 소아와 청소년을 대

상으로 하는 연구가 어려운 이유가 된다. 결과적으로 수년 동안 약물 승인과 관련된 연구에서 아동들은 배제되어 왔고 점차 더 많은 소아와 청소년들이 허가 초과 또는 비승인된 약물을 복용하게 되는 총체적인 딜레마에 빠지게 되었다.

대부분 이러한 문제를 과소평가하거나 적극적으로 대처하지 않고 있는데, 제약회사들은 성인의 시장보다 기대되는 수익이 더 낮은 소아를 대상으로 하는 연구에 그다지 관심이 없고, 임상가들은 이 문제를 묵과하거나 피동적으로 대처하고 있으며, 정부의 이러한 문제를 타결하기 위한 적극적인 주도나 지원이 부족한 것 또한 사실이다. 미국의 경우 1990년대에 국립정신건강협회(NIMH)에서 소아 정신약물 중 삼환계항우울제와 정신자극제에 대한 위약 대조 연구들을 일부 지원한 적이 있다.

종합하면 약물 연구의 부족, 임상가나 연구자들의 소극적인 태도, 제약회사의 무관심 그리고 정부의 문제 인식 결여 등의 총체적인 문제들로 인하여 오늘날에도 여전히 소아와 청소년에서 허가 초과 또는 비승인 약물 처방 문제가 개선되지 않고 있는 것이다.

3. 허가 초과와 비승인 약물 처방의 정의

그간 의학계에서는 허가 초과 또는 비승인 약물 처방의 정의에 대해 여러 의견들이 있었고, 두 용어가 혼용되어 사용되기도 하였다. 유럽의사회의 자문을 거쳐 전문가들의 합의에 근거하여 발표된 정의에서 ‘허가 초과 약물 처방’은 연령, 적응증, 용량, 제형이나 투여 경로가 약품설명서에 기술되어 있지 않는 방식의 모든 처방을 의미하고, ‘비승인 약물 처방’은 유럽의 어느 행정기관에서도 승인되지 않은 약을 처방하는 것을 의미한다.¹⁵⁾ 비승인 약물 처방을 보다 구체적으로 설명하자면, 약물을 임기응변식으로 조제하거나, 화학물질을 약물로 사용하는 경우 또는 승인 전 상태에서 약물을 사용하거나 다른 나라에서만 승인 된 약물을 사용하는 것이 포함된다.¹⁶⁾ 행정적인 관점에서 요약하면, 허가, 등록, 승인 등의 공식적인 인가를 받은 약물의 사용은 허가 초과 약물 처방이고 공식적인 인가를 받지 않은 약물의 사용은 비승인 약물 처방인 것이다. 우리나라 식품의약품안전청(이하 식약청)에서는 ‘허가초과의약품’이라고 환자별 질병 특성, 임상시험의 한계 등으로 의료현장의 임상적 경험, 논문 등을 근거로 의약품 허가(신고)사항 범위를 초과하여 사용하는 의약품으로 정의하고 있다.

이러한 허가 초과 또는 비승인 약물 처방을 하는 것이 좋은 진료가 아니거나 부적절하다는 것을 의미하지는 않는다.¹⁷⁾ 이는 단지 제약회사가 임상 연구를 실시하지 않아서 승인 절차를 밟지 않았다는 것을 의미하는 것이고, 제약회사 측에 관

련 자료가 없는 것인지 아니면 자료를 제출하거나 승인 절차를 밟는 것에 관심이 없는 것인지 그 이유는 알 수 없다. 어쨌든 허가 초과 또는 비승인 약물 처방과 관련하여 근거가 될 만한 자료가 충분히 있고 권위 있는 전문가 집단의 지지를 받을 수 있다면 이러한 약물 처방은 이상적이거나 타당한 진료로 봐야 한다.

4. 임상가의 입장

미국의 한 조사에 의하면 Physician's Desk Reference에 수록된 약물의 70%에서 소아 사용에 대한 언급이 없었다.¹⁸⁾ 임상 실제에서 허가 초과 혹은 비승인 약물 처방은 필연적으로 발생할 수밖에 없는 셈이다. 더 문제는 특정 질환에서 특정 약물의 효과와 안전성에 대해 근거가 부족하거나 상반 또는 모호한 경우도 아주 흔하다. 그렇다고 의사가 약품설명서에 기술된 방식대로만 처방을 하겠다고 한다면, 선택할 수 있는 치료법이 매우 제한되어 의학적으로 실제적이지 못할 뿐더러 옹호될 수도 없다.

