약학회지 제 58 권 제 2 호 112~124 (2014)
Yakhak Hoeji Vol. 58, No. 2

의약품 허가외사용 관리 체계 발전 방안

이인향 · 서미경* · 이영숙** · 계승희*** · 김현아**** · 이숙향*,#
영남대학교 약학대학, *아주대학교 약학대학, **계명대학교 약학대학,
***아주대학교 의과대학 예방의학교실, ****숙명여자대학교 약학대학
(Received January 29, 2014; Revised April 22, 2014; Accepted April 22, 2014)

Development of Regulation System for Off-Label Drug Use

Iyn-Hyang Lee, Mikyeong Seo*, Young Sook Lee**, Seunghee Kye***,
Hyunah Kim**** and Sukhyang Lee*,#
College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea
**College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 443-749, Korea*
***College of Pharmacy, Keimyung University, Daegu 704-701, Korea*
****Department of Preventive Medicine & Public Health, School of Medicine, Ajou University, Suwon 443-749, Korea*
*****College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea*

Abstract — This study aimed to develop a regulation system for off-label drug use to secure the safe use of marketed drugs. We searched governmental documents for national and global regulating systems of off-label drug uses and a body of academic literature to explore current regulating trends. We included European Union, United Kingdom, United States of America, Australia and Japan, and critically reviewed the regulation of off-label drug use in four issues, which were a regulatory structure, safety control before and after off-label use, and information management. The findings of the present investigation called for several measures in off-label drug uses: enhancing prescribers' self-regulation, providing up-to-date information to prescribers for evidence-based practice and to patients for their informed consent, making evidence with scientific rigor, building an official registering process for off-label use in good quality and extending the role of pharmaceutical industry in pharmacovigilance. At last, we proposed a new system so as to regulate and evaluate off-label drug uses both at national and institutional level. In the new system, we suggested a clear-cut definition for clinical evidence that applicants would submit. We newly introduced an official 'Off-Label Drug Use Report' to evaluate the safety and clinical efficacy of a given off-label drug use. In addition, we developed an algorism of the regulation of off-label drug use within an institution to help set up the culture of evidence-based practices in off-label drug uses.

Keywords □ off-label drugs, regulation, safety, pharmacovigilance, information

의약품이 식품의약품안전처(이하 식약처) 안전성 · 유효성 평가 시 허가된 범위를 초과하여 사용되는 경우 이를 허가외사용(구 허가초과사용, off-label/오프라벨)이라 한다. 의약품을 허가범위 이외 사용하는 예는 일반적으로 적응증, 투여용량, 투여경로, 투여대상 환자군이 허가범위와 다른 경우에서 찾아볼 수 있다. 이는 첫째, 시판 전 임상시험이 가진 한계(제한된 인구집단, 짧은 관찰기관, 및 엄격한 연구대상 선정기준을 적용 등)로부터 기인한다고 할 수 있다. 시판 이후 의약품이 보다 광범위한 인구집단에 장시간 노출됨에 따라 의약품의 새로운 적응증이나 부작용에 대한 정보가 파악되는 것이 일반적이며, 임상의사가 새로운 적응증으로 의약품을 처방하는 것이 환자에게 도움을 준다고 판단하는 경우 허가외사용이 발생할 수 있다. 또한, 윤리적 이유로 규제당국의 허가과정이 요구하는 임상시험을 실시하기 어려운 소아, 임산부, 노인 등 취약환자에 대한 의약품은 허가외사용이 빈번히 발생하며, 치료방법이 없는 희귀질환자, 말기암환자 등에서 허가 받지 않은 투여경로, 용량 등으로 치료를 시도하는 경우에도 허가외사용이 발생하게 된다. 둘째, 허가제도와 관련된 한계를 들 수 있다. 일반적으로 각 국의 의약품 허가 과정은 복잡

#**Corresponding Author**
Sukhyang Lee
College of Pharmacy, Ajou University, Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea
Tel.: 031-219-3443 Fax.: 031-219-3435
E-mail: suklee@ajou.ac.kr

하고 길어 급속히 변경되는 의약품 정보를 적시에 반영하지 못하는 상황이 발생하게 된다.[1)]

국내에서 2012년 4월 현재 의약품 허가외사용은 「국민건강보험법」 및 「국민건강보험 요양급여 기준에 관한 규칙」에 의거 고시하는 "요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)"에서 항암제 1,043개 요법, 항암제 제외 의약품 161건이 급여 또는 전액본인부담으로 인정되고 있다. 그리고 이와 별도의 항암제 146개 요법, 항암제 이외 의약품 260건은 의료기관 개별 신청에 따라 비급여 사용이 인정되고 있다.[2)] 이들 의약품 허가외사용 규모에 대해 과학적으로 조사한 국내 자료는 거의 없는 실정이나, 의약품을 허가외로 처방하는 것은 의학계에서는 드물지 않은 일로 받아들여지고 있다. 관련 연구가 보다 활성화된 미국의 경우 의약품의 허가외사용이 상당한 규모에 이르는 것으로 알려져 있다. 가장 빈번히 인용되고 있는 미국의 한 연구는 의원급 외래 처방 중 21%가 허가외사용에 해당한다고 보고했다.[3)] 다양한 국가의 문헌을 조사한 핀란드 연구에 따르면 입원한 소아환자에 있어 의약품의 허가외사용은 대상 환자의 36%~100%에 이른다고 한다.[4)] 호주 아동병원 9곳에서 행해진 모든 처방전의 60%, 시드니 의과대학부속병원 외래환자 처방전의 26%가 허가외사용으로 보고되었다.[5,6)] 의약품의 허가외사용과 관련된 또 다른 부정적인 측면은 허가범위를 준수한 사용한 경우에 비해 관련 정보가 처방자나 환자에게 적절히 전달되고 인지되지 못하고 있다는 점이다. 미국에서 2008년에 실시한 설문조사에서 응답한 의사의 41%가 허가외사용 적응증에 대해 미국 식의약품국(FDA)이 승인한 허가범위 내에 속한다는 잘못된 정보를 가지고 있었다.[7)]

이미 언급한 바와 같이 현실적으로 허가외사용이 불가피한 측면이 있는 것은 사실이나 이는 안전성 및 유효성을 처방의의 경험에 의존하는 측면이 강하며, 과학적으로 증명된 경우가 많지 않다는 우려가 크다.[8)] 의원급 외래 처방 중 21%가 허가외사용임을 보고한 상기 미국 연구는 허가외사용 중 73%에 대해 적절한 과학적 근거를 찾을 수 없다고 평가하였다.[3)] 스웨덴의 한 지역약물감시센터에서 1년간 수집된 자발적 의약품 부작용 신고를 분석한 결과, 16세 이하 연령군에서 보고된 약물부작용의 42%가 허가외사용과 관련이 있었다고 한다.[9)] 다른 연구에서도 제 국가의 소아 인구에서 사용되고 있는 허가외사용 중 23~60%(영국 23~46%; 프랑스 60%; 이탈리아 40%; 스웨덴 42%; 독일 34%; 네덜란드 26%)가 의약품 부작용 발생과 연관이 있었고, 의약품 사용의 안전성을 제고하기 위해 소아 대상 의약품의 안전성 평가를 위한 노력이 시급함을 주장하였다.[10)] 우리나라에서도 몇몇 심각한 부작용의 일화 및 부작용 가능성에 대한 위험이 알려져 허가외사용에 대한 경각심을 높이고 있는 실정이다. 예를 들면, 위궤양치료제 '싸이토텍'의 경우, 일부 산부인과에서 허가된 효능효과에서 벗어난 분만유도제로 사용되어 태아사망이 보고되었고,[11)] '테르부탈린' 제제가 임부 대상 허가외사용으로 사망한 사례가 보고되었다.[12)] 과학적 근거가 부족한 허가외사용으로 부작용이 발생하는 경우 이는 의료비 상승으로 이어지는 점도 주의가 필요하다. 사회적으로는 대부분의 허가외사용이 공적 지원을 받지 못하므로 의약품 사용에 대한 형평성을 침해하는 결과를 초래하기도 한다.

과학적 근거를 활용한 의약품의 허가외사용은 환자들의 치료를 위해 필수적일 수 있으며, 전문가로서 환자의 편익을 위해 최선의 치료법을 적용해야 하는 윤리적 기준에도 부합하는 면이 있다. 그러나, 부적절한 허가외사용은 부작용을 증가시키는 등 안전한 의약품 사용에 바람직하지 않은 영향을 미칠 수 있음이 관찰되면서 허가외사용과 관련 이해당사자들은 여러 어려움에 직면하고 있다.[13)] 보험자는 과학적 근거가 부족한 허가외사용에 공적 자금을 지불해야 하는지, 어느 수준까지 지불하는 것이 적정한지 의문을 제시하고 있다. 처방자는 허가 여부를 떠나 임상적 필요에 의한 의약품 처방권한을 주장하여 왔으나, 점점 높아지는 근거중심의학에 대한 요구에 직면하여 허가외사용과 관련하여 과학적 근거를 제시해야 하는 어려움과 마주하게 되었다. 제약기업은 이익창출을 위한 시장 확장에 대한 열망은 있으나, 그 시장이 충분히 크지 않을 경우 허가외사용을 허가 받기 위한 임상시험 수행에 소극적인 경향이 있으며, 대중은 새로운 최신 의약품을 이용하여 치료가 어려웠던 질병을 극복하고 싶은 욕구와 안전하고 과학적 근거가 충분한 의약품을 경제적으로 지불 가능한 수준으로 이용하고 싶다는 기대를 동시에 나타내고 있다.

