

의약품의 허가 외 사용에 관한 의료적 관리의 필요성과 원칙: 호주, 영국 사례를 통한 시사점¹⁾

Managing Off-label Use of Medicines in a Healthcare
Perspective: Implications from Australian and UK Cases

박실비아 | 한국보건사회연구원 연구위원

의약품의 허가 외 사용은 과학적 근거와 최선의 진료, 의료인의 자율성과 책임성의 경계에 있으면서 진료 현장에서 흔히 발생하는 일이다. 국내에서는 의약품의 허가 외 사용에 관한 규제가 건강보험 급여 의약품에 한해 비급여 관리 차원에서 이루어지고 있다. 그러나 의약품의 허가 외 사용은 건강보험 급여와 관계없이 모든 약에 대해 진료 현장에서 발생 가능한 것으로서, 의료적 관점에서의 관리가 바람직하다. 이 글은 이러한 문제의식을 바탕으로 외국의 의약품 허가 외 사용 가이드라인을 살펴보고, 국내 의약품 허가 외 사용에서 근거에 입각한 의사 결정, 전문가의 책임성, 환자의 자기결정권을 확보하기 위한 원칙을 제시하였다.

1. 들어가며

의약품의 허가 외 사용은 허가된 의약품을 허가사항에 기재된 내용과 다르게 사용하는 것을 말한다. 의약품의 허가 외 사용은 의료인의 전문적 판단에 따라 가능한 의료행위이나, 허가사항에 따

른 사용 시에 비해 의료인에게 더 큰 주의와 책임이 요구된다. 의약품의 허가 외 사용은 과학적 근거와 최선의 진료, 의료인의 자율성과 책임성의 경계에 있으면서 진료 현장에서 흔히 발생하는 일이다. 이러한 약물 사용에서 의료의 질을 확보하고 환자와 의료인을 적절히 보호하기 위해서는 허

1) 이 글은 박실비아, 박은자, 채수미, 이슬기, 강아람(2016), 「비급여 의약품의 허가범위 외 사용실태 및 해외 관리사례 조사」에 수록된 내용을 일부 포함하고 있음.

가 외 사용에 관한 의사 결정 및 이행 과정에서 참고할 수 있는 기준을 세울 필요가 있다. 이 글은 이러한 관점에서 국내 의약품 허가 외 사용의 관리 현황과 문제점을 분석하고 외국의 가이드라인을 조사하여 향후 국내 의약품 허가 외 사용의 합리적 관리를 위한 원칙을 도출하고자 한다.

2. 의약품 허가 외 사용의 개념과 특성

의약품의 허가 외 사용은 허가사항에 기재된 적응증 또는 용량, 투여 경로, 환자집단(연령, 성)이 아닌 경우에 대해 사용하는 것이다(Dal Pan, 2009; CATAG, 2013, p. 7). 의약품의 허가 외 사용은 의약품 규제당국이 해당 적응증이나 투여 경로, 환자집단에 대한 판매 승인을 하지 않았다는 것을 의미한다. 그렇지만 그것이 규제당국이 판매 승인을 거부했다는 뜻은 아니다. 이는 의약품의 허가 심사 과정에서 이루어지는 안전성, 유효성 평가가 수행된 적이 없음을 뜻하며, 허가 외 사용과 관련한 편익-위해 분석에 관한 정보가 불충분함을 의미한다(CATAG, 2013, p. 6).

의약품의 허가 외 사용은 그 자체가 불법은 아니며, 의사는 환자 진료 과정에서 전문가적 판단에 따라 허가된 의약품을 허가 외로 사용할 수 있다. 의약품은 허가당국의 허가를 받아 사용하게 되더라도 다른 질환에 사용 가능한 약리학적 기전을 유추할 수 있고 생리학적으로 연관성이 있는 다른 질환으로 확장하여 사용할 수 있다. 때때로 의학기술은 허가 규제 또는 허가사항보다 더 빠르게 발전하므로 허가된 의약품의 새로운 사

용에 관한 사례나 근거가 알려지더라도 허가사항에 아직 반영되지 않은 경우가 많다. 이러한 간극은 의약품 허가 외 사용의 원인이 되며, 치료제가 제한된 질환 또는 환자에 대해서는 허가 외 사용이 불가피할 수도 있다.

실제로 허가 외 사용은 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있다. 특히 어린이나 임산부의 진료 또는 항암치료 및 완화의료 등에서는 허가 외 사용이 더욱 흔히 발생한다(Molyneux & Bogaert, 2010; Day, 2013). 미국의 경우 의사 처방의 약 50%가 허가 외 사용인 것으로 보고된 바 있다. 의약품의 허가 외 처방은 세계적으로 이루어지고 있고 증가하는 현상이다(Wertheimer, 2011). 국내에서는 2012년 의사를 대상으로 한 조사에서 응답자 143명 중 73%가 최근 1년 이내에 의약품의 허가 외 사용 경험이 있다고 답하였다(박민수, 2012).

그렇지만 의약품의 허가가 장기간의 임상시험에서 나온 결과의 편익-위해에 관한 엄밀한 평가를 거쳐 판매 승인된 것임을 고려한다면, 그러한 평가 과정 없이 이루어지는 허가 외 사용은 그만큼 안전성이나 유효성이 확보되지 않는 것으로 볼 수 있다.