하지만 이런 상황에서의 약물 처방과 관련해서 제약회사는 물론 식약청을 비롯한 보건 의료기구가 어떠한 법적 혹은 윤리적 책임을 지지는 않는다. 대개는 약물을 처방하는 의사한테 전적인 책임이 있다고 보는 것이 더 적절하고 법적으로도 타당해 보인다.¹⁹⁻²¹⁾ 그렇기 때문에 의사들은 허가 초과 약물 처방 시에 부작용에 대해 걱정을 하고 주저하게 되며, 나아가 부작용 관련 소송을 당할까봐 두려워하기도 한다.²¹⁾ 하지만 반대로 허가 초과 약물 처방이 더 적절한데도 불구하고 사용하지 않는 것 또한 비윤리적이고 심지어 의료과실에 해당될 수도 있다는 주장이 있다.²²⁾ 다시 말해 잠재적으로 가장 바람직한 치료법인데 허가 초과 또는 비승인 약물 처방이라는 이유 때문에 실시하지 않았다면 이 때문에 오히려 의사가 소송을 당할 수도 있다는 것이다. 따라서 여기서 강조하고 싶은 것은 의사들이 단순히 약품설명서에 수록된 대로만 따르기 보다는 가장 좋은 치료가 무엇인지 가장 최선이 무엇인지에 근거해서 약물 처방 결정을 내려야 한다는 것이다.

실제로 허가 초과 약물 처방을 할 때에는 효과에 대한 근거를 확보해놓고, 환자나 보호자에게 약물 처방이 허가 초과라는 것을 알려주고 다른 치료적 대안에 대해 토론한 후에 각각의 약제에 대해 이득과 손실을 상의하고 처방하는 것이 바람직하다. 이런 과정에서 보호자로부터 문서화된 동의를 받을도록 규정하고 있는 병원도 일부 있다. 또한 부작용과 관련해서 더욱 면밀한 관찰이 필요한데 이에 대해서는 뒤에 보다 자세히 언급하고자 한다.

특히 허가 초과 또는 비승인 약물 관련 비용은 대개 환자나 보호자가 지불하게 되는데, 일부 국가에서 보험회사에 따

라 허가 초과 약물의 경우 보험료를 지불해주지 않는 경우가 있고, 우리나라의 경우는 대개 비급여로 지정되어 환자가 경제적으로 부담을 지기 때문에 신중해야 한다.

5. 소아 연령대에서의 현황

소아에서의 허가 초과 또는 비승인 약물 처방 비율은 11%에서 92%로 조사되고 있는데,²³⁻²⁸⁾ 미국,²⁵⁾ 영국,²⁷⁾ 독일,^{29,30)} 프랑스,³¹⁾ 네덜란드,³²⁾ 이탈리아²⁸⁾ 등 세계적으로 일반적인 현상이다. 소아과 영역인 심혈관계, 신장계, 소화기계, 호흡기계, 피부 질환, 통증 등 다양한 분야에서 허가 초과 또는 비승인 약물 처방이 이루어지고 있고,³³⁾ 소아청소년정신과 영역에서도 정신작용제가 광범위하게 허가 초과로 사용되고 있다.^{31,34,35)} 실제로 한 연구에서 정신작용제가 허가 초과 약물 처방을 가장 많이 하는 약물군으로 조사되기도 하였다.³⁶⁾ 허가 초과 약물 처방은 환자의 연령이 어릴수록 많았는데,^{24,27,29,37)} 신생아의 경우 비승인 약물 처방이 가장 많았다는 조사도 있다.³⁷⁾ 또한 전문가일수록 일반의에 비해 허가 초과 약물 처방을 더 많이 하였고,^{24,37)} 새로운 약물이거나 소아에서 낮은 비율로 사용되는 약물일수록 또한 드문 질병일수록 허가 초과 또는 비승인 약물 처방이 더 자주 이루어진다.^{29,37)}