우리나라에서도 상기와 같이 서로 다른 사회구성원의 요구를 적절히 조정하여야 할 위치에 있는 규제기관에 대해 체계적이고 종합적인 허가외사용 평가 제도를 제시해 줄 것을 바라는 사회적 요구가 커지고 있다.[14-16)] 본 연구는 국민의 안전한 의약품 사용 환경 조성을 위하여 허가외사용에 대한 선진 주요국의 규제 현황 조사하여 시사점을 도출함으로써 우리나라 관련 제도의 발전 방향을 모색해 보고자 한다.

연구방법

조사국가의 선정

본 연구의 목적을 달성하기 위해 우리나라, 유럽, 미국, 호주, 일본을 조사대상국가로 선정하고 의약품 허가외사용 관리제도를 조사하였다. 유럽과 미국은 의약품 시장의 안전성 규제에 대해 가장 선진적인 체계를 구축하고 있으므로 조사대상국에 포함되었다. 유럽의 경우 연방정부의 제도와 함께 단일 회원국인 영국의 제도를 조사하였다. 이로써 연방정부의 규제가 보편적 가이드라인의 역할을 하면서 상세 사항을 각 국가에 위임하는 형태인 점을 고려하여 보편적 가이드라인이 개별 회원국의 제도와 어떻게 상호 연계되는지 확인하고자 하였다. 호주는 1993년 의약품 급여 목록 결정에 경제성 평가를 최초로 도입한 이래로 유럽,

미국과 더불어 의약품 규제 강국으로 떠오르고 있어 포함되었다. 마지막으로 일본은 우리나라와 가장 흡사한 의약품 규제 제도를 가졌으므로 서구의 제도를 어떻게 받아들여 내재화하고 있는지가 우리 제도에 주는 시사점이 클 것으로 판단되어 조사대상국에 포함되었다.

자료의 수집

첫째, 조사대상국 정부 당국의 문헌, 법규정, 규제현황을 조사하였다. 국내 의약품 허가외사용 관리제도를 조사하기 위해 보건복지부(이하 복지부), 식약처 및 건강보험심사평가원(이하 심평원)의 문헌, 고시, 규제현황 등을 조사하였다.

유럽, 미국, 호주 및 일본의 의약품 허가외사용 관리제도를 조사하기 위해 다음에 열거된 각 국의 정부기관의 관련 문헌, 법규정, 규제현황, 사례 등을 조사하였다.

- 미국식의약품국 Food & Drug Administration (FDA) http://www.fda.gov/Drugs
- 유럽의약품국 European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu/ema/
- 영국의약품국 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) http://www.mhra.gov.uk
- 일본의약품국 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) http://www.pmda.go.jp
- 호주 NSW Therapeutic Advisory Group (NSW TAG) http://www.ciap.health.nsw.gov.au/nswtag/

둘째, 정부 당국 자료로부터 도출된, 의약품 허가외사용 관리와 밀접한 연관이 있을 것으로 생각되는 기관의 문헌을 조사하였다. 예를 들어, 미국은 의약품의 보험급여가 많은 경우 민간보험회사에 의해 결정되므로 관련 자료를 조사하기 위해 대표적인 민간보험회사인 Blue Cross Blue Shield (BCBS), AmeriHealth 등을 조사하였다.

셋째, PubMed를 이용하여 학술지에 발표된 의약품 허가외사용 관리제도에 대한 문헌을 조사하여 보조자료로 사용하였다. Off-label, Pharmacovigilance, Post-Market Surveillance 등의 중심어를 사용하였으며, 상기 언급한 6개 조사대상국을 제한어로 사용하였다.

자료의 분석

수집된 자료는 1) 의약품 허가외사용 관리 체계, 2) 허가외사용 승인 사전 관리, 3) 허가외사용 결과 보고체계 및 평가, 4) 허가외사용 의약품에 대한 정보의 관리 등 네 항목으로 재편성하여 국가별로 제시하였다. 이를 바탕으로 국가별 특징을 비교분석하였으며, 국내 의약품 허가외사용 관리제도의 발전을 위한 시사점을 도출하였다. 최종적으로 선진 각 국의 관련 규제 동향과 국내 현실을 고려한 새로운 의약품 허가외사용 관리 체계를 제안하였다.

연구결과

국내 의약품 허가외사용 관리 현황

의약품 허가외사용의 관리 체계 – 우리나라에서는 1995년 7월 보건복지부가 유권해석을 통해 예외적인 경우 항암제를 허가외로 사용할 수 있도록 하면서 허가외사용이 공식적으로 논의하기 시작했다. 1997년 9월 공포된 요양급여기준은 특정조건 즉 교과서나 외국 의약품집에 기재된 경우, 대체의약품이 없는 경우, 진료비 지급기관장이 인정한 경우에는 허가를 벗어난 사용이 가능하도록 규정하였다. 2000년 7월에는 의약품의 허가외사용을 장관고시에 의하도록 간소화하였으며, 2006년 1월부터 항암제의 요양급여 적용기준에 관한 세부사항이 공고하고 있다. 2008년 8월에는 <허가초과약제 비급여 사용승인에 관한 기준 및 절차>를 제정(고시 제2008-73호, 제2010-43호)하여 요양기관에서 요청할 경우 심의를 통해 허가외사용이 가능하도록 하였다.[2] 이 경우 의약품이 허가 또는 신고 범위를 벗어나 처방, 투여할 수 있는 경우를 1) 대체 가능한 약제가 없는 경우, 2) 대체 가능한 약제가 있으나 투여금기 등으로 투여를 못하는 경우, 3) 대체 가능한 약제의 투여나 대체치료법보다 비용 효과적이거나 부작용이 적고 치료효과가 높을 것으로 기대되는 경우로 한정하였다.

비급여 사용 승인을 신청할 수 있는 요양기관은 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)가 설치되어 있는 요양기관으로 한정되어 있으며 해당 기관의 신청에 따라 심평원에서 심의하고, 사용 후 안전성은 식약처에서 평가하여 지속사용 여부를 결정하도록 이원화되어 운영되었다. 최근 규제 일원화에 대한 사회적 요구에 따라 2010년 식품의약품안전청(2013년 식품의약품안전처로 승격됨)은 허가외사용에 대한 평가 체계를 확립하는 것을 규제개혁 과제로 발표하였고,[17] 업무를 수행할 테스크포스팀을 식약청 내에 설치하고, 중앙약사심의위원회에 '허가초과의약품 소분과위원회'를 신설하는 등 조직을 정비하였다. 또한, 의약품 허가외사용 안전관리 방안을 마련하였으며, 2011년부터 허가외사용 의약품의 안전성유효성 검증을 위한 연구를 진행하는 등 노력을 기울이고 있다.

의약품의 허가외사용 승인 사전 관리 – 심평원이 요양기관장의 신청에 따라 허가외사용 승인 여부를 평가할 때 고려하는 항목은 1) 약제정보, 2) 유사약제 및 1일 치료비용 비교, 3) 관련학회 의견, 4) 교과서, 가이드라인, 외국의약품집 등 관련 문헌, 5) 유사약제의 급여기준 등 기타 참고사항, 6) 소요재정 등이다(심평원 약제급여기준정보).

의약품의 허가외사용을 승인 받고자 하는 요양기관의 장이 제출한 관련 자료(Table I)를 의학적 타당성, 비용효과성, 타 약제 급여기준과의 형평성, 기타(환자의 진료에 반드시 필요한지 여부,

Table I – Requirements for off-label application in South Korea

평가내용	제출자료
	• 약제급여기준 검토의뢰 신청서
의학적 근거	• 의학적 근거자료 - 약제정보 (식약청허가증 사본) - 외국 의약품집 수재내역 - 교과서 수재내역 - 국내외 진료지침(가이드라인) - 학술지 수재 내역(해당 논문의 근거수준 및 논문 요약표 제출) • 신청약제의 특장점
투여대상환자	• 대상환자(금기환자) 기준 • 1일 투약용량 • 대상 환자수(연간 투여대상 환자수) • 투여기간, 투여용량, 투여중단 시기, 재투여 기준
비용효과	• 대체가능 약제 • 대상환자수와 투여기간을 고려한 소요비용

치료목적 여부)에 따라 평가한다.

의학적 타당성은 근거수준이 높은 임상연구논문에 따른 의학적 근거(무작위 대조군 시험을 대상으로 한 체계적 문헌고찰, 무작위 대조군 시험, 또는 준무작위 시험 또는 이에 준하는 과학적 연구설계를 바탕으로 한 연구들을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 이상의 근거)만 인정하고 있다. 신청 요양기관은 자체 IRB 심의를 통해 의학적 타당성을 인정받은 것으로 생각하여 심평원의 승인 이전에도 허가외사용 약제를 비급여로 사용할 수 있으나, 사용 승인을 받지 못하는 사례가 3회 이상 반복되는 요양기관에 대하여는 승인 전 비급여 사용이 제한될 수 있다.