3. 국내 의약품 허가 외 사용의 제도적 관리 현황과 문제점

가. 의약품 허가 외 사용에 관련된 의료 관련 법률

의료 또는 의약품에 관한 법률에서는 의약품의 허가 외 사용에 대해 직접 다루고 있지 않다. 다만 의료행위를 규정하는 법조문을 통해 의약품의 허가 외 사용에서 견지해야 하는 원칙을 살펴볼 수 있다. 「의료법」에 따르면 의사는 환자에게 최선의 진료를 할 책임이 있으며(제4조 제1항), 의료행위에서 간섭받지 않을 자율성을 가진다(제12조 제1항). 그러나 의약품의 허가 외 사용은 그 과학적 근거의 불충분성과 관련하여 처방 시 의사의 주의 의무가 더 크게 요구된다고 할 수 있다. 또한 「의료법」 제66조 제1항에서는 의료인의 자격 정지가 가능한 경우로 '의료인의 품위를 심하게 손상시키는 행위를 한 때'를 포함하고 있으며, 「의료법 시행령」 제32호 제1항에서는 그러한 범주의 하나로 '학문적으로 인정되지 아니하는 진료행위'를 들고 있다(강한철, 2013). 이러한 조문은 의약품의 허가 외 사용이 과학적(학문적) 근거에 입각해야 함을 뒷받침한다.

한편 「보건의료기본법」에서는 보건의료서비스에서 환자는 적절한 서비스를 받을 권리를, 보건의료인은 적절한 기술과 치료재료 등을 선택할 권리를 가진다고 밝히고 있다(제6조). 또한 모든 국민은 자신의 질병의 치료 방법 등에 관해 충분한 설명을 들은 후 동의 여부를 결정할 권리를

가진다(제12조).

의료법과 보건의료기본법의 이러한 규정들은 의사의 의약품 허가 외 처방행위를 가능하게 하면서 책임성을 부과하는 근거를 제공하고, 그 과정에서 환자가 보장받아야 할 권리를 확인하게 해 준다. 그렇지만 이러한 법조문은 그 자체로는 추상적일 뿐만 아니라 의약품 처방이나 허가 외 사용 과정에서 검토되어야 할 것에 대해 구체적으로 다루고 있지 않다. 즉 실제 진료에서 의약품의 허가 외 처방을 결정하고 환자에게 이행하는 과정에서 이루어지는 행위는 전적으로 개별 의료인의 판단에 맡겨진다.

나. 약제의 비급여 사용 승인 제도로써 허가 외 사용의 관리

건강보험제도에서는 급여 약제의 허가 외 사용에 대한 비급여 승인의 기준과 절차를 운영하고 있다. 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 별표2 제8호에서는 약사법령에 따른 허가 또는 신고 범위를 벗어나 처방·투여하고자 하는 약제에 대해 보건복지부 고시의 절차에 따라 비급여로 사용할 수 있다고 명시하고 있고, 「허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용 승인에 관한 기준 및 절차」(보건복지부 고시 제2010-43호)에서 구체적인 규정을 두고 있다.

건강보험 급여 약제의 허가 외 사용을 위해서는 건강보험심사평가원(이하 심평원)에 신청하여 비급여 사용 승인을 받아야 한다. 허가 외 사용의 비급여 사용 승인은 (1) 대체 가능한 약제가

없거나 (2) 대체 가능한 약제가 있으나 투여 금기 등으로 투여를 할 수 없거나 (3) 대체 가능한 약제의 투여나 대체치료법보다 비용효과적이거나 부작용이 적고 임상적으로 치료 효과가 높을 것으로 기대되는 경우에 가능하다.

의약품 허가 외 사용을 위한 비급여 사용 승인 신청은 의약품 임상시험 실시 기관에서만 할 수 있으며, 의료기관은 해당 기관에 설치된 임상시험심사위원회(IRB: Institutional Review Board)의 심사를 거쳐 심평원에 신청한다. 신청 사항에 대해 심평원은 의학적 근거 수준에 따라 타당성을 평가함과 동시에 식품의약품안전처에 안전성·유효성 평가를 요청한다. 심평원은 평가 결과를 종합하여 허가 외 사용을 승인할 수 있다. 신청 의료기관은 임상시험심사위원회의 심사를 거쳤다면 심평원의 승인 전이라도 신청한 약제의 허가 외 사용을 할 수 있으나, 심평원이 사용을 승인하지 않을 경우 허가 외 사용을 중지해야 한다. 사용 승인을 받은 의료기관은 매년 3월 31일 및 9월 30일까지 사용 내역을 정해진 양식에 따라 제출해야 한다.

허가 외 사용이 상대적으로 빈번히 이루어지고 질환의 중증도가 높은 항암제의 경우 다른 절차를 따른다. 의료기관은 자체 다학제적위원회(multi-disciplinary team)-혈액종양내과 전문의, 혈액종양 분야 소아청소년과 전문의, 암 관련 수술을 하는 외과계 전문의, 방사선종양학과 전문의로 구성-의 협의를 거쳐 급여 항암제의 허가 외 사용을 심평원에 신청하고, 심평원은 암질환 심의위원회의 심의를 통해 승인 여부를 결정한다.

의료기관은 심평원의 승인 후에 허가 외 사용을 할 수 있다. 항암제의 허가 외 사용 실적에 대한 분석 결과 급여 전환이 필요하다고 인정되는 경우 급여로 전환할 수 있다.

심평원의 비급여 사용 승인이 이루어진 허가 외 사용에 대해 환자는 약품비 전액을 본인부담으로 지불하게 된다. 승인되지 않은 비급여 사용에 대해서는 환자에게 진료비를 청구할 수 없다.

건강보험제도에서 이러한 규제 절차를 운영하는 목적은 급여 약제의 요양급여 기준에서 벗어난 공급을 억제하여 건강보험제도의 기반을 유지하면서 안전하고 효과적인 의료서비스 제공을 보장하는 것이다. 이는 전 국민을 대상으로 하는 건강보험제도가 의료서비스의 질을 확보하고 가입자(환자)를 보호해야 한다는 점에서 적절하다.

