



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

단일클론항체 의약품의 허가 외 사용 안전성에 관한 연구

: Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab 중심으로

연세대학교 대학원

제약의료규제과학협동과정

이 지 은

단일클론항체 의약품의 허가 외 사용 안전성에 관한 연구

: Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab 중심으로

지도교수 장 민 정

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함


2021년 12월 2일


연세대학교 대학원


제약의료규제과학협동과정

이 지 은

이지은의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 장 민 정 

심사위원 유 윤 미 

심사위원 최 준 정 

연세대학교 대학원

2021년 12월 2일

감 사 의 글

업무와 학업을 병행하면서 학업을 시작할 때의 열의는 잊고 지쳐갈 때에도 포기하지 않도록 항상 따뜻한 격려와 함께 연구 지도해주신 장민정 교수님께 진심으로 감사 드립니다. 저의 연구를 더욱 체계적이고 의미있는 연구 꼼꼼히 살펴주시고 고견 주신 유윤미 교수님, 최준정 교수님께 깊이 감사의 말씀을 드립니다.

도움을 요청할 때마다 자기 일보다도 먼저 도와준 상미언니, 친구들, 회사 업무가 가장 바쁜 시기임에도 불구하고 저의 대학원 과정을 이해해주시고 아낌없이 지원해주신 직장 상사 및 동료들께 감사의 말씀을 전합니다.

마지막으로 늦은 나이에 다시 공부를 시작할 수 있도록 항상 든든하게 응원해주신 부모님과 오빠에게 감사의 마음을 전합니다. 감사합니다.

2021년 12월

목 차

표 목차.....	iv
그림 목차.....	vi
약기호표.....	vii
국문 요약.....	ix
제 1 장. 서론.....	1
1.1 허가 외 사용 의약품	1
1.1.1 국내외 허가 외 사용 관련 규정	2
1.1.1.1 국내.....	2
1.1.1.2 국외.....	4
1.2 단일클론항체.....	7
1.1.1 Adalimumab.....	1 3
1.1.1.1 작용기전.....	1 3
1.1.1.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황.....	1 3
1.1.1.3 다빈도 약물이상반응	1 3
1.1.2 Bevacizumab.....	1 8
1.1.2.1 작용기전	1 8
1.1.2.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황.....	1 8
1.1.2.3 다빈도 약물이상반응	1 9
1.1.3 Infliximab	2 4
1.1.3.1 작용기전	2 4
1.1.3.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황.....	2 4
1.1.3.3 다빈도 약물이상반응	2 5
1.1.4 Rituximab	2 8
1.1.4.1 작용기전.....	2 8
1.1.4.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황.....	2 9

1.1.4.3	다빈도 약물이상반응	3 0
1.3	연구의 필요성	3 3
1.4	연구 목적	3 4
제 2 장.	연구 방법	3 6
2.1	분석 자료	3 6
2.1.1	연구 설계	3 7
2.1.1.1	연구대상	3 7
2.1.1.2	선정기준	3 7
2.1.1.3	제외기준	3 8
2.1.1.4	주요 용어의 정의	3 9
2.2	자료 분석 방법	4 2
2.2.1	연구 대상의 일반적 특성	4 2
2.2.1.1	연구 대상자의 분포	4 2
2.2.1.2	연구 대상의 허가 외 사용 정보	4 2
2.2.2	연구 대상의 이상사례 세부 정보	4 4
2.2.3	안전성에 미치는 영향	4 4
2.2.4	통계분석방법	4 4
제 3 장.	연구 결과	4 5
3.1	연구 결과에 대한 일반사항	4 5
3.1.1	자료수집기간	4 5
3.1.2	연구대상자수	4 5
3.2	연구 결과에 대한 안전성 자료	4 7
3.2.1	연구대상자의 특성	4 8
3.2.1.1	연구대상자의 분포	4 8
3.2.1.2	이상사례 보고년도의 분포	4 9
3.2.1.3	연구 대상자의 일반적 특성	5 0

3.2.2	이상사례 세부정보.....	6 6
3.2.2.1	이상사례·약물이상반응 종류별 분포 현황.....	7 1
3.2.2.2	중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포 현황.....	7 6
3.2.2.3	중대사례정보.....	8 2
3.2.2.4	이상사례 경과.....	8 4
3.2.2.5	이상사례 발생 후 약물에 대한 조치.....	8 6
3.2.2.6	의심약물과의 인과성 평가정보.....	8 8
3.2.2.7	재투여 시 이상사례 발현여부.....	9 0
3.3	안전성에 미치는 영향.....	9 2
3.3.1	중대한 약물이상반응.....	9 2
3.3.2	중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협).....	9 2
3.3.3	중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인.....	9 3
3.3.4	약물이상반응 발생에 영향 미치는 요인.....	9 7
제 4 장.	고찰.....	1 0 0
4.1	연구 결과에 대한 고찰.....	1 0 0
4.2	연구의 의의 및 제한점.....	1 1 2
제 5 장.	결론.....	1 1 4
	참고 문헌.....	1 1 6
	ABSTRACT.....	1 2 3

표 목차

표 1. 해외 허가 외 사용 관련 규정.....	6
표 2. 단일클론항체별 EU, US 및 한국 허가 사항	1 0
표 3. Adalimumab 허가 외 적응증 임상시험 현황	1 3
표 4. Adalimumab 의 다빈도 약물이상반응.....	1 4
표 5. Bevacizumab 허가 외 적응증 임상시험 현황	1 8
표 6. Bevacizumab 의 다빈도 약물이상반응	2 1
표 7. Infliximab 허가 외 적응증 임상시험 현황.....	2 4
표 8. Infliximab 의 다빈도 약물이상반응.....	2 6
표 9. Rituximab 허가 외 적응증 임상시험 현황.....	2 9
표 10. Rituximab 의 다빈도 약물이상반응.....	3 1
표 11. 의심약물의 ATC 코드.....	3 7
표 12. 의약품의 허가 적응증과 KCD-7 코드.....	4 3
표 13. 성별	5 0
표 14. 연령	5 1
표 15. 병력	5 2
표 16. 의심약물 별 허가 외 사용과 허가 내 사용 적응증.....	5 4
표 17. 의심약물 투여기간.....	5 6
표 18. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 원보고자.....	5 9
표 19. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고자	6 2
표 20. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고유형.....	6 5
표 21. 의심약물별 이상사례 요약	6 9
표 22. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 이상사례 요약.....	7 0

표 23. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Adalimumab).....	7 2
표 24. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Bevacizumab).....	7 3
표 25. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Infliximab).....	7 4
표 26. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Rituximab).....	7 5
표 27. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Adalimumab).....	7 8
표 28. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Bevacizumab).....	7 9
표 29. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Infliximab).....	8 0
표 30. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Rituximab).....	8 1
표 31. 중대사례정보.....	8 3
표 32. 이상사례 경과.....	8 5
표 33. 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치.....	8 7
표 34. 의심약물과의 인과성 평가정보.....	8 9
표 35. 재투여 시 이상사례 발현여부.....	9 1
표 36. 허가 외 사용 여부에 따른 중대한 약물이상반응 발생.....	9 2
표 37. 허가 외 사용 여부에 따른 중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협) 발생	9 3
표 38. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Adalimumab).....	9 5
표 39. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Bevacizumab).....	9 5
표 40. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Infliximab).....	9 6
표 41. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Rituximab).....	9 6
표 42. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Adalimumab).....	9 8
표 43. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Bevacizumab).....	9 8
표 44. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Infliximab).....	9 9
표 45. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Rituximab).....	9 9

그림 목차

그림 1. 국내 허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용승인 신청 절차.....	3
그림 2. 국내 의약품 허가 외 사용 사후관리 체계.....	4
그림 3. 2018-2024 년 단일클론항체 글로벌 판매 증가.....	7
그림 4. Rituximab 의 작용기전.....	2 8
그림 5. 연구대상 추출 흐름도.....	4 6
그림 6. 의심약물군별 연구대상자.....	4 8
그림 7. 연도별 각 의심약물의 이상사례 보고건수.....	4 9
그림 8. 원보고자 정보.....	5 8
그림 9. 보고자 정보.....	6 1
그림 10. 보고 유형.....	6 4

약기호표

약어	설명
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CI	Confidence Interval
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
GPA	Granulomatosis With Polyangiitis
KD	KAERS Database
KAERS	Korea Adverse Event Reporting System
KIDS	Korea Institute Of Drug Safety & Risk Management
KCD	Korean Standard Classification Of Diseases
MPA	Microscopic Polyangiitis
MFDS	Ministry Of Food And Drug Safety
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RA	Rheumatoid Arthritis
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SmPC	Summary Of Product Characteristics
SOC	System Organ Class
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-A
FDA	U.S. Food And Drug Administration

약어	설명
U.S.	United States
USPI	United States Prescribing Information
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO-ART	Who Adverse Reaction Terminology

국 문 요 약

단일클론항체 의약품의 허가 외 사용 안전성에 관한 연구

: Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab 중심으로

안전성과 유효성이 입증된 승인된 적응증 외에 의약품을 사용하는 경우를 ‘허가 외 사용’이라고 정의하여, 국외에서는 예방 가능한 이상사례를 효과적으로 중재하기 위하여 규정에 따라 안전성 관리를 시행하고 있다. 반면, 한국에서는 관련 절차가 부재하다. 한편, 단일클론항체 의약품은 국내외 허가 외 사용례와 중대한 이상사례 건이 꾸준히 보고되고 있어 국내에서도 허가 외 사용에 따른 안전성을 면밀히 조사할 필요성이 대두되었다.

본 연구는 2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 한국의약품안전관리원의 의약품부작용보고시스템 (KAERS) 내 Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab의 이상사례를 통해 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례를 분석하였다. 허가 외 사용 여부가 중대한 약물이상반응에 미치는 영향을 분석하여 단일클론항체의 허가 외 사용 시 두드러지는 이상사례와 이에 영향을 주는 요인을 분석하여 이상사례를 최소화할 수 있는 예측인자를 제공하고자 하였다.

본 연구에서는 각 의약품의 한국 식품의약품안전처 허가사항을 7차 한국표준질병사인분류코드로 변환하여 적응증에 사용된 ‘허가 내 사용’ 사례와 이 외 적응증에 사용된 ‘허가 외 사용’ 사례를 비교하여 연구대상자의 일반적 특성과 이상사례 세부정보의 차이를 분석하였다. 허가 외 사용 여부가 중대한 약물이상반응과 사망, 생명의 위협을 포함한 중대한 약물이상반응 발생에 미치는 영향을 조사하였고, 추가로 허가 외 사용 이외에도 중대한 이상사례와 약물이상반응에 영향을 미치는 위험인자를 예측하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하여 오즈비(Odds ratio, OR)를 확인하였고, 모든 분석은 SAS version 9.4를 이용하였다.

연구대상자의 기초 특성에서 의심약물군별로 성별, 연령, 의심약물에 투여 기간, 연령군, 병력 유무, 보고유형 원보고자 정보, 보고자 정보 모두에서 유의한 차이가 관찰되었다. 단일클론항체 사용 후 14,671명의 환자에서 보고된

26,269건의 이상사례를 분석하였다. 허가 외 사용 여부를 확인할 수 있는 이상 사례는 허가 외 사용 시 2,903건(11.8%), 허가 내 사용 시 21,605건(88.2%)이었으나, 이상사례 명이 ‘적응증외사용’으로 보고된 경우는 149건(0.61%)에 그쳐 실제 허가 외 사용이 이상사례로 보고되는 빈도 수에 차이가 있었다. SOC (System Organ Class)/PT (Preferred term) 분류에 따른 상위 10개의 이상사례 및 중대한 이상사례 분포는 대부분 각 허가사항에 반영되어 있었으나, 예상치 못한 중대한 이상사례와 중대한 약물이상반응이 다수 보고되었다.

허가 외 사용 여부에 따른 중대한 이상사례는 허가 외 사용에서 18.0%(523/2,903건), 허가 내 사용에서 17.6%(3,809/21,605건)으로 유사하였으나, 약물이상반응은 허가 외 사용에서 2,340/2,903건(80.6%), 허가 내 사용에서 49.5%(10,693/21,605건)이었고, 중대한 약물이상반응은 허가 외 사용 시 10.1%(293/2,903건)으로 허가 내 사용 시 5.7%(1,239/21,605건)보다 2배 가량 높았다. ‘중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)’ 발생에 통계적으로 유의하게 연관성이 있는 의약품은 Infliximab [OR: 5.469, 95% Confidence Interval(CI): 1.616, 18.513; $p = 0.0063$]과 Rituximab(OR: 3.068; 95% CI: 3.158, 4.362; $p < 0.0001$)로 나타났다.

조사기간 동안 수집된 단일클론항체의 이상사례를 종합적으로 볼 때, 허가 외 사용으로 인한 비가역적인 손상 및 사망 비율이 증가할 수 있음에 주의가 필요하다. 또한 이상사례 보고 시 허가 외 사용 여부를 필수적으로 보고하는 등 허가 외 사용의 안전성 정보를 보다 효과적으로 관리하기 위한 장치 마련이 우선되어야 하며, 보고된 이상사례 명 이외에도 실제 허가 외 적응증에서의 사용 여부에 따른 이상사례를 정기적이고 적절한 분석을 통해 허가 외 사용으로 인한 위험성으로부터 환자들의 안전을 보장할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점에도 불구하고 단일클론항체의 허가 외 사용으로 인한 안전성 정보와 영향을 미치는 요인의 실마리를 확인함으로써 궁극적으로 허가 외 사용 안전성 관리 방향에 대해 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

핵심 되는 말: 허가외사용, 이상사례, 의약품안전, 단일클론항체, 아달리무맙, 베바시주맙, 인플릭시맙, 리툽시맙

제1장. 서론

1.1 허가 외 사용 의약품

안전성과 유효성이 입증된 승인된 적응증 외에도 실제 임상 환경에서는 임상시험이 진행되지 않아 충분한 과학적 근거가 없어 허가 받지 못한 적응증, 용법, 용량으로 사용되는 경우가 많다(Zarkali, Karageorgopoulos, Rafailidis, & Falagas, 2014). 이러한 의약품을 약사법에서는 제31조 제2항 및 제3항 또는 제42조 제1항에 의한 허가(신고)를 받았으나, 허가(신고)받지 아니한 효능·효과, 또는 용법·용량으로 사용하고자 하는 ‘허가 외 사용 의약품’이라고 정의하고 있다. 유사하게 정의하고 있는 해외 규제기관으로는 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)이 있고, 의약품이 판매허가조건에 따르지 않고 의학적 목적으로 의도적으로 사용되는 상황을 ‘허가 외 사용’으로 정의하였다(EMA, 2017). 예시로 의약품 정보에 기술되어 있지 않은 적응 증, 다른 환자 집단(다른 연령대), 다른 투여방법 및 경로, 다른 용량 등으로 의도적으로 사용하는 경우를 포함한다고 명시되어 있다(EMA, 2017). 반면 미국 식약처(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에서는 의약품 규제정책이 도입된 후 허가된 의약품 중 허가 사항 외 사용되는 경우를 지칭하여 ‘의약품 허가 외 사용’이라는 용어를 사용하고 있다(Wittich, Burkle, & Lanier, 2012).

규제기관별 상세 정의는 다양하지만, 처방되는 모든 의약품은 크게 미허가 의약품(unlicensed medicine, 허가받지 않은 제품), 허가 외 사용 의약품(off-label medicine, 허가사항의 범위를 벗어나 사용되는 허가받은 의약품)과 허가 내 사용 의약품(on-label, 제품의 허가 사항에 따라 사용되는 의약품)의 3가지 범주로 크게 나눌 수 있다(최보경, 2013). 허가 외 사용 의약품의 예시로는 승인받지 않은 적응증, 용량, 투약 일정, 경로, 환자 연령, 치료 방법(line of treatment), 질병단계(course of disease)에 투약하거나, 병용투약으로 승인 받은 의약품을 단독투약 하는 경우 등이 있다(Leveque, 2008). 단일클론항체 중 Adalimumab (Humira)의 경우 2002년에 FDA에서 류마티스관절염 적응증으로 첫 승인을 득한 이후 2005년

psoriatic arthritis, 2007년 Crohn's disease, 2008년 plaque psoriasis, idiopathic juvenile arthritis and ankylosing spondylitis, 2021년 ulcerative colitis, 2015년 hidradenitis suppurativa, 2016년 uveitis, 2017년 fingernail psoriasis이 추가 적응증으로 승인받기 전 까지 위 적응증은 허가받지 못한 적응증에 대한 사용으로 분류된 바 있다 (Grilo & Mantalaris, 2019).

과학적 근거에 의한 허가 적응증 외에 사용되는 허가 외 사용 의약품은 일부 국가에서 안전성 관리를 위해 별도 규정을 명시하여 특정 상황에 한정해 의약품의 허가 외 사용을 법적으로 허용하고 있다(Nightingale, 2003).

1.1.1 국내외 허가 외 사용 관련 규정

1.1.1.1 국내

국내 의약품의 허가 외 사용승인은 관련 약사법령 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제9조 및 [별표2]」 과 「허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용승인에 관한 기준 및 절차(보건 복지부 고시 개정안, 2019.10.08.)」 에 따라 시행되고 있다.

약제를 허가 외로 사용하고자 하는 요양기관의 장은 건강보험심사평가원장에게 해당 약제에 대해 허가 외 사용승인을 받아야 하며 해당 요양기관에 설치된 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심사를 거쳐 의학적 타당성 등이 있다고 인정되는 경우 건강보험심사평가원장에게 근거 자료를 첨부하여 승인을 신청하여야 한다. 건강보험심사평가원장은 신청이 의학적 근거의 범위 및 기준에 적합하고 약제의 허가 외 사용의 타당성이 인정될 경우 이를 승인한다. 건강보험심사평가원장은 심의를 위하여 식품의약품안전처장에게 신청 내용이 의학적 근거의 범위 및 기준에 적합한지에 대한 평가를 요청하고 식품의약품안전처장은 검토 요청한 허가 외 사용 의약품의 안전성·유효성 관련 근거자료를 평가하고 평가결과를 등급별로 분류하여 건강보험심사평가원에 보고한다. 건강보험심사평가원장은 평가 결과를 지체 없이 신청한 요양기관에 통보

하고, 불승인 통보를 받은 경우에는 그 통보를 받은 날부터 허가초과 약제를 더 이상 사용하여서는 안 된다. 국내 허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용승인 신청 절차는 다음과 같다(그림 1).

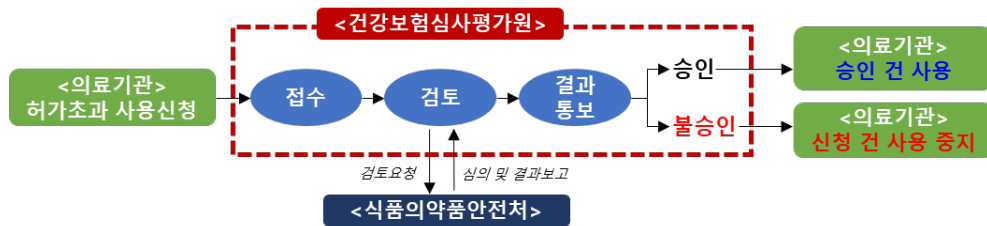


그림 1. 국내 허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용승인 신청 절차

국내 의약품 허가 외 사용에 따른 이상사례 수집·분석 체계는 크게 2가지로 분류할 수 있다. 일반인, 의약전문가, 지역약품안전센터, 제조·수입업체 등이 한국의약품안전관리원에 자발적으로 이상사례를 보고하는 시스템과 의약품 허가 외 사용 승인 받은 요양기관에서 건강보험심사평가원에 제출하는 사용내역, 이상사례 및 약물이상반응 보고서가 있다. 한국의약품안전관리원의 의약품 이상사례 보고 시스템(KAERS)을 통해 의약품안전관리원장에게 보고된 질병, 장애, 사망, 그 밖에 총리령으로 정하는 의약품 등의 안전성·유효성에 관한 사례는 의약품안전관리원장이 식품의약품안전처장에게 보고하여야 한다. 이와 별개로 의약품 허가 외 사용 승인받은 요양기관은 매년 3월말까지 전년도에 사용한 해당 약제의 사용 내역을 별지 제3호 서식에 따라 제출하여야 하고, 제5항에 따른 식약처장의 사용중지 요청을 받은 심평원장은 지체 없이 비급여 사용승인을 받은 요양기관에게 승인 결정의 취소를 통보하여야 한다. 이 경우, 취소 통보를 받은 요양기관은 그 통보를 받은 날부터 허가초과 약제의 비급여 사용할 수 없다. 국내 의약품 허가 외 사용 사후관리 체계는 다음과 같다(그림 2).

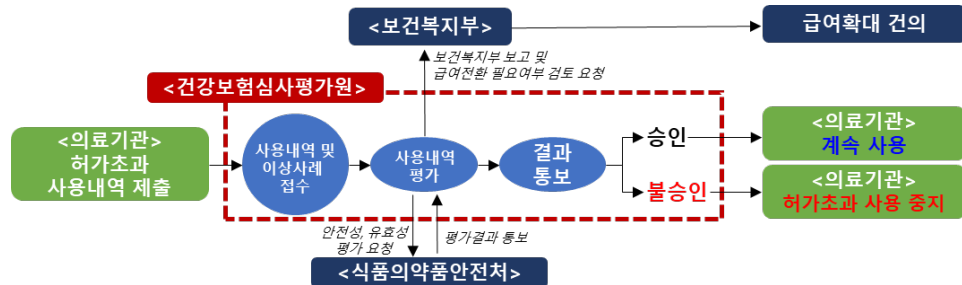


그림 2. 국내 의약품 허가 외 사용 사후관리 체계

1.1.1.2 국외

주요 국가의 의약품 허가 외 사용에 따른 이상사례의 수집·분석 및 평가 체계와 운영 현황을 살펴보면, 유럽의 EMA에서는 의약품 부작용 자발보고 시스템인 EudraVigilance를 통해 이상사례를 수집하며, 개별이상사례(ICSR) 가이드라인 「E2B(R3)」에서 제시한 코드에 따라 11번(off-label use) 입력 하여 표기 가능하여 보고된 정보로부터 약물감시 및 위해성 평가 위원회(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)에서 실마리 정보를 평가하고, 평가 결과를 기반으로 규제 당국에 조치를 권고할 수 있다. 그러나 허가 외 사용 의약품을 관리하는 별도 사용승인 절차는 구성되어 있지 않고, 정기 안전성 보고(Periodic safety update reports, PSUR)와 위해성관리계획(Risk Management Plan, RMP)를 통해 안전성 정보를 관리하고 있다. 추가로 ESUOM (Evidence Summaries: Unlicensed and Off-label Medicines)을 제작하여 비허가 또는 허가 외 사용이 고려되고 있는 상황을 관리하기 위해 관련된 증거를 수집하여 분석한 후 대중에게 정보를 제공하고 있다.