허가외사용 결과 보고체계 및 평가 – 심평원의 사용 승인을 받아 특정 의약품을 허가외로 사용한 요양기관은 6개월마다 심평원장에게 사용내역을 제출하여야 한다. 허가외사용 내역 제출 시 포함되는 항목은 환자 기본정보, 약품정보, 약품사용정보, 치료결과, 약물이상반응, 비용 등이다. 심평원은 사용 평가를 통해 요양급여가 필요하다고 판단되는 경우 보건복지부장관에게 요양급여에 포함할 것을 요청할 수 있고 요양급여의 필요성은 심평원 산하의 해당 위원회의 심의로 결정된다. 심평원장은 제출 받은 사용내역을 식약처장에 통보하여야 하며, 식약처장은 사용내역을 평가하여 안전성 및 유효성이 인정되지 않는 경우 심평원장에게 사용중지를 요청할 수 있다. 그러나 현행 보고되고 있는 사용결과(사용내역)는 사용지속 여부를 평가할 적절한 정보가 부족하고, 사용결과의 데이터베이스 구축도 미비하며 평가기준도 확립되지 않는 등 평가체계가 미흡하여 허가외사용의 사후평가 관리체계 구축이 시급한 상황이다.

의약품 허가외사용에 대한 정보의 관리 – 심평원은 허가외사용이 승인된 의약품 및 승인내용을 고시 및 공고를 통하여 공개하고 있다. 그러나, <허가초과의약품의 비급여 승인에 관한 기준 및 절차>에 따라 신청 요양기관만 사용하도록 승인된 경우의 약품목록은 공개하지 않고 있다. 또한, 승인 또는 비승인, 급여요청 결정 등에 대한 위원회의 심의 및 평가 내용에 대한 정보는 아직 공개되지 않고 있다. 따라서 허가외사용을 원하는 요양기관은 이미 결정된 결과를 모르는 채 신청하는 번거로움이 있다. 뿐만 아니라 식약처가 사용평가를 거쳐 지속사용 또는 사용중지를 결정한 내용에 대한 정보도 최종 결정 사항 이외에 결정의 근거에 대해서는 공개되지 않는 등 행정절차 및 정보에 대한 투명성과 관리가 부족하였다. 누적된 고시 및 공고를 통해 허가외사용이 승인된 의약품에 대한 일관되고 포괄적인 목록을 찾아 볼 수 없었고, 승인 내용이 수정되거나 취소된 경우의 연혁에 대한 정보를 알기 어려웠으며, 관리기관이 공개한 정보도 붙임파일이 훼손되어 있는 등 관리가 소홀한 면이 있었다.

의약품의 허가외사용에 대해 환자에 대한 정보의 제공 여부는 대법원 판례 등으로 확립된 임상의사의 일반적 설명의무에 포함되는 것으로 생각할 수 있으며, 허가외사용 약제에 대한 별도의 기준은 정해진 바가 없다.

국외 허가외사용 의약품 관리 현황

유럽

허가외사용 의약품 관리 체계 – 유럽에서 허가외사용 의약품의 관리는 유럽연합의 일원화된 관리와 각 회원국의 개별관리로 크게 이분된다. 유럽연합은 관련 법규 제정을 통해 회원국들이 준수하여야 하는 의약품 관리 체계를 제시하고 있고, 회원국들은

Box 1. European regulations concerning off-label drug use

- **Orphan medicinal product: Regulation (EC) No 141/2000:** 치료약이 부족한 질병에 대한 R&D를 촉진하기 위해 제정된 법규이며, 허가외사용 적응증에 대한 연구를 촉진하여 허가 적응증으로 전환하기 위한 법규로 원용되고 있음.
- **Medicinal products for children: Regulation (EC) No 1901/2006:** 대표적인 허가외 의약품 사용 인구인 소아 대상 약제의 개발을 촉진하고, 사용 후 부작용 감시를 강화하며, 관련 연구 활동에 대한 체계적 정보시스템을 구축에 대한 사항을 규정하고 있음. 특히, 이 규정은 제약사들이 성인대상 의약품의 임상시험과 비슷한 시기에 소아인구를 대상으로 한 임상시험도 실시하여 결과를 제시하도록 의무화 하고(Paediatric Investigation Plan; PIP), 제약사가 PIP를 성공적으로 수행하여 소아 대상 적응증에 대해 허가를 획득한 경우 시장독점권 인정 또는 독점기간 연장 등을 통해 보상할 것을 규정하고 있음.
- **Pharmacovigilance: Regulation (EC) No 726/2004; Directive 2001/83/EC:** 이 법규는 의약품의 허가(authorisation), 관리(supervision), 시판 후 약물 부작용 감시(pharmacovigilance)에 관한 사항들을 규정하고 있음. 소아를 대상으로 하는 의약품을 중심으로 허가외 적응증으로 사용된 의약품에 대해서도 시판된 의약품과 동일한 정도의 약물 부작용 감시를 행하도록 한 법규에 원용되고 있음.

Box 2. Prescriber guidance in the United Kingdom

General Medical Council이 발행한 Good Practice in Prescribing Medicines는 의약품을 허가외사용 적응증으로 처방하고자 할 때 처방자는 다음의 사항을 충족 또는 이행할 의무가 있음을 명시하고 있음.[20]

- 허가된 대체 의약품보다 환자의 임상적 필요에 더욱 적합할 것.
- 해당 허가외 사용의 안전성과 유효성에 대한 충분한 과학적 근거나 임상적 경험이 있을 것. 단, 여기에서의 과학적 근거는 제약회사가 제공하는 정보에 전적으로 의존해서는 안되며 제 3의 불편부당한 정보원으로부터 찾은 것일 것.
- 의약품을 허가외사용으로 처방한 처방자는 그 예후를 면밀히 추적 관찰할 책임이 있음. 또는 동료의사로 하여금 그 예후를 추적 관찰하도록 한 경우에도 환자의 상태에 대한 정보를 지속적으로 제공받고 관련 약물치료에 대한 정보를 업데이트하여 환자에게 최선의 이익이 가도록 처방자로서의 책임을 충실히 이행하여야 함.
- 처방한 의약품의 내역과 사유를 의무기록에 충실히 기재하여야 함.
- 허가외사용으로 처방하는 점, 과학적 근거가 허가될 만큼 충분하지 못하다는 점과 그럼에도 불구하고 약품을 처방하는 사유에 대해 환자에게 설명하여야 함.

유럽연합의 규정을 자국에서 실행하기 위하여 보다 구체적인 법규정 및 조직을 구축하게 된다. 의약품 허가를 위한 임상시험 관리부터 시판 후 안전성 보고에 이르는 분야에 대한 실무절차는 1995년에 설립된 European Medicines Agency (EMA)가 담당하고 있다.[18] 유럽연합의 의약품 관련 규정 중 의약품 허가외사용과 직간접적으로 관련된 법규는 *Orphan medicinal product: Regulation (EC) No 141/2000, Medicinal products for children: Regulation (EC) No 1901/2006, Pharmacovigilance: Regulation (EC) No 726/2004; Directive 2001/83/EC*이다(Box 1). EMA는 후속 조치를 통해 이들 법규가 허가외사용에도 적용되도록 규정하고 있는 추세이다(예를 들면, *EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005*). 제약회사의 허가외사용 판매촉진 행위는 금지되고 있다.

영국에서 식약처와 같은 역할을 하는 정부기관은 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)이며, 의약품의 허가외사용에 대한 전통적인 관리체계는 가이드라인에 따른 처방자 자율 관리(Box 2)와 Yellow Card Scheme(약물 부작용 보고시스템)을 통해 약물부작용을 보고하는 것이었다.[19,20] 그러나, National Health Service (NHS) 내에서 의약품 허가외 사용이 점차 증가하면서 체계적 관리의 필요성이 대두됨에 따라 보건성(Department of Health)은 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)로 하여금 의약품의 허가외사용에 대한 과학적 근거를 평가하고 관련 정보를 처방자 및 환자에게 제공하도록 하였다.[19] NICE는 보건성으로부터 의뢰 받은 약제의 안전성과 유효성을 보고서의 형태(Evidence summaries for unlicensed/off-label medicine)로 2012년 10월부터 제공하고 있다.[21] 보고서는 미 출간된 자료와 진행 중인 임상시험까지 포함하는 포괄적인 체계적 문헌고찰과 전문가 평가를 거쳐 작성되고 있다.

허가외사용 승인 사전 관리 – 유럽에서는 허가외사용에 대해 사전 승인을 요구하지는 않는다. 다만, pharmacovigilance의 일환으로 제약회사는 각 국의 규제기관에 약품의 사용현황, 안전성과 관련된 자료를 수집하여 제출할 의무가 있으며, 이는 허가외사용의 경우도 포함한다.

영국은 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)가 소아를 대상으로 실시한 연구 자료의 존재를 인지한 경우(예: 미국 FDA의 소아 관련 허가사항 변경사항이 있음이 공시된 경우) 각 제약사에 연구결과 자료를 제출하도록 요구할 수 있고, 제출된 자료를 평가한 보고서를 처방자 및 일반인에게 공개하고 있다. 평가보고서는 제품설명서(Summary of Product Characteristics; SPC)의 내용을 변경해야 할 필요가 인정되는 경우 변경내용 및 범위에 대한 제안도 포함한다.[22]

허가외사용 결과 보고체계 및 평가 – 기언급한 바와 같이 허가외사용 결과 중 규제당국이 관련 자료를 모으고 평가하는 것은 약물 부작용 자료에 국한된다. 약물 부작용 감시 시스템을 구축하는 일차적 책임은 허가권자인 제약사에 있고, 유럽연합이나 각 국의 관련 당국은 법적 근거를 정비하고 제약사의 규정준수 사항을 감독하는 역할을 담당하고 있다.[23]

약물 부작용 자료의 수집은 자발적 보고(spontaneous reports)와 능동적 조사(targeted active data collection), 주기적인 약물 안전성 최신 보고서(periodic safety update reports), 출판된 연구물(published literature), 시판 후 안전성 연구(post authorisation safety studies) 등을 통해 이루어진다.[24] 이 중 Targeted Active Data Collection은 약물 부작용 감시감독 기구가 병 · 의원 자료로 데이터베이스를 구축하고 약물 부작용 자료를 적극적으로 수집하는 것이다. 이때 약물부작용의 발생 정도를 적절히 비교 평가할 수 있도록 대조군 자료를 함께 구축하고 있는 점이 주목할 만하다.