다. 현재 의약품 허가 외 사용에 대한 관리의 문제점

앞에서 살펴본 바와 같이 현재 의약품 허가 외 사용은 건강보험 급여 약제의 비급여 승인 차원에서 관리되고 있다. 그러나 의약품의 허가 외 사용은 시판 허가 이후 현장에서 약이 사용되면서 발생하는 현상으로, 본질적으로 건강보험 급여 여부와 관계없는 사안이다. 실제로 건강보험 급여권에 진입하지 않은 약은 의료 현장에서 허가 외 사용이 제도적 규제 없이 이루어지고 있다. 건강보험제도에서 약제는 선별목록제(positive list system)에 의해 급여 대상이 규정됨에 따라 시판 허가가 이루어졌으나 급여 목록에 포함되지 않

은 약제가 다수 있다. 이러한 약제들은 건강보험 제도 밖에서 사용되며 필요에 따라 의약품의 허가 외 사용이 이루어질 수 있다. 최근 항암제 등 고가의 신약이 증가하면서 약제가 급여 대상에서 제외되는 사례가 꾸준히 발생하고, 특히 중증 질환에서는 허가받지 않은 적응증이라도 새로운 치료제에 대한 수요가 높은 특성에 따라 허가 외 사용이 더욱 증가하고 있다.

이렇게 급여 전에 허가 외 사용이 이루어지던 의약품이 급여 목록에 포함되면 허가 외 사용은 비급여 승인을 거쳐야 하는 규제 대상이 된다. 그러나 의약품의 허가 외 사용이 근본적으로 진료행위의 하나로서 건강보험 급여와 관계없이 발생하는 사안임을 고려하면, 건강보험제도 내에서만 의약품의 허가 외 사용을 논의하고 관리하는 것은 적절하지 않다. 2017년 8월 고가의 면역항암제가 급여 목록에 오르자 기존에 별다른 규제 없이 이루어지던 허가 외 사용이 갑자기 제한을 받게 되면서 발생한 환자의 치료제 접근권 논란은 이러한 규제 불균형에 의한 결과로 나타난 현상이다.

의약품의 허가 외 사용이 건강보험 급여 관리 차원에서 주로 규제되는 현실에서는 의약품 허가 외 사용에서 추구되어야 할 근거에 입각한 의료행위, 전문가의 권리와 책무, 환자의 자기결정권 등의 원칙을 제대로 보장하기 어렵다. 의사들은 건강보험 급여 목록에 포함되지 않은 약에 대해 자유롭게 편리하게 허가 외 처방을 할 수 있는 것으로 보일 수 있다. 그러나 개원의들이 의약품의 허가 외 사용 시 가장 우려하는 사항이 ‘법

적 책임 문제’인 것으로[조사 대상 183명 중 83명(45.4%)] 조사된 결과를 볼 때(이슬기, 박실비아, 2017), 허가 외 처방이 법적으로 가능한 의료행위임에도 불구하고 처방의 결정과 이행이 전적으로 의사 개인의 판단에 따라 이루어지는 상황이 당사자에게 반드시 만족스러운 것은 아님을 짐작할 수 있다. 규제가 이루어지는 건강보험 등재 약제인 경우에도 보험당국으로부터 비급여 사용 승인을 받았다고 해서 의사가 의약품 허가 외 사용과 관련한 전문가의 책임성에서 완전히 자유로운 것은 아니다. 마찬가지로 건강보험의 비급여 승인 절차가 환자의 자기결정권을 보장하는 것도 아니다.

라. 의약품 허가 외 사용에 대한 의료적 관리의 필요성

의약품 허가 외 사용의 현행 관리제도에서 목표 하는 근거 기반 의료, 전문가의 책임성과 자율성, 환자의 권리 보호 등이 일관되게 추구되기 위해서는 보험급여 관리가 아닌 의료행위 관리 차원에서 규범을 갖추어야 한다.

원칙적으로 의약품의 허가 외 사용은 의사의 전문가적 판단에 따라 이루어질 수 있는 행위이며 의사는 진료행위에 대해 포괄적으로 책임성과 자율성을 지니므로 모든 허가 외 사용을 일일이 제도적으로 관리하는 것은 적절하지 않다. 그렇지만 의약품의 허가 외 사용은 최선의 진료 의무와 승인되지 않은 적응증에서의 약제 사용이라는 책임 사이에서 의사가 법적으로 매우 취약

해지는 상황을 만들 수 있으므로, 추상적 문구만을 담고 있는 법조문보다 구체적인 지침이 마련되는 것이 의사와 환자 모두를 보호하기 위해 필요하다.

이러한 측면에서 의약품 허가 외 사용에 관해 의료인을 위한 가이드라인을 운영하는 외국의 예를 살펴봄으로써 시사점을 도출해 볼 수 있다. 다음 절에서는 의약품의 적정 사용을 위한 제도 및 인프라가 발달되어 있는 호주와 영국에서의 의약품 허가 외 사용의 관리 현황을 고찰하고자 한다.

4. 호주의 의약품 허가 외 사용의 관리 현황

호주에서 의약품을 허가 외로 사용하는 것은 불법이 아니며 의약품 허가당국인 Therapeutic Goods Administration(이하 TGA)의 관리 대상이 아니다. 의약품 처방자는 환자 개개인에 대한 처방의 적정성을 전문적으로 판단해야 한다(CATAG, 2013, p. 6).