영국의 MHRA에서는 고위험 약물에 한해 고위험으로 분류되는 경우에 허가 외 사용에 대해 NHS GREATER GLASGOW AND CLYDE의 법령에 따라 사전 승인 절차를 채택하고 있다. 추가로 허가 외사용을 위해서는 관련 정보를 환자에게 제공하고 환자가 동의했다는 기록이 필수적이며, 처방자와 약사 모두 의약품 허가 외 사용과 관련된 어느 이상사례라도 인지할 경우, Yellow Card 부작용

보고 시스템을 통해 보고해야 한다. 이렇게 자발적으로 보고된 안전성 정보들은 Interactive Drug Analysis Profiles (iDAPs)를 통해 정기적으로 시각 정보로 분석되어 공개된다.

프랑스는 제약회사가 아닌 프랑스 보건복지부, 국립 암 연구소, 희귀질병센터 등 공공 기구에서 신청 시 임시 사용 권고(Temporary Recommendations for Use, RTU)를 부여하고 3년 간 유지하여 해당 기간동안 제약회사에서 적응증 확장을 위한 임상시험을 진행할 수 있도록 권고하고 있다. 이 외에도 독일과 이탈리아는 별도 사전승인 절차를 통해 의약품 허가 외 사용을 규제하고 있지 않지만 급여 치료에 대한 규제를 통해 허가 외 의약품을 부분적으로 허용하고 있다고, 대다수의 해외 규제기관에서는 일반적인 의약품 이상사례 수집 및 평가 시스템을 활용하여 허가 외 사용 의약품의 안전성 정보를 관리하고 있다(장민정, 2020). 상세 해외 허가 외 사용 관련 규정은 아래와 같다(표 1).

표 1. 해외 허가 외 사용 관련 규정

국가	허가 외사용 사전승인	허가 외사용 이상사례 수집	허가 외사용 이상사례 보고/평가 규정 및 위원회운영	일반적인 의약품 이상반응 평가지침	보고 시 표기 의무	ICSR 코드 구분	데이터베이스에 구분하여 공개
유럽		X		X		X	
영국	X ¹	X	X			X	
미국		X		X		X	X
이탈리아		X		X	X		X
일본		X	X				
프랑스	X ²	X	X		X		
호주	X ³	X	X				X
독일		X		X			

1 고위험 의약품

2 임시사용 권고(Temporary Recommendations for Use, RTU)

3 다른 의료적 선택권이 없을 경우

1.2 단일클론항체

1986년 미국 식약처(FDA)가 첫 단일클론항체(Monoclonal antibody; MAb)를 승인한 이후로 생물학 재제를 통한 표적 치료는 임상에서 큰 변화를 가져오며 현재까지 30개 이상의 단일클론항체가 수백 개의 승인된 적응증 하에 시판되고 있으며(Zarkali et al., 2014), 그림 3과 같이 글로벌 처방의약품 시장에서 가장 빠른 매출 성장속도를 나타내며 해마다 판매량이 증가해 2018년 기준 단일클론항체의 전 세계 매출은 1220억 달러 이상이었으며 2024년에는 2000억 달러 이상으로 증가할 것으로 예상된다(Nature, 2019).

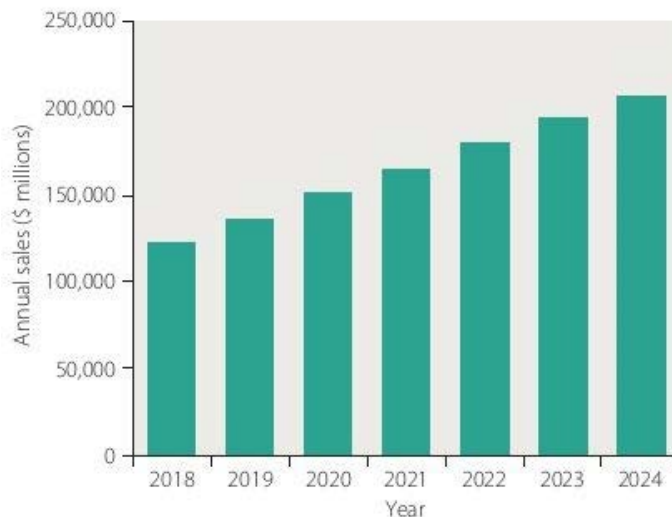


그림 3. 2018-2024 년 단일클론항체 글로벌 판매 증가

단일클론항체의 국내 허가 외 사용은 특히 Bevacizumab에서 흔하며(박민수, 2012), 동일 기간에 보고된 Bevacizumab의 건강보험심사평가원 사용내역 건수와 한국의약품안전관리원의 이상사례 보고건수를 비교한 연구에서는 허가 외 적응증인 ‘상세불명의 적응증’, ‘안구’, ‘당뇨’와 ‘복통’에 사용되었고, 이와 인과성이 있다고 평가된 건은 ‘무과립구증’, ‘가려움증’, ‘설사’, ‘두드러기’, ‘어지러움’, ‘구토’, ‘오심’, ‘오한으로 인한 떨림’, ‘과립백혈구감소증’, ‘무력증’ 등이 각각 1건씩 보고

되었다(장민정, 2020). 국외 사례로는 Bevacizumab의 안구 내 투여로 인해 ‘심혈관 영향(혈전증, 출혈, 고혈압, 단백뇨)’, ‘뇌혈관 사고’, ‘심근경색’, ‘일과성 허혈성 발작’, ‘심부정맥혈전증’, ‘폐색전증’과 ‘혈전성 정맥염’등이 보고되었다(Semeraro, Morescalchi, Parmeggiani, Arcidiacono, & Costagliola, 2011).

이 외 다른 단일클론항체는 Cetuximab, Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab 등 항암적응증으로 사용되나 허가 외 사용 비중은 Trastuzumab (1%) and Rituximab (67%) 등으로 다양하였다(Conti et al., 2013). 특히 Bevacizumab은 비용측면에서의 이익 때문에 Ranibizumab, Aflibercept와 같이 VEGF 억제제의 대안으로 혈관 신생성 연령 관련 황반변성에 사용되고 있다(Plyukhova et al., 2020). 자가면역 질환 영역에서는 Infliximab이 전신 혈관염 치료에 사용되어 ‘뇌간 장애’, ‘(중증) 루푸스-유사 반응’, ‘중증 급성 재발’ 등 이상사례가 입원을 야기하였고(Sangle SR, 2007), 전신 자가면역 질환에 사용된 Adalimumab은 ‘감염’과 ‘사망’이 보고되었고(Manuel Ramos-Casals, Brito-Zerón, Muñoz, Soto, & Group, 2008), 자가면역 수포질환에 사용된 Rituximab은 ‘폐렴’으로 인한 사망 건을 포함한 중증 이상사례가 보고되었다(Schmidt, Seitz, Benoit, Bröcker, & Goebeler, 2007). 이와 같이 단일클론항체의 허가 외 적응증 사용례와 이상사례 건이 꾸준히 보고되고 있음에도 불구하고 국내에서는 다른 단일클론항체의 허가 외 사용 시 안전성에 관한 연구는 현재까지 이루어지지 않았다.

따라서 본 연구에서는 기존 Bevacizumab에 한정되었던 연구의 범위를 확장하여 2018년 사용량 상위 8개 단일클론항체(Nature, 2019) 중 한국 식약처의 국내 허가를 승인한 지 10년 미만으로 분석에 필요한 이상사례가 보고될 만큼 충분한 사용량이 없을 것으로 예상된 2개 약물[Pembrolizumab (2015년 승인), Nivolumab (2015년 승인)]을 제외한 6개 약물을 대상으로 PubMed를 통해 허가받지 않은 사용례를 문헌 고찰하였다. 허가 외 자가면역 질환에서 사용되고 있는 Adalimumab과 Infliximab을 추가하였고(Manuel Ramos-Casals et al., 2008; Sangle SR, 2007), 허가 외 적응증보다 허가 외 용량, 병용투약으로 주로 사용되며 별도 안전성 이슈가 보고되지 않은 Trastuzumab과 Ustekinumab은 제외(Leveque, 2008)하

였다. 최종적으로 4개의 의약품(Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)을 연구 대상으로 선정하였다. 2015년에서 2019년까지 한국의약품안전관리원에 보고된 자료를 토대로 이상사례를 분석, 평가하였고 이 결과를 토대로 단일클론항체의 허가 외 사용 시 두드러지는 이상사례와 이상사례 발생에 영향을 주는 요인을 분석하였다. 선정된 단일클론항체별 EU, US 및 한국 허가 사항은 다음과 같다(표 2).

표 2. 단일클론항체별 EU, US 및 한국 허가 사항

단일클론항체명	상품명	승인일			적응증
		EMA	FDA	MFDS	
Adalimumab	Humira	2003	2002	2006	<ul style="list-style-type: none"> - Rheumatoid arthritis - Psoriatic arthritis - Ankylosing spondylitis - Crohn's disease (adult and children) - Ulcerative colitis - Plaque psoriasis - Juvenile idiopathic arthritis - Hidradenitis suppurativa - Uveitis - Fingernail psoriasis (U.S. only)
Bevacizumab	Avastin	2005	2004	2007	<ul style="list-style-type: none"> - Metastatic colorectal cancer - Non-squamous non-small cell lung cancer - Recurring glioblastoma - Metastatic renal cell carcinoma - Cervical cancer - Ovarian, Fallopian tube, or peritoneal cancer - Breast cancer (EU only*) - Metastatic kidney carcinoma
단일클론항체명	상품명	승인일			적응증

		EMA	FDA	MFDS	
Infliximab	Remicade	1999	1998	2005	<ul style="list-style-type: none"> - Crohn's disease (adult and children) - Ulcerative colitis (adult and children) - Rheumatoid arthritis - Ankylosing spondylitis - Psoriatic arthritis - Plaque psoriasis
Rituximab	MabThera (EU)/ Rituxan (U.S.)	1998	1997	2003	<ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin's lymphoma - Chronic lymphocytic leukemia - Rheumatoid arthritis - Granulomatosis with polyangiitis

* FDA는 2011년 Breast cancer 적응증 승인 취하함

의약품별 한국 식약처의 의약품상세정보에 기재된 작용기전과 다빈도 약물 이상사례는 다음과 같다(표 4, 표 6, 표 8, 표 10). EMA Directive 2001/83/EC Regulation (EC) No 726/2004 Guideline on Summary of Product Characteristics에 따라 바이오시밀러 제품의 Leaflet은 reference medicinal product와 동일하게 구성되므로 각 의약품별 reference medicinal product [Avastin, Humira, Remicade, MabThera (EU)/Rituxan (US)]의 EU SmPC의 Undesirable Effects과 US FDA의 ‘a rate >10% Adverse reaction’에 기재된 약물이상사례를 추가로 확인하였다. 주요 임상시험에서 임상적 및 실험실 검사 모두 의약품과 인과관계의 가능성이 있는 약물이상 반응을 발현 부위와 다빈도[매우 흔함($\geq 10\%$) 및 흔함($\geq 1\%$, $< 10\%$)] 약물이상사례는 아래 표로 요약하였고, 각각의 발현 빈도 그룹 안에, 약물이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 배열되었다. 또한 진행 중인 임상시험 현황은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH)에서 임상시험 정보를 제공하는 웹사이트 clinicaltrials.gov에서 의약품의 최초 승인 이후에 개시되어 현재 현황이 Recruiting, Active but not recruiting, Enrolling by invitation인 임상시험을 검색하여 허가 외 적응증으로 진행 중인 임상시험을 확인하였다. 허가권자가 주도한 임상시험의 경우 해당 의약품은 모두 control group 에 해당하여 적응증 확대를 위해 시행하는 임상시험 아니었으며, 적응증으로 추가 허가받은 내역은 확인되지 않았다(표 3, 표 5, 표 7, 표 9).

1.1.1 Adalimumab

1.1.1.1 작용기전

Adalimumab은 TNF- α 세포에 결합하여 세포표면 TNF 수용체 (p55 와 p75)와 의 상호작용을 차단함으로써 TNF- α 의 생리적 활성을 중화시킨다(O'Neill, 2008).

1.1.1.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황

Adalimumab 의 진행 중인 임상시험은 53 건이었고, 이 중 허가받지 않은 적응증은 6 개(임상시험 7 건)로 가장 많은 적응증은 청소년기 특발성 관절염 (Juvenile Idiopathic Arthritis, 2 건) 이었다(표 3).

표 3. Adalimumab 허가 외 적응증 임상시험 현황

임상시험 적응증	NCT 번호	개수
청소년기 특발성 관절염	NCT04527380, NCT00783510	2
타카야스 동맥염	NCT04300686	1
라스무센 뇌염	NCT04003922	1
점액 다당류증	NCT03153319	1
국소 분절성 사구체 경화증	NCT04009668	1
포도막 흑색종	NCT04551352	1
합계		7

1.1.1.3 다빈도 약물이상반응

Adalimumab을 투여받은 환자에서 가장 자주 관찰된 이상반응은 감염 (비인두감염, 상기도감염 및 부비동염), 주사부위반응 (홍반, 가려움증, 출혈, 통증 또는 부종), 두통과 근골격통이었고, 사용 상의 주의사항으로 감염, 악성종양과 림프증식성 질환이 기재되어 있다(휴미라주40밀리그램 의약품상세정보, 2021). EMA SmPC에 추가로 매우 흔한 ‘감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증’과 흔한 ‘건선의 발생 또는 악화(손발바닥 농포성 건선 포함), 탈모’가 보고되었고, 또한 흔한 ‘발열’이 기재되어 있다. 상세한 다빈도 약물이상반응은 아래와 같다(표 4).

표 4. Adalimumab 의 다빈도 약물이상반응

신체기관	빈도	한국	유럽	미국	비고
감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인두염, 비인두염, 폐렴 헤르페스 바이러스 포함)	Respiratory tract infections (including lower and upper respiratory tract infection, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis and pneumonia herpes viral)	infections (e.g. upper respiratory, sinusitis)	1. 빈도 차이: (SmPC - Uncommon) Neurological infections (including viral meningitis), diverticulitis 2. MFDS label에만 기재: Wound infection
	자주	전신 감염(패혈증, 칸디다증, 인플루엔자 포함), 장내 감염(위장염바이러스 포함), 피부 및 연조직 감염(손발톱주위염, 연조직염, 괴사성 근막염, 바이러스성 수막염, 게실염, 상처 감염, 농가진, 대상포진), 귀 감염, 구내감염(단순포진, 구강 헤르페스, 치아 감염 포함), 생식기 감염(진균성 외음부 및 질 감염 포함), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염, 관절 감염	Systemic infections (including sepsis, candidiasis and influenza), intestinal infections (including gastroenteritis viral), skin and soft tissue infections (including paronychia, cellulitis, impetigo, necrotising fasciitis and herpes zoster), ear infections, oral infections (including herpes simplex, oral herpes and tooth infections), reproductive tract infections (including vulvovaginal mycotic infection), urinary tract infections (including pyelonephritis), fungal infections, joint infections		
양성, 악성 및 미확인 신생물	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한 피부암(기저세포암, 편평세포암을 포함)	Skin cancer excluding melanoma (including basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma), benign neoplasm		
혈액계 및 림프계 이상	매우 자주	백혈구감소증(호중구감소증, 무과립구증 포함), 빈혈	Leukopenia (including neutropenia and agranulocytosis), anaemia		
	자주	저혈소판증, 백혈구증가증	Leucocytosis, thrombocytopeni		

면역계 이상	자주		Hypersensitivity, allergies (including seasonal allergy)	빈도 차이: (한국 - uncommon) 과민반응, 알레르기(계절성 알레르기 포함)
대사 및 영양계 이상	매우 자주	지질증가	Lipids increased	
	자주	저칼륨혈증, 고노산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증	Hypokalaemia, uric acid increased, blood sodium abnormal, hypocalcaemia, hyperglycaemia, hypophosphatemia, dehydration	
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증	Mood alterations (including depression), anxiety, insomnia	빈도 차이: (SmPC - common) 감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우 자주	두통	Headache	Headache
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 신경뿌리압박	Paraesthesias (including hypoesthesia), migraine, nerve root compression	
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염, 눈꺼풀염, 눈부증	Visual impairment, conjunctivitis, blepharitis, eye swelling	
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증	Vertigo	
심장 이상	자주	빈맥	Tachycardia	
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종	Hypertension, flushing, haematoma	
호흡, 흉부 및	자주	기침, 천식, 호흡곤란	Asthma, dyspnoea, cough	

중격 이상				
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토	Abdominal pain, nausea and vomiting	
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류 질환, 건조증후군	GI haemorrhage, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, sicca syndrome	
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승	Elevated liver enzymes	
피부 및 피하조직 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)	Rash (including exfoliative rash)	Rash
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포함), 조갑박리증, 다한증	Worsening or new onset of psoriasis(including palmoplantar pustular psoriasis) , urticaria, bruising (including purpura), dermatitis (including eczema), onychoclasia, hyperhidrosis, alopecia) , pruritus	빈도 차이: (SmPC - common) 건선의 발생 또는 악화(손발바닥 농포성 건선 포함), 탈모
근골격계 및 결합조직 이상	매우 자주	근골격통	Musculoskeletal pain	
	자주	근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함)	Muscle spasms (including blood creatine phosphokinase increased)	
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상	Renal impairment, haematuria	
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)	Injection site reaction (including injection site erythema)	injection site reactions
	자주	흉통, 부종	Chest pain, oedema, pyrexia	빈도 차이: (SmPC-common) 발열

임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험 양성(이중나선DNA 항체 포함), 혈중 락트산탈수효소 증가	Coagulation and bleeding disorders (including activated partial thromboplastin time prolonged), autoantibody test positive (including double stranded DNA antibody), blood lactate dehydrogenase increased
상해 및 중독	자주	치유 부전	Impaired healing

1.1.2 Bevacizumab

1.1.2.1 작용기전

Bevacizumab은 혈관생성을 촉진하는 물질 중 하나인 혈관내피신생인자 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)에 대한 항체를 이용하여 수용체와 결합하는 것을 차단하여 VEGF 종양내 혈관 신생을 억제함으로써 종양의 전이 진행을 억제(Avastin SmPC, 2021)시킨다.

1.1.2.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황

Bevacizumab 을 이용한 진행중인 임상시험은 359 건이었고, 이 중 허가받지 않은 적응증은 46 개(임상시험 99 건)로 가장 많은 적응증은 간세포암종 (Hepatocellular Carcinoma, 23 건), 신경 아교종(Glioma, 7 건), 위암(Gastric Cancer, 5 건), 당뇨병 황반 부종(Diabetic Macular Edema, 4 건), 흑색종(Melanoma, 4 건), 췌장암(Pancreatic Cancer, 4 건), 망막병증 (Retinopathy, 4 건)이었다(표 5).