6. 소아청소년 정신과 영역의 현황

정신과의 특성상 진단적 특이도가 떨어지기 때문에 승인되지 않은 진단에 약물을 사용하기가 쉽다. 특히 소아청소년 정신과 진료 영역에서 허가 초과 약물 처방은 너무나 일반적이어서 이제는 일상적으로 여겨질 정도이다. 예를 들어, 항우울제는 우울증 외에도 불안장애와 강박장애에 그리고 항정신병제는 정신증 외에 수면장애, 식사장애, 충동조절장애, 강박장애와 섬망에 사용되고 있으며, 항불안제는 불안증 외에 강박장애, 수면장애, 정신증, 자폐증, 공격성, 공황장애와 충동조절장애에 쓰이고 있다. 정신자극제 또한 주의력결핍 과잉행동장애 외에 학습장애, 자폐증, 우울증, 유노증, 품행장애 등에 다양하게 사용되고 있다.

질환별 허가 초과 약물 처방에 대한 한 조사에 의하면, 질환마다 허가 초과 약물 처방이 19~71%로 폭넓게 이루어지고 있다고 하였고,³²⁾ 약물별로는 구체적으로 항정신병제, 항우울제, 항경련제는 90% 가까이 그리고 항불안제와 정신자극제는 20~30% 정도로 조사되었다.³¹⁾

우리나라 소아청소년정신의학회에서 조사한 허가 초과 약물 처방은 구체적으로 다음과 같다.³⁸⁾ Methylphenidate는 치료적 용량 사용에 효과가 없을 때 허가 용량을 초과하여 사용하거나, 4~6세 주의력결핍 과잉행동장애 아동에서 비약물학적 치료가 효과가 없을 때 사용하는 경우, 또는 기면병에 사용하는 경우가 해당된다. Aripiprazole은 뚜렛장애 혹은

만성 운동성 또는 음성 틱장애에, risperidone 역시 뚜렛장애 혹은 만성 운동성 또는 음성 틱장애 그리고 자폐장애 및 정신지체 아동에서의 공격적 행동 조절을 위하여 사용한다. Olanzapine과 amisulpride는 18세 미만의 정신병 및 양극 성장애에서 기존 항정신병제의 효과가 부족하거나 부작용이 있을 때 그리고 자폐장애 및 정신지체 아동에서 공격적 행동 조절 목적으로 사용된다. Clonazepam의 경우, 불안장애, 정신병 및 조증의 보조요법, 심한 초조, 정위불능증 치료 목적으로 다양하게 쓰이고 있다. Escitalopram, paroxetine, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine과 같은 선택적세로토닌재흡수차단제는 범불안장애, 공황장애, 강박장애, 외상 후스트레스장애와 같은 다양한 불안장애에 처방되고 있으며 venlafaxine 또한 18세 미만의 아동과 청소년에서 기존의 항우울제나 항불안제로 효과가 없는 경우에 사용된다.

참고로 환자의 유병율이 낮아서 약물을 시판하기 위해 필요한 연구나 등록 절차가 기대되지 않는 약제들을 Orphan drug으로 규정하여 특정 약제를 특정 질환에 효과가 있다고 인정하는 제도가 있는데,³⁹⁾ aripiprazole, pergolide, pramipexole과 atomoxetine의 뚜렛장애에서의 사용, fluoxetine의 자폐증과 신체추형장애에서의 사용, pramiracetam의 전기충격요법 후 인지기능 개선과 항우울효과의 증진을 위한 사용, valproate의 취약X증후군에서의 사용 등이 여기에 해당된다.

7. 허가 초과 약물 처방과 비승인 약물 처방의 문제점

허가 초과 또는 비승인 약물 처방이 불가피한 현실이나 이러한 약물 사용으로 인한 위험 또한 고려해야 할 주요 사안이다. 아동과 성인은 기본적으로 약물의 흡수, 분포, 제거, 대사 능력이 다르고 그 약물역동학에 대해 잘 알려져 있지 않다.^{35,40)} 소아 연령에서 용량이 지정되어 있지 않은 경우 의사들은 성인의 용량에 기초해서 약의 용량을 계산하게 되는데, 이로 인해 적정 용량보다 적거나 과도한 양의 약을 처방하게 되는 수가 있다. 결과적으로 아동은 과도한 처방을 받거나 효과가 없는 약물을 복용하게 되는 것이다. 분명한 것은 소아도 과학적으로 연구된 근거에 준해 복용 용량이 결정되어야 한다는 것이다. 다른 약물과의 상호작용에 대한 참고자료가 없는 것 또한 문제이다.