호주는 의약품 사용의 질 향상을 위한 가이드라인 등 공공 부문에서의 정보 제공 활동이 특히 발달한 국가이다. 의약품의 허가 외 사용과 관련해서도 국가 및 지역 단위의 가이드라인이 개발되어 있고 비영리 전문기관의 의약품 정보 제공 활동도 다양하게 이루어지고 있다.

가. 의약품의 허가 외 사용에 관한 CATAG의 지침

2006년 뉴사우스웨일스 지역의 Therapeutic

Advisory Group(NSW TAG)에서는 과학적 근거의 엄격한 평가를 바탕으로 의약품 허가 외 사용의 적정성을 평가하기 위한 틀을 전문가 합의로 개발한 바 있다. 이후 국가 차원의 지침 개발의 필요성이 제기되었고, 2013년 호주 전역의 임상자문그룹 및 위원회의 협력체인 Council of Australian Therapeutic Advisory Groups(이하 CATAG)는 의약품 사용의 질 향상 차원에서 의약품의 허가 외 사용에 관한 국가 차원의 지침을 발표하였다. CATAG의 지침은 호주 공공병원의 의사, 환자, 약물치료위원회(DTC: Drugs and Therapeutic Committee)를 대상으로 개발되었지만 민간병원과 지역사회 의료기관에도 적용된다(CATAG, 2013, p. 7).

CATAG의 지침은 호주 각 지역의 공공 영역에서의 의약품 허가 외 사용에 관한 정책의 바탕이 되고 있다. CATAG의 지침에서는 의약품 허가 외 사용의 적정성을 평가하고 허가 외 사용의 유형을 구분하는 기준과 유형별로 필요한 승인 과정, 환자 동의, 모니터링에 관한 기준을 제시하고 있다.

CATAG는 의약품의 허가 외 사용과 관련하여 7개 원칙을 제시하고 있으며 각각은 다음과 같다.

- ① 원칙 1: 의약품의 허가 외 사용은 TGA의 허가 의약품을 포함하여 다른 모든 치료적 선택이 이용 가능하지 않거나 소진되었거나 용인되지 않거나 적합하지 않을 때에만 고려해야 한다.

의약품의 허가 외 사용을 고려하기 전에 먼저 허가된 의약품 또는 다른 치료 수단을 생각해야 한다. 그런데 어떤 환자집단에서는 허가된 의약품이나 치료 방법이 매우 제한되어 있을 수 있다. 즉 경우에 따라 허가 외 사용은 환자에게 유일한 치료 수단일 수 있으며 최선의 치료일 수도 있다.

② 원칙 2: 높은 수준의 근거로 의약품 허가 외 사용의 적절성을 판단해야 한다.

허가 외 사용에 관한 결정은 임상적 유효성과 안전성을 환자 기반 연구의 근거를 통해 철저히 평가한 후 이루어져야 한다. 특히 신규 제품의 허가 외 사용 또는 기존 제품의 새로운 적응증에서의 허가 외 사용일 경우에는 높은 수준의 근거에 의한 판단이 일차적으로 이루어져야 한다.

소아나 노인 등 특수한 환자집단에서 근거 수준을 평가할 때는 특히 주의가 필요하다. 또 질환의 심각성도 근거 평가에서 고려할 필요가 있는데, 임상적으로 덜 심각한 상황에서는 허가 외 사용에 관한 더 높은 수준의 근거가 요구된다. 허가 외 사용이 흔히 이루어지고 널리 사용되는 것이라면 비용효과성에 관한 추가적인 정보도 고려될 필요가 있다.

근거의 수준에 따라 허가 외 사용에 관한 의사 결정은 5개 중의 하나로 이루어질 수 있다(표 1).

③ 원칙 3: 허가 외 사용을 권고할 때는 환자와 보호자를 의사 결정에 참여시켜야 한다.

외과적이든 내과적이든 환자에게 이루어지는 모든 진료 상황에는 환자의 '고지된 동의'가 있어

표 1. 호주 CATAG의 의약품 허가 외 사용에 관한 의사 결정과 근거 수준

구분	근거 수준
일상적 사용 (Routine use)	안전성, 유효성, 비용효과성을 뒷받침하는 '높은' 수준의 근거가 있으며 환자집단에서 위험-편익비가 유리하게 나타남.
예외적/개인 사용 (Exceptional/individual use)	근거 수준이 '낮거나' '매우 낮지만' 개인적 임상 조건에서 위험 대비 편익이 높을 가능성이 있음.
근거 생산 조건부 (Conditional use, with evidence development)	근거 수준이 '낮거나' '보통'이지만 위험 대비 편익이 높을 가능성이 있고 일정 환자 유형에서 타당성이 있음.
연구 또는 조사 목적 사용 (Research or investigational use)	근거 수준이 '낮거나' '매우 낮으며' 위험 및 편익에 대한 정보가 불확실하지만 임상적 편익의 가능성이 있음.
비권고 (Not recommended)	근거 수준이 '낮거나' '매우 낮으며' 위험 및 편익에 대한 정보가 불확실하고, 현재의 근거로 볼 때 환자집단에서 위험-편익비가 불리하게 나타남.

자료: CATAG. (2013). Rethinking Medicines Decision-Making in Australian Hospitals: Guiding Principles for the Quality Use of Off-Label Medicines. p. 11.