표 5. Bevacizumab 허가 외 적응증 임상시험 현황

임상시험 적응증	NCT 번호	개수
간세포암종	NCT04524871, NCT05022927, NCT00410956, NCT04732286, NCT02519348, NCT04727307, NCT03778957, NCT04541173, NCT04829383, NCT04796025, NCT04741165, NCT04605796, NCT05029973, NCT03434379, NCT05010434, NCT03847428, NCT04180072, NCT04224636, NCT04803994, NCT04102098, NCT04723004, NCT04592029, NCT04487067	23
신경 아교종	NCT03425292, NCT03698162, NCT01236560, NCT02829931, NCT01891747, NCT01743950, NCT02840409	7
위암	NCT04739202, NCT01359397, NCT00911820, NCT03990103, NCT01191697	5
당뇨성 황반 부종	NCT03832179, NCT05080803, NCT03321513, NCT05083689	4
흑색종	NCT01950390, NCT04356729, NCT04091217, NCT00790010	4
췌장암	NCT03136406, NCT03387111, NCT03329248, NCT03351296	4
망막병증	NCT04634604, NCT02390531, NCT05033106, NCT04634578	4

임상시험 적응증	NCT 번호	개수
자궁 내막암	NCT04486352, NCT03526432, NCT03694262	3
담도 암종	NCT04217954, NCT04984980, NCT04677504	3
뇌 종양	NCT03890952, NCT02698254	2
당뇨성 망막 병증	NCT02590094, NCT04674254	2
두경부암	NCT03818061, NCT01588431	2
중피종	NCT05001880, NCT03654833	2
비인두암종	NCT04553510, NCT04872582	2
신경 내분비 암종	NCT04705519, NCT02820857	2
간세포 암종	NCT04862949	1
포상 연부 육종	NCT03141684	1
별 아교 세포종	NCT03032484	1
바렛 식도	NCT03877601	1
중심 망막 정맥 폐색	NCT04601701	1
만성 골수 단핵구성 백혈병	NCT03746041	1
COVID-19 폐렴	NCT04305106	1
결합 조직 소원형 세포 종양	NCT01189643	1
미만성 내재성 뇌교 신경 교종	NCT04250064	1
자궁 내막 선암종	NCT00977574	1
식도암	NCT03558724	1
유전성 출혈 모세 혈관 확장증	NCT04404881	1
간 문 담관 암종	NCT03620292	1
속질 모세포종	NCT01356290	1
경부 편평 세포 암종	NCT00588770	1
혈관 신생성 연령-관련 황반변성	NCT04101877	1
신경 모세포종	NCT02308527	1
신경 외배엽성 신생물	NCT01946529	1
췌장 선암종	NCT03193190	1
췌장 신경 내분비 종양	NCT01229943	1
유두종	NCT03925285	1
뇌하수체 종양	NCT04212793	1
흉막 중피종	NCT03762018	1
불응성 흑색종	NCT03175432	1
망막 혈관 신생	NCT03211741	1
망막 모세혈관 확장	NCT03940690	1
횡문 근육종	NCT01871766	1
육종	NCT01746238	1
갑상선 암종	NCT03181100	1
요로 상피 암종	NCT03272217	1
합계		99

1.1.2.3 다빈도 약물이상반응

임상시험 전반에 걸쳐 Bevacizumab을 투여받은 환자에서 가장 자주 관찰된 이상반응은 고혈압, 피로 또는 무력증, 설사 및 복통이었고, 사용상의 주의사항으로는 위장관계 천공, 비위장관계 누공, 상처치유 합병증, 고혈압, 가역적 후두

부 뇌병증 증후군, 단백뇨, 동맥/정맥 혈전색전증, 출혈, 울혈성심부전, 폐출혈, 호중구감소증, 과민반응, 턱의 골괴사증 난소부전과 함께 허가 받지 않은 유리체내 사용에서 보고된 눈의 이상(감염성안내염, 무균성안내염과 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염, 망막박리, 망막색소상피열상, 안압상승, 유리체출혈이나 망막출혈과 결막출혈같은 안내출혈)이 기재되어 있다(아바스틴주(베바시주맵) 의약품상세정보, 2021). EMA SmPC에 추가로 매우 흔한 ‘피부 및 피하조직 이상’으로 ‘상처 치유 관련 합병증’과 매우 흔한 ‘정맥 혈전색전증, 매우 흔한 ‘상처치유 합병증’과 흔한 ‘누공’이 기재되어 있다. 이 중 몇몇 반응들은 중대한 이상반응으로 나타났다. 최소 1개 임상시험에서 시험군간 2% 이상 차이를 보인 NCI-CTC 3-5등급 또는 시험군간 10% 이상의 차이를 보인 모든 등급의 약물이상반응을 확인하였고, 동일한 이상사례명이 각각 기재된 경우 높은 빈도에만 기재한 상세한 다빈도 약물이상반응은 아래와 같다(표 6).

표 6. Bevacizumab 의 다빈도 약물이상반응

신체기관	빈도	한국	유럽	미국	비고
감염	매우 흔함	손발톱주위염	Sepsis, Abscess, Cellulitis, Infection, Urinary tract infection		1) 빈도 차이 SmPC-Very common: Sepsis, Abscess, Cellulitis, Infection 2) 한국 label에만 기재 손발톱주위염
	흔함	패혈증*, 농양*, 연조직염*, 감염증*			
혈액 및 림프계	매우 흔함	발열성 호중구감소증* 백혈구감소증* 혈소판감소증* 호중구감소증*	Febrile neutropenia, Leucopenia, Neutropenia, Thrombocytopenia		
	흔함	빈혈* 림프구감소증*	Anaemia, Lymphopenia		
면역	흔함		Hypersensitivity, infusion reactions		SmPC에만 기재: Hypersensitivity, infusion reactions
대사 및 영양	매우 흔함	식욕부진 저마그네슘혈증 저나트륨혈증	Anorexia, Hypomagnesaemia, Hyponatraemia	taste alteration	USPI에만 기재 taste alteration
	흔함	탈수*	Dehydration		
신경계	매우 흔함	말초감각, 신경병증*, 미각이상, 두통 구움장애	Peripheral sensory neuropathy, Dysarthria, Headache, Dysguesia	headache	

신체기관	빈도	한국	유럽	미국	비고
	흔함	뇌혈관사고*, 실신*, 혼미*, 두통*	Cerebrovascular accident, Syncope, Somnolence, Headache		
눈	매우 흔함	눈의 질환 눈물분비 증가	Eye disorder, Lacrimation increased	lacrimation disorder	
심장	흔함	울혈성심부전* 심실상성 빈맥*	Congestive heart failure, Supraventricular tachycardia		
혈관계	매우 흔함	고혈압	Hypertension, Thrombo-embolism (venous)	hypertension	SmPC에만 기재 Thrombo-embolism (venous)
	흔함	혈전색전증(동맥)* 심부 정맥 혈전증* 출혈*	Thromboembolism (arterial), Haemorrhage, Deep vein thrombosis	hemorrhage	
호흡기계	매우 흔함	호흡곤란, 비출혈, 비염, 기침	Dyspnoea, Rhinitis, Epistaxis, Cough	epistaxis, rhinitis	
	흔함	폐색전증* 저산소증*	Pulmonary haemorrhage/ Haemoptysis, Pulmonary embolism, Hypoxia		SmPC에만 기재 Pulmonary haemorrhage/Haemoptysis
위장관계	매우 흔함	설사*, 구역*, 구토*, 복통*, 변비, 구내염, 직장 출혈, 설사	Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Abdominal pain, Rectal haemorrhage, Stomatitis, Constipation		

신체기관	빈도	한국	유럽	미국	비고
	혼합	장관 천공* 장폐색증* 장관 폐쇄* 직장질루** 위장관계 장애* 직장통증*	Intestinal perforation, Ileus, Intestinal obstruction, Recto-vaginal fistulae, Gastrointestinal disorder, Proctalgia, Gastrointestinal perforation		
내분비계	매우 혼합	난소부전	Ovarian failure		
생식계 및 유방	혼합	골반통증*	Pelvic Pain		
피부 및 피하조직	매우 혼합	박탈성 피부염 피부건조 피부변색	Wound healing complications, Exfoliative dermatitis, Dry skin, Skin discoloration	Dry skin, exfoliative dermatitis	SmPC에만 기재 Wound healing complications
	혼합	수족증후군*	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome		
근골격계	매우 혼합	관절통	Arthralgia, Myalgia		빈도 차이 SmPC-Very common: Myalgia
	혼합	근육약화*, 근육통*, 요통*	Fistula, Muscular weakness, Back Pain	back pain	SmPC에만 기재 Fistula
신장 및 비뇨기계	매우 혼합	단백뇨	Proteinuria	proteinuria	
	혼합	요로감염증*, 감염*			
전신 및 투여부위	매우 혼합	무력증*, 피로*, 발열, 통증, 점막염증	Asthenia, Fatigue, Pyrexia, Pain, Mucosal inflammation		
	혼합	기면*	Lethargy		
신체검사	매우 혼합	체중감소	Weight decreased		

1.1.3 Infliximab

1.1.3.1 작용기전

Infliximab는 수용성 및 막통(transmembrane) 형태의 TNF- α 에 높은 친화력 및 특이성을 가지고 결합하여 염증 관절 내로의 염증 세포의 투과 및 세포부착, 화학주성, 조직 분해를 매개하는 분자 발현을 감소시켜 TNF- α 의 생리적 활성을 중화시킨다(Remicade SmPC, 2020).

1.1.3.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황

Infliximab을 이용한 진행 중인 임상시험은 50건이었고, 이 중 허가받지 않은 적응증은 14개(임상시험 17건)로 가장 많은 적응증은 COVID-19(3건)과 흑색종(Melanoma, 2건)이었다(표 7).

표 7. Infliximab 허가 외 적응증 임상시험 현황

임상시험 적응증	NCT 번호	개수
COVID-19	NCT04734678, NCT04922827, NCT04593940	3
흑색종	NCT04305145, NCT03293784	2
동맥류	NCT02638701	1
만성 비세균성 골수염	NCT04725422	1
피부 흑색종	NCT03819296	1
우울증	NCT03004443	1
흉부 외 사르코이드증	NCT03704610	1
이식편 대 숙주 질환	NCT03112603	1
조혈성 림프구성 세포 신생물	NCT04438382	1
특발성 불응성 공막염	NCT03088293	1
하부 등허리 통증	NCT03704363	1
염증성 다계통 증후군	NCT04898231	1
각막 용해	NCT02987686	1
포도막염	NCT04150770	1
합계		17

1.1.3.3 다빈도 약물이상반응

임상시험에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 감염이었고, 사용 상의 주의사항으로는 감염, 결핵, 침습성 진균감염, 악성종양과 림프세포증식질환, 주입관련반응, B형간염 재활성화, 간/담도계 질환, 심부전 등이 기재되어 있었다(레미케이드(인플릭시맙) 의약품상세정보, 2021). 상세한 다빈도 약물이상반응은 아래 표와 같다(표 8).

표 8. Infliximab 의 다빈도 약물이상반응

신체기관	빈도	한국	유럽	미국	비고
감염증	매우 흔함		Viral infection (e.g. influenza, herpes virus infection)	infections	
	흔함	바이러스 감염(인플루엔자, 헤르페스바이러스 감염)	Bacterial infections (e.g. sepsis, cellulitis, abscess).		SmPC에만 기재 Bacterial infections (e.g. sepsis, cellulitis, abscess).
혈액및림프계	흔함		Neutropenia, leucopenia, anaemia, lymphadenopathy		SmPC에만 기재 Neutropenia, leucopenia, anaemia, lymphadenopathy
면역계	흔함	혈청병 유사 반응	Allergic respiratory symptom		
정신계	흔함		Depression, insomnia		SmPC에만 기재 Depression, insomnia
신경계	매우 흔함		Headache	headache	SmPC, USPI에만 기재 Headache
	흔함	두통, 어지러움, 현기증	Vertigo, dizziness, hypoaesthesia, paraesthesia		SmPC에만 기재 hypoaesthesia, paraesthesia
눈	흔함		Conjunctivitis		SmPC에만 기재 Conjunctivitis
심장	흔함		Tachycardia, palpitation		SmPC에만 기재 Tachycardia, palpitation
혈관계	흔함	홍조	Hypotension, hypertension, ecchymosis, hot flush, flushing		SmPC에만 기재 Hypotension, hypertension, ecchymosis, hot flush
호흡기계 및 흉부	매우 흔함		Upper respiratory tract infection, sinusitis	upper respiratory, sinusitis, pharyngitis	

신체기관	빈도	한국	유럽	미국	비고
	흔함	하기도감염(기관지염, 폐렴), 상기도감염, 호흡곤란, 부비동염	Lower respiratory tract infection (e.g. bronchitis, pneumonia), dyspnoea, epistaxis		SmPC에만 기재 Epistaxis
위장관계	매우 흔함		Abdominal pain, nausea	abdominal pain	
	흔함	구역, 설사, 복통, 소화불량	Gastrointestinal haemorrhage, diarrhoea, dyspepsia, gastroesophageal reflux, constipation		SmPC에만 기재 Gastrointestinal haemorrhage, gastroesophageal reflux, constipation
간 및 담즙	흔함	간 트랜스아미나제 상승	Hepatic function abnormal, transaminases increased		
피부 및 피하조직	흔함	발진, 가려움, 두드러기, 발한증가, 피부건조	New onset or worsening psoriasis including pustular psoriasis (primarily palm & soles), urticaria, rash, pruritus, hyperhidrosis, dry skin, fungal dermatitis, eczema, alopecia		SmPC에만 기재 New onset or worsening psoriasis including pustular psoriasis (primarily palm & soles), fungal dermatitis, eczema, alopecia
근골격계, 결합조직, 뼈	흔함		Arthralgia, myalgia, back pain		
신장 및 비뇨기계	흔함		Urinary tract infection		SmPC에만 기재 Urinary tract infection
전신 및 투여부위 반응	매우 흔함		Infusion-related reaction, pain	infusion-related reactions	SmPC에만 기재 pain
	흔함	흉통, 주입관련 반응, 피로, 발열	Chest pain, fatigue, fever, injection site reaction, chills, oedema		SmPC에만 기재 chills, oedema

1.1.4 Rituximab

1.1.4.1 작용기전

Rituximab은 키메라 쥐/사람 단일클론항체로써 성숙 B세포 림프종 및 백혈병을 가진 환자의 대부분의 B림프구에 존재하는 pre-B세포 및 성숙 B세포의 표면의 CD20과 특이적으로 결합하여 암세포를 제거한다(Mabthera SmPC 2021). 작용기전은 크게 3개의 주요 독립적인 기전으로 구분할 수 있는데, 항체 의존 세포 독성(Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC), 보완 매개 세포 독성(Cell-Mediated Cytotoxicity, CMC), 세포 사멸이다(Seyfizadeh, Seyfizadeh, Hasenkamp, & Huerta-Yepe, 2016). 상세 기전은 다음과 같다(그림 4).

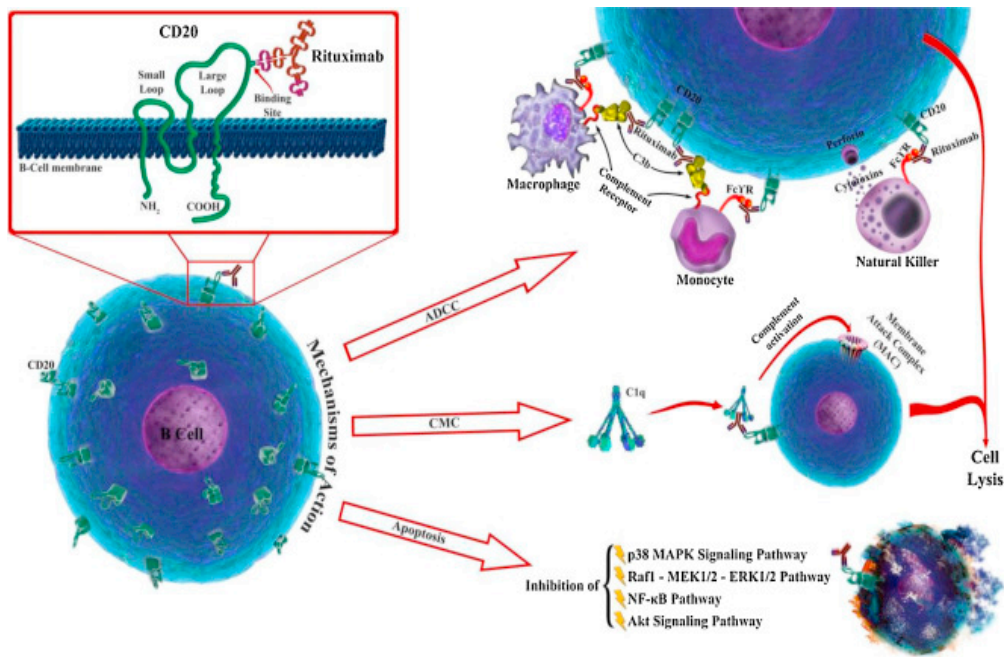


그림 4. Rituximab 의 작용기전

1.1.4.2 허가 외 적응증 임상시험 진행 현황

Rituximab을 이용한 진행 중인 임상시험은 456건이었고, 이 중 허가받지 않은 적응증은 58개(임상시험 95건)로 신장 증후군(Nephrotic Syndrome, 12건), 다발성 경화증(Multiple Sclerosis, 7건), 면역성 혈소판 감소성 자색반(Immune Thrombocytopenic Purpura, 6건), 항-중성구 세포질 항체 혈관염(ANCA Associated Vasculitis, 5건)이었다(표 9).

표 9. Rituximab 허가 외 적응증 임상시험 현황

임상시험 적응증	NCT 번호	개수
신장 증후군	NCT04783675, NCT03899103, NCT00977977, NCT04585152, NCT03501459, NCT02382575, NCT03970577, NCT03949855, NCT03298698, NCT04743739, NCT03804359, NCT04745728, NCT03193866, NCT04688788, NCT04578639, NCT04121403, NCT03979456, NCT05078177, NCT04640818	12
다발성 경화증	NCT03010202, NCT04518475, NCT04323748, NCT04588194, NCT04915482, NCT03304288, NCT02198248, NCT03323476, NCT02749292, NCT03967925, NCT03942887	7
면역성 혈소판 감소성 자색반	NCT04337827, NCT02042391, NCT04507477, NCT02900976	6
항-중성구 세포질 항체 혈관염	NCT02003222, NCT03571321, NCT04224571	5
이식 후 림프 세포 증식성 장애	NCT04022239, NCT04752163, NCT01664910	4
급성 림프 모구성 백혈병	NCT01424982, NCT03147612	3
조혈성 림프구성 세포 신생물	NCT03112603, NCT04235036	3
만성 골수 백혈병	NCT02663518, NCT01810588	2
이식편 대 숙주 질환	NCT01868269, NCT00790413	2
혈액암	NCT04033276, NCT01095172	2
신경 모세포종	NCT03630211, NCT03844061	2
신장 이식	NCT03500731, NCT01969409	2
전신 경화증	NCT05057481, NCT05057468	2
특발성 폐 섬유증	NCT03384277	2
자가 면역성 용혈성 빈혈	NCT02135874	1
후천성 A 형 혈우병	NCT04318678	1
급성 양계통성 백혈병	NCT04127747	1
급성 골수 백혈병	NCT03194815	1
자가 면역 질환	NCT04776850	1
자가 면역 뇌염	NCT04216524	1
중증성 지중해 빈혈	NCT03455517	1
모구성 형질 세포성 수지 세포 신생물	NCT00692939	1
만성 골수 백혈병	NCT03719131	1
크론병	NCT04408625	1
피부 흑색종	NCT02950155	1
전두 측두성 치매	NCT04154787	1
중증 근육 무력증		1
사구체 신염		1

임상시험 적응증	NCT 번호	개수
사구체 경화증	NCT03763643	1
육아종증	NCT03164473	1
B 형 간염 바이러스	NCT04519710	1
IgA 신장 병증	NCT04525729	1
염증성 질환	NCT03651518	1
간질성 림프구성 폐 질환	NCT04572620	1
침습성 폐렴 구균 감염	NCT03069703	1
신 이식 거부	NCT03994783	1
KSHV 염증성 사이토카인 증후군	NCT01419561	1
루푸스 신장염	NCT03791827	1
점액 다당류증	NCT02171104	1
점막염	NCT01085617	1
점막 유사 천포창	NCT03295383	1
다중 캐슬맨병	NCT04585893	1
다계통 위축	NCT04004819	1
각종 골수 형성 이상 증후군	NCT03579875	1
골수 질환	NCT03531736	1
강박 장애	NCT03983031	1
눈 병증	NCT02378298	1
파킨슨병	NCT04127578	1
천포창	NCT04400994	1
폼페병	NCT02240407	1
리히터 증후군	NCT03054896	1
조현병	NCT03983018	1
겸상 적혈구 빈혈	NCT03653338	1
베게너 육아종증	NCT02115997	1
합계		95

1.1.4.3 다빈도 약물이상반응

가장 빈번하게 발생된 중대한 이상사례는 주입관련반응(사이토카인 분비 증후군, 중앙용해 증후군), 감염, 심혈관계 이상이었고, 사용 상의 주의사항으로는 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML), 주입관련반응, 심혈관계 질환, 감염, 전격성 간염과 관련된 B형간염 재활성화, 피부반응 등이 기재되어 있다(맵테라주(리톡시맵) 의약품상세정보, 2021). 상세한 다빈도 약물이상반응은 아래 표와 같다(표 10).

표 10. Rituximab 의 다빈도 약물이상반응

신체기관	빈도	한국 약물이상반응	비고 (적용중)
감염	매우 흔함	세균 감염, 바이러스 감염, 기관지염	
	흔함	패혈증, 폐렴, 발열성감염, 대상포진, 호흡기감염, 진균감염, 미지의 원인에 의한 감염, 급성 기관지염, 부비강염, B형 간염	
혈액 및 림프계	매우 흔함	호중구감소증, 백혈구감소증, 발열성 호중구감소증, 혈소판감소증	
	흔함	빈혈, 범혈구감소증, 과립구감소증	SmPC에만 기재 Neutropenia (RA), Thrombocytopenia (GPA/MPA)
면역계	매우 흔함	주입관련반응, 혈관부종	
	흔함	과민반응	SmPC에만 기재: Cytokine release syndrome(GPA/MPA)
대사 및 영양	흔함	고혈당증, 체중감소, 말초부종, 안면부종, LDH 증가, 저칼슘혈증	SmPC에만 기재: Hyperkalaemia (GPA/MPA)
신경계	흔함	감각이상, 감각저하, 초조, 불면, 혈관확장, 현기증, 불안	SmPC에만 기재: Dizziness, Tremor (GPA/MPA)
눈	흔함	유루장애, 결막염	
귀	흔함	이명, 귀의 통증	
심장	흔함	심근경색, 부정맥, 심방세동, 빈맥, 심장 장애	
혈관	흔함	고혈압, 기립성저혈압, 저혈압	SmPC에만 기재: Flushing (GPA/MPA)
호흡기	흔함	기관지연축, 호흡기 질환, 흉통, 호흡곤란, 기침 증가, 비염	
위장관계	매우 흔함	오심	
	흔함	구토, 설사, 복통, 연하곤란, 구내염, 변비, 소화불량, 식욕부진, 후두 자극	

신체기관	빈도	한국 약물이상반응	비고 (적응중)
피부 및 피하조직	매우 흔함	소양증, 발진, 탈모	한국 Label에만 기재: 발진(GPA/MPA)
근골격계	흔함	두드러기, 발한, 야간발한, 피부장애	SmPC에만 기재: Acne (GPA/MPA)
전신 및 주입부 위상태	매우 흔함	긴장항진, 근육통, 관절통, 요통, 목통증, 통증	SmPC에만 기재: Back pain (GPA/MPA)
	흔함	발열, 오한, 무력, 두통	SmPC에만 기재 Muscle weakness, Musculoskeletal pain, Pain in extremities (GPA/MPA)
	흔함	종양통, 홍조, 권태, 감기 증후군, 피로, 떨림, 다기관부전	1. SmPC에만 기재: decreased IgM levels (RA), 2. 한국 Label에만 기재: ALT 상승 (GPA/MPA)
연구	매우 흔함	IgG 수치 감소	SmPC에만 기재: decreased IgG levels (RA), decreased haemoglobin(GPA/MPA)

GPA: Granulomatosis with polyangiitis; MPA: Microscopic polyangiitis; RA: Rheumatoid Arthritis

* NCI CTCAE가 Grade 3 이상의 중증 이상반응 빈도수 기준

1.3 연구의 필요성

국내, 외 연구를 통해 의약품의 허가 외 사용의 문제점과 미흡한 안전성 관리가 문제점으로 지적되었다. 미국 처방 중 21%가 허가 외 사용 의약품이며, 연구자들은 이러한 허가 외 사용의 3/4이 이를 뒷받침할 과학적 증거가 거의 없다고 답하였고(Good & Gellad, 2016), 국내에서는 의사를 대상으로 한 조사에서 설문 응답자 중 73%가 1년 이내에 의약품의 허가 외 사용 경험이 있다고 응답했다(박민수, 2012). 또한 캐나다의 연구에서는 과학적 근거가 없는 적응증에 허가 외 사용될 경우 이상사례 발생률이 1.4배 가량 높아진다고 밝혀(Eguale et al., 2016), 의약품을 안전하고 효과적으로 허가 외 사용하기 위해서는 사용에 따른 안전성을 면밀히 조사할 필요성이 대두되었다(Eguale et al., 2016).