제약사는 시판허가 후 2년간 6개월 마다 약물 안전성 최신 보고서(periodic safety update reports)를 제출하여야 하고, 시판 제품과 관련된 위험을 발굴 · 규정하여 위험을 최소화하기 위한 중재활동 실시 및 실시한 중재활동의 효과성을 평가하는 활동을 포괄하는 위험관리시스템(risk management system)을 운영하도록 하고 있으며, 이는 허가외사용 적응증에도 동일하게 적용된다. 제약사는 자사의 제품이 허가외로 사용되는 경우가 있는지 면밀히 관찰할 책임을 진다. 또한, 규제당국에 관련 자료를 업데이트할 의무가 있으므로 허가외사용 적응증 및 이와 관련된 부

작용 발생 등에 관련된 자료를 규제당국의 요구에 따라 제출하여야 한다.[23,24]

허가외사용 의약품에 대한 정보의 관리 – 허가외사용 의약품과 관련된 정보를 관리하기 위하여 세 가지 측면에서의 노력을 행하고 있는 것으로 평가된다. 첫째, 현존하는 허가외사용의 안전성과 임상효과에 대한 연구 자료를 모아 객관적 평가를 실시하고 이를 공개하여 처방자 등이 활용할 수 있도록 한다. 영국 보건성이 NICE에 허가범위를 벗어난 약물사용에 대해 평가하도록 새로운 역할을 부여하였음을 이미 언급하였다. 둘째, 새로운 양질의 과학적 연구 결과를 생산하기 위한 노력을 경주하고 있다. 소아 대상 의약품의 임상시험을 성인 대상 약제의 허가절차와 연계시킨 Paediatric Investigation Plan (PIP)은 이 노력의 결과물이라고 할 수 있다. 나아가, 윤리적 문제를 내포하고 있는 소아 대상 임상시험의 불필요한 반복을 최소화 하고 효율성을 극대화하고자 다음과 같은 정보자료를 구축하여 공개하고 있다.

- 임상시험 진행 현황
- 현재 사용 가능한 소아용 의약품 목록
- 개발이 필요한 소아 대상 의약품 리스트 및 우선 순위 설정
- 소아대상 의약품 연구(PIP)가 면제되거나 지연되는 약품 목록
- 연구자 네트워크 구성
- 개별 회사 보유 정보 제출 의무 부과

셋째, 비정부기관을 중심으로 허가외사용으로 처방 시 환자에 대한 의사의 설명의무를 강화하고자 노력하고 있다. 이미 언급한 바와 같이 의사의 설명의무는 처방가이드라인 등에 언급되어 있으나, 이를 강화하여 관련 정보 전달 절차를 구체적으로 명시할 것이 요구되고 있다.[25]

미국

의약품 허가외사용 관리 체계 – 미국에서는 FDA의 승인을 받고 안전성, 유효성을 갖는 약물이라면 처방자는 FDA 허가외사용이 가능하다.[3,26] 다만, 허가외사용에 대한 제약회사 홍보 및 마케팅을 엄격하게 금지하고 있다. 그러나 허가외사용에 대한 학회 등에서의 자료(관련 논문) 제공은 가능하다.[27] 보험적용 여부는 각 보험회사별로 일정한 기준 및 주정부의 규정에 따라 다르다. 비영리 민간보험회사 중 Blue Cross Blue Shield (BCBS), AmeriHealth 등은 FDA 허가 의약품을 FDA가 명시한 금기사항이 아닌 환자에 의학적 필요에 따라 허가외로 사용한 경우 보험을 인정하고 있다.[28,29] 의학적 필요성은 공인된 의약품공정서(예; American Hospital Formulary Service Drug Information, United States Pharmacopeia Drug Information for the Health Professional 등) 또는 출판된 양질의 임상문헌에 근거하도록 요구하고 있다.[30]

허가외사용 승인 사전 관리 – FDA 허가 의약품에 대해서는 허가외사용을 위한 별도의 승인이 필요하지 않다. 허가외사용에 대해 의료인과 환자의 재량권을 유지하도록 함으로써, 개인의 건강에 대한 사적인 결정권을 침해하지 않는다는 정책을 가지고 있다. 단, 현명한 의학적 결정을 하기 위하여 약물의 안전성 및 유효성 관련한 광범위한 정보를 구축 · 제공함으로써, 결정에 대해 지원하는 방향의 정책을 유지하고 있다.

허가외사용 결과 보고체계 및 평가 – 허가외사용에 특이적인 제도를 가지고 있지 않으나, 허가외사용과 관련한 안전성 평가는 FDA의 Adverse Event Reporting System (AERS)의 MedWatch를 통하여 다른 허가의약품의 안전성 평가와 동일하게 관리되고 있다. 상세 사항은 전 단락에 서술된 유럽의 경우와 대동소이 하다. 사후 문제가 발생한 경우 광범위한 자료 분석 및 검토를 통하여 안전성을 평가하고 사용제한을 권고하거나 위험성 및 주의사항을 허가사항에 반영하여야 한다.[31]

허가외사용에 대한 정보의 관리 – 약물의 안전성 관련 사후 평가 보고체계는 허가 받은 모든 의약품, 생물학적 의약품 및 의료기기를 대상으로 약물유해사례 및 새로운 적응증에 관한 정보를 환자와 의료진에게 지속적으로 제공하고 있으며 허가외사용도 그 대상에 속한다.

더불어 다양한 정책을 통하여, 허가외사용의 허가를 신속하게 유도할 수 있는 제도를 마련하고 있다. 예를 들어, 유럽과 유사한 FDA의 소아임상시험장려정책은 새롭게 발견한 허가외사용 적응증에 대하여 임상시험을 통한 신속한 근거생산과 허가를 유도할 수 있도록 제도적으로 뒷받침하고 있다. 미국 국립보건원의 National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)에서도 희귀질환의 치료를 위한 허가외사용에 대한 다양한 연구를 수행함으로써, 양질의 정보를 생산하고자 노력하고 있다.

의약품 등의 정보는 일반적으로 매우 전문적이어서 환자들의 이해를 돕기 위해 보다 적극적인 노력을 필요로 하는 분야이다.[32,33] 의약품 허가외사용과 관련된 정보 또한 American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS DI)과 같이 매우 전문적인 정보원에서 전문가 독자를 대상으로 제공되고 있어 일반 환자들이 이에 대한 정보를 얻기가 어려운 상황이다. 이에, 미국의 소비자들은 관련 정보를 FDA 등 관련 규제기관에서 제공해 줄 것을 요구하고 있다.[34]

일본

허가외사용 관리 체계 – 원칙적으로는 일본에서의 허가외사용은 의사의 재량에 따른다. 연구를 목적으로 한 허가외사용은 보험적용이 되지 않으나, 예외적으로 고도진료(高度診療)나 임상시험을 목적으로 약을 사용하는 경우 또는 '공지신청(公知申請)'을 한 경우 등 보험 적용이 되거나 다른 보험진료와 병용이 가능한 경우가 있다.[1,35] 과학적 근거가 충분하고 선진국 중 최소 한 국가에서 승인이 되어 있는 허가외사용의 경우 학회나 환자단체의 요청이 있으면 공지신청을 통하여 임상시험의 전부 또는 일부를

새롭게 실시하지 않고 효능 · 효과 등의 승인이 가능하다.[35-37] 약사 · 식품위생 심의회의의 사전평가를 거치고 공지신청을 한 경우 승인 전에도 보험적용이 가능하다.[1,37] 자세한 보험 적용 절차는 관련 연구보고서에 상술하였다.[38]

미승인약 또는 허가외사용 의약품 승인을 위한 과정이 운영되고 있으며, 2009년 제약협회가 설립한 '미승인약 개발지원센터'가 미승인약 또는 허가외사용 의약품의 개발을 지원하고 있다.[39-41]

허가외사용 승인 사전 관리 – 다른 제제가 효과가 없고 긴급하게 써야 하는 경우 환자의 동의서를 받은 다음 허가외사용을 할 수 있다. 윤리적 문제에 대해서는 개별 기관윤리위원회가 판단하도록 하고 있다.[35] 허가외사용 신청서 양식은 각 병원마다 다르다.[38]

허가외사용 결과 보고체계 및 평가 – 허가외사용 결과는 일반적인 약물 부작용 보고시스템에 따르는 것으로 생각된다. 일본 약물 부작용 보고시스템은 유럽이나 미국의 경우와 마찬가지로 시판 후 약물 안전관리 체계의 일환이며 이를 토대로 안전성 경계 정보를 공유한다.[42]

허가외사용 의약품에 대한 정보의 관리 – 허가외사용 의약품의 법적 테두리 안에서 사용하기 위한 여러 가지 노력들이 진행되고 있으나 아직 허가외사용에 따른 정보 관리에 대한 체계적인 시스템은 마련되어 있지 못하다. 다만, 정기적인 심사를 통하여 보험적용 가능 허가외사용 의약품을 공표하고 있다. 제약회사가 의료기관에 허가외사용과 관련한 안전성, 유효성 정보를 제공할 때는 해외 사용 현황 등에 따라 A, B, C 세 등급으로 나누어 미리 정해진 지침을 지키도록 하고 있다.[43] A등급은 홍보는 할 수 없지만 적극적인 정보제공 가능하고, B등급은 의료기관으로부터 요청이 있고, 실제로 허가외사용의 대상이 되는 환자가 있을 때에만 정보를 제공할 수 있으며, C등급은 원칙적으로 정보를 제공할 수 없다.