또한 소아의 발달 중인 뇌는 성인의 성숙한 뇌와 다르기 때문에 정신작용제가 다른 반응을 유발할 수도 있다.⁴¹⁾ 즉, 약물이 발달하는 뇌와 어떻게 상호작용을 하여 어떤 장기적인 영향을 일으키는지에 대해 별로 알려져 있지 않다는 것도 문제이다.

일반적으로 허가 초과 또는 비승인 약물 처방의 경우 부작

용이 더 많은 것으로 알려져 있다.^{42,43)} 실제로 허가 초과 방식으로 장기간 동안 약물 처방이 이루어져왔으나 시간이 많이 경과한 후에 문제가 되었던 약물들이 있었다. Albuterol의 경우 승인이 된지 27년이 지나서야 위약대조연구를 통해 4세 미만에서는 효과가 없다는 것이 밝혀졌고,⁴⁴⁾ phenobarbital은 항경련제로 90년간 사용된 후에 아동과 청소년에서 인지 또는 행동 문제를 유발하는 위험이 있어 이 연령에서 장기간 복용하는 것이 타당하지 않은 것으로 받아들여지고 있다.⁴⁵⁾ Propofol의 경우 아동에서 기존의 진정제 보다 사망률이 높다는 것이 알려지기도 하였으며,⁴⁶⁾ cisapride도 흔히 소아에서 사용되어왔지만 부작용 문제로 자발적으로 시장에서 철수되었다.⁴⁷⁾ 정신과 약물 중 대표적으로 pemoline의 경우 주의력결핍 과잉행동장애 치료제로 사용된지 21년 만에 간독성과의 연관성이 제시되면서⁴⁸⁾ 2005년에 와셔야 회사가 약제를 자발적으로 철수시켰다. 그런데 이 시점은 캐나다에서 pemoline을 철수한지 6년이 지난 시점이었다. Paroxetine이나 citalopram의 경우도 사용된지 한참만인 2005년도에 자살 관련 black box warning을 받기도 하였다.⁴⁹⁾ 이처럼 오랫동안 사용되어온 약제도 심각한 부작용이 한참 후에 알려지는 경우가 있으므로 소아의 경우 그 효과와 부작용에 대해 매우 조심해야 하며, 임상에서는 신체적인 부작용과 정신기능의 변화를 면밀히 모니터링 해야 한다. 또한 실제로 기존 약제들에 대해서도 시판후조사를 다시 실시하는 등 부작용을 재검토하려는 노력들이 요구된다. 참고로 Zito 등³³⁾은 최근에 승인되거나 off label 약물 처방의 비율이 높은 약제들을 중심으로 소아와 청소년에서 사용 시에 부작용을 모니터링 하는 권고 사항을 정리하여 발표하였는데, 이는 소아청소년 정신과 임상가로서 숙지하기를 추천한다.

8. 우리나라의 현황

우리나라 식약청의 기본적인 입장은 개별 환자나 특정 질환의 치료를 위한 의료행위의 경우 허가초과 사용의 필요성은 인정을 하되, 초기 단계부터 임상연구가 이루어질 수 있도록 적극 관리를 한다는 것이다. 식약청에서는 건강보험심사평가원(이하 심평원)을 거쳐 의뢰된 허가 초과 사용 의약품을 평가하는 기능을 담당하는데, 그 중에서도 소아용 치료제는 안전성 우려가 높은 품목으로 중점적으로 우선적으로 검토하는 것으로 분류하고 있다.

우리나라 국민건강보험법 요양급여의 기준에 관한 규칙⁵⁰⁾에 따르면, 약사법령에 따라 허가를 받거나 신고한 범위를 벗어나 처방, 투여하려는 자가 보건복지부장관이 정하여 고시하는 절차에 따라 의학적 근거 등을 입증하여 비급여대상으로 승인을 받는 경우 비급여대상으로 정해지도록 되어 있다.