그러나 식품의약품안전처의 자료에 따르면 현재 국내에서는 「허가 또는 신고 범위 초과 약제 비급여 사용 승인에 관한 기준 및 절차」(보건복지부 고시)에 따라 지정된 일부 비급여 일반 약제 외에는 의약품의 허가 외 사용 승인 및 평가가 이루어지지 않고 있다. 추가로 건강보험심사평가원과 한국의약품안전관리원으로 이원화되어 있는 부작용 정보 보고 체계로 인해 허가 외 사용 부작용의 적절한 평가와 그에 따른 사용 중지 등 신속한 조치가 이루어지지 않고 있다고 밝혔다(식품의약품안전처, 2019).

실제 임상 환경에서 생물학적 제제의 사용이 환자치료 옵션을 크게 확장시킴에 따라 이러한 의약품들의 허가 외 사용 역시 급격히 증가하고 있고(Winthrop & Smolen, 2011) 이러한 세계적 추세에 따라 국내 처방량 역시 증가할 것으로 전망된다. 그러나 국내 허가 외 사용 안전성 정보 관리 체계의 부재로 인해 관련 연구는 식품의약품안전처 또는 식품의약품안전평가원에서 용역연구 개발과제를 통해 진행되었고 주로 소아를 대상으로 단일 의료기관에서 수행된 허가 외 사용의 안전성/유효성 입증에 초점이 맞추어져 있었다(김한석, 2016; 신예지, 김찬영, 박근미, 정주원, & 한혜원, 2021).

따라서 본 연구에서는 기존 Bevacizumab에 한정되었던 연구의 범위를 확장하여 4개의 의약품(Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)을 연구 대상으로 선정하였다. 2015년에서 2019년까지 한국의약품안전관리원에 보고된 자료를 토대로 이상사례를 분석, 평가하였고 이 결과를 토대로 단일클론항체의 허가 외 사용 시 두드러지는 이상사례와 이상사례 발생에 영향을 주는 요인을 분석하여 허가 외 사용 시 이상사례 발생을 최소화할 수 있는 예측인자를 찾아냄으로써 사전에 예방할 수 있는 방안을 모색하여 궁극적으로 안전성 관리 방향에 대해 고찰하고자 한다

1.4 연구 목적

본 연구에서는 2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 한국의약품안전관리원에 보고된 자료를 토대로 단일클론항체 4개 의약품 (Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)의 허가 내/외 사용 시 이상사례의 전반적인 보고 양상과 분포 차이를 비교하여 단일클론항체의 허가 외 사용 시 두드러지는 이상사례를 확인하고자 한다. 또한 이상사례 발생에 영향을 주는 요인을 분석하여 허가 외 사용 시 이상사례 발생을 최소화할 수 있는 예측인자를 찾아냄으로써 사전에 예방할 수 있는 방안을 모색하여 궁극적으로 안전성 관리 방향에 대해 고찰하고자 한다. 세부적인 연구 목표는 다음과 같다.

- 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례·약물이상반응·중대한 이상사례·중대한 약물이상반응의 빈도 및 종류를 분석한다.
- 허가 외 사용 여부에 따른 다빈도 이상사례·약물이상반응·중대한 이상사례·중대한 약물이상반응의 차이점을 분석한다.
- 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례의 세부정보(중대사례 세부정보, 이상사례 경과, 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치, 인과성 평가정보, 재투여 시 이상사례 발현여부)를 비교하고 차이점에 대해 분석한다.

- 허가 외 사용이 중대한 약물이상반응과 중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)에 미치는 영향을 분석한다.
- 이상사례 중에서 허가 외 사용 여부, 대상자의 성별, 연령, 의심약물 투여 기간, 병용약물 개수를 분석하여 중대한 이상사례과 약물이상반응 발생에 영향을 미치는 요인을 분석한다.

제2장. 연구 방법

1.1 분석 자료

본 연구는 한국의약품안전관리원에서 제공하는 의약품부작용보고 원시자료 (KIDS KAERS Database, KIDS-KD)를 사용하였다. 의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)이란 한국의약품안전관리원에서 전산시스템을 통하여 의약품 부작용을 수집하고 관리하는 시스템이다. 의약품부작용보고 원시자료(KIDS-KD, 이하 원시자료)란 의약품부작용보고시스템(KAERS)로 보고된 원 자료에서 스크리닝을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등을 걸러낸 후 데이터클렌징을 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석 가능한 형태로 만든 자료이다(한국의약품안전관리원, 2017). 원시자료는 기본정보(환자성별, 연령, 보고유형, 발생인지일, 중대사례여부 등), 의약품 정보(의심병용약물 구분, 성분명, 투여목적, 투여시작일, 투여완료일, 재투여 시 이상사례 발현 여부, 이상사례 후 약물에 대한 조치 등), 이상사례 정보(이상사례 코드, 발현일, 종료일, 이상사례 경과), 중대사례 정보, 보고자 정보(원보고자, 보고기관 구분), 인과성 평가결과, 병력정보 및 최초/추적보고 그룹 정보가 포함되어 있다. 본 연구에서는 2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 한국의약품안전관리원에 보고된 자료를 토대로 4가지 단일클론항체 의약품 (Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)의 이상사례 원시자료를 분석하였다.

1.1.1 연구 설계

1.1.1.1 연구대상

2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 한국의약품안전관리원의 의약품 부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)에 보고된 4개의 단일클론항체 의약품 (Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)에 대한 이상사례 자료를 수령하였다.

의약품부작용보고원시자료에서 해당 의약품 선정은 의약품의 성분명에 부여된 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)코드를 사용하였고, 세부 사항은 아래와 같다(표 11).

표 11. 의심약물의 ATC 코드

Drug	ATC
Infliximab	L04AB02
Adalimumab	L04AB04
Rituximab	L01XC02
Bevacizumab	L01XC07

본 연구는 한국의약품안전관리원의 승인을 받은 후 수령한 자료를 이용하였다(승인번호: 2103A0012).

1.1.1.2 선정기준

단일클론항체 의약품 중 4가지 의약품 (Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)을 투약한 후 이상사례가 발생한 모든 환자를 연구대상으로 선정하였으며, 한국의약품안전관리원 원시자료 연구모집단에서 19,464명을 연구대상으로 추출하였다.

1.1.1.3 제외기준

추출한 연구 대상 중 다음에 해당하는 4,793명은 연구대상에서 제외되어 14,671명을 대상으로 분석하였다.

- Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab이 병용약물로만 사용된 경우: 병용약물의 경우 보고된 이상사례와의 인과성 평가 등 세부정보 파악에 한계가 있어 분석에서 제외하였다(2,280명).
- 추적보고 사유가 보고무효화인 경우를 추가로 제외하였다. (41명)
- Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab 중 2개이상 의심약물로 동시에 보고된 경우, 이상사례를 야기한 의심약물을 파악하는 데 한계가 있어 분석에서 제외하였다(40명).
- 추적보고가 보고된 경우, 이상사례가 중복으로 분석되지 않도록 마지막 추적보고 건만 분석에 사용하고 중간 추적보고 건은 제외하였다(2,432명).

1.1.1.4 주요 용어의 정의

본 연구에 사용된 주요 용어의 정의는 다음과 같다.

- 이상사례(Adverse Event, AE): 의약품 등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(sign, 예: 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 의약품등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR): 의약품 등을 정상적으로 투여·사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품 등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 의미한다.
- 중대한 이상사례·약물이상반응(Serious AE/ADR): 다음의 6가지 중대사례정보 중 어느 하나에 해당하는 경우를 의미한다.
 - 사망을 초래한 경우
 - 생명을 위협하는 경우
 - 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
 - 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우
 - 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
 - 기타 의학적으로 중요한 상황
- 의심약물: 이상사례를 유발하였다고 의심되는 약물이다.
- 병용약물: 의심약물을 사용하는 동안 함께 복용한 약물로 과거에 사용하였거나 이상사례를 치료하기 위해 사용된 약물은 제외된다.
- 의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS): 한국의약품안전관리원에서 전산시스템을 통하여 부작용을 보고받고

관리하는 시스템으로, 의약전문가, 제조업자, 소비자 등으로부터 부작용을 효율적으로 보고받고 관리할 수 있도록 구축되었다.

- 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD, 이하 원시자료): KAERS로 보고된 의약품 등 부작용보고 원자료에서 스크리닝을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 데이터클렌징을 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석가능한 형태로 만든 자료이다.
- ATC(Anatomical Therapeutic Chemical)코드: 의약품의 분류를 위해 사용되는 코드 원시자료의 의약품 성분명에 부여되었다.
- WHO-ART(WHO Adverse Reaction Terminology): WHO의 옹살라모니터링센터에서 개발한 부작용 코드 체계로써, 원시자료 내 이상사례명은 WHO-ART 092버전 코드로 통일하여 부여되었다. WHO-ART 코드는 4개의 계층구조로 이루어져 있으며, 신체기관 분류(System Organ Class, SOC), 상급 용어(High level term, HT), 우선용어(Preferred term, PT) 및 포함용어(Included term, IT)로 구성되어 있다(임경화 et al., 2007).
- 7차 한국표준질병사인분류코드(KCD-7, Korean Standard Classification of Diseases): 의무기록자료 및 사망원인통계조사 등 질병이환 및 사망자료를 그 성질에 따라 체계적으로 분류한 코드로써, 원시자료 내 병력과 적응증에 부여되었다.
- 인과관계 평가기준: 의심이 되는 의약품 등과 이상사례 간 인과관계를 평가하기 위해 WHO-UMC 인과성 평가기준을 적용한다.
 - 확실함(Certain): 의약품 등의 투여사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품 등의 투여중단 시 임상적으로 타당한

반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품 등의 재투여시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우

- 상당히 확실함(Probable/Likely): 의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품 등의 투여중단시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우
 - 가능함(Possible): 의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로도 설명되며, 그 의약품 등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
 - 가능성 적음(Unlikely): 의약품 등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재적 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 되는 경우
 - 평가곤란(Conditional/Unclassified): 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가자료를 검토중인 경우
 - 평가불가(Unassessable/Unclassifiable): 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고, 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우
- 재투여 시 부작용 발현여부: 부작용이 발생하여 해당 약물 투여를 중단하여 부작용이 사라진 후, 다시 동일약물을 투여하였을 때 동일 부작용 발현여부를 의미한다.

1.2 자료 분석 방법

1.2.1 연구 대상의 일반적 특성

1.2.1.1 연구 대상자의 분포

본 연구에 포함된 연구 대상자의 일반적 특성을 파악하기 위하여 의심약물별 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례 분석을 실시하였다.

범주형 변수에는 의심약물을 기준으로 ‘전체적인 분포’, ‘보고년도’, ‘성별’, ‘연령군(65세 미만, 65세 이상)’, ‘병력정보(유/무 및 종류)’, ‘의심약물 투여기간 군(6개월 미만, 6개월~1년 미만, 1년 이상)’, ‘보고유형(자발보고, 조사연구-재심사포함, 문헌, 기타)’, ‘원보고자 정보(의사, 약사, 간호사, 소비자, 기타)’, ‘보고자 정보(지역의약품안전센터, 제조·수입 업체, 의료기관, 소비자, 기타)’, ‘SOC·PT분류(신체기관계·우선용어별 분류)’, ‘허가 외 사용 여부’가 있었다. 전체적으로 유의한 차이가 있는지 파악하기 위하여 카이제곱 검정 또는 Fisher’s Exact Test를 실시하였다.

연속형 변수에는 ‘연령’과 ‘의심약물 투여기간’이 있었고, 전체적으로 유의한 차이가 있는지에 대하여 One-way ANOVA 분산분석을 실시하였다. 분산분석 결과 유의한 차이가 있는 경우에는 사후검정을 실시하여 군별 차이를 확인하였다.

변수 중 ‘의심약물 투여기간’과 ‘허가 외 사용 여부’는 본 연구를 위하여 추가로 정의되었다. ‘의심약물 투여기간’은 의심약물 투여시작일과 투여완료일까지의 기간을 계산한 값으로, 투여완료일이 보고된 경우에만 분석에 포함되었다.

1.2.1.2 연구 대상의 허가 외 사용 정보

연구 대상으로 선정된 4개 의약품의 한국 식품의약품안전처 허가사항에 기재된 적응증을 KCD 7차 코드로 변환하여 각 약물의 적응증과 비교하여 허가 외 사용 여부 분석하였다. 보고된 적응증이 세부 진단명이 명시되지 않은 경우,

상위 진단명을 기준으로 분류하였다. 의약품의 한국 허가 사항과 그에 따른 KCD-7 코드는 아래와 같다(표 12).

표 12. 의약품의 허가 적응증과 KCD-7 코드

단일클론항체명	적응증	KCD-7
Adalimumab	류마티스 관절염	M05
	건선성 관절염	M07
	축성 척추관절염	N/A
	성인 크론병(만 18세 이상)	K50
	건선	L40
	궤양성 대장염	K51
	베체트 장염	M35.2
	화농성 한선염	L73.2
	포도막염	H20, H21
	소아 크론병(만 6 - 만 17세)	K50
	소아 특발성 관절염	M15-M19
	소아 판상 건선	L40
	강직성척추염	M45
	소아 골부착부위염 관련 관절염	M46
Bevacizumab	전이성 직결장암	C18, C19, C20, C26
	전이성 유방암	C50
	비소세포폐암	C34
	진행성 또는 전이성 신세포암	C64
	교모세포종	N/A
	상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암	C56, C48
	자궁경부암	C53
Infliximab	성인크론병	K50
	어린이및청소년(6세-17세)크론병	K50
	강직성척추염	M45
	궤양성대장염	K51
	어린이및청소년(6세-17세) 궤양성대장염	K51
	류마티스성관절염	M05
	건선성관절염	M07
	건선	L40
	베체트장염	M35.2
Rituximab	림프종	C81-C86, C88
	만성 림프구성 백혈병	C91
	류마티스 관절염	M05
	베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염	M31.3, M31.7

1.2.2 연구 대상의 이상사례 세부 정보

의심약물 별 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례 세부항목을 분석하였다.

범주형 변수에는 이상사례 요약(이상사례, 약물이상반응, 중대한 이상사례, 약물이상반응), 중대사례정보(중대한 불구나 기능저하, 선천적 기형, 생명의 위협, 사망, 입원 또는 입원기간 연장, 기타 의학적으로 중요한 상황), 이상사례 경과(회복, 회복되지 않음, 회복중, 후유증을 동반한 회복, 치명적 손상, 모름), 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치(해당없음, 투여중지, 용량유지, 용량감량, 모름), 인과성 평가정보(확실함, 상당히 확실함, 가능함, 가능성 적음, 판정곤란, 판정불가), 재투여 시 이상사례 발현여부(발현됨, 발현안됨, 모름, 해당 없음)가 있었다. 이들 변수에 대하여 전체적으로 의심약물군별로 허가 외 사용 여부에 따른 유의한 차이가 있는지 전체적으로 파악하기 위하여 카이제곱 검정 또는 Fisher's Exact Test 를 실시하였다. 유의한 차이가 있는 경우 의심약물 별 차이를 파악하기 위하여 추가 분석을 진행하였다.

1.2.3 안전성에 미치는 영향

의심약물 별 '허가 외 사용' 여부가 '중대한 약물이상반응'과 '중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)에 미치는 영향을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀 분석을 진행하여 오즈비(Odds Ratio, OR)를 확인하였다.

이상사례 중에서 '허가 외 사용' 여부, 대상자의 '성별', '연령', '의심약물 투여기간', '병용약물 개수'를 분석하여 '중대한 이상사례'와 '약물이상반응' 발생에 영향을 미치는 요인을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 진행하여 오즈비(Odds Ratio, OR)를 확인하였다.

1.2.4 통계분석방법

본 연구에서 모든 통계분석은 SAS ver. 9.4 프로그램을 이용하였다.

제3장. 연구 결과

1.3 연구 결과에 대한 일반사항

1.3.1 자료수집기간

본 연구에서는 2015년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지의 한국의약품안전관리원의 의약품부작용보고 원시자료를 바탕으로 분석하였다.

1.3.2 연구대상자수

단일클론항체 의약품(Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab)을 투약한 후 이상사례가 발생한 환자 중 해당 의약품이 병용약물로만 사용된 경우, 추적보고 사유가 보고무효화인 경우, 2개 이상의 의심약물이 보고된 경우와 중간 추적보고 건을 제외한 14,671명이 분석 대상으로 선정되었다(그림 5).

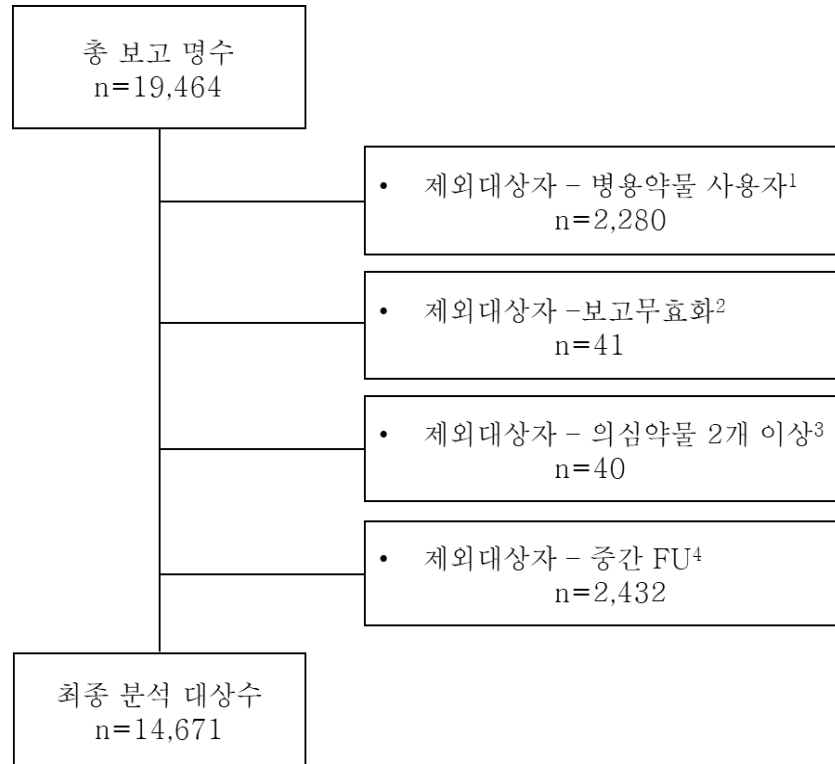


그림 5. 연구대상 추출 흐름도

1. Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab이 병용약물로만 사용된 경우
2. 추적보고 사유가 보고무효화인 경우
3. Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab중 2개이상 의심약물로 동시에 보고된 경우
4. 추적보고가 보고된 경우, 마지막 추적보고건만 분석, 최초보고 및 중간 추적보고 건 제외

1.4 연구 결과에 대한 안전성 자료

본 연구는 Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab을 투여 받은 대상자들을 대상으로 이상사례의 보고년도, 성별, 연령, 병력정보, 의심약물 투여기간, 기타 의심약물 투여정보, 병용약물 투여 정보, 보고유형, 원보고자 정보, 보고자 정보 등을 조사하였다. 또한 허가 외 사용 여부 별 이상사례·약물이상반응, 중대한 이상사례·약물이상반응 종류 및 빈도를 분석하였으며, 중대사례정보, 이상사례 경과, 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치, 인과성 평가정보, 재투여 시 이상사례 발현여부의 빈도를 분석하였다.

의심약물 별 ‘허가 외 사용’ 유무가 ‘중대한 약물이상반응’ 발생과 ‘중대한 약물이상반응’ 중 ‘사망’과 ‘생명의 위협’에 해당하는 심각한 약물이상반응 발생에 영향을 미치는 지 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 진행하였다. 추가로, 보고된 이상사례 중 허가 외 사용 여부, 성별, 연령, 병력개수, 의심약물 투여기간이 안전성에 미치는 영향을 분석하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다.

1.4.1 연구대상자의 특성

1.4.1.1 연구대상자의 분포

본 연구에 포함된 연구 대상자는 14,671명이었다. 전체 연구 대상자 중 의심약물군별로 분류하면 Rituximab이 가장 많은 45.4% (6,657/14,671명)를 차지하였고, 이어 Infliximab [20.4%(2,992/14,671명)], Adalimumab [19.4%(2,844/14,671명)], Bevacizumab [14.8%(2,178/14,671명)] 순으로 보고되었다(그림 6).