표 2. 호주 CATAG의 의약품 허가 외 사용에 관한 의사 결정 유형별 환자 동의 원칙

구분	환자 동의 원칙
일상적 사용 (Routine use)	환자 동의의 일반적인 절차를 따르며 추가적인 조치가 요구되지는 않음. 일부 경우 허가 외 처방의 이유를 설명하고 환자와의 논의 사항 및 동의 사실을 의무기록에 기재하는 것이 적절할 수 있음.
예외적/개인 사용 (Exceptional/individual use)	환자의 서면 동의를 있어야 하며 약물 사용의 이유가 의무기록에 기재되어야 함. 위험-편익의 불확실성에 대해 환자·보호자와의 상세한 논의가 요구됨.
근거 생산 조건부 (Conditional use, with evidence development)	환자의 서면 동의를 있어야 하며 약물 사용의 이유가 의무기록에 기재되어야 함. 약물 사용의 조건(안전성·유효성 모니터링) 및 약물 사용 중단 가능성 등에 대해 환자·보호자와의 상세한 논의가 요구됨.
연구 또는 조사 목적 사용 (Research or investigational use)	연구 상황에서 약물이 처방됨을 설명해야 하며, 연구 프로토콜의 일부로서 고지된 서면 동의를 있어야 함.

자료: CATAG(2013). Rethinking Medicines Decision-Making in Australian Hospitals: Guiding Principles for the Quality Use of Off-Label Medicines. p.12.

야 한다. 환자에게 정보를 제공할 때는 환자의 건강정보 문해력(health literacy)을 반드시 고려해야 하며, 환자는 자신의 필요에 적합한 정보를 얻고 이해할 수 있어야 한다. 환자에게 정보를 제공하는 일은 문서 및 구두로 이루어져야 하며 토의가 가능해야 한다. 이러한 사항은 의약품의 허가 외 사용에서도 마찬가지로 요구되며, 허가 외 사용 시에는 이것이 더욱 분명히 이루어져야 한다. 치료가 개시되기 전에 비용 문제나 접근성 문제도 논의되어야 한다.

의약품의 허가 외 사용에 관한 약물치료위원회 또는 윤리위원회의 결정 및 그것의 타당성은 환자에게 전달되어야 하며, 이러한 정보 전달은 환자가 이해할 수 있게 충분히 설명할 수 있는 사람(예: 선임(senior) 의사)이 해야 한다.

CATAG는 허가 외 사용의 유형별로 환자의 동의에 관한 원칙을 제시하고 있다(표 2).

④ 원칙 4: 의약품의 허가 외 처방을 할 경우 그것이 일상적인 것이 아닌 한 약물치료위원회와 협의해야 한다.

의약품 처방자는 허가 외 사용이 일상적으로 이루어지는 경우를 제외하고는 지역/보건 네트워크/주의 약물치료위원회와 협의할 것을 항상 고려해야 한다. 약물치료위원회는 의약품의 허가 외 사용에 관한 허가 절차를 두어야 하며 그것을 위한 적절한 자원 배치를 해야 한다. 특히 허가 외 사용이 다음에 해당하는 경우 약물치료위원회의 승인이 반드시 필요하다. (1) 시판된 지 3~5년 이하인 새로운 의약품 (2) 새로운 방법으로 사용되는 의약품 (3) 심각한 부작용의 가능성이 있는 경우 (4) 취약한 인구집단(예: 소아, 노인, 임산부, 복합상병, 완화의료)에서 사용하고자 하는 경우 (5) 환자 및 기관에 상당한 비용 부담

이 되는 경우.

약물치료위원회가 내린 결정에 관한 정보는 환자의 영구 의무기록에 기재되어야 하며, 시의 적절하게 적절한 사람에 의해 환자에게 전달되어야 한다. 허가 외 사용이 시급하게 요구되며 약물치료위원회의 정규 미팅 외로 개인 환자의 요구가 있는 경우 약물치료위원회는 신속한 평가를 위한 절차를 두어야 한다.

- ⑤ 원칙 5: 의약품 취급의 전 단계에서 적절한 정보를 이용할 수 있도록 해야 한다.

의약품의 허가 외 사용을 고려할 때는 보건의료체계에서 의약품 취급의 전 단계-의약품의 평가, 처방, 조제, 투여, 복용-에서 적절한 정보를 이용할 수 있도록 해야 한다. 그 과정에 참여하는 모든 사람이 허가 외 사용이 적절하게 이루어지도록 정보에 접근할 수 있어야 한다.

허가 외 사용의 적정성에 대한 의사 결정을 지원하기 위한 정보원으로는 다음과 같은 것이 있다. (1) 외국 허가당국의 의사 결정 (2) 질 높은 연구 결과에 관한 이차 자료 (3) 근거 기반 치료 가이드라인 및 기타 의약품 정보원 (4) 동료심사 문헌에 보고된 질 높은 연구 결과의 일차 자료 (5) 제약기업-안전성 정보 등.

- ⑥ 원칙 6: 허가 외 사용의 결과, 효과성, 부작용을 모니터링해야 한다.

의약품의 허가 외 사용 시 사용 현황, 결과, 부

작용을 지속적으로 모니터링해야 한다. 결과 평가 유형, 모니터링 수준은 허가 외 사용의 카테고리에 따라 다르며, 이는 허가 외 사용에 대한 약물치료위원회 승인 시점에 분명히 적시되어야 한다. 모니터링의 구체적 방법은 객관적이어야 하며 임상적으로 의미 있는 결과를 측정해야 한다. 모니터링은 정해진 기간 내에 이루어져야 한다.

약물 사용의 결과는 전향적으로 평가되고 적절히 기재되어 약물치료위원회와 돌봄 제공자, 환자에게 시의적절하게 보고되어야 한다. 정기적인 검토를 통해 효과적이지 않거나 안전하지 않은 약물 사용의 위험을 줄일 수 있어야 한다.