여기서 허가 초과 사용 약제의 적용 대상은 대체가능한 약제가 없거나, 대체가능한 약제가 있으나 투여금지 등으로 투여할 수 없는 경우, 그리고 대체가능한 약제의 투여나 대체치료법보다 비용 효과적이거나 부작용이 적고 임상적으로 치료 효과가 높을 것으로 기대되는 경우이다. 허가 초과 약물의 비급여 사용 승인 절차는 다음과 같다. 우선 요양기관에서 임상시험심사위원회를 거쳐 심평원장에게 근거 자료와 함께 심의를 신청하면, 심평원은 식약청에 검토 의뢰를 하여 결과를 받고 또한 진료심사평가위원회를 구성하여 자문을 받아 해당 약제가 정해진 의학적 근거의 범위와 기준에 적합하고 약제의 허가 또는 신고 범위를 벗어난 처방과 투여의 타당성이 인정이 되면 사용을 승인하도록 되어 있다. 이 절차의 처리 기한은 60일 이내이나, 심평원의 승인전이라도 허가 초과 사용약제를 비급여로 사용할 수 있도록 하여 의학적으로 시급한 경우에 융통성 있게 운용하도록 되어 있다.

우리나라 식약청에서는 허가 초과 의약품에 대한 평가 기준을 마련하여 2011년 하반기에 고시할 예정인데, 이 지침을 토대로 현재 사용되고 있는 모든 허가 초과 의약품을 평가할 예정이다. 지침서에는 평가 대상 자료로 활용 가능한 구체적인 자료를 열거하고 있고 임상연구 문헌의 인정 기준 또한 제시하고 있다. 여기서는 신청한 효능·효과, 용법·용량 및 대상 환자 등이 신청사항과 동일한 자료만 평가의 근거자료로 인정하고, 또 유용성 근거가 부족해 사용의 위해성을 상회하지 못한다고 판단되는 경우에는 불인정된다. 비용효과적이라 하더라도 대체가능한 품목이 있는 경우 역시 비급여가 인정되지 않을 예정이다.

하지만 이 또한 몇 가지 문제점들을 안고 있는데, 예를 들어, 비급여 사용 승인을 받지 못하는 사례가 3회 이상 반복되는 요양기관에 대해서는 경고를 하거나 심평원장 승인 전 비급여 사용을 제한하는 식의 징벌적인 조치가 있다. 그리고 소아 대상 허가 초과 의약품의 경우 성인을 대상으로 한 문헌은 인정하지 않는다는 조건을 구체적으로 명시하고 있는데, 이는 소아나 청소년들을 대상으로 실시한 무작위 대조군 시험이나 체계적 문헌 고찰 혹은 메타분석과 같은 인정 기준에 부합하는 연구 문헌이 매우 부족한 현실에서 기존 약제들이 계속 허가 초과 처방 형태로 남아있을 가능성이 크다는 것을 의미한다. 또한 이미 허가를 받은 의약품의 용법이나 용량의 최대량을 초과하는 경우는 불인정하는 것으로 되어 있는데, 체중이 많이 나가는 주의력결핍 과잉행동장애 청소년들의 허가 용량 초과 사용이 문제가 될 수 있다. 그리고 사용상의 주의사항 중 금기에 포함되어 있는 환자를 대상으로 사용하여 안전성을 악화시킬 우려가 있는 경우는 대개 불인정하는 것으로 되어 있는데, 얼마 전 식약청에서 발표된 연령금기약

품목록⁵¹⁾ 중 대표적으로 venlafaxine(18세 미만), milnacipran(15세 미만), nortriptyline(18세 미만), olanzapine(18세 미만) 등의 주요 정신약제들이 소아와 청소년에서 아예 처방이 금지되어 이들 약물 처방에 있어 어려움이 발생하고 있다. 앞서 Neubert 등¹⁵⁾에서는 아동에서 금기라고 쓰여진 약제를 사용하는 경우는 비승인이 아니라 허가 초과 약물 처방에 해당되는 것이라며, 약제가 소아에서 사용되지 않아야 한다는 명백한 근거가 있는 경우에만 제품 설명서에 금기라는 용어를 사용하는 것이 바람직하다고 하였다. 따라서 위에 언급한 약제를 포함하여 연령금기약품목록에 제시된 약제들을 금기하는 근거가 충분히 있는 것인지 점검할 필요가 있다.