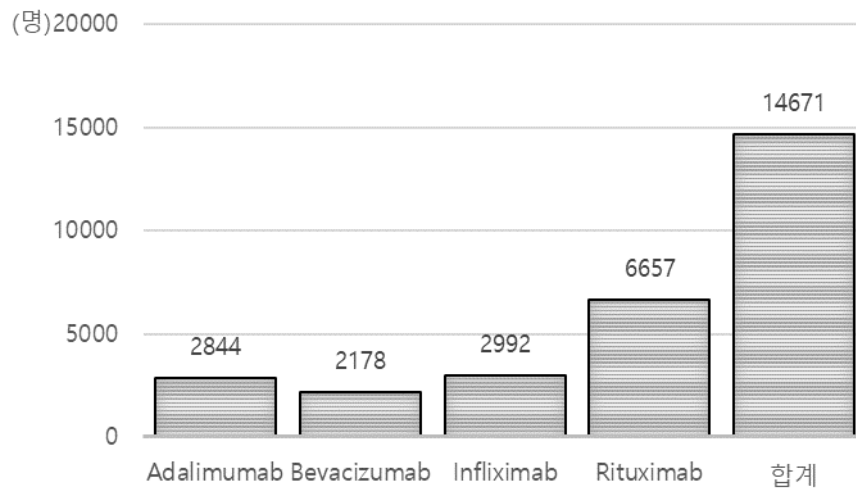


그림 6. 의심약물군별 연구대상자

1.4.1.2 이상사례 보고년도의 분포

최종적으로 보고된 사례의 이상사례 보고년도를 분석하기 위하여 추적보고가 없는 경우 최초보고건을 포함하였고, 추적보고인 경우 최종 추적보고를 포함하여 총 26,269 건을 분석하였다. 이상사례가 가장 많이 보고된 년도는 의심약물별로 차이가 있었다. Infliximab은 2016년에 56.0%(3,304/5,897건)이었으나 매년 감소하는 추세를 보였고, Adalimumab은 매년 보고 건수가 증가하여 2018년도에 30.9%(1,821/5,901건)로 가장 많이 보고되었다. 이어 Bevacizumab과 Rituximab은 매년 보고 건수가 꾸준히 증가하여 2019년도에 각각 24.6%(777/3,158건)과 43.5%(4,918/11,313건)로 가장 많이 보고되었다(그림 7).

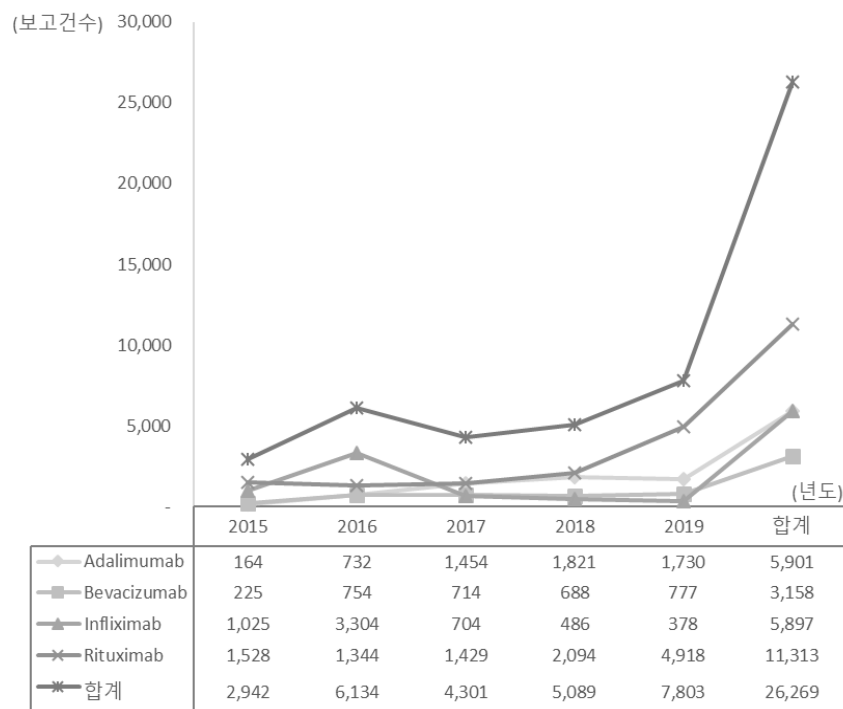


그림 7. 연도별 각 의심약물의 이상사례 보고건수

1.4.1.3 연구 대상자의 일반적 특성

본 연구에 포함된 연구대상자 14,671명을 대상으로 인구학적 배경을 의심약물별로 아래 표에 제시하였다.

i. 성별

총 14,671명의 연구대상자 중 성별 정보가 수집된 13,233명 중, 전체적으로 남성이 50.96%(6,744/13,233명), 여성이 49.04%(6,489/13,233명)를 차지하였다. 의심약물군별로 남녀 비율에 따른 유의한 차이가 있었다(표 13).

표 13. 성별

	Adalimumab	Bevacizumab	Infliximab	Rituximab	명(%)
성별					χ^2 test <.0001
남자	1,071(53.2)	932(44.23)	1,395(50.88)	3,346(52.52)	
여자	942(46.8)	1,175(55.77)	1,347(49.12)	3,025(47.48)	
합계	2,013(100)	2,107(100)	2,742(100)	6,371(100)	

*성별 정보가 보고되지 않은 1,438명은 제외

ii. 연령

의심약물군별로 연구대상자의 평균 이상사례 발생 당시 연령은 유의한 차이가 있었으며, 의심약물군별 평균 연령은 Bevacizumab이 61.5(±11.85)세로 가장 높았고, Rituximab이 56.3(±16.01)세, Infliximab이 45.5(±16.17)세 순이었고, Adalimumab이 39.1(±17.88)세로 가장 낮았다.

또한 의약품부작용보고원시자료 내 연령군만 보고된 건을 분석하기 위하여, 연령 자료를 원시자료에서 구분한 연령군 항목과 동일하게 구분하여 두 자료와 합쳐 최종 연령군 정보를 생성하였다. 모든 의심약물에서 '65세 이상'군이 많았고, Bevacizumab을 투약한 환자에서 2057명(99.61%)으로 가장 많았다. 의심약물군별 연구대상자의 최종 연령군을 분석한 결과 통계적으로 유의한

차이가 있었다. 유의한 차이를 보이는 군을 확인하기 위하여 다중 비교(multiple comparison)를 시행하였고, Sheffe 사후 검정 결과 모든 의심약물에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표 14).

표 14. 연령

	Adalimumab	Bevacizumab	Infliximab	Rituximab	p-value
연령					ANOVA <.0001 [†]
mean±sd, 세	39.1, 17.88	61.5, 11.85	45.5, 16.17	56.3, 16.01	
median, 세	37	63	45	58	
min~max, 세	3.0, 85.0	3.0, 96.0	1.0, 86.0	1.0, 95.0	
연령군, 명(%)					χ^2 test <.0001
65 세미만	171 (13.94)	8 (0.39)	81 (3.24)	99 (1.79)	
65 세이상	1056 (86.06)	2057 (99.61)	2419 (96.76)	5435 (98.21)	

*발생 당시 연령정보 또는 연령군이 보고된 건만 포함함(10,828명)

[†] F-value=733.26, 유의수준 0.05

iii. 병력정보

7차 한국표준질병사인분류코드(KCD)에 따라 분류된 병력정보는 의심약물 군별로 상위 10개를 제시하였다. 연구대상자 중 병력이 있는 대상자는 Rituximab군에서 92.14%로 가장 많았고, Infliximab 87.23%, Bevacizumab 85.54%, Adalimumab 13.47% 순이었다. 연구대상자의 병력 유무에 따른 통계적 유의성은 있었다($p < 0.0001$, χ^2 test). 병력 종류는 의심약물군간 차이가 있었고, 주로 적응증에 포함되는 진단이 상위 병력에 포함되었다. Adalimumab은 ‘상세불명의 혈청검사양성 류마티스관절염(4.2%)’, Bevacizumab은 ‘직장의 악성 신생물(20.4%)’, Infliximab은 ‘상세불명의 류마티스관절염(40.8%)’, Rituximab은 ‘미만성 대B-세포림프종(48.8%)’이 가장 많았다(표 15).

표 15. 병력

		Adalimumab	Bevacizumab	Infliximab	Rituximab	p-value		
병력 유무, 명(%)						χ^2 test <.0001		
유		383(13.47)	1,863(85.54)	2,610(87.23)	6,134(92.14)			
무		2,461(86.53)	315(14.46)	382(12.77)	523(7.86)			
병력종류, 건(%)								
	상세불명의 혈청검사양성 류마티스관절염	119 (4.2)	직장의 악성 신생물	444 (20.4)	상세불명의 류마티스관절염	1,220 (40.8)	미만성 대 B-세포림프종	3,248 (48.8)
	강직척추염, 경부	48 (1.7)	구불결장의 악성 신생물	365 (16.8)	강직척추염	830 (27.7)	상세불명의 비호지킨림프종	1002 (15.1)
	크론병[국소성장염]	36 (1.3)	상행결장의 악성 신생물	237 (10.9)	퀘양성 대장염	442 (14.8)	상세불명의 소포성 림프종	729 (11.0)
	강직척추염	36 (1.3)	난소의 악성 신생물, 상세불명 쪽	166 (7.6)	크론병[국소성장염]	412 (13.8)	상세불명의 B-세포림프종	304 (4.6)
	강직척추염, 척추의 여러 부위	35 (1.2)	상세불명의 결장의 악성 신생물	157 (7.2)	상세불명의 크론병	336 (11.2)	B-세포형 만성 림프구성 백혈병	298 (4.5)
	상세불명의 당뇨병	32 (1.1)	상세불명의 자궁경부의 악성 신생물	140 (6.4)	상세불명의 원발성 고혈압	152 (5.1)	소세포 B-세포림프종	256 (3.8)
	상세불명의 크론병	23 (0.8)	직장구불결장접합부의 악성 신생물	135 (6.2)	상세불명의 골다공증	150 (5.0)	상세불명의 원발성 고혈압	236 (3.5)
	철결핍빈혈	21 (0.7)	본태성(원발성) 고혈압	94 (4.3)	감염성 질환의 보균자	140 (4.7)	상세불명의 원발성 고혈압	218 (3.3)
	퀘양성 대장염	19 (0.7)	하행결장의 악성 신생물	51 (2.3)	상세불명의 고지질혈증	133 (4.4)	외투세포림프종	204 (3.1)
	상세불명의 퀘양성 대장염	16 (0.6)	횡행결장의 악성 신생물	48 (2.2)	상세불명의 퀘양성 대장염	96 (3.2)	본태성(원발성) 고혈압	185 (2.8)

iv. 적응증

의심약물 별 허가 외 사용 여부에 따른 각 적응증은 다음과 같았다. Adalimumab에서 ‘달리 분류된 질환에서의 안내염’이 62.3%(152/244건), Bevacizumab에서 ‘기관의 악성 신생물’이 16.9%(105/620건), Infliximab에서 ‘점막피부림프절증후군[가와사키]’이 15.0%(19/127건), Rituximab에서 ‘버킷림프종’이 9.1%(174/1,912건)이었다. 그 중 Bevacizumab에서는 ‘허가 내 사용 시 상위 적응증이 모두 악성 신생물인 것에 반해 허가 외 사용 적응증으로는 ‘신생물에 대한 화학요법기간를 위하여 보건서비스와 접하고 있는 사람’ 10.5% (65건), ‘기타 예방적 조치의 필요’ 5.3% (33건), ‘황반 및 후극부의 변성’ 5.2% (32건), ‘기타 명시된 전신증상 및 징후’ 3.7% (23건)과 같이 직업상의 노출 또는 경증 질환에 사용되었다(표 16).

표 16. 의심약물 별 허가 외 사용과 허가 내 사용 적응증

Adalimumab				Bevacuzumab			
허가 외 사용		허가 내 사용		허가 외 사용		허가 내 사용	
적응증	건(%)	적응증	건(%)	적응증	건(%)	적응증	건(%)
달리 분류된 질환에서의 안내염	152(62.3)	크론병[국소성 장염]	1,237(23.7)	기관의 악성 신생물	105(16.9)	직장의 악성 신생물	438(18.1)
연소성 관절염	38(15.6)	강직척추염	1,043(20.0)	신생물에 대한 화학요법기간을 위하여 보건서비스와 접하고 있는 사람	65(10.5)	구불결장의 악성 신생물	359(14.8)
연소성 류마티스관절염	8(3.3)	퀘양성 대장염	825(15.8)	기타 예방적 조치의 필요	33(5.3)	상행결장의 악성 신생물	254(10.5)
홍채 및 섬모체의 기타 장애	5(2.0)	상세불명의 류마티스관절염	713(13.7)	황반 및 후극부의 변성	32(5.2)	난소의 악성 신생물, 상세불명 쪽	201(8.3)
기타 및 상세불명의 수신증	5(2.0)	베체트병	310(5.9)	상세불명의 뇌의 악성 신생물	23(3.7)	상세불명의 결장의 악성 신생물	172(7.1)
기타 명시된 관절염	4(1.6)	기타 류마티스관절염	204(3.9)	간 및 간내 담관의 이차성 악성 신생물	23(3.7)	상세불명의 자궁경부의 악성 신생물	160(6.6)
상세불명의 류마티스	4(1.6)	기타 염증성 척추병증	158(3.0)	기타 명시된 전신 증상 및 징후	23(3.7)	난소의 악성 신생물	131(5.4)
고카일로마이크론혈증	3(1.2)	건선	141(2.7)	뇌의 악성 신생물	22(3.5)	직장구불결장접합부의 악성 신생물	130(5.4)
상세불명의 관절염	3(1.2)	상세불명의 크론병	137(2.6)	기타 및 상세불명의 뇌신경의 악성 신생물	20(3.2)	기관지 및 폐의 악성 신생물	114(4.7)
농양을 동반한 고환염, 부고환염 및 부고환-고환염	3(1.2)	상세불명의 혈청검사양성 류마티스관절염	117(2.2)	미숙아의 망막병증	16(2.6)	결장의 악성 신생물	60(2.5)

		Infliximab		Rituximab			
허가 외 사용		허가 내 사용		허가 외 사용		허가 내 사용	
적응증	건(%)	적응증	건(%)	적응증	건(%)	적응증	건(%)
점막피부림프절증 후군[가와사키]	19(15.0)	상세불명의 류마티스관절염	1,964(39.3)	버킷림프종	174(9.1)	미만성 대 B-세포림프종	4,022(44.8)
성인발병 스틸병	6(4.7)	강직척추염	1,140(22.8)	만성 신장병(5 기)	149(7.8)	상세불명의 비호지킨림프종	1,888(21.0)
상세불명의 골다공증	6(4.7)	퀘양성 대장염	578(11.6)	기타 예방적 조치의 필요	119(6.2)	상세불명의 소포성 림프종	762(8.5)
기타 예방적 조치의 필요	6(4.7)	상세불명의 크론병	496(9.9)	신생물에 대한 화학요법기간를 위하여 보건서비스와 접하고 있는 사람	103(5.4)	B-세포형 만성 림프구성 백혈병	323(3.6)
구내염 및 관련 병변	5(3.9)	크론병[국소성장염]	384(7.7)	시신경척수염[테빅병]	70(3.7)	상세불명의 B-세포림프종	317(3.5)
퀘양성 (만성) 범결장염	5(3.9)	기타 류마티스관절염	95(1.9)	신장이식상태	68(3.6)	소세포 B-세포림프종	261(2.9)
달리 분류되지 않은 기관지의 질환	4(3.1)	상세불명의 퀘양성 대장염	91(1.8)	왈텐스트림 마크로클로불린혈증	66(3.5)	소포성 림프종	243(2.7)
상세불명의 피부다발근염	4(3.1)	기타 크론병	59(1.2)	간세포암종의 악성 신생물	59(3.1)	점막 관련 림프모양조직의 림프절외 변연부 B-세포림프종	217(2.4)
상세불명의 류마티스	4(3.1)	기타 건선	28(0.6)	특발성 혈소판감소성 자반	56(2.9)	외투세포림프종	215(2.4)
기타 명시된 세균성 질환	3(2.4)	강직척추염, 상세불명의 부위	26(0.5)	간이식상태	45(2.4)	소포성 림프종 등급 I	78(0.9)

v. 의심약물 투여기간

의심약물 총 투여기간의 평균은 Adalimumab 이 62.1 ± 178.99 일로 가장 길었고, Rituximab 이 4.8 ± 52.36 으로 가장 짧았다. 의심약물별 투여기간에 전체적으로 통계적 유의한 차이가 있었다. 유의한 차이를 보이는 군을 확인하기 위하여 다중 비교(multiple comparison)를 시행하였고, Scheffe 사후 검정 결과 각각 Adalimumab/Infliximab 과 Bevacizumab/Rituximab 그룹에서 통계적으로 유의한 차이를 보였고 Adalimumab 과 Infliximab 은 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았으며, Bevacizumab 과 Rituximab 또한 마찬가지였다(표 17).

표 17. 의심약물 투여기간

	Adalimumab	Bevacizumab	Infliximab	Rituximab	p-value
mean±sd, 일	62.1, 178.99	10.2, 48.70	52.5, 169.39	4.8, 52.36	ANOVA [†] <.0001
median, 일	5	1	1	1	
min~max, 일	1.0, 2936.0	1.0, 765.0	1.0, 2634.0	1.0, 3408.0	

의심약물 투여시작일과 투여완료일의 연, 월, 일이 모두 존재하는 자료에 한해서 분석함(9,401명)

[†] F-value=156.42, 유의수준 0.05

vi. 원보고자 정보

의심약물별 원보고자(명)를 분석한 결과, 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$, χ^2 test.) Adalimumab은 소비자(56.0%, 1,583/2,831명), Infliximab은 의사(86.8% 2,416/2,782명)가 가장 많은 분포를 차지하였고, Bevacizumab과 Rituximab은 각각 53.7%(1,162/2,164명), 68.7%(4,529/6,593명)으로 간호사가 가장 많은 분포를 차지하였다(그림 8).

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 원보고자(건)는 Infliximab에서 허가 외 사용 시 간호사가 64.6%(82/127건)로 가장 많은 분포를 차지하였고 허가 내 사용 시 의사가 89.6%(4,315/4,942건)로 가장 많은 분포를 차지하여 허가 외 사용 여부에 따른 분포에 차이가 있었다. 이 외 모든 의심약물에서는 전체 분포와 허가 내/외 사용 간 가장 많이 보고된 원보고자는 동일했다. 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p < 0.0001$, χ^2 test), 의심약물 별로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 원보고자 상세 정보는 아래에 제시하였다(표 18).

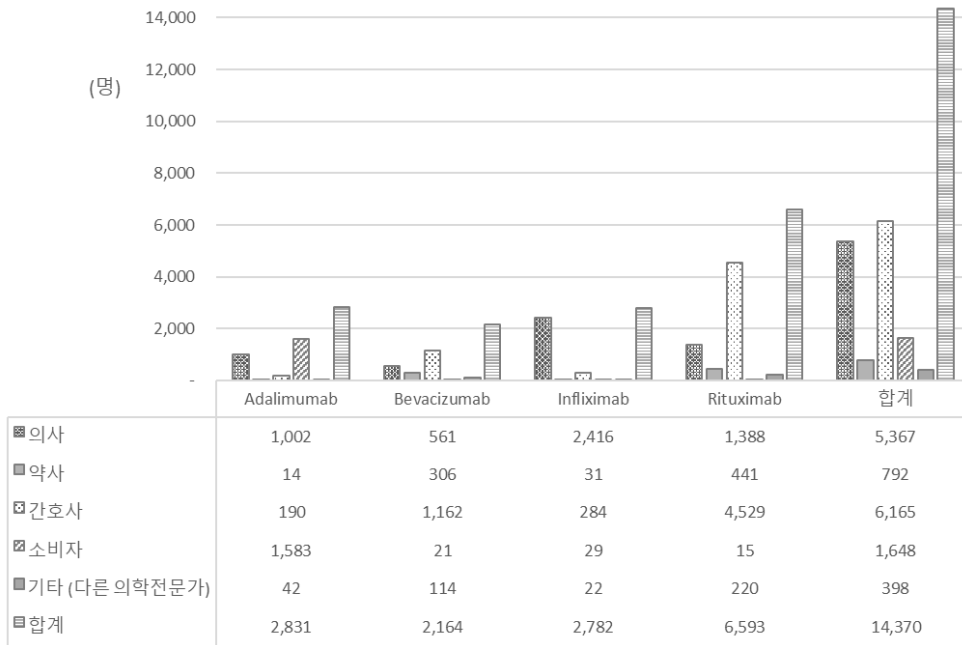


그림 8. 원보고자 정보

*원보고자 값이 존재하는 자료에 한해서 분석함(총 14,370 명)

표 18. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 원보고자

의심약물명	허가 외 사용						허가 내 사용						총합
	의사	약사	간호사	소비자	기타	합계	의사	약사	간호사	소비자	기타	합계	
Adalimumab [†]	36(14.8)	2(0.8)	15(6.1)	191(78.3)	0(0)	244(100)	1,539(30)	17(0.3)	254(4.9)	3,320(64.6)	6(0.1)	5,136(100)	5,380
Bevacizumab [‡]	197(33.5)	36(6.1)	336(57.1)	19(3.2)	0(0)	588(100)	5,92(24.5)	437(18.1)	1,239(51.2)	27(1.1)	126(5.2)	2,421(100)	3,009
Infliximab [§]	43(33.9)	2(1.6)	82(64.6)	0(0)	0(0)	127(100)	4,315(89.6)	38(0.8)	395(8.2)	57(1.2)	10(0.2)	4,815(100)	4,942
Rituximab [¶]	300(16.3)	140(7.6)	1,375(74.9)	16(0.9)	6(0.3)	1,837(100)	2,802(31.5)	593(6.7)	5,344(60.0)	8(0.1)	155(1.7)	8,902(100)	10,739

* 전체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

vii. 보고자 정보

의심약물별 보고자(명)를 분석한 결과, 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$, χ^2 test). Adalimumab과 Infliximab은 제조(수입)업체가 각각 92.3%(2,626/2,844명), 86.5%(2,588/2,992명)으로 가장 많은 분포를 차지하였고, Bevacizumab과 Rituximab은 각각 81.8%(1,782/2,178명), 76.7%(5,104/6,657명)으로 지역의약품안전센터가 가장 많은 분포를 차지하였다(그림 9). 의심약물별 원보고자와 보고자의 분포를 살펴보면, 간호사가 가장 많은 원보고자인 경우(Bevacizumab, Rituximab), 지역의약품안전센터에서 가장 많이 보고되었고, 의사(Infliximab)나 소비자(Adalimumab)가 가장 많은 원보고자인 경우, 제조(수입)업체에서 가장 많은 분포를 차지하였다.