호주

의약품 허가외사용 관리 체계 – 호주에서 의약품 관리를 담당하는 기관은 호주 의약청(Therapeutic Goods Administration, TGA)으로 Department of Health and Ageing에 속해있다. 호주 의약청은 양질의 근거 자료가 있는 허가외사용을 인정하고 있다. 허가외사용에 대한 제약회사 홍보는 금지되고 있다. 호주 의약품법(Therapeutic Goods Act)에는 허가외사용 처방자에 대한 규제를 언급한 조항은 없다. 다만, 제19조에 개인의 치료나 실험적 목적으로 허가외사용을 허용하고 있지만, 잠재적으로 무제한의 인원에 사용하는 것을 승인하지 않는다고 밝히고 있다.[44]

허가외사용 승인 사전 관리 – 허가외사용에 대한 사전신청 승인제도는 없으며, 다음의 3가지 범주 내에서 사용이 적합한 것으로 보고 있다.[45]

- 높은 수준의 근거에 의해 사용이 정당화 되었을 때
- 공식적 임상시험연구의 범위 내에서 사용될 때
- 예외적인 사용; 개인의 임상적 상황에 의해 정당화 되었을 때

허가외사용에 대해 의사들의 자율권을 폭넓게 인정하는 한편, 임상 결정에 도움을 주기 위해 허가외사용 처방 가이드라인을 활용하고 있으며, 관련된 임상 근거의 수준을 고려해 허가외사용 여부와 환자 동의 수준을 결정하도록 제시하고 있다.[46]

허가외사용 결과 보고체계 및 평가 – 일반적인 시판 후 약물 안전관리 체계의 일환으로 허가외사용에 대한 정보가 수집된다. 2009년까지 Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC)는 허가외사용을 포함한 모든 부작용과 상호작용을 보고받고 평가하였다. 의약품의 안전성에 대한 모니터링과 관리를 강화하기 위해 ADRAC가 2010년 1월 법에 명시된 전문가위원회인 Advisory Committee on the Safety of Medicine (ACSOM)으로 변경되어 운영되고 있다. 보고방식은 'blue card', 소비자 전화(adverse medicine events line) 혹은 온라인(TGA eBusiness Service)을 이용할 수 있다. (http://www.tga.gov.au/about/committees-acsom.htm)

허가외사용 의약품에 대한 정보의 관리 – 부작용 등 의약품의 안전성과 관련된 정보를 2009년까지는 'Adverse Drug Reactions Bulletin'으로 제공하였으나, 2010년부터는 'Medicines Safety Update'로 제공하고 있다. 허가외사용에 대한 근거자료가 높은 수준인 경우에는 일상적인 진료와 유사한 환자 동의를 필요로 하지만, 낮은 수준인 경우에는 서면동의를 받아야 하는 등 보다 엄격한 절차를 요구하고 있다. 허가외사용에 대한 과학적 근거가 충분하지 못하고 예외적인 개별 사용이나 연구용 사용의 경우에는 환자의 서면동의가 필요하다.

Table II에 본 연구의 대상인 주요국의 허가외사용 의약품 관리 현황을 요약하여 비교 · 제시하였다.

고 찰

주요국의 의약품 허가외사용 관리 현황 및 발전 경향

본 연구를 통해 나타난 각 국의 의약품 허가외사용 관리의 특징적인 부분만 간략히 서술하면 다음과 같다(Table III).

첫째, 의사의 자율권은 인정하되, 허가외사용에 있어서도 근거중심 의료 기조의 확립과 환자의 자기결정권 존중이라는 패러다임 전환이 이루어지고 있다. 의사의 자율관리 전통에 따라 허가외사용에 있어서도 처방의사의 결정을 존중하며 제도적인 규제를 가하는 경우는 찾기 어려웠다. 그러나 의사협회 등에서 처방 가이드라인에 허가외사용과 관련한 의무를 삽입하는 등 자율관리의 노력을 보여주고 있었다. 특히, 환자의 선택권을 존중하기 위해 의사가 환자에게 허가외사용과 관련된 정보를 제공하여야 할 의무가 강조되고 있다. 현재 선언적 의무에 그치고 있는 한계를 보완하기 위해 그 방법과 내용을 절차화 하자는 주장이 대두

Table II - Regulation of off-label drug use in the selected countries

국가		관련기관	사용 전 관리	사용 후 관리	정보관리	정보제공의무	보험급여
한국		보건복지부 건강보험심사평가원 식품의약품안전처	• 심평원이 의학적 타당성, 비용효과성, 대체가능성, 대체가능성에 대해 사전평가	• 식약청이 안전성, 유효성에 대해 평가하여 지속사용 여부를 결정	• 허가외사용 의약품 및 내용을 고시 및 공고를 통해 공개(일부 비급여 승인은 제외) • 결정과정 및 평가내용 등은 미공개 • 식약청의 간헐적 안전성 정보	• 의사의 일반적 설명의무(허가외사용 의약품에 대한 별도 언급 없음)	• 원칙적으로 비급여, 복지부가 인정한 경우에만 제한적으로 적용
유럽	유럽연합	EC EMA	• 처방의사 자율관리(과학적 근거평가 등의 책임 부과) • 제약회사에 소아약물에 대해 허가를 위한 임상시험 독려제도 실시	• 약물부작용감시 시스템의 대상에 허가외 적응증도 포함 • 제약사가 위험관리제도를 운영하도록 규정	• 관련 과학적 근거들의 평가와 평가결과공개 • 관련 임상시험 등에 대한 정보망 구축	• 비정부기관인 EURORDIS에서 정보제공 절차를 구체적으로 명시할 것을 주장	• 개별국가 규정에 따름
	영국	보건성 MHRA NICE	• 상동 • MHRA, NICE가 과학적 근거에 대한 평가보고서 작성하여 공개	• 상동 • 처방의사에 안전성, 유효성 사후 추적조사 의무 부과	• 상동	• 처방가이드라인에 허가외사용과 관련한 처방의사 의무 명시	• NHS 급여목록에서 제외된 경우가 아니면 제한 없음
미국		FDA CMS 각 보험회사	• 처방의사 자율관리 • 각 보험회사의 정책에 따라 사용이 사전에 제한될 수 있음 • 제약회사에 소아약물에 대해 허가를 위한 임상시험 독려제도 실시	• FDA ADR MedWatch System과 연계하여 사후 안전성 관리 • 제약사가 위험관리제도를 운영하도록 규정	• 허가외사용 의약품의 사용기준은 기준 compendium에서 참고 • FDA ADR MedWatch System을 통하여 필요시 안전성 정보 공개	• 의료인의 일반적 설명의무(OBRA)	• 보험회사 규정에 따라 다름
일본		후생노동성 중의협	• 처방의사 자율관리 • 학회환자단체의 요청이 있을 경우 과학적 근거, 의료상의 필요 등을 검토하여 공지신청 또는 추가시험 실시 등을 통해 승인	• 일반 약물의 부작용 보고 체계와 동일	• 미승인약, 적응외약의 요망신청 및 공지신청 자료를 후생노동부 웹사이트에 올려놓고 있으며, 심의회의 및 전문작업반의 검토결과도 확인할 수 있음.	• 의료인의 일반적 설명의무 • 요양기관 IRB에 따라 환자 동의서를 요구하는 경우도 있음.	• 조건에 적합한 경우 "공지신청"을 한 후 보험적용
호주		보건노인부 Therapeutic Goods Administration	• 사전신청승인 제도는 없음 • 사용의 적합성 범주 제안 - 높은 수준의 근거 사용 - 임상시험연구 범위 내에서 사용 - 개인의 예외적인 사용	• ACSOM에 허가외사용 의약품을 포함한 모든 의약품의 부작용 보고	• ACSOM에서 Medicine Safety Update 정보를 생성하여 Australian Prescriber에 제공	• 허가외사용에 대한 환자의 동의 필요성 강조	• PBS 급여목록에서 제외된 경우가 아니면 제한 없음

ACSOM=Advisory Committee on the Safety of Medicine; ADR=Adverse Drug Reaction; CMS=Center for Medicare and Medicaid Service; EC=European Commission; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food & Drug Administration; MHRA=Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; NHS=National Health Service; NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence; OBRA=Omnibus Budget Reconciliation Act; PBS=Pharmaceutical Benefits Scheme.