9. 앞으로 나아가야 할 방향

약물을 처방하는 임상가들은 대개 관대하게 현재 임상 실제에서 흔히 사용되고 있는 허가 초과 약물 처방을 수용 내지는 승인해야 한다는 입장을 보일 것이다. 일부에서는 임상 실제에서의 처방 지침이 잘 확립된 경우에는 별도의 승인 절차를 밟아서 허가 초과 약물을 허가로 전환시키자는 의견이 있을 수도 있다. 하지만 약물 사용의 승인을 책임지고 있는 행정 기구의 존재 목적에 비추어봤을 때 이러한 제안들이 받아들여지기 어려운 것은 어찌 보면 당연한 것일 수 있다. 어쨌든 지금은 제품 설명서에 소아 관련 기술을 제대로 하기 위해 보다 많은 노력과 지원이 있어야 한다는 데에는 의견이 모아지고 있다. 기본적으로 아이들도 어른과 똑같이 효과적이고 안전한 약물 치료를 받을 권리가 있기 때문이다.

하지만, 소아용 의약품은 개발 비용이 높고 시장 경제성이 적으며 기술적으로 어려움이 있는데다가 높은 약가를 받는 것이 불리해서 제약회사 입장에서 개발을 기피하고 제품 설명서에 소아 관련 기술이 들어가도록 연구를 실시하지 않으려는 경향이 있다. 따라서 일방적으로 제약회사에게 요구하는 것만으로는 문제가 해결되지 않는다. 물론 제약회사는 자신들이 출시한 약이 시장에서 소아와 청소년 연령에서 무슨 일을 하고 있는지 지속적으로 관심을 갖고 알아보도록 노력을 해야 할 것이다.

저자의 견해로는 가장 선두에 나서야 할 집단은 일선에서 환자를 진료하는 의학자를 포함한 전문가 집단이어야 할 것이다. 실제로 문제점을 인식하는 것도, 해결책이 가장 시급한 것도 의사들이다. 개개인의 의사나 병원 입장에서 허가 초과 약물 처방과 관련된 근거를 확보하고, 식약청의 비급여사용 승인 절차를 밟아서 사용하도록 조치하고 진료 면에서 더 많은 시간과 노력을 들여 환자나 보호자에게 허가 초과 상황을 설명하고 보다 면밀히 부작용을 관찰해야 한다. 더불어 임상

가들은 환자 그리고 자기 자신들을 위해서 허가 초과 약물 처방과 관련된 경험들을 기록하고 발표하여야 할 것이다. 임상 연구 관련 논문과 제약회사 자료들에 대한 접근이 쉽거나 간단하지가 않기 때문에 일종의 약품 정보센터를 운영해서 임상약리학자가 정보를 보다 편리하게 제공하는 시스템을 구축하는 것도 바람직하다. 유럽에서는 대학병원을 중심으로 이러한 네트워크를 구성하여 운영하면서 약물 관련 근거들을 제공하고 자문을 해주는 역할을 하고 있다. 또는 대학병원이나 연구자들이 임상가들에게 허가 초과 약물 처방 관련해서 의사결정을 도와줄 수 있도록 알고리즘이나 가이드라인과 같은 문서를 마련하여 보급하는 것이 필요하고, 해당 전문 의료계에서 근거들을 검토하여 제품설명서에 기술할 수 있도록 변화를 주도하는 움직임이 있어야 할 것이다.

허가 초과 혹은 비승인 약물 처방과 관련하여 대중의 인식을 높일 필요도 있다. 이는 이 문제를 제약회사나 의학계의 힘으로만 해결하는 데에 한계가 있기 때문이다. 결국은 공공의 지원을 받아서 해결하는 수밖에 없으므로 국민들의 인식이 뒷받침되어야 한다. 그렇다고 불필요하게 부모들에게 불안감을 유발하지는 말아야겠다.

보건 행정기관에서는 기본적으로 앞으로 시판되는 약제들이 가급적이면 소아 관련 지침 없이 출시되지 않도록 독려해야 할 것이다. 법적 개선을 통해 광범위하게 처방 경험이 있는 허가 초과 약제에 대해서는 이미 공개된 모든 자료와 지침서들을 종합 정리하여 제약회사가 보고하도록 해서 궁극적으로 허가 범위 내로 끌어들이는 과정보다 만들 수 있을 것이다.⁵²⁾ 실제로 우리나라 식약청에서는 향후 중점적으로 검토할 허가 초과 사용 의약품들을 점차 확대하고, 신약 도입 초기 단계부터 임상연구가 이루어질 수 있도록 적극 관리하며 기업과 연구자에게 인센티브 제공을 통한 연구 개발 참여를 유도할 계획이라고 한다.