보건전문가는 부작용 발생 시 약물치료위원회와 TGA에 모두 보고해야 한다. 환자도 약물 부작용 발생 시 TGA에 직접 보고할 수 있다는 것을 알도록 해야 한다. 신약 또는 새로운 사용의 경우, 체계적으로 수집된 결과 데이터가 동료심사 문헌에 보고되어 지식 구조에 추가되도록 해야 한다.

CATAG는 의약품의 허가 외 사용 유형별로 모니터링에 관한 원칙을 제공하고 있다(표 3).

- ⑦ 원칙 7: 의약품을 허가 외로 사용할 경우 법적 책임성(liability)과 책무성(accountability)을 고려해야 한다.

법적으로 의약품을 허가 외로 처방할 수 있음에도 불구하고 처방자와 약물치료위원회, 의료서비스조직은 법적 위험에 노출될 수 있다. 만일 허가 외 사용이 능숙한 전문적 진료행위로 동료

표 3. 호주 CATAG의 의약품 허가 외 사용에 관한 의사 결정 유형별 모니터링 원칙

구분	모니터링 원칙
일상적 사용 (Routine use)	특수한 경우 약물 사용 현황 및 임상적 결과의 전향적 평가가 요구될 수 있음.
예외적/개인 사용 (Exceptional/individual use)	모든 사례에서 일상적으로 임상적 결과(안전성, 유효성)가 전향적으로 평가되어야 함. 사용 현황 모니터링도 모든 사례에서 이루어지고 약물치료위원회의 승인 요건에 부합하는지 확인되어야 함.
근거 생산 조건부 (Conditional use, with evidence development)	모든 사례에서 일상적으로 임상적 결과(안전성, 유효성)가 전향적으로 평가되어야 함. 사용 현황 모니터링도 모든 사례에서 이루어지고 약물치료위원회의 승인 요건에 부합하는지 확인되어야 함.

자료: CATAG. (2013). Rethinking Medicines Decision-Making in Australian Hospitals: Guiding Principles for the Quality Use of Off-Label Medicines, p. 15.

사회에서 인정되고 환자가 서면 동의를 한 경우라면, 위해가 발생하더라도 허가 외 처방이 과실을 의미하지는 않을 것이다. 즉 환자에게 의약품의 허가 외 사용에 관한 정보를 제공해야 하는 보건의료전문가의 의무는 개별 상황에 따라 달라진다.

환자에게 의약품의 상세한 정보를 제공하는 것은 중요하다. 일반적으로 환자에게 의약품이 허가 외로 사용될 것이며 그것이 어떤 의미인지를 알려 주는 것이 적절하다고 여겨진다. ‘고지된 동의’란 의약품 사용의 편익, 위험, 대체 치료제에 관한 논의를 포함한다. 이러한 과정을 기록하도록 권장되며, 허가 외 사용의 유형에 따라 환자의 서명이 포함된 동의서를 받는 것이 필요할 수도 있다.

나. 비영리 전문기관의 의약품 정보 제공

호주에서는 의약품 사용의 질 향상을 위해 의사 등 보건의료전문가를 대상으로 의약품에 관한 최신의 정보를 제공하는 체계가 잘 구축되어 있다. 다양한 비영리 전문기관에서 임상가의 의사 결정을 지원하기 위한 서비스를 제공하고 있다.

대표적인 조직인 National Prescribing Service(이하 NPS)는 정부로부터 독립적인 비영리기관으로, 의약품을 포함한 의료기술의 적정 사용을 촉진하는 것을 목적으로 보건의료전문가, 소비자 등을 대상으로 출판, 교육, 전자 정보 제공 등의 활동을 한다. NPS는 의약품의 안전성과 유효성, 사용 현황에 관한 연구 결과를 지속적으로 분석, 평가하여 근거 기반 지식을 구축하고 보건의료전문가 및 소비자가 의약품 선택과 사용 과정에서 도움을 받을 수 있도록 정보를 체계화하여 다양한 형태로 제공한다.

Australian Medicines Handbook(이하 AMH)은 보건의료전문가들을 위해 발행, 제공 되는 의약품집으로 3개 전문학회-Australian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists(ASCEPT), Royal Australian College of General Practitioners(RACGP), Pharmaceutical Society of Australia(PSA)-가 참여하여 집필하고 외부 임상전문가의 동료심사를 거쳐 발간한다. AMH는 정부 및 산업계로부터 독립적이며 광고나 스폰서 등의 지원을 받지 않는다. AMH는 TGA의 허가사항 정보뿐만 아니라 외국의 허가사항 및 의학전문지의 최근 논문 등을 종합하여 각 제품의 안전성, 유효성, 사용 방법 등에 관한 정보를 생산한다. 즉 허가사항에 국한하지 않고 근거의 적합성과 임상적 합의에 기초하여 포함할 내용을 정함으로써 허가 외 사용과 관련한 전문가의 의사 결정에 큰 도움이 될 수 있다.

이와 같이 공적으로 신뢰할 수 있는 전문조직이 의약품의 허가사항을 넘어선 최신의 전문 정보를 체계적으로 제공하는 시스템은, 의약품의 허가 외 처방 시 의사들이 부딪히는 근거 부족 문제를 상당 부분 해결하고 합리적인 의약품 사용을 촉진할 수 있다. 이는 의약품의 허가 외 사용의 긍정적인 측면을 더욱 강화함으로써 환자의 만족도도 높일 수 있다.