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고자(건)는 Infliximab의 허가 외 사용 시 지역의약품안전센터가 77.2%(98/127건)으로 가장 많은 분포를 차지하고 허가 내 사용 시 제조(수입)업체가 88.9%(4,443/5,122건)으로 가장 많은 분포를 차지하여 허가 외 사용 여부에 따른 분포에 차이가 있었다. 이 외 의심약물에서는 전체 분포와 허가 내/외 사용 간 가장 많이 보고된 보고자는 동일했다. 특히 허가 외 사용 시 ‘의료기관’을 통한 보고는 Rituximab에서만 82건(4.3%)보고되었다. 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p < 0.0001$, χ^2 test), 의심약물 별로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고자 상세 정보는 아래에 제시하였다(표 19).

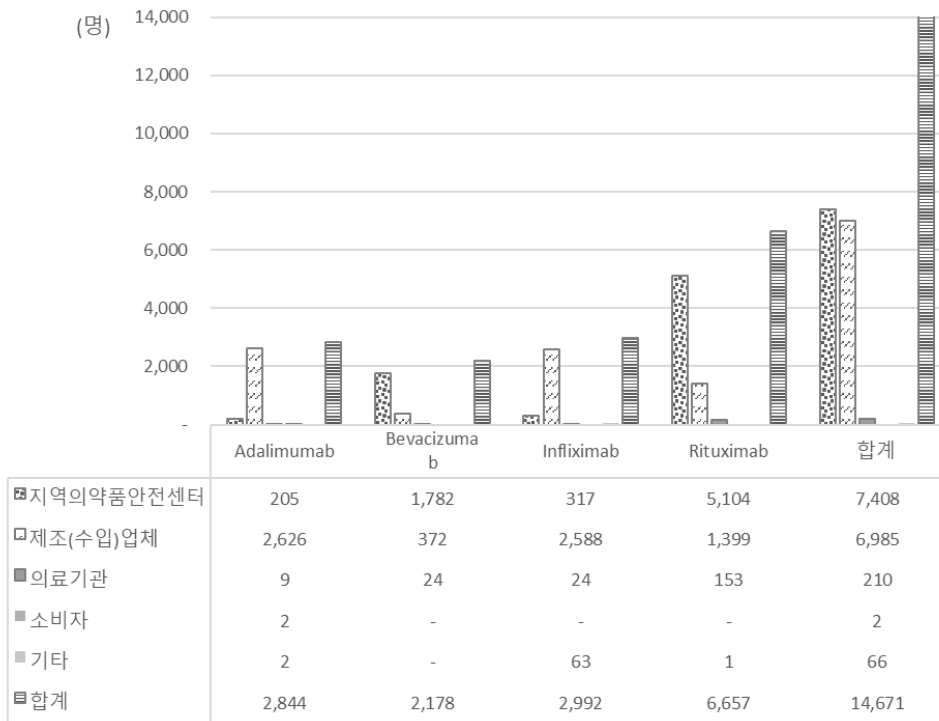


그림 9. 보고자 정보

표 19. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고자

	허가 외 사용					허가 내 사용					총합
	지역 의약품 안전센터	제조 (수입) 업체	의료기관	기타	합계	지역 의약품 안전센터	제조 (수입) 업체	의료기관	기타	합계	
Adalimumab [†]	19(7.8)	225(92.2)	-	-	244(100)	258(4.9)	4950(95.0)	5(0.1)	-	5,213(100)	5,457
Bevacizumab [‡]	439(70.8)	181(29.2)	-	-	620(100)	2,060(84.9)	346(14.3)	20(0.8)	-	2,426(100)	3,046
Infliximab [§]	98(77.2)	29(22.8)	-	-	127(100)	466(9.3)	4,443(88.9)	16(0.3)	70(1.4)	4,995(100)	5,122
Rituximab [¶]	1,583(82.8)	247(12.9)	82(4.3)	-	1,912(100)	6,166(68.7)	2,776(30.9)	29(0.3)	-	8,971(100)	10,883

* 전체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p = 0.0144$; Fisher's Exact Test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

viii. 보고유형

의심약물별 보고유형(명)을 분석한 결과, 보고유형 ‘모름’을 제외하였을 때 Adalimumab 13.7%(808/5901건), Bevacizumab 89.3%(2819/3158건), Rituximab 72.3%(8176/11313건)가 ‘자발보고’를 통해 보고된 비율이 가장 많았다. 반면, Infliximab은 77.7%(4,581/5,897건)로 ‘조사연구(재심사포함)’이 가장 많았으며, 이러한 보고 유형에는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$, χ^2 test)(그림 10).

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고유형(건)은 Infliximab의 허가 외 사용 시 자발보고가 84.3%(107/127건)로 가장 많은 분포를 차지하였고, 허가 내 사용 시 조사연구(재심사포함)가 80.5%(4,019/5,122건)로 가장 많은 분포를 차지하여 허가 외 사용 여부에 따른 분포에 차이가 있었다. 이 외 모든 의심약물에서는 전체 분포와 허가 내/외 사용 간 가장 많이 보고된 보고유형은 동일했다. 특히 조사연구(재심사포함)의 경우 허가 내 사용 시에는 Adalimumab 10.1%(529/5,213건), Bevacizumab 6.3%(153/2,426건), Infliximab 80.5%(4,019/4,995건), Rituximab 26.3%(2,359/8,971건)인 것에 비해 허가 외 사용 시 Adalimumab 4.1%(10/244건), Bevacizumab 1.5%(9/620건), Infliximab 3.1%(4/127건), Rituximab 1.6%(30/1,912건)로 상대적으로 적은 비율을 차지하였다. 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p < 0.0001$, χ^2 test), 의심약물 별로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고유형 상세 정보는 아래에 제시하였다(표 20).

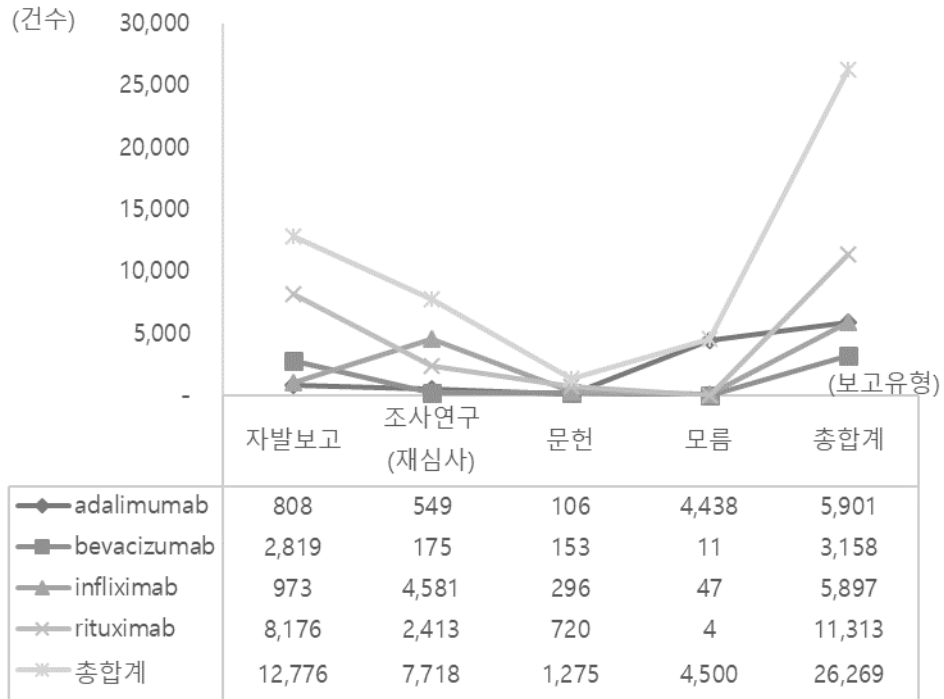


그림 10. 보고 유형

표 20. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 보고유형

의심약물명	자발보고	허가 외 사용				허가 내 사용				총합	
		조사연구 (재심사)	문헌	기타	합계	자발보고	조사연구 (재심사)	문헌	기타		합계
Adalimumab [†]	43(17.6)	10(4.1)	2(0.8)	189(77.5)	244(100)	592(11.4)	529(10.1)	98(1.9)	3,994(76.6)	5,213(100)	5,457
Bevacizumab [‡]	494(79.7)	9(1.5)	114(18.4)	3(0.5)	620(100)	2,239(92.3)	153(6.3)	26(1.1)	8(0.3)	2,426(100)	3,046
Infliximab [§]	107(84.3)	4(3.1)	16(12.6)	0(0)	127(100)	733(14.7)	4,019(80.5)	199(4)	44(0.9)	4,995(100)	5,122
Rituximab [¶]	1,674(87.6)	30(1.6)	208(10.9)	0(0)	1,912(100)	6,240(69.6)	2,359(26.3)	368(4.1)	4(0)	8,971(100)	10,883

*진체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p = 0.0004$; χ^2 test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

1.4.2 이상사례 세부정보

의심약물 투약 후 발생한 이상사례는 동일 연구대상자에서 한 건 이상의 이상사례가 보고된 경우, 각각의 이상사례 건수를 집계하였다. 약물이상반응 분류는 인과성 평가가 ‘확실함’, ‘상당히 확실함’, ‘가능함’으로 평가된 이상사례를 약물이상반응으로 분석하였다. WHO-ART 092 에 따라 신체기관계별 분류(System Organ Class, SOC) 및 우선용어(Preferred term, PT)에 따라 이상사례명을 분류하였다. 허가 외 사용 여부는 적응증이 보고된 경우에 한해 3.1.2의 ‘연구 대상의 허가 외 사용 정보’ 따라 분류하였다.

의심약물 별 발생한 전체 이상사례 건수를 각 분모로 정의하여 약물이상반응, 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응을 요약하여 표 21 에 제시하였다. 본 연구의 자료수집기간 동안 보고된 이상사례는 14,671 명에서 총 26,269 건이었다. 이상사례는 Rituximab 에서 연구대상자의 45.4%(6,657/14,671 명)에서 11,313 건(43.1%)으로 가장 큰 비중을 차지하였고, Infliximab 에서 5,897 건(22.4%), Adalimumab 에서 5,901 건(22.5%), Bevacizumab 에서 3,158 건(12.0%) 순이었다.

보고된 전체 이상사례 중 약물이상반응은 8,592 명(58.6%)에서 13,432 건(51.1%)이었다. 그 중 Bevacizumab 에서 2,572/3,158 건(81.4%)으로 가장 많았고, Rituximab 에서 8,527/11,313 건(75.4%), Adalimumab 에서 1,088/5,901 건(18.4%), Infliximab 에서 1,245/5,897 건(21.1%) 순으로 나타났다.

보고된 전체 이상사례 중 중대한 이상사례는 2,415 명(16.5%)에서 4,869 건(18.5%)이었다. 중대한 이상사례에 해당하는 이상사례 비율은 Bevacizumab 에서 693/3,158 건(21.9%) 발생하여 가장 많았다.

보고된 전체 이상사례 중 중대한 약물이상반응은 902 명(6.1%)에서 1,627 건(6.2%)이었다. 그 중 Bevacizumab 에서 318/3,158 건(10.1%)의 중대한 약물이상반응이 가장 높은 비율을 차지하였고, Rituximab 에서 883 건(7.8%), Infliximab 에서 225(3.8%), Adalimumab 에서 201 건(3.4%) 순이었다.

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 이상사례는 허가 내/외 사용 시 보고된 이상사례 건수를 각 분모로 정의하여 그 중 약물이상반응, 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응을 표 22 에 요약하여 제시하였다. 허가 외 사용 여부를 확인할 수 있는 이상사례는 전체 13,492 명에서 발생한 24,508 건이었다. 보고된 이상사례 중 허가 외 사용에서 발생한 이상사례는 Adalimumab 에서 244 건(8.4%), Bevacizumab 620 건(21.4%), Infliximab 127 건(4.4%), Rituximab 1,912 건(65.9%) 이었다. 보고된 적응증에 따라 분류한 결과 허가 외 사용 시 이상사례는 2,903 건(11.8%)이었고, 허가 내 사용 시 이상사례는 21,605 건(88.2%)이었으나, 이상사례 명이 ‘적응증외사용’으로 보고된 경우는 149 건(0.61%; Adalimumab 14 건, Bevacizumab 41 건, Infliximab 37 건, Rituximab 57 건)이었다.

허가 외 사용 여부에 따른 약물이상반응은 허가 외 사용에서 2,340/2,903 건(80.6%)이었고, 허가 내 사용에서 10,693/21,605 건(49.5%)이었다. 허가 외 사용 시 약물이상반응으로 분류된 비율은 Rituximab 91.1%(1,742/1,912 건), Bevacizumab 75.8%(470/620 건), Infliximab 75.6%(96/127 건), Adalimumab 13.1%(32/244 건)순으로 높았고, 이 중 Rituximab 과 Infliximab 은 허가 내 사용 시 각각 72.8%(6,533/8,971 건)과 21.8% (1,088/4,995 건)보다 더 높은 비율을 보였다.

허가 외 사용 여부에 따른 중대한 이상사례는 허가 외 사용에서 18.0%(523/2,903 건)와 허가 내 사용에서 17.6%(3,809/21,605 건)으로 유사하였다. 중대한 이상사례 중 허가 외 사용에서 발생한 건은 Infliximab 에서 33/127 건(26.0%), Bevacizumab 130/620 건(21.0%), Adalimumab 25/244 건(10.2%), Rituximab 335/1,912 건(17.5%) 순이었다. 그 중 Infliximab 은 허가 내 사용 753/4,995 건(15.1%)보다 허가 외 사용 시 중대한 이상사례 비율이 높았다.

허가 외 사용 여부에 따른 중대한 약물이상반응은 전체적으로 허가 외 사용 시 10.1%(293/2,903 건)으로 허가 내 사용 시 5.7%(1,239/21,605 건)보다 2 배 가량 높게 나타났다. 중대한 약물이상반응 중 허가 외 사용에서 발생한 건은 Rituximab 에서 235/1,912 건(12.3%), Infliximab 11/127 건(8.7%), Bevacizumab 47/620

건(7.6%)이었고, Adalimumab 에서는 보고되지 않았다. 그 중 Infliximab 과 Rituximab 에서 허가 내 사용 시 발생한 중대한 약물이상반응은 각각 194/4,995 건(3.9%)과 588/8,971 건(6.6%)이었고, 허가 내 사용에 비해 허가 외 사용에서 높은 비율을 보였다.

표 21. 의심약물별 이상사례 요약

의심약물명	명(%) 건(%)	이상사례 (전체)	약물이상반응*	중대한 이상사례*	중대한 약물이상반응*
Adalimumab	대상자수	2,844(19.4)	693(24.4)	424(14.9)	74(2.6)
	건수	5,901(22.5)	1,088(18.4)	1,291(21.9)	201(3.4)
Bevacizumab	대상자수	2,178(14.8)	1,808(83.0)	437(20.1)	194(8.9)
	건수	3,158(12.0)	2,572(81.4)	693(21.9)	318(10.1)
Infliximab	대상자수	2,992(20.4)	605(20.2)	566(18.9)	137(4.6)
	건수	5,897(22.4)	1,245(21.1)	952(16.1)	225(3.8)
Rituximab	대상자수	6,657(45.4)	5,486(82.4)	988(14.8)	497(7.5)
	건수	11,313(43.1)	8,527(75.4)	1,933(17.1)	883(7.8)
합계	대상자수	14,671(100)	8,592(58.6)	2,415(16.5)	902(6.1)
	건수	26,269(100)	13,432(51.1)	4,869(18.5)	1,627(6.2)

*의심약물 별 이상사례 건수를 분모로 하여 약물이상반응, 중대한 이상사례, 중대한 약물이상반응 비율을 계산함

표 22. 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 이상사례 요약

의심약물명	명(%) 건(%)	이상사례(전체)		약물이상반응*		중대한 이상사례*		중대한 약물이상반응*	
		허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
Adalimumab	대상자수	123(6.8)	2,515(21.5)	22(17.9)	640(25.4)	14(11.4)	381(15.1)	0(0)	70(2.8)
	건수	244(8.4)	5,213(24.1)	32(13.1)	1008(19.3)	25(10.2)	1,141(21.9)	0(0)	195(3.7)
Bevacizumab	대상자수	417(23.1)	1,674(14.3)	345(82.7)	1437(85.8)	70(16.8)	316(18.9)	28(6.7)	157(9.4)
	건수	620(21.4)	2,426(11.2)	470(75.8)	2064(85.1)	130(21.0)	504(20.8)	47(7.6)	262(10.8)
Infliximab	대상자수	67(3.7)	2,236(19.1)	54(80.6)	499(22.3)	15(22.4)	431(19.3)	7(10.4)	112(5.0)
	건수	127(4.4)	4,995(23.1)	96(75.6)	1088(21.8)	33(26.0)	753(15.1)	11(8.7)	194(3.9)
Rituximab	대상자수	1,201(66.4)	5,259(45.0)	1126(93.8)	4248(80.8)	169(14.1)	746(14.2)	136(11.3)	335(6.4)
	건수	1,912(65.9)	8,971(41.5)	1742(91.1)	6533(72.8)	335(17.5)	1,411(15.7)	235(12.3)	588(6.6)
합계	대상자수	1,808(13.4)	11,684(86.6)	1,547(85.6)	6,824(58.4)	268(14.8)	1,874(16.0)	171(9.5)	674(5.8)
	건수	2,903(11.8)	21,605(88.2)	2,340(80.6)	10,693(49.5)	523(18.0)	3,809(17.6)	293(10.1)	1,239(5.7)
총합	대상자수	13,492(100)		8,371(62.0)		2,142(15.9)		845(6.3)	
	건수	24,508(100)		13,033(53.2)		4,332(17.7)		1,532(6.3)	

적응증이 보고되지 않아 허가 외 사용 여부를 확인할 수 없는 1,200명(1,761건) 제외함

*의심약물 별 허가 내/외 사용 시 발생한 이상사례 건수를 각 분모로 하여 약물이상반응, 중대한 이상사례, 중대한 약물이상반응 비율을 계산함

1.4.2.1 이상사례 · 약물이상반응 종류별 분포 현황

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 이상사례 · 약물이상반응 종류별 분포는 WHO-ART 092 버전의 SOC/PT 분류에 따라 상위 10 개 제시하였고, 허가 내/외 사용 시 보고된 이상사례 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 이상사례 · 약물이상반응 빈도를 제시하였다.

Adalimumab 에서 허가 외/내 사용 모두에서 최다빈도 이상사례는 ‘전신적 질환’의 ‘효과부족’이었고, 허가 외 사용 시 ‘발진’, ‘주사부위가려움’, ‘부적절한약물투약스케줄’ 순이었고, 허가 내 사용 시 ‘주사부위홍반’, ‘주사부위부기’, ‘주사부위가려움’, ‘주사부위통증’ 순으로 나타났다. 약물이상반응은 허가 외/내 사용 모두에서 ‘피부와 부속기관 장애’의 ‘발진’이 가장 많았고, 허가 외 사용 시 ‘주사부위가려움’, ‘주사부위통증’, ‘가려움’과 허가 내 사용 시 ‘가려움’, ‘주사부위부기’, ‘주사부위통증’, ‘주사부위반응’ 등 유사하게 나타났다(표 23).

Bevacizumab 에서 허가 외/내 사용에 따른 이상사례 · 약물이상반응 모두 ‘위장관계 장애’의 ‘오심’이 가장 많았다. 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘식욕부진’, ‘적응증외사용’, ‘구토’ 순이었고, 허가 내 사용 시 이상사례와 약물이상반응 모두 ‘백혈구감소증’, ‘호중구감소증’ ‘구토’ 순이었다. 약물이상반응은 허가 외 사용 시 ‘식욕부진’, ‘구토’, ‘백혈구감소증’ 순으로 다빈도 이상사례 · 약물이상반응은 허가 내 사용과 유사했다(표 24).

Infliximab 에서 이상사례와 약물이상반응은 허가 외 사용 시 ‘두드러기’, ‘가려움’, ‘호흡곤란’ 순이었고, 허가 내 사용 시 ‘가려움증’, ‘두드러기’, ‘발진’ 순으로 허가 외 사용 여부 간 유사했다(표 25).

Rituximab 에서 이상사례와 약물이상반응은 허가 외 사용 시 ‘오한’, ‘가려움’, ‘열’, ‘두드러기’ 순이었고, 허가 내 사용 시 ‘가려움’, ‘오한’, ‘두드러기’, ‘열’ 순으로 허가 외 사용과 유사했다(표 26).