대중이 정보가 없는 것 또한 문제이므로 어린이 재단이나 보건 관련 시민 단체에서 보다 관심을 갖고 아동들에게 필수적인 약제가 허가 초과 상태로 사용되고 경우를 확인하여 약품 목록으로 만들 필요도 있다.

결 론

우선 '치료적 고아'(therapeutic orphan)로까지 불리울 정도로 소아 관련 임상 연구가 어렵다는 현실을 이해할 필요가 있다. 특히 정신질환의 경우 다양한 증상을 동반하고 난치성 환자도 많아서 허가 적응증이나 용량을 넘는 고용량 사용 또는 허가 연령 외 사용이 필연적으로 발생할 수밖에 없다.

그러나 소아도 성인과 마찬가지로 효과적이고 안전한 약

을 복용할 권리가 있다. 따라서 우리들 중에 가장 취약하고 방어할 수 없는 어린이들을 위하여 허가 초과 또는 비승인 약물 처방이 난무하는 이러한 불행한 사태가 지속되지 않도록 우리 모두가 진지하게 고민하고 이러한 현실을 바꾸어 나가야 할 의무가 있다.

이와 관련해서 의사들은 두 가지 노력을 해야 하는데, 첫째는 허가 초과 약물 처방을 보다 안전하게 하려는 노력을 해야 할 것이고, 둘째는 소아 임상 연구를 통해 효과와 안전성 관련 자료를 더 많이 만들어내야 할 것이다.

일반 사회, 법조인, 제약산업 또한 모두 인식과 태도를 바꾸어야 한다. 의학과 더불어 제약계는 과학적인 방법으로 허가 초과 사용의 유효성과 안전성을 입증하기 위한 노력을 해야 할 것이고, 법적 또는 행정 주체 측에서도 소아한테 처방되는 약물 관련 정보를 얻어내기 위한 정책들을 주도적으로 이끌어야 할 것이다.

이러한 모든 노력들이 합쳐졌을 때 아이들도 안전하고 효과적인 약제를 적은 비용을 지불하면서 복용할 수 있는 권리를 보장받게 될 것이다.

중심 단어: 소아 · 정신과 약물 · 약품관련정보 · 허가 초과 사용 · 비승인.

References

- 1) **Sutherland JM.** Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *AMA J Dis Child* 1959;97:761-767.
- 2) **Lenz W.** Epidemiology of congenital malformations. *Ann N Y Acad Sci* 1965;123:228-236.
- 3) **Grodin MA, Glantz LH, editors.** *Children as Research Subjects: Science, Ethics & Law.* New York: Oxford University Press; 2004.
- 4) **Beecher HK.** Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966;274:1354-1360.
- 5) **Rothman DJ.** Were Tuskegee and Willowbrook "studies in nature"? *Hastings Center Report*;1982. p.5-7.
- 6) **World Medical Association.** Declaration of Helsinki. [cited on 8 Jul 2010]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- 7) **National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Report and Recommendations.** Appendix: Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington DC: US Government Printing Office;1979. p.23192-23197.
- 8) **Department of Health and Human Services.** 45 CFR Part 46, Subpart D: protections for children involved as subjects in research. Rockville: Food and Drug Administration;1983. p.9814-9820.
- 9) **Department of Health and Human Services.** 21 CFR Part 201, and 601: regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients. Rockville: Food and Drug Administration;1998. p.66632-66672.
- 10) **US Congress.** Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA). 1997. Public Law 105-115.
- 11) **US Congress.** Best Pharmaceuticals for Children Act (BCA). 2002. Public Law 107-109.