Table III – Comparative regulation system for off-label drug use in the selected countries

국가	특징
유럽	• 처방의사 자율관리의 전통존재 • 공적기관은 처방의의 임상결정에 활용할 수 있는 관련 정보생산 및 정보망 구축에 노력 • 제약사의 책임 있는 역할 요구 • 허가외사용 의약품을 허가범위 내로 편입시키기 위한 제도 구축을 위해 노력
미국	• 정부 규제에 의한 사용제한은 없음 • 보험사의 정책에 따라 사용이 제한될 수 있음 • 다양한 정책을 통하여, 허가외사용 의약품 허가의 신속하게 유도할 수 있는 제도를 마련하고 있음
일본	• 미승인약, 적응외약 등 일본 내에서 승인신청을 받지 못한 의약품에 대해 정기적으로 검토 및 심의하는 절차가 확립되어 있음 • 허가외사용 시 일어날 수 있는 각각의 상황에 대해 제약회사가 적극적으로 개입하도록 하고 있음
호주	• 처방의사 책임 강조 • 허가외사용에 대한 사전 동의로써 환자의 선택권 중시

되고 있으며, 이 부분에서 가장 앞서가고 있는 호주에서는 임상사용을 정당화하는 근거수준에 따라 서면동의를 받아야 하는 경우를 명시하고 있다. 또한, 개인 의사가 수많은 연구 자료를 바탕으로 사안마다 최선의 선택을 할 수 없다는 현실적 한계가 분명해짐에 따라 규제당국은 의료진에 허가외사용의 안전성 및 유효성 정보를 제공하기 위해 노력하고 있다. '진료 시 근거자료 평가 지침'이나 '근거자료 평가보고서' 등의 정보가 이런 노력의 산물이라 하겠다.

둘째, 허가외사용에 대해 제약사의 책임 있는 역할을 요구하고 있다. 시판 후 약물감시체계가 허가외사용에도 예외 없이 적용되고 있다. 제약사는 자사의 제품이 허가외로 사용되는 경우가 있는지 면밀히 관찰하여 규제당국에 보고하여야 하며, 관련 자료를 업데이트할 의무가 있으므로 허가외사용 적응증 및 이와 관련된 부작용 발생 등에 관련된 자료를 규제당국의 요구에 따라 제출하고 있다. 제약사의 자체 안전성 평가, 또는 규제 당국의 판단에 따라 약물 부작용 감시 이상의 적극적 대응이 필요한 위험이 있는 것으로 생각되는 약품의 경우, 제약사는 약물 부작용 감시 활동, 시판 제품과 관련된 위험을 발굴 · 규정하여 위험을 최소화하기 위한 중재활동 실시 및 실시한 중재활동의 효과성을 평가하는 활동을 포괄하는 위험관리시스템을 운영할 의무도 지고 있다. 허가외사용 적응증을 이용한 제약회사의 판촉행위는 엄격히 금지되고 있다.

셋째, 각 국은 허가외사용의 과학적 근거를 만들고, 근거가 충분한 경우 허가사항으로 전환하기 위한 노력을 경주하고 있다. 유럽연합과 미국은 허가외사용이 빈번한 소아를 대상으로 한 임상시험을 장려하고 제약사에게 단기간의 독점권을 인정하는 등 인센티브를 인정해 주고 있다. 일본의 경우도 허가외사용의 근거 수준이 높은 경우 서류만으로 바로 승인 신청을 하게하고 근거수준이 낮은 경우라도 임상시험 등의 과정을 거쳐 허가 절차를 밟도록 권고하고 있다. 일본은 별도의 행정기구를 두어 제약회사의 허가 승인과정을 지원하고 있기도 하다.

우리나라의 의약품 허가외사용 관리에 주는 시사점

이상의 선진 사례가 우리나라 허가외사용 관리에 주는 시사점은 다음과 같다.

첫째, 의사협회 등 의료전문가가 의약품 허가외사용 관리의 필요성을 인식하고 이를 바탕으로 필요한 사전 사후 조치를 취할 수 있는 역량을 갖추도록 할 필요성이 크다.

둘째, 의료전문가의 노력을 뒷받침할 수 있도록 허가외사용 적응증에 대한 근거의 수준을 평가하여 허가외사용의 위험에 대한 최신정보를 제공하고, 허가외사용을 안전하게 유도할 수 있는 구체적인 가이드라인을 개발 보급할 필요가 있다.

셋째, 의약품 안전성을 직접 책임지고 있는 공적 기관은 허가외사용의 과학적 근거를 객관적으로 평가하는 것에 그치지 말고 평가결과를 투명하게 공개하는 제도적 장치를 구축하고자 노력하여야 할 것으로 생각된다. 또한, 산재해 있는 정보 및 연구 인력을 조직화해서 정보 활용도 및 생산성을 높이는 노력이 필요하다. 영국 당국이 미FDA의 자료를 이용하여 제약사에 소아 대상 임상시험 자료를 요구하여 자국에서 활용될 수 있도록 하고 있는 예와 같이 국외에 이미 구축되어 있는 정보 네트워크와 연계하고 이를 활용할 필요성도 큰 것으로 생각된다.

넷째, 허가외사용 후 평가가 양질의 근거 생산으로 이어질 수 있기 위해서는 승인 신청 시에 미리 안전성 · 유효성을 비교할 수 있는 대조군에 대한 계획, 대조군과 비교 분석 계획을 제출하도록 하여야 할 것으로 생각된다. 이 때, 의료진에 가해질 업무량을 고려하여 모든 허가외사용에 대해 일률적 기준을 적용하기보다 사용 승인 신청 시점의 근거자료의 수준에 따른 차등적 적용을 고려하는 제도적 융통성을 꾀할 필요가 있다. 이와 함께, 의료진의 제도 순응도를 높일 수 있는 유인체계를 마련하는 것이 제도 정착에 도움이 될 수 있다.

다섯째, 현재 허가 적응증에 대해서만 부작용 감시 등의 의무를 지고 있는 제약회사의 역할을 허가외사용 적응증으로 확대하고, 규제기관에 관련 자료 제출 의무를 요구하는 국제적 추세에

맞추어 유사 제도의 국내 도입을 검토할 필요성이 크다. 우리나라도 시판 후 약물감시 체계가 견고히 구축되어 최근 약물 부작용 보고가 급격히 증가하고 있는 추세이다. 그러나 현재의 시판 후 약물감시 법규정이 허가외사용에도 해당된다는 명시적 규정은 없으며, 약물 부작용 보고 자료의 수집에 있어서도 허가외사용 여부를 확인할 수 있는 항목은 포함되지 않고 있다. 후속 조치를 통해 관련 법규정을 허가외사용에도 원용하고 있는 제외국의 사례를 참조할 필요성이 큰 대목이라 하겠다.

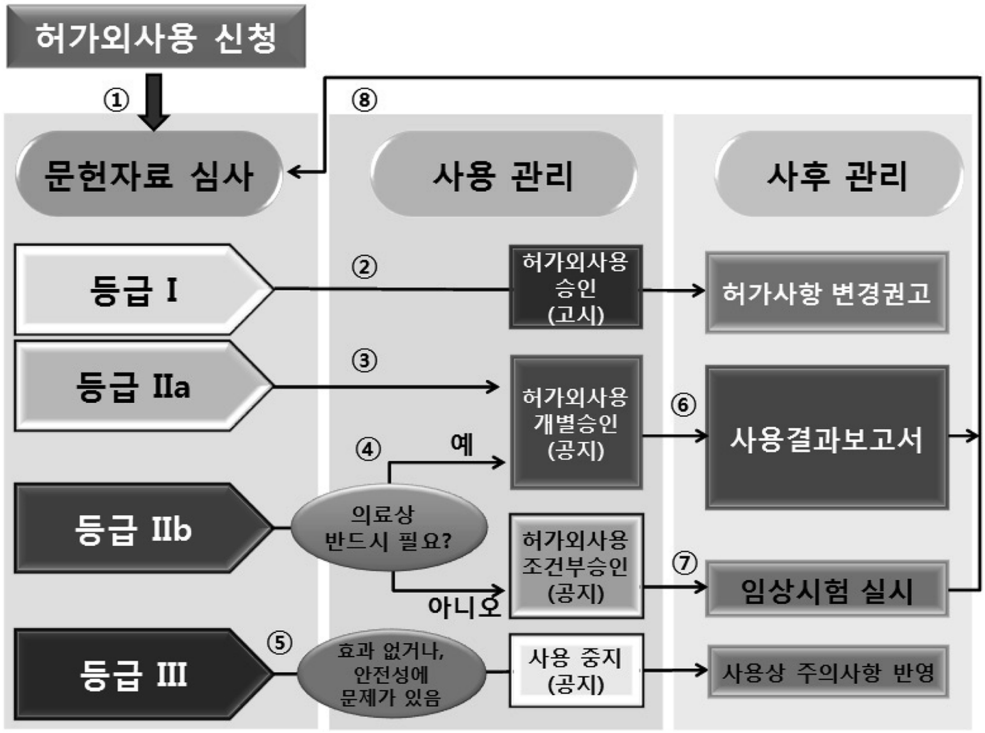
여섯째, 이미 표준치료로 활용되거나, 수준이 높은 근거가 확립되어 있는 허가외사용을 허가사항으로 추가할 제도를 마련함으로써, 허가사항이 의약품 사용에 가장 기본적 정보로 활용되는 원칙이 지속되어야 한다. 특히, 제약사가 의무를 성실히 수행한 경우 이에 대한 인센티브도 마련해야 할 것으로 생각된다.