5. 영국의 의약품 허가 범위 외 사용 관련 제도 현황

가. 의사의 의약품 허가 범위 외 처방에 대한 관리 및 규정

영국은 Medicines Act 1968, EC Pharmaceutical Directive 89/341/EEC에 따라 의사가 허가 범위 외 처방을 하는 것이 허용된다(Hill, 2005). 영국의 의약품 허가 기관인 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(이하 MHRA)는 의약품의 허가 범위 외 사용 또는 미허가 의약품 사용과 관련하여 처방자의 책임에 관한 지침을 두고 있다(MHRA, 2009). 2009년 발표된 지침에서 MHRA는, 이용 가능한 근거에 따라 볼 때 의약품의 허가 범위 외 사용 또는 미허가 의약품 사용이 환자의 이익에 가장 잘 부합한다고 처방자가 판단하게 되는 상황이 있음을 인정하였다. 그리고 보건의료전문가는 의약품을 허가 범위에 따라 처방할 때에 비해 허가 범위 외 처방 또는 미허가 의약품 처방 시에 더 많은 책임성을 갖는다고 하였다.

MHRA(2009)는 보건의료전문가가 의약품을 허가 범위 외로 또는 허가되지 않은 의약품을 처방하는 경우 다음 사항을 충족하도록 권고하고 있다. (1) 그러한 의약품 사용의 안전성과 유효성을 보여 주는 충분한 근거 또는 경험이 있어야 함. (2) 해당 의약품의 처방과 환자의 모니터링에 책임을 져야 함. (3) 처방한 의약품을 기록하고, 일상적인 진료행위가 아닌 경우 처방의 이유도

기록함. 환자와 논의한 사항을 기록하는 것이 바람직함.

의약품을 허가 범위 외로 처방하는 경우 처방자는 허가된 의약품에 비해 허가 범위 외 사용이 환자의 필요를 더 잘 충족한다는 것을 확인하도록 하였다.

그리고 MHRA(2009)는 환자와의 의사소통에 대해서는 다음 사항을 권고한다. (1) 환자에게 부작용을 포함한 충분한 정보를 제공하여 환자가 정보를 제공받은 상태에서 의사 결정을 할 수 있도록 함. (2) 현재 일상적인 진료에서 허가 범위 외 의약품 사용의 타당성이 뒷받침된다면 환자의 동의를 얻을 때 허가사항에 대해 특별히 주의할 필요는 없음. 그러나 환자가 요구하는 만큼 또는 적절하다고 생각할 만큼의 정보를 제공하는 것이 바람직함. (3) 허가 범위 외 사용에 관한 근거가 미흡하고 새로운 처방행위인 경우에는 환자에게 그러한 처방의 이유를 설명해야 함.

영국의 General Medical Council(이하 GMC)은 2013년 발표한 의약품 처방에 관한 지침 『Good practice in prescribing and managing medicines and devices』에 의약품의 허가 범위 외 처방 및 미허가 의약품 처방에 관한 사항을 포함하고 있다. GMC(2013)는 허가 범위 외 처방 및 미허가 의약품 처방이 가능한 상황을 규정하고, 이때 환자에게 정보를 제공할 것을 권고하였으며, 그 내용은 MHRA(2009)의 지침과 대동소이하다. 미허가 의약품 및 허가 범위 외 처방에 관한 GMC의 지침에서는 의사가 “환자 또는 대리인에게 치료와 관련해 알려진

모든 부작용에 대한 충분한 정보를 제공해야 한다”고 규정하고 있으며, 특히 허가 범위 외 사용과 관련해서는 “환자 또는 대리인이 요구하는 만큼 또는 그들이 중요하다고 생각할 수 있는 정보를 제공하는 것이 바람직하다”고 규정하고 있다 (Molyneux & Bogaert, 2010).

즉 의약품에 관한 관리당국인 MHRA와 의사를 관리하는 GMC에서 모두 의약품의 허가 범위 외 사용에 관한 거의 동일한 지침을 제공하고 있으며, 의약품의 허가 범위 외 사용 시 환자에게 충분한 정보를 제공할 것을 강조하고 있다.

나. 의약품 허가 범위 외 사용 관련 근거 생산

미허가 의약품의 사용 및 허가 의약품의 허가 범위 외 사용의 안전성과 적정성을 보장하기 위해서는 의약품 사용의 의사 결정 시 관련 근거를 확보하는 것이 매우 중요하다. 이러한 맥락에서 영국은 의료기술평가 및 근거 제공 업무를 담당하는 National Institute of Health and Care Excellence(이하 NICE)에서 관련 근거를 수집하여 제공하는 업무를 담당하고 있다. 구체적으로 NICE Medicines and Prescribing Centre가 국가보건서비스(NHS: National Health Services)에 중요하다고 여겨지는 미허가 의약품의 사용 및 허가 의약품의 허가 범위 외 사용을 선정하여 근거를 수집하고 요약, 발표한다 (Evidence summaries: unlicensed and off-label medicines; 이하 ESUOMs)(NICE, 2014, p. 4).

NICE Medicines and Prescribing Centre에서 근거 수집 대상으로 하는 미허가 의약품 및 허가 범위 외 사용 사례에는 다음의 경우가 해당한다(NICE, 2014, p. 5).

- 미허가 의약품 사용: 영국에서 허가를 받지 않았으며 향후 2년 내에 허가받을 가능성이 없는 의약품.
- 허가 범위 외 사용: 영국에서 허가를 받았으나 허가 범위 외(예: 적응증, 용량, 투여 경로, 환자집단)로 사용하는 경우 및 향후 2년 내에 허가 범위가 확대될 가능성이 없는 의약품.