표 23. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Adalimumab)

허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
SOC / PT	이상사례, 건(%)	SOC / PT	이상사례, 건(%)
전신적 질환 /효과부족	20(8.2)	전신적 질환 /효과부족	507(9.7)
피부와 부속기관 장애 /발진	15(6.1)	투여부위 장애 /주사부위홍반	149(2.9)
투여부위 장애 /주사부위가려움	8(3.3)	투여부위 장애 /주사부위부기	141(2.7)
기타 용어 /부적절할약물투약스케줄	7(2.9)	투여부위 장애 /주사부위가려움	138(2.6)
피부와 부속기관 장애 /가려움	7(2.9)	투여부위 장애 /주사부위통증	126(2.4)
투여부위 장애 /주사부위부기	6(2.5)	피부와 부속기관 장애 /발진	121(2.3)
피부와 부속기관 장애 /가려움증	6(2.5)	전신적 질환 /C 반응단백질증가	94(1.8)
전신적 질환 /열	5(2.0)	위장관계 장애 /복통	88(1.7)
중추 및 말초신경계 장애 /두통	5(2.0)	피부와 부속기관 장애 /가려움	77(1.5)
피부와 부속기관 장애 /두드러기	5(2.0)	투여부위 장애 /주사부위발진	69(1.3)
		피부와 부속기관 장애 /발진	
		투여부위 장애 /주사부위가려움	
		투여부위 장애 /주사부위통증	
		피부와 부속기관 장애 /가려움	
		투여부위 장애 /주사부위통증	
		투여부위 장애 /주사부위반응	
		호흡기계 질환 /상기도감염	
		간 및 담도계 질환 /간효소증가	
		근육-골격계 장애 /관절통	
		근육-골격계 장애 /근육통	
		전신적 질환 /가슴통증	
		피부와 부속기관 장애 /두드러기	

표 24. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Bevacizumab)

허가 외 사용		허가 내 사용		허가 외 사용		허가 내 사용	
SOC /PT	이상사례, 건(%)	SOC /PT	이상사례, 건(%)	SOC /PT	약물이상반응, 건(%)	SOC /PT	약물이상반응, 건(%)
위장관계 장애 /오심	140(22.6)	위장관계 장애 /오심	326(13.4)	위장관계 장애 /오심	139(29.6)	위장관계 장애 /오심	320(15.5)
정신질환 /식욕부진	53(8.5)	백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	294(12.1)	정신질환 /식욕부진	53(11.3)	백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	288(14.0)
기타 용어 /적응증이외사용	30(4.8)	백혈구, RES 장애 /호중구감소	213(8.8)	위장관계 장애 /구토	29(6.2)	백혈구, RES 장애 /호중구감소	207(10.0)
위장관계 장애 /구토	30(4.8)	위장관계 장애 /구토	133(5.5)	백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	23(4.9)	위장관계 장애 /구토	131(6.3)
백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	25(4.0)	정신질환 /식욕부진	74(3.1)	백혈구, RES 장애 /호중구감소	20(4.3)	정신질환 /식욕부진	73(3.5)
백혈구, RES 장애 /호중구감소	20(3.2)	대사 및 영양 질환 /전신쇠약	58(2.4)	백혈구, RES 장애 /호중구수감소	19(4.0)	대사 및 영양 질환 /전신쇠약	58(2.8)
백혈구, RES 장애 /호중구수감소	19(3.1)	위장관계 장애 /설사	56(2.3)	위장관계 장애 /설사	18(3.8)	위장관계 장애 /설사	55(2.7)
위장관계 장애 /설사	19(3.1)	백혈구, RES 장애 /백혈구수감소	46(1.9)	혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	17(3.6)	백혈구, RES 장애 /백혈구수감소	46(2.2)
혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	18(2.9)	혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	35(1.4)	대사 및 영양 질환 /전신쇠약	10(2.1)	중추 및 말초신경계 장애 /말초신경병증	34(1.6)
대사 및 영양 질환 /전신쇠약	10(1.6)	중추 및 말초신경계 장애 /말초신경병증	34(1.4)	전신적 질환 /열	7(1.5)	혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	34(1.6)

표 25. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Infliximab)

허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
SOC /PT	이상사례, 건(%)	SOC /PT	이상사례, 건(%)
피부와 부속기관 장애 /두드러기	12(9.4)	피부와 부속기관 장애 /가려움증	192(3.8)
피부와 부속기관 장애 /가려움	11(8.7)	피부와 부속기관 장애 /두드러기	155(3.1)
호흡기계 질환 /호흡곤란	9(7.1)	피부와 부속기관 장애 /발진	127(2.5)
기타 용어 /적응증외사용	6(4.7)	호흡기계 질환 /상기도감염	118(2.4)
피부와 부속기관 장애 /발진	5(3.9)	근육-골격계 장애 /관절통	106(2.1)
위장관계 장애 /구토	4(3.1)	호흡기계 질환 /기침	104(2.1)
위장관계 장애 /오심	4(3.1)	위장관계 장애 /복통	103(2.1)
위장관계 장애 /클로스트리듐디피실리설사	4(3.1)	호흡기계 질환 /감기	102(2.0)
전신적 질환 /아나필락시스	4(3.1)	위장관계 장애 /오심	79(1.6)
피부와 부속기관 장애 /가려움증	4(3.1)	전신적 질환 /결핵	73(1.5)
		허가 외 사용	허가 내 사용
		SOC /PT	SOC /PT
		약물이상반응, 건(%)	약물이상반응, 건(%)
		피부와 부속기관 장애 /가려움증	123(11.3)
		피부와 부속기관 장애 /두드러기	94(8.6)
		피부와 부속기관 장애 /발진	70(6.4)
		호흡기계 질환 /호흡곤란	49(4.5)
		위장관계 장애 /오심	42(3.9)
		위장관계 장애 /클로스트리듐디피실리설사	28(2.6)
		전신적 질환 /가슴불편함	25(2.3)
		위장관계 장애 /복통	23(2.1)
		전신적 질환 /과민성	22(2.0)
		전신적 질환 /오한	21(1.9)

표 26. 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Rituximab)

허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
SOC /PT	이상사례, 건(%)	SOC /PT	이상사례, 건(%)
전신적 질환 /오한	140(7.3)	피부와 부속기관 장애 /가려움	692(7.7)
피부와 부속기관 장애 /가려움	134(7.0)	전신적 질환 /오한	562(6.3)
전신적 질환 /열	110(5.8)	피부와 부속기관 장애 /두드러기	520(5.8)
피부와 부속기관 장애 /두드러기	84(4.4)	전신적 질환 /열	364(4.1)
위장관계 장애 /오심	82(4.3)	백혈구, RES 장애 /호중구감소	362(4.0)
피부와 부속기관 장애 /가려움증	82(4.3)	피부와 부속기관 장애 /발진	351(3.9)
피부와 부속기관 장애 /발진	67(3.5)	피부와 부속기관 장애 /가려움증	349(3.9)
일반적 심혈관 질환 /저혈압	57(3.0)	위장관계 장애 /오심	338(3.8)
호흡기계 질환 /호흡곤란	53(2.8)	전신적 질환 /가슴불편함	226(2.5)
전신적 질환 /가슴불편함	52(2.7)	호흡기계 질환 /호흡곤란	223(2.5)
		허가 외 사용	허가 내 사용
		약물이상반응, 건(%)	SOC /PT
			피부와 부속기관 장애 /가려움
			전신적 질환 /오한
			피부와 부속기관 장애 /두드러기
			피부와 부속기관 장애 /가려움증
			피부와 부속기관 장애 /발진
			전신적 질환 /열
			위장관계 장애 /오심
			전신적 질환 /가슴불편함
			호흡기계 질환 /호흡곤란
			백혈구, RES 장애 /호중구감소

1.4.2.2 중대한 이상사례 · 약물이상반응 종류별 분포 현황

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물별 중대한 이상사례 · 약물이상반응 종류별 분포는 WHO-ART 092 버전의 SOC/PT 분류에 따라 상위 10 개 제시하였고, 허가 내/외 사용 시 보고된 이상사례 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 중대한 이상사례 · 약물이상반응 빈도를 제시하였다.

Adalimumab 에서 중대한 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘폐렴’, ‘악성남성유방신생물’, ‘시각장애’ 순이었고 이 중 ‘악성남성유방신생물’은 동일한 환자에서 발생한 이상사례가 변경된 정보 4 건이 각각 최초보고로 입력되어 4 건으로 집계되었다. 허가 내 사용 시 ‘효과부족’, ‘폐양성대장염악화’, ‘결핵’ 순이었다. 허가 외 사용에 따른 중대한 약물이상반응은 없었고, 허가 내 사용 시 ‘폐렴’, ‘빈혈’, ‘결핵’ 순이었다. Leaflet 에 기재되지 않은 이상사례는 허가 외 사용 시 발생 ‘악성남성유방신생물’ 4 건, ‘중증근무력증유사증후군’ 2 건, ‘항문장애’ 1 건이 보고되었고, 이 중 ‘악성남성유방신생물’은 동일한 환자에서 발생한 이상사례가 변경된 정보 4 건이 각각 최초보고로 입력되어 4 건으로 집계되었으나 1 명의 환자에서 발생하였다(표 27).

Bevacizumab 에서 중대한 이상사례 및 약물이상반응은 허가 외 사용 이상사례를 제외하고 모두 ‘호중구감소’가 가장 많았다. 허가 외 사용에서 중대한 이상사례는 ‘적응증이외사용’, ‘신생물성장가속’, ‘망막출혈’ 순이었고 그 외에도 ‘망막박리’, ‘망막병증’, ‘망막질환’, ‘맥락망막장애’ 등이 있었고, 허가 내 사용 시 ‘백혈구감소증’, ‘폐렴’ 순이었다. 중대한 약물이상반응은 허가 외 사용 시 ‘망막출혈’, ‘유리체출혈’ 순이었고, 허가 내 사용 시 ‘백혈구감소증’, ‘혈소판감소증’ 순으로 나타났다. Bevacizumab 허가 외 사용 시에서는 보고된 중대한 이상사례는 ‘망막출혈’ 5 건, ‘망막박리’ 4 건, ‘망막병증’, ‘망막질환’, ‘맥락망막장애’는 각 3 건과 중대한 약물이상반응으로는 ‘망막출혈’ 4 건, ‘유리체출혈’ 4 건, ‘망막박리’, ‘시각이상’, ‘안구이상’, ‘안내염’ 각 2 건씩 보고되었으나, 허가사항 내 사용상의 주의사항에 기재되어 있었다(표 28).

Infliximab 에서 허가 외 사용 시 증대한 이상사례는 ‘적응증외사용’, ‘투약 오류’, ‘상태악화’ 순이었고, 허가 내 사용에서는 ‘결핵’, ‘폐결핵’, ‘궤양성대장염 악화’ 순이었고 그 외에도 ‘적응증외사용’이 11/194 건(1.5%) 보고되었으나, 보고된 적응증은 K50.9 상세불명의 크론병, K51 궤양성 대장염, M45 성인에 있어서의 강직척추염, K50 크론병[국소성 장염], K51.8 기타 궤양성 대장염, M06.9 상세불명의 류마티스관절염으로 Infliximab 의 허가 적응증에 사용되었으나 허가 외 사용으로 보고된 것으로 확인하였다. 증대한 약물이상반응은 허가 외 사용 시 ‘아나필락시스’, ‘간질성폐질환’, ‘얼굴부종’ 수이었고, 허가 내 사용 시 ‘폐렴’, ‘저혈압’, ‘결핵’ 순이었다. Infliximab 에서 예상치 못한 증대한 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘추간판탈출증’ 1 건이 있었다(표 29).

Rituximab 에서 증대한 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘폐렴’, ‘적응증외사용’, ‘저혈압’ 순이었고, 허가 내 사용 시 ‘호중구감소’, ‘발열성호중구감소증’, ‘열’ 순으로 나타났다. 증대한 약물이상반응은 허가 외 사용 시 ‘저혈압’, ‘폐렴’, ‘B형간염’ 순이었고, 허가 내 사용 시 ‘호중구감소’, ‘열’, ‘저혈압’ 순으로 나타났다. Rituximab 에서 예상치 못한 증대한 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘산소포화도감소’ 8 건 모두 약물이상반응으로 평가되었고, 허가 내 사용 시에도 ‘산소포화도감소’ 14 건이 보고되었다(표 30).

모든 의심약물에서 허가 외 사용 시 증대한 이상사례로 ‘적응증외사용’ 자체가 보고되었다. 보고된 증대한 이상사례·약물이상반응은 기존에 알려진 의심약물 별 안전성 정보와 유사했으나, 허가 외 사용 시 보고된 증대한 이상사례, 약물이상반응이 다수 보고되었다.

표 27. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Adalimumab)

허가 외 사용		허가 내 사용		허가 외 사용		허가 내 사용	
SOC /PT	이상사례, 건(%)	SOC /PT	이상사례, 건(%)	SOC /PT	약물이상반응, 건(%)	SOC /PT	약물이상반응, 건(%)
호흡기계 질환 /폐렴	5(20.0)	전신적 질환 /효과부족	31(2.7)	-	-	호흡기계 질환 /폐렴	8(4.1)
신생물 /악성남성유방신생물	4(16.0)	위장관계 장애 /퀘양성대장염악화	27(2.4)	-	-	적혈구 장애 /빈혈	5(2.6)
시각장애 /포도막염	2(8.0)	전신적 질환 /결핵	26(2.3)	-	-	전신적 질환 /결핵	5(2.6)
중추 및 말초신경계 장애 /중증근무력증유사 증후군	2(8.0)	위장관계 장애 /대변내혈액	24(2.1)	-	-	전신적 질환 /열	5(2.6)
기타 용어 /수술후상처감염	1(4.0)	위장관계 장애 /복통	24(2.1)	-	-	전신적 질환 /효과부족	5(2.6)
시각장애 /백내장	1(4.0)	위장관계 장애 /설사	24(2.1)	-	-	중추 및 말초신경계 장애 /두통	5(2.6)
위장관계 장애 /복통	1(4.0)	전신적 질환 /열	24(2.1)	-	-	방어기전 장애 /감염	4(2.1)
위장관계 장애 /크론병	1(4.0)	근육-골격계 장애 /골절	14(1.2)	-	-	비뇨기계 질환 /신우신염	4(2.1)
위장관계 장애 /항문장애	1(4.0)	위장관계 장애 /창자협착증	14(1.2)	-	-	근육-골격계 장애 /폐혈성관절염	3(1.5)
전신적 질환 /결핵	1(4.0)	전신적 질환 /병의악화	14(1.2)	-	-	위장관계 장애 /복통	3(1.5)

표 28. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Bevacizumab)

허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
SOC / PT	이상사례, 건(%)	SOC / PT	이상사례, 건(%)
기타 용어 /적응증이외사용	15(11.5)	백혈구, RES 장애 /호중구감소	72(14.3)
신생물 /신생물성장가속	7(5.4)	백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	27(5.4)
혈관 질환 /망막출혈	5(3.8)	호흡기계 질환 /폐렴	18(3.6)
백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	4(3.1)	혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	15(3.0)
백혈구, RES 장애 /호중구감소	4(3.1)	백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	14(2.8)
시각장애 /망막박리	4(3.1)	전신적 질환 /전신쇠약	14(2.8)
혈관 질환 /유리체출혈	4(3.1)	위장관계 장애 /오심	12(2.4)
시각장애 /망막병증	3(2.3)	전신적 질환 /열	11(2.2)
시각장애 /망막질환	3(2.3)	정신질환 /식욕부진	10(2.0)
시각장애 /맥락망막장애	3(2.3)	적혈구 장애 /빈혈	9(1.8)
		약물이상반응, 건(%)	
		SOC / PT	약물이상반응, 건(%)
		백혈구, RES 장애 /호중구감소	4(8.5)
		혈관 질환 /망막출혈	4(8.5)
		혈관 질환 /유리체출혈	4(8.5)
		백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	2(4.3)
		백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	2(4.3)
		시각장애 /망막박리	2(4.3)
		시각장애 /시각이상	2(4.3)
		시각장애 /안구이상	2(4.3)
		시각장애 /안내염	2(4.3)
		위장관계 장애 /설사	2(4.3)
		백혈구, RES 장애 /호중구감소	68(26.0)
		백혈구, RES 장애 /백혈구감소증	27(10.3)
		혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	14(5.3)
		위장관계 장애 /오심	10(3.8)
		정신질환 /식욕부진	10(3.8)
		백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	8(3.1)
		백혈구, RES 장애 /호중구수감소	6(2.3)
		대사 및 영양 질환 /전신쇠약	5(1.9)
		위장관계 장애 /구토	5(1.9)
		위장관계 장애 /복통	5(1.9)

표 30. 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포현황(Rituximab)

허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
SOC / PT	이상사례, 건(%)	SOC / PT	이상사례, 건(%)
호흡기계 질환 /폐렴	23(6.9)	백혈구, RES 장애 /호중구감소	168(11.9)
기타 용어 /적응증외사용	22(6.6)	백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	108(7.7)
일반적 심혈관 질환 /저혈압	19(5.7)	전신적 질환 /열	68(4.8)
백혈구, RES 장애 /호중구감소	15(4.5)	호흡기계 질환 /폐렴	67(4.7)
간 및 담도계 질환 /B 형간염	14(4.2)	전신적 질환 /사망	42(3.0)
방어기전 장애 /폐혈증	13(3.9)	호흡기계 질환 /호흡곤란	38(2.7)
전신적 질환 /열	10(3.0)	일반적 심혈관 질환 /저혈압	37(2.6)
호흡기계 질환 /호흡곤란	10(3.0%)	혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	28(2.0%)
호흡기계 질환 /산소포화도감소	8(2.4)	위장관계 장애 /오심	27(1.9)
기타 용어 /거대세포바이러스감염	7(2.1)	전신적 질환 /오한	24(1.7)
		일반적 심혈관 질환 /저혈압	19(8.1)
		호흡기계 질환 /폐렴	18(7.7)
		간 및 담도계 질환 /B 형간염	14(6.0)
		백혈구, RES 장애 /호중구감소	13(5.5)
		전신적 질환 /열	10(4.3)
		호흡기계 질환 /호흡곤란	10(4.3)
		백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	9(3.8)
		전신적 질환 /오한	9(3.8)
		호흡기계 질환 /산소포화도감소	8(3.4%)
		전신적 질환 /오한	7(3.0)
		전신적 질환 /가슴불편함	5(2.1)
		백혈구, RES 장애 /호중구감소	68(11.6)
		전신적 질환 /열	41(7.0)
		일반적 심혈관 질환 /저혈압	35(6.0)
		호흡기계 질환 /폐렴	33(5.6)
		호흡기계 질환 /호흡곤란	30(5.1)
		백혈구, RES 장애 /발열성호중구감소증	24(4.1)
		전신적 질환 /오한	22(3.7)
		혈소판, 출혈, 응고 장애 /혈소판감소증	22(3.7%)
		호흡기계 질환 /산소포화도감소	14(2.4)
		간 및 담도계 질환 /B 형간염	12(2.0)

1.4.2.3 중대사례정보

본 연구에서는 중대한 이상반응 분류 기준인 중대사례정보를 ICH E2A 가이드라인에 따라 6가지로 분류하였다. 동일한 이상사례에서 1개 이상의 중대사례정보가 보고된 경우 각각의 건수를 집계하였다. 중대사례정보 값이 존재하는 2,415명에 한해 허가 내/외 사용 시 보고된 중대사례정보 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 중대사례정보 빈도를 제시하였다(표 31).

전체적으로 허가 외 사용 시 발생한 중대한 이상사례 중 중대사례정보는 ‘기타 의학적으로 중요한 상황’이 59.5%(344/578건)로 가장 많았고, 허가 내 사용 시 ‘입원 또는 입원기간 연장’이 46.9%(2,075/4,420건)로 가장 높은 빈도를 차지했다. 그 중 허가 외 사용으로 인한 ‘생명의 위협’은 3.8%(22/578건), ‘사망’은 15.7%(91/578건)으로 허가 내 사용에 비해 각각 약 2배, 3개 많은 비율로 보고되었다. 허가 외 사용 여부에 따른 중대사례 정보를 분석한 결과 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 각 의심약물별 분석 시에도 모든 의심약물에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

각 의심약물별로 분석한 결과 Adalimumab (허가 외 사용 시 55.2%, 허가 내 사용 시 55.4%)과 Infliximab (허가 외 사용 시 55.8%, 허가 내 사용 시 61.3%)은 ‘입원 또는 입원기간 연장’이 가장 많이 차지한 반면, Bevacizumab (허가 외 사용 시 74.5%, 허가 내 사용 시 51.6%)과 Rituximab 허가 외 사용 시 58.6%, 허가 내 사용 시 49.4%)은 ‘기타 의학적으로 중요한 상황’이 가장 높은 빈도로 관찰되었다. 그 중 Infliximab은 허가 외 사용 시 ‘생명의 위협’이 8.8%(3/34건)으로 허가 내 사용 시 1.9%(15/791건)보다 높은 비율이 보고 되었고, Rituximab의 허가 외 사용 시 ‘사망’이 19.5% (73/374건)으로 나타나 허가 내 사용 8.9%(147/1,655건)에 비해 약 2배 이상 높은 비율이 보고되었다.