마지막으로 환자에게 허가외사용에 대한 충분한 정보를 제공함으로써 해당 의약품 사용에 대한 선택권이 실질적으로 보장되도록 해야 하며, 사안에 따라 환자 동의의 내용 및 절차를 규정할 필요성이 크다. 우리나라 대중이 허가외사용에 대해 어떤 인식을 가지고 있는지에 대한 탐구는 제공되어야 하는 정보의 범위와 형식을 결정하는데 도움이 될 수 있다.

새로운 의약품 허가외사용 관리 체계의 제안

지금까지의 연구를 바탕으로 다음과 같은 새로운 허가외사용 관리 체계를 제안하고자 한다. 관리체계는 크게 규제기관 단위에서의 관리와 의료기관 내에서의 관리로 구분될 수 있다.

우선, 규제기관 단위에서의 허가외사용 평가 모형은 Fig. 1에 제시하였다. 규제기관은 의약품의 허가외사용 승인 요청을 받아 문헌자료를 검토를 통해 의학적 근거의 등급을 결정하도록 한다. 근거 등급은 크게 I, II, III으로 나누어지며 각 등급에 따른 구체적 관리 내용은 Table IV에 정리하였다. 등급 I은 문헌자료로써 충분한 근거가 있으므로, 허가외사용을 승인하고 이를 고시한다.



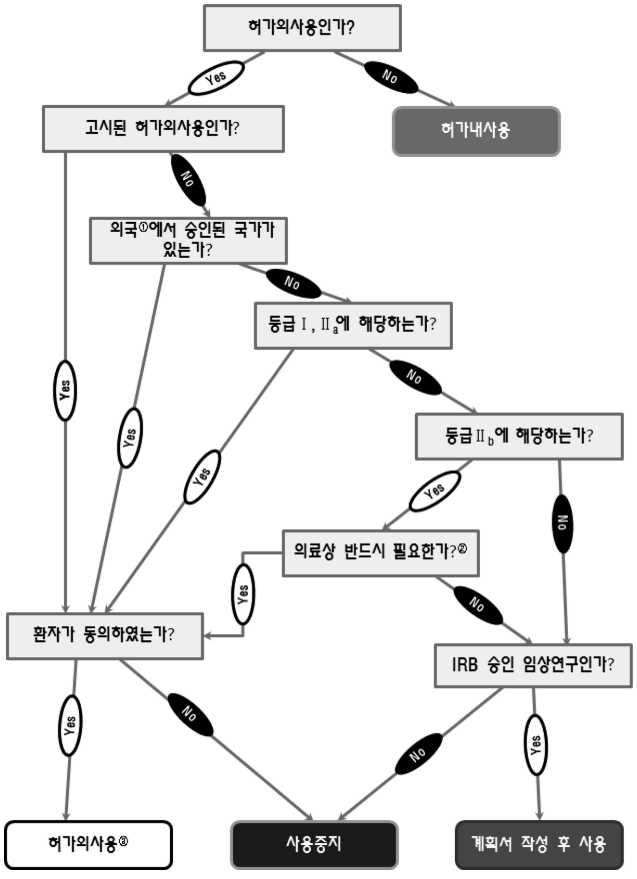
① 규제기관은 기허가 의약품의 허가외사용 승인 요청을 받아 문헌자료를 검토하여 심사, 등급을 결정하여 신청자에게 통보함. ② 등급 I은 문헌자료로서 충분한 근거가 있으므로, 허가사용을 승인할 수 있음(이 경우, 고시함). 이 중 국내 허가사항으로 변경이 가능한 것에 대해서 규제기관은 제조 및 수입업소로 하여금 허가사항 변경하도록 함. ③ 등급 IIa는 허가외사용을 신청한 개별기관에 한하여 사용을 인정함(개별기관에 공지함). ④ 등급 IIb는 근거수준이 다소 약하지만 의료 상 필수적인 경우에 한하여(희귀질환인 경우, 대체약제가 없는 경우 또는 대체약제와 비교해 효과-위험비가 높아 환자의 편의를 극대화할 수 있는 경우) 허가외사용을 신청한 개별기관에 한하여 사용을 인정함(개별기관에 공지함). 만일 의료 상 필수가 아니라고 판단되는 경우에는 일반적인 허가외사용은 인정되지 않으며 임상시험 등의 제한적인 상황에서 인정함. ⑤ 등급 III은 허가외로 사용하기에 근거가 매우 부족한 경우로 유효성이 없음이 입증되었거나, 안전성에 우려가 있는 경우이므로 허가외 사용을 중지하고 이를 공지함. 필요 시 사용상 주의사항으로 반영함. ⑥ 기관별 허가외사용 인정으로 사용하는 경우, 개별기관은 그 사용 결과를 주기적으로 규제기관에 보고하도록 함. ⑦ 일반적 허가외사용이 인정되지 않은 경우, 임상시험 계획서를 제출하여 승인을 받고 관련 규정에 따라 사용함. ⑧ 허가외사용 개별 승인기관은 허가외 의약품 사용결과보고서 및 최신의 임상 문헌자료를 추가하여 주기적으로 규제기관에 제출하고 허가외 사용에 대해서 재심사하여 다시 등급을 받고 해당 등급에 따라 이하 주기를 반복함.

Fig. 1 – A proposed evaluation model of off-label drug use by the level of evidence.

Table IV – Category for off-label drug use by the level of evidence

구분		주요내용
등급 I		• 임상논문 · 허가사항 등을 통해 안전성 및 유효성 인정
등급 II	a	• 허가 내 사용으로 전환 검토 수준은 아니나 임상문헌 검토 등을 통해 허가외사용 인정
	b	• 임상문헌 검토 등을 통해 다음에 해당하는 경우 허가외사용 인정 - 희귀질환에 사용하고자 하는 경우 - 대체치료제가 의료 상 필요성이 높은 경우 - 대체약제와 비교해 위험-효과비가 높아 환자의 편의를 극대화할 수 있는 경우 • 안전성 잠정적 유보 또는 추적관찰 필요
등급 III		• 안전성과 유효성에 문제 발견

이러한 사항을 허가사항에 반영하는 것은 필수적이다. 등급 IIa는 허가외사용을 신청한 개별기관에 한하여 사용을 인정하도록 한다. 등급 IIb는 근거수준이 다소 약하지만 의료 상 필수적인 경우에 한하여(희귀질환인 경우, 대체약제가 없는 경우 또는 대체약제와 비교해 효과-위험비가 높아 환자의 편의를 극대화할 수 있는 경우) 허가외사용을 신청한 개별기관에서의 사용을 인정한다. 의료 상 필수가 아니라고 판단되는 경우에는 일반적인 허가외사용은 인정되지 않으며 임상시험 등의 제한적인 상황에서 인정하고 임상시험 기준에 따라 사용하도록 한다. 등급 III은 허가외사용을 인정하기에 근거가 매우 부족한 경우로 유효성이 없음이 입증되었거나, 안전성에 우려가 있는 경우이므로 허가외사용을 중지하고 이를 공지하며 필요 시 사용상 주의사항으로 반영하도록 한다. 허가외사용 개별 승인기관은 허가외사용 결과보고서 및 최신의 임상 문헌자료를 추가하여 주기적으로 규제기관에 제출하고 허가외사용에 대해서 재심사하여 다시 사용 근거에 대한 등급을 결정 받도록 한다.



① 미국, 영국, 독일, 프랑스, 캐나다, 일본, 이탈리아, 스위스 ② 희귀질환 또는 대체약품이 없거나 있다 하더라도 대체약품보다 안전성이 높거나 효과가 우수한 경우인가? ③ 고시되지 않은 사용일 경우 허가외사용을 위한 개별 사용 승인 신청함.

Fig. 2 – A proposed prescribing guidance for off-label drugs within an institution.

다음으로 의료기관 내에서 허가외사용이 필요한 경우 처방자가 의학적 근거를 스스로 평가하고 환자의 알 권리를 보장하기 위해 Fig. 2를 기본으로 하여 의료기관별 특성을 고려한 '의약품 허가외사용 지침'를 만들도록 장려할 것을 제안한다. 모든 허가외사용은 환자의 동의 하에 이루어져야 하며 일단 허가외사용이 결정되었다 하더라도 이미 고시되지 않은 허가외사용의 경우는 별도로 식약처의 개별승인 신청절차를 밟도록 하여야 할 것이다. 등급 III로 판단되는 허가외사용의 경우는 원칙적으로는 사용을 중지하도록 한다.