- 12) **US Congress.** Pediatric Research Equity Act. 2003. Public Law 108-155.
- 13) **Committee for Proprietary Medicines (CPMP).** Clinical investigation of medicinal products in children. 17-03-1997. Report CPMP/EWP/462/95. Canary Wharf, London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit;1997.
- 14) **European Commission.** Better medicines for children. Brussels: DG Enterprise. Unit F2-Paediatric Initiative;2002.
- 15) **Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al.** Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi Survey. *Pharm Res* 2008;58:316-322.
- 16) **Turner S, Nunn AJ, Choonara I.** Unlicensed drug use in children in the UK. *Paed Perinatal Drug Ther* 1997;1:52-55.
- 17) **Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al.** Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ* 2000;320:79-82.
- 18) **Blumer JL, Off-label uses of drugs in children.** *Pediatrics* 1999;104:598-602.
- 19) **American Academy of Pediatrics.** Committee on Drugs. Unapproved used of approved drugs: The Physician, the Package insert, and the Food and Drug Administration. Subject Review. *Pediatrics* 1996;98:143-145.
- 20) **DeVaugh-Geiss J, March J, Shapiro M, Andreason PJ, Emslie G, Ford LM, et al.** Child and adolescent psychopharmacology in the new millennium: a workshop for academia, industry, and government. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:261-270.
- 21) **Hill P.** Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005;90:17-18.
- 22) **Banner W.** Off label prescribing in children. *BMJ* 2002;324:1290-1291.
- 23) **McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I.** Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501.
- 24) **Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH.** Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr* 2009;9:81-88.
- 25) **Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al.** Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-290.
- 26) **Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al.** Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83:502-505.
- 27) **Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS.** Off-label prescribing to children in primary care: Retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:349-353.
- 28) **Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M; Italian Paediatric Off-label Collaborative Group.** Off-label use of drugs in Italy: A prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002;91:339-347.
- 29) **Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P.** Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:25-31.
- 30) **Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Läer S.** Off-label drug use among hospitalized children: Identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci* 2008;30:497-502.
- 31) **Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O.** Psychotropic medication use in the child and adolescent psychiatry wards of a French hospital. *Pharm World Sci* 2008; 30:600-604.
- 32) **Hugtenburg JG, Heerdink ER, Tso YH.** Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists. *Acta Paediatr* 2005; 94:1484-1487.
- 33) **Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill LL.** Off-label psychopharmacologic prescribing for children: History supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:24.
- 34) **Efron D, Hiscock H, Sewell JR, Cranswick NE, Vance AL, Tyl Y, Luk ES.** Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003;111: 372-375.
- 35) **Mehler-Wex C, Kölch M, Kirchheiner J, Antony G, Fegert JM, Gerlach M.** Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009;3:14.
- 36) **Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Böttiger Y.** Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr* 2007;166:527-532.
- 37) **Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT.** Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111:291-295.
- 38) **Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry.** Clinical Practice Committee report: the off-label medications used by in the members in the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry. [accessed on 8 Jul 2010]. Available from <http://www.kacap.or.kr>.
- 39) **US Food and Drug Administration.** Cumulative list of all products that have received orphan designation: total active designations: 2002. [accessed on 8 Jul 2010]. Available from <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsForRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM162066.xls>.
- 40) **Yaffe SJ, Aranda JV.** Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
- 41) **Carrey N.** Developmental neurobiology: Implications for pediatric psychopharmacology. *Can J Psychiatry* 2001;46:810-818.
- 42) **Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M.** Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-670.
- 43) **Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I.** Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-968.
- 44) **US Food and Drug Administration.** Pediatric exclusivity labeling changes. [accessed on 20 Sep 2007]. Available from <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>.
- 45) **Glauser TA.** Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *J Child Neurol* 2004;19:25-38.
- 46) **Mirakhur RK.** Induction characteristics of propofol in children: Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1988;43:593-598.
- 47) **Henney J.** Withdrawal of troglitazone and cisapride. *JAMA.* 2000; 283:2228.
- 48) **Safer DJ, Zito JM, Gardner JE.** Pemoline hepatotoxicity and post-marketing surveillance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:622-629.
- 49) **US Food and Drug Administration.** Center for Drug Evaluation and Research;2008.
- 50) **National Assembly of the Republic of Korea.** The system of law knowledge. [accessed on 1 Feb 2011]. Available from URL: <http://likms.assembly.go.kr/law/jsp/main.jsp>.
- 51) **Korean Food and Drug Administration.** Announcement for medications that cannot be used together and medications that are prohibited in children and adolescents. [accessed on 1 Feb 2011]. Available from <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=56&seq=12394>
- 52) **Boos J.** Off-label use-label off use? *Ann Onco* 2003;14:1-5.