ESUOMs가 그 자체로 NICE의 공식 지침 또는 권고 사항이 되는 것은 아니다. ESUOMs는 임상전문가 및 환자가 의사 결정을 하는 데 필요한 정보를 제공하고, 지역 단위에서 Clinical Commissioning Group(CCG), NHS Trust 등 의사 결정 조직의 의약품 목록(formulary) 작성 및 업데이트, 지침 개발 등을 지원하는 것이 목적이다. 즉 각 지역 또는 의료공급자가 근거 수집의 노력을 중복해서 하지 않도록 국가 차원의 전문 기관에서 근거 수집 업무를 수행하는 것으로 생각할 수 있다(NICE, 2014, pp. 4-6).

6. 국내 의약품 허가 외 사용의 지침 마련을 위한 외국 사례의 시사점

호주와 영국의 사례를 보면 의약품 허가 외 사용의 결정과 이행에 관해 전문가들이 참고할 수

있는 기준이 구체적으로 마련되어 있음을 알 수 있다. 또한 그 내용은 전문가의 책임성 있는 의사 결정, 환자의 자기결정권 보호, 안전하고 효과적인 의약품 사용 등 국내 「의료법」과 「보건의료기본법」에서 제시하는 원칙을 의약품의 허가 외 사용이라는 조건에서 구체화하고 있어 국내 환경에서도 참고할 수 있다. 호주 및 영국의 지침에서 나타난 특징은 다음 네 가지로 요약할 수 있으며, 이는 향후 국내에서 지침을 마련할 때도 주요하게 다룰 필요가 있다.

첫째, 과학적 근거에 입각하여 근거 수준에 따라 허가 외 사용에 대한 의사 결정을 한다. 특히 일상적인 허가 외 사용이 아닌 경우 약물치료위원회와 같은 전문가 집단의 의사 결정 과정을 거치도록 한다.

둘째, 환자에 대한 설명과 동의가 일반 진료 상황에 비해 훨씬 강도 높게 요구된다. 설명하는 주체는 책임성 수준이 높은 선임 의료진으로 하며, 서면 동의를 권장하고 동의 사항을 의무기록에 기재하도록 하여 문서화할 것이 강조된다. 특히 영국에서는 충분한 정보 제공과 관련하여 환자 또는 대리인이 요구하거나 필요하다고 생각하는 만큼의 정보를 제공하도록 하고 있어 환자 중심의 원칙을 보여 준다.

셋째, 의료진은 허가 외 사용의 결과를 모니터링할 책임을 진다. 모니터링은 환자의 약물 사용 결과를 관찰하는 것뿐만 아니라 허가 외 사용에 관한 근거를 추가 생산하는 의미를 가진다.

넷째, 전문성과 독립성을 갖춘 조직에서 의약품에 관한 근거를 수집, 분석, 평가, 제공하여 전

문가의 의사 결정을 지원한다. 이는 근거에 기반한 허가 외 사용의 의사 결정이 실질적으로 가능하도록 하는 인프라로서 지침 개발과 함께 추진될 필요가 있다.

7. 나가며

의약품의 허가 외 사용은 의학기술의 발전과 의약품의 작용 기전, 허가제도의 속성, 제약기업의 의약품 개발 전략 등 다양한 요인에 기인하여 나타나는 의료행위이다. 그것의 발생은 일부 불가피한 측면이 있고, 특히 임상적으로 취약한 환자에게서 더욱 흔히 나타난다. 의약품의 허가 외 사용에서 의료인의 자율성과 책임성은 더욱 부각되며 환자의 자기결정권은 더욱 보호될 필요가 있다. 이러한 가치는 의료적 차원에서 추구되는 것이 바람직하며 향후 국내에서도 의료 현장에서 의약품의 허가 외 사용을 결정하고 이행할 때 참고할 수 있는 구체적인 기준을 마련하여 활용할 필요가 있다. ■

참고문헌

강한철. (2013). 시판후의약품 허가사항 초과사용(Off-Label Use)과 그 홍보활동으로 인한 법적 책임. *이화여자대학교 법학논집*, 17(3), 217-250.

박민수. (2012). 허가초과의약품 임상연구 및 평가 방안 마련을 위한 연구. *오송: 식품의*

약품안전평가원.
 박실비아, 박은자, 채수미, 이슬기, 강아람. (2016). 비급여 의약품의 허가범위 외 사용실태 및 해외 관리사례 조사. *한국의학연구소, 한국보건사회연구원*.
 보건의료기본법, 법률 제14558호 (2017).
 의료법, 법률 제14438호 (2017).
 이슬기, 박실비아. (2017). 의약품의 허가 외 사용에 대한 개원의의 인식 및 행태. *보건사회연구*, 37(3), 519-538.
 Council of Australian Therapeutic Advisory Groups(CATAG). (2013). *Rethinking Medicines Decision-Making in Australian Hospitals: Guiding Principles for the Quality Use of Off-Label Medicines*.
 Dal Pan, G. J. (2009). Monitoring the safety of off-label medicine use. *WHO Drug Information*, 23(1), 21-22.
 Day, R. (2013). Off-label prescribing. *Australian Prescriber*, 36(6), 182-183.
 General Medical Council(GMC). (2013). *Good Practice in Prescribing and Managing Medicines and Devices*.
 Hill, P. (2005). *Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians*. *Arch Dis Child*, 90, Suppl I, i17-i18.
 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA). (2009). *Off-la-*

bel or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities>에
서 2016. 2. 29. 인출.

Molyneux, C. G. & Bogaert, P. (2010).
The Need for Informed Consent in
Off-Label Use in the EU.

The National Institute for Health and Care
Excellence(NICE). (2014). Evidence
Summaries: Unlicensed and Off-label
Medicines- Integrated Process State-
ment.

Wertheimer, A. (2011). Off-label prescribing
of drugs for children. *Current Drug
Safety*, 6(1), 46-48.