결 론

의약품 허가외사용은 현실적 필요성에도 불구하고 안전성, 유효성, 사회적 형평성 등 해결해야 할 문제를 다수 내포하고 있다. 허가외사용이 사회적으로 용인되는 풍조가 지속된다면 의약품 사용에 있어 근거중심기조의 후퇴를 불러올 것이며, 이는 의약품적정사용 및 이 분야의 연구 활성화에 장애요인으로 작용할 우려가 있다. 다른 한편, 허가외사용에 대한 규제일변도 정책은 비효율적 자원 활용을 수반하여 불필요한 자원낭비를 초래할 수 있다. 이에 선진 주요국은 허가외사용에 있어 처방자와 환자에게 근거기반 의사결정이 가능하도록 최선의 정보제공에 힘쓰는 동시에 활용 가능한 과학적 근거를 만들고 이를 바탕으로 허가외사용을 허가사항 내로 포함하기 위한 노력을 기울이고 있다. 본 연구는 선진 주요국의 의약품 허가외사용 관리 현황을 비교 · 분

석하고 이를 바탕으로 우리나라 관리 체계의 발전 방향을 제시하였다. 본 연구의 제안이 "의약학적 근거가 있는 적응증 확대 사용의 경우 일정 절차를 두어 인정하는 기전을 만들어"[47] 허가외사용이 국민건강증진에 도움이 되는 측면을 극대화 하되, 근거가 충분하지 않은 의약품 사용을 사회적으로 경계할 수 있는 기조를 형성하는데 일조하기를 기대한다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전처(과제번호: 12172의약안230) 및 보건복지부 보건의료연구개발사업 (과제번호: HI13C0723)의 연구비 지원을 받아 수행되었기에 감사 드립니다. 이인향은 영남대학교 연구비 지원(과제번호: 213A054022)을 받았기에 감사 드립니다. 본 연구의 내용은 저자들의 의견이며 연구비 지원기관의 견해와 다를 수 있음을 밝힙니다.

References

1) 중앙사회보험의료협의회 : 의료보험에 있어서 혁신적인 의료기술의 취급에 관한 방법에 대해 (医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について) (2010).
2) Kim, J. M. : Off-label use. *Korean J. Insur. Med.* **7**, 157 (2012).
3) Radley, D. C., Finkelstein, S. N. and Stafford, R. S. : Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch. Intern. Med.* **166**, 1021 (2006).
4) Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M. J., Saano, S., Helin-Tanninen, M., Naaranlahti, T. and Kokki, H. : Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J. Clin. Pharm. Ther.* **34**, 277 (2009).
5) Turner, S. : Unregistered and off-label drug use in paediatric inpatients. *Aust. J. Hosp. Pharm.* **29**, 265 (1999).
6) DTB : Prescribing unlicensed drugs or using drugs for unlicensed indications. *Drug Ther. Bull.* **30**, 97 (1992).
7) Chen, D. T., Wynia, M. K., Moloney, R. M. and Alexander, G. C. : U.S. physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: results of a national survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **18**, 1094 (2009).
8) Shin, J.-Y., Jung, S.-Y. and Park, B.-J. : Off-label drug use and its implications for evidence-based decision making. *J. Pharmacoepidemiol Risk Manage.* **3**, 1 (2010).
9) Ufer, M., Kimland, E. and Bergman, U. : Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **13**, 147 (2004).
10) Cuzzolin, L., Atzei, A. and Fanos, V. : Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert. Opin Drug Saf.* **5**, 703 (2006).
11) 어윤호 : MBC '시사매거진 2580', 미 허가약품 '싸이토텍' 고발. *메디컬투데이* (2009). Available from http://www.mdtoday.co.kr/mdtoday/index.html?no=102698&cate=&sub=&key=&word=&page=1 (accessed 2014. Apr. 7).
12) 이탁순 : '테르부탈린' 제제 임부 대상 오프라벨 사용 금지. *데일리팜* (2011). Available from http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=137164 (accessed 2014. Apr. 7).
13) Stafford, R. S. : Regulating Off-Label Drug Use--Rethinking the Role of the FDA. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1427 (2008).
14) 이탁순 : 오프라벨 효과 평가, 임의비급여 정리되나. *데일리팜* (2010). Available from http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=122812 (accessed 2014. Apr. 7).
15) 이탁순 : 오프라벨 사용지침 필요, 레이블 수시 교체해야. *데일리팜* (2011). Available from http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=140518 (accessed 2014. Apr. 7).
16) 이탁순 : 오프라벨 심사 '따로따로' 환자진료 혼란 초래. *데일리팜* (2011). Available from http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=146430 (accessed 2014. Apr. 7).
17) Korea Food & Drug Administration : 2010 list of FDA regulatory reforms. Seoul, Korea Food & Drug Administration (2010).
18) Garattini, S. and Bertele', V. : The role of the EMEA in regulating pharmaceutical products. In: Mossialos E, Mrazek M, Walley T, eds., *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality.* Open University Press. Maidenhead. p. 80 (2004).
19) MHRA : Drug safety update. (2011). Available from http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087990 (accessed 2012. Jul. 30).
20) General Medical Council : Good practice in prescribing medicines. General Medical Council (2008).
21) NICE : Evidence summaries: unlicensed/off-label medicines. (2013). Available from http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesunlicensedofflabelmedicines/ (2014. Jan. 27).
22) Working group on paediatric medicines: Evaluation of the efficacy and safety of buspirone in children and adolescents aged <18 years. London, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2004).
23) European Commission : Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (2008).
24) EMEA : Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. London, European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2006).

25) EURORDIS : EURORDIS response to the European Commission Public Consultation "Legal proposal on information to patients" (2008).
26) Hampton, T. : Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs. *JAMA*. **297**, 683 (2007).
27) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation Research, Center for Veterinary MedicineandCenter for Devices and Radiological Health : Responding to unsolicited requests for off-label information about prescription drugs and medical devices (2011).
28) Blue Cross Blue Shield : Off-Label Use of U.S. FDA Approved Drugs. (2013). Available from https://www.bcbsmt.com/MedReview/Policies/OffLabelDrugUse/v102.aspx (accessed 2014. Jan. 29).
29) AmeriHealth : Experimental/Investigational/Off-label drug use. *Pharmacy Policy Bulletin*. (2013). Available from http://www.amerihealth.com/pdfs/providers/pharmacy_information/pharmacy_policies/experimental_drug_use.pdf (accessed 2014. Jan. 29).
30) Abernethy, A. P., Raman, G., Balk, E. M., Hammond, J. M., Orlando, L. A., Wheeler, J. L., Lau, J. and McCrory, D. C. : Systematic Review: Reliability of Compendia Methods for Off-Label Oncology Indications. *Ann. Intern. Med.* **150**, 336 (2009).
31) US FDA : FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Website (2012). Available from http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm (accessed 2014. Jan. 9).
32) Weiss, B. D., Coyne, C., Michielutte, R., Davis, T. C., Meade, C. D., Doak, L. G., Cecilia, C. D., Brown, P., Askov, E., Mettger, W., Songer, T., Friedell, G. H. and Smith, T. : Communicating with patients who have limited literacy skills: Report of the National Work Group on Literacy and Health. *J. Fam Pract.* **46**, 168 (1998).
33) Coulter, A., Parsons, S. and Askham, J. : Where are the patients in decision-making about their own care? *WHO European Ministerial Conference on Health Systems*. Tallinn, Estonia (2008).
34) Consumer Reports : "Off-Label" drug use. *Shopper's guide to prescription durgs - number 6*. (2007) Available from http://www.consumerreports.org/health/resources/pdf/best-buy-drugs/money-saving-guides/english/Off-Label-FINAL.pdf (accessed 2012. Mar. 22).
35) 가가와대학의학부 부속병원 : 적응외 사용(適外使用). (2008). Available from http://www.kms.ac.jp/~yakuzaib/CTMcenter/outside/index.html (accessed 2012. Aug. 20).
36) Palate, V. : The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care Laws in preselected Countries. Bonn, Drug Regulatory Affairs, Rheinishe Friedrich-Wilhelms-University (2009).
37) 보건후생노동성 : 의약품의 적응외사용에 관한 보험진료상의 취급에 대해 (医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて) (2010).
38) Lee, S., Lee, I.-H., Lee, Y. S., Kye, S. and Seo, M. : Development of regulation system for evaluation of off-label drug use. College of Pharmacy, Ajou University, Korea Food & Drug Administration (2012).
39) 보건후생노동성 : 미승인약, 적응외약의 해소를 위한 검토에 대해 (未承認薬·適応外検解消に向けての討について) (2011).
40) 중앙제약단체연합회 : 약가제도개혁에 관현 의견(薬価制度改革に関する意見) (2011).
41) 중앙사회보험의료협의회 : 공지신청된 적응외약의 보험적용에 관해 (公知申Ｗ請とされた適応外薬の保険適用について) (2010).
42) Nakano, T. : Pharmaceutical laws and Regulations. *Pharmaceutical administration and regulations in Japan*, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (2010).
43) 보건후생노동성 : 제약기업으로부터 의료기관에의 적응외사용 정보제공의 정리(平成21年度厚生労動科學一研究費補助金 厚生労動科學特別研究事業 分担研究報告書 3. 製薬企業から醫療機關への適應外使用情報提供の整理). *후생노동과학특별연구사업 분담연구고서* (2009).
44) Faculty of Pain Medicine ANZCA (FPM) : Use of "off label" or drugs beyond license in pain medicine. (2007). Available from http://www.fpm.anzca.edu.au/resources/educational-documents/documents/use-of-off-label-drugs-or-beyond-licence/ (accessed 2012. Aug. 18).
45) Gazarian, M., Kelly, M., McPhee, J. R., Graudins, L. V., Ward, R. L. and Campbell, T. J. : Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med. J. Aust.* **185**, 544 (2006).
46) NSW Department of Health : Off label use of registered medicines and use of medicines under the personal importation scheme in NSW public hospitals. (2003). Available from http://www.ciap.health.nsw.gov.au/nswtag/publications/otherdocs/off_label_useregistered_medicines (accessed 2012. Aug. 2).
47) Lee, S. M. : Evidence-based healthcare: Seeking for the broken virtuous circle. *J. Korean Med. Association.* **52**, 532 (2009).