표 31. 중대사례정보

	건(%)									
	전체*		Adalimumab [†]		Bevacizumab [‡]		Infliximab [§]		Rituximab [¶]	
	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
중대한 불구나 기능저하	3(0.5)	22(0.5)	0	2(0.2)	3(2.1)	9(1.4)	0	0	0	11(0.7)
선천적 기형	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
생명의 위협	22(3.8)	84(1.9)	0	0	1(0.7)	9(1.4)	3(8.8)	15(1.9)	18(4.8)	60(3.6)
사망	91(15.7)	253(5.7)	3(10.3)	25(1.9)	14(9.9)	61(9.5)	1(2.9)	20(2.5)	73(19.5)	147(8.9)
입원 또는 입원기간 연장	118(20.4)	2,075(46.9)	16(55.2)	737(55.4)	18(12.8)	233(36.2)	20(58.8)	485(61.3)	64(17.1)	620(37.5)
기타										
의학적으로 중요한 상황	344(59.5)	1,986(44.9)	10(34.5)	566(42.6)	105(74.5)	332(51.6)	10(29.4)	271(34.3)	219(58.6)	817(49.4)
합계	578	4,420	29	1,328	141	644	34	791	374	1,655

* 전체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p < 0.0024$; Fisher's Exact Test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0016$; Fisher's Exact Test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

1.4.2.4 이상사례 경과

본 연구에서는 이상사례 경과를 6 가지로 분류하여 조사하였다. 허가 내/외 사용 시 이상사례 경과가 보고된 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 이상사례 결과의 빈도를 제시하였다.

허가 외 사용 여부에 따른 이상사례 경과를 분석한 결과, 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 경과가 보고된 것 ‘모름’을 제외하고 이상사례 경과는 허가 내/외 사용 모두 ‘회복’이 가장 많았다. 전체적으로 ‘사망’을 포함한 ‘치명적 손상’은 허가 외 사용에서 0.9%(25/2,773 건)으로 허가 내 사용에서 0.4%(82/21,246 건)보다 2 배 이상 높았다. 특히 Rituximab에서는 허가 외 사용 시 치명적 손상 비율이 1.1%(21/1,827 건)으로 허가 내 사용 시 0.5%(45/8,784 건)보다 약 2 배 높았다. 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 각 의심약물별 분석 시에도 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례 경과에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(표 32).

표 32. 이상사례 경과

	전체*		Adalimumab [†]		Bevacizumab [‡]		Infliximab [§]		Rituximab [¶]	
	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
회복	2,151(77.6)	14,632(68.9)	60(25.2)	1646(31.9)	407(69.9)	1,706(71.4)	96(76.2)	3,759(76.6)	1,588(86.9)	7,521(85.6)
회복되지 않음	75(2.7)	1,740(8.2)	41(17.2)	1,239(24.0)	21(3.6)	62(2.6)	0	134(2.7)	13(0.7)	305(3.5)
회복중	213(7.7)	2,006(9.4)	22(9.2)	323(6.3)	55(9.5)	451(18.9)	9(7.1)	553(11.3)	127(7.0)	679(7.7)
후유증을 동반한 회복	1(0)	57(0.3)	0	18(0.3)	1(0.2)	0	0	34(0.7)	0	5(0.1)
치명적 손상	25(0.9)	82(0.4)	0	1(0.0)	4(0.7)	27(1.1)	0	9(0.2)	21(1.1)	45(0.5)
모름	308(11.1)	2,729(12.8)	115(48.3)	1,936(37.5)	94(16.2)	143(6.0)	21(16.7)	421(8.6)	78(4.3)	229(2.6)
합계	2,773	21,246	238	5,163	582	2,389	126	4,910	1,827	8,784

* 전체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

1.4.2.5 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치

본 연구에서는 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치를 5가지로 분류하여 조사하였다. 허가 내/외 사용 시 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치가 보고된 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치의 빈도를 제시하였다.

허가 내/외 사용 모두 ‘용량유지’가 가장 많은 분포를 차지하였고, 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치를 분석한 결과 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 허가 외 사용 여부에 따른 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치는 모든 의심약물에서 통계적으로 유의한 수준이었다. 각 의심약물별 결과에서도 ‘용량유지’가 가장 높은 빈도를 차지하였으나, **Infliximab** 은 허가 외 사용 시 ‘투여중지’가 58.4%(73/125 건)로 가장 높았다. 허가 외 사용 후 투여중지를 야기한 이상사례 상위은 ‘가려움’, ‘두드러기’, ‘발진’, ‘가려움증’, ‘호흡곤란’, ‘구토’, ‘오심’, ‘아나필락시스’이었으며 이미 알려진 **Infliximab** 안전성 정보에 모두 기재되어 있는 이상사례였다(표 33).

표 33. 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치

	전체*		Adalimumab [†]		Bevacizumab [‡]		Infliximab [§]		Rituximab [¶]	
	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
해당없음	674(23.7)	3,340(16.5)	65(27.4)	913(18.9)	134(22.0)	618(26.8)	19(15.2)	687(14.1)	456(24.3)	1,122(13.7)
투여중지	916(32.2)	5,487(27.1)	42(17.7)	1051(21.7)	113(18.6)	546(23.7)	73(58.4)	910(18.6)	688(36.7)	2,980(36.3)
용량유지	955(33.5)	9,333(46.1)	100(42.2)	1,797(37.2)	242(39.7)	988(42.9)	14(11.2)	3,015(61.7)	599(31.9)	3,533(43.1)
용량감량	60(2.1)	308(1.5)	1(0.4)	21(0.4)	4(0.7)	13(0.6)	0	74(1.5)	55(2.9)	200(2.4)
모름	242(8.5)	1,760(8.7)	29(12.2)	1,053(21.8)	116(19.0)	139(6.0)	19(15.2)	198(4.1)	78(4.2)	370(4.5)
합계	2,847	20,228	237	4,835	609	2,304	125	4,884	1,876	8,205

*전체 $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p = 0.0003$; χ^2 test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

1.4.2.6 의심약물과의 인과성 평가정보

이상사례와 의심약물과의 인과관계를 6가지 항목으로 분류하였다. 허가 내/외 사용 시 의심약물과의 인과성 평가정보가 보고된 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 의심약물과의 인과성 평가정보의 빈도를 제시하였다.

전체적인 허가 외 사용 여부에 따른 의심약물과의 인과성 평가정보는 허가 외 사용에서 ‘확실함’, ‘상당히 확실함’, ‘가능성’으로 평가된 비율은 94.5%(2,340/2,477 건)으로 허가 내 사용 시 71.0%(10,693/15,067 건)보다 높았다. 허가 외 사용 여부에 따른 인과성 평가정보는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 허가 외 사용보다 허가 내 사용 시 약물이상반응으로 분류된 비율이 더 높았던 의심약물은 Adalimumab(50.8% vs 54.5%)과 Bevacizumab(88.6% vs 95.8%)이었고, Infliximab(81.1% vs 32.4%)과 Rituximab(98.0% vs 84.8%)은 허가 외 사용 시 약물이상반응 비율이 높았다.

Infliximab 허가 외 사용 시 ‘확실함’으로 평가된 이상사례는 6.6%(7/106 건)으로 허가 내 사용 시 2.1%(69/3,358 건)보다 높은 비율로 나타났다(표 34). 상세 이상사례명으로는 ‘아나필락시스’가 3 건, 그 외 ‘열’, ‘호흡곤란’, ‘기침’, ‘가려움증’은 각각 1 건씩 보고되었고 이는 모두 이미 알려진 Infliximab 안전성 정보에 기재되어 있는 이상사례와 차이가 없었다.

표 34. 의심약물과의 인과성 평가정보

	전체*		Adalimumab [†]		Bevacizumab [‡]		Infliximab [§]		Rituximab [¶]	
	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
확실히 상당히 가능함	142(5.7)	743(4.9)	0	30(1.6)	0	30(1.6)	7(6.6)	69(2.1)	131(7.4)	616(8.0)
가능성 적음	965(39)	5,330(35.4)	11(17.5)	563(30.4)	52(9.8)	492(22.8)	36(34.0)	326(9.7)	866(48.7)	3,949(51.2)
판정 곤란	1,233(49.8)	4,620(30.7)	21(33.3)	415(22.4)	414(78.1)	1,544(71.7)	53(50.0)	693(20.6)	745(41.9)	1,968(25.5)
판정 불가	51(2.1)	2,871(19.1)	10(15.9)	210(11.4)	10(1.9)	38(1.8)	8(7.5)	1,536(45.7)	23(1.3)	1,087(14.1)
약물 이상 반응 합계	0	64(0.4)	0	2(0.1)	0	7(0.3)	0	42(1.3)	0	13(0.2)
합계	86(3.5)	1,439(9.6)	21(33.3)	629(34.0)	50(9.4)	45(2.1)	2(1.9)	692(20.6)	13(0.7)	73(0.9)
합계	2,340(94.5)	10,693(71.0)	32(50.8)	1,008(54.5)	466(88.6)	2,066(95.8)	86(81.1)	1,088(32.4)	1,742(98.0)	6,533(84.8)
합계	2,477	15,067	63	1,849	526	2,156	106	3,358	1,778	7,706

* 전체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

1.4.2.7 재투여 시 이상사례 발현여부

재투여 시 이상사례 발현 여부는 ‘발현됨’, ‘발현안됨’, ‘모름’, ‘해당없음’의 4가지로 분류하여 분석하였다. 허가 내/외 사용 별 재투여 시 이상사례 발현여부가 보고된 건수를 분모로 정의하여 각 허가 내/외 사용 시 재투여 시 이상사례 발현여부의 빈도를 제시하였다.

전체적으로 재투여 시 이상사례가 ‘발현됨’으로 보고된 경우는 허가 외 사용 16.1%(259/1,609건)과 허가 내 사용 15.8%(1,561/9,902건)으로 유사한 수준이다. 허가 외 사용 여부에 따른 재투여 시 이상사례 발현여부는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 전체적으로 허가 외 사용 시 ‘발현안됨’이 31.2%, 허가 내 사용 시 ‘해당없음’이 39.1%로 가장 많았고, Adalimumab에서는 허가 내/외 사용 모두 ‘해당없음’이 각각 68.7%, 80.7%로 가장 많았다. Bevacizumab에서 허가 외 사용 시 ‘해당없음’이 30.9%, 허가 내 사용 시 ‘발현됨’이 40.4%로 가장 많았다. Infliximab에서 허가 외 사용 시 ‘모름’을 제외하면 ‘발현안됨’이 26.9%, 허가 내 사용 시 ‘해당없음’이 52.9%로 가장 많았다. Rituximab은 허가 외 사용에서 ‘발현안됨’이 35.6%, 허가 내 사용에서 48.3%로 가장 많았다(표 35).

표 35. 재투여 시 이상사례 발현여부

	전체*		Adalimumab [†]		Bevacizumab [‡]		Infliximab [§]		Rituximab [¶]	
	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용	허가 외 사용	허가 내 사용
발현됨	259(16.1)	1561(15.8)	0	34(1.3)	91(22.3)	574(40.4)	4(4.8)	93(6.8)	164(15.6)	860(19.0)
발현안됨	502(31.2)	2818(28.5)	5(7.5)	54(2.1)	104(25.5)	382(26.9)	19(22.9)	202(14.7)	374(35.6)	2,180(48.3)
모름	413(25.7)	1647(16.6)	16(23.9)	412(15.9)	87(21.3)	204(14.4)	47(56.6)	352(25.6)	263(25.0)	679(15.0)
해당없음	435(27)	3876(39.1)	46(68.7)	2,088(80.7)	126(30.9)	261(18.4)	13(15.7)	728(52.9)	250(23.8)	799(17.7)
합계	1,609	9,902	67	2,588	408	1,421	83	1,375	1,051	4,518

* 전체: $p < 0.0001$; χ^2 test

[†] Adalimumab: $p < 0.0001$; Fisher's Exact Test

[‡] Bevacizumab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[§] Infliximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

[¶] Rituximab: $p < 0.0001$; χ^2 test

1.5 안전성에 미치는 영향

1.5.1 중대한 약물이상반응

의심약물 별 ‘허가 외 사용’ 여부가 ‘중대한 약물이상반응’ 발생에 영향을 미치는 지 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 진행하였다.

의심약물 중 ‘중대한 약물이상반응’과 통계적으로 유의하게 연관이 있는 약물은 Bevacizumab, Infliximab, Rituximab 이었다. Bevacizumab 은 ‘허가 내 사용’에 비해 ‘허가 외 사용’일 때 ‘중대한 약물이상반응’이 발생할 오즈비는 0.677(95% CI: 0.49, 0.94; $p = 0.0184$)로 나타났고, Infliximab 과 Rituximab 에서의 오즈비는 각각 2.347(95% CI: 1.244, 4.427; $p = 0.0084$)와 1.998(95% CI: 1.702, 2.345; $p < 0.0001$)로 나타났다(표 36).

표 36. 허가 외 사용 여부 에 따른 중대한 약물이상반응 발생

의심약물	항목	중대한 약물이상반응			<i>p</i> -value
		OR	95% CI		
	허가 내 사용	1(기준값)			
Adalimumab		<0.001	<0.001	>999.999	0.97
Bevacizumab	허가 외 사용	0.677	0.49	0.937	0.0184
Infliximab		2.347	1.244	4.427	0.0084
Rituximab		1.998	1.702	2.345	<.0001

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

1.5.2 중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)

‘중대한 약물이상반응’ 중 특히 ‘사망’과 ‘생명의 위협’에 해당하는 심각한 약물이상반응을 추가로 분석하기 위하여 의심약물 별 ‘허가 외 사용’ 여부가 ‘중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)’ 발생에 미치는 영향을 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하였다.

의심약물 중 ‘중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)’과 통계적으로 유의하게 연관이 있는 약물은 Infliximab, Rituximab 이었다. Infliximab 과

Rituximab 에서의 오즈비는 각각 5.469(95% CI: 1.616, 18.513; $p = 0.0063$)와 3.068 (95% CI: 3.158, 4.362; $p < 0.0001$)로 나타났다(표 37).

표 37. 허가 외 사용 여부에 따른 중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협) 발생

의심약물명	항목	중대한 약물이상반응 (사망, 생명의 위협)			p-value
		OR	95% CI		
	허가 내 사용	1(기준값)			
Adalimumab		<0.001	<0.001	>999.999	0.9772
Bevacizumab	허가 외 사용	1.96	0.358	10.723	0.4379
Infliximab		5.469	1.616	18.513	0.0063
Rituximab		3.068	2.158	4.362	<.0001

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

1.5.3 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인

의심약물 별 ‘허가 외 사용 여부’, ‘병력 개수’, ‘성별’, ‘연령’, ‘의심약물 투약 기간’이 ‘중대한 이상사례 발생’에 미치는 영향을 분석하였다.

중대한 이상사례 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 의심약물별로 상이하였다. 우선 Adalimumab 에서는 ‘허가 외 사용’, ‘병력 개수’, ‘연령’이 유의했고, ‘허가 외 사용’시 중대한 이상사례가 발생할 오즈비는 0.30(95% CI: 0.12, 0.71; $p = 0.0065$)이었고, ‘병력’이 ‘2 개 이상’일 경우 오즈비가 15.29(95% CI: 7.87, 29.71; $p < 0.0001$)로 나타났다(표 38).

Bevacizumab 에서 중대한 이상사례 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 ‘허가 외 사용’, ‘병력 개수’, ‘의심약물 투여기간’이 있었다. ‘허가 내 사용’에 비해 ‘허가 외 사용’ 시 중대한 이상사례가 발생할 오즈비는 0.28(95% CI: 0.18, 0.45; $p < 0.0001$)이었고, ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’일 때 오즈비는 1.76(95% CI: 1.20, 2.59; $p = 0.0039$)이었다. ‘의심약물 투여기간’이 ‘6 개월 이상’인 경우 오즈비는 24.75(95% CI: 8.79, 69.73; $p < 0.0001$)이었다(표 39).

Infliximab 에서 중대한 이상사례 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 ‘병력개수’, ‘성별’, ‘연령’, ‘의심약물 투여기간’이었다. ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’인 경우 중대한 이상사례가 발생할 오즈비는 0.34(95% CI: 0.27, 0.42; $p < 0.0001$)이었고, ‘성별’이 ‘여성’인 경우 오즈비는 0.67(95% CI: 0.55, 0.83; $p = 0.0002$)이었다. ‘연령’이 ‘65 세 이상’인 경우 오즈비는 1.35(95% CI: 1.02, 1.80; $p = 0.0368$)이었고, ‘의심약물 투여기간’이 ‘6 개월 이상’일 경우 14.83(95% CI: 9.60, 22.91; $p < 0.0001$), ‘1 년 이상’일 경우 2.18(95% CI: 1.25, 3.80; $p = 0.0058$)이었다(표 40).

Rituximab 에서 중대한 이상사례 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인 ‘여성’일 때 오즈비가 0.75(95% CI: 0.579, 0.978; $p = 0.0335$)인 반면, ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’일 경우 중대한 이상사례가 발생할 오즈비는 3.16 (95% CI: 2.396, 4.166; $p < 0.0001$)이었고, ‘65 세 이상’일 경우 1.95(95% CI: 1.493, 2.533; $p < 0.0001$)로 나타났다(표 41).

표 38. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Adalimumab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	0.297	0.124	0.711	0.0065
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	15.292	7.871	29.71	<.0001
성별	남	1(기준값)			
	여	0.949	0.701	1.284	0.7344
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	3.345	2.177	5.142	<.0001
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	1.155	0.532	2.508	0.7159
	1 년 이상	0.802	0.262	2.462	0.7003

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 1,094 건)

표 39. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Bevacizumab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	0.281	0.175	0.453	<.0001
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	1.762	1.199	2.59	0.0039
성별	남	1(기준값)			
	여	0.955	0.75	1.217	0.7102
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	1.031	0.81	1.312	0.807
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	24.751	8.786	69.726	<.0001
	1 년 이상	1.85	0.564	6.075	0.3104

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 2,464 건)

표 40. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Infliximab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	0.777	0.401	1.505	0.4544
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	0.339	0.272	0.424	<.0001
성별	남	1(기준값)			
	여	0.673	0.545	0.831	0.0002
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	1.352	1.019	1.795	0.0368
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	14.826	9.593	22.913	<.0001
	1 년 이상	2.181	1.253	3.795	0.0058

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 3,986 건)

표 41. 중대한 이상사례 발생에 영향 미치는 요인(Rituximab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	1.174	0.958	1.439	0.1225
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	6.024	5.029	7.216	<.0001
성별	남	1(기준값)			
	여	0.887	0.763	1.032	0.1214
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	1.959	1.682	2.283	<.0001
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	<.0001	<.0001	>999.999	0.9766
	1 년 이상	15.832	3.349	74.835	0.0005

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 7,555 건)

1.5.4 약물이상반응 발생에 영향 미치는 요인

의심약물 별 ‘허가 외 사용 여부’, ‘병력 개수’, ‘성별’, ‘연령’, ‘의심약물 투약 기간’이 ‘약물이상반응’에 미치는 영향을 분석하였다.

약물이상반응 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 의심약물별로 상이하였다. Adalimumab 에서 약물이상반응 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 ‘병력개수’와 ‘의심약물 투여기간’이었다. ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’일 때 약물이상반응을 발생시킬 오즈비는 3.1(95% CI: 1.76, 5.48; $p < 0.0001$)이었고, ‘의심약물 투여기간’이 ‘1 년 이상’인 경우 ‘6 개월 미만’인 경우에 비해 오즈비가 2.67(95% CI: 1.01, 6.88; $p = 0.0473$)이었다(표 42).

Bevacizumab 에서 약물이상반응 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 ‘병력개수’, ‘성별’, ‘의심약물 투여기간’이었다. ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’일 때 약물이상반응을 발생시킬 오즈비는 0.5(95% CI: 0.34, 0.91; $p = 0.0205$), ‘의심약물 투여기간’이 ‘6 개월 이상’일 경우 0.04(95% CI: 0.02, 0.10; $p < 0.0001$), ‘1 년 이상’일 경우 0.01(95% CI: 0.003, 0.062; $p < 0.0001$)이었다. 반면, ‘여성’일 경우 오즈비는 1.64(95% CI: 1.17, 2.3; $p = 0.0038$)로 나타났다(표 43).

Infliximab 에서 모든 요인이 약물이상반응 발생에 통계적으로 유의하게 영향을 미쳤다. ‘허가 외 사용’에서 약물이상반응이 발생할 오즈비가 15.62(95% CI: 7.08, 34.44; $p < 0.0001$)였고, ‘여성’인 경우 1.26(95% CI: 1.08, 1.48; $p = 0.0034$)로 나타났다. 한편, ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’인 경우 오즈비는 0.27(95% CI: 0.23, 0.32; $p < 0.0001$), ‘연령’이 ‘65 세 이상’인 경우 0.56(95% CI: 0.44, 0.71; $p < 0.0001$), ‘의심약물 투여기간’이 ‘1 년 이상’인 경우 0.50(95% CI: 0.29, 0.90; $p = 0.0186$)로 나타났다(표 44).

Rituximab 에서 약물이상반응 발생율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났던 요인은 ‘허가 외 사용’, ‘병력개수’, ‘의심약물 투여기간’이었다. ‘허가 외 사용’시 약물이상반응을 발생시킬 오즈비는 4.80(95% CI: 3.35, 6.87; $p < 0.0001$)로 나타났고, 반면, ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’인 경우 0.05(95% CI: 0.04, 0.05; $p < 0.0001$), ‘의

심약물 투여기간'이 '1년 이상'일 경우 0.06(95% CI: 0.01, 0.29; $p = 0.0005$)로 나타났다(표 45).

표 42. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Adalimumab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	1.461	0.735	2.835	0.2627
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	3.101	1.756	5.475	<.0001
성별	남	1(기준값)			
	여	1.201	0.85	1.698	0.2988
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	0.72	0.392	1.323	0.2903
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	1.656	0.733	3.742	0.2251
	1 년 이상	2.637	1.012	6.876	0.0473

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 1,094 건)

표 43. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Bevacizumab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	1.242	0.778	1.983	0.3647
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	0.553	0.336	0.913	0.0205
성별	남	1(기준값)			
	여	1.643	1.173	2.3	0.0038
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	0.991	0.71	1.382	0.9569
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	0.043	0.018	0.104	<.0001
	1 년 이상	0.014	0.003	0.062	<.0001

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 2,464 건)

표 44. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Infliximab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	15.62	7.084	34.442	<.0001
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	0.269	0.228	0.317	<.0001
성별	남	1(기준값)			
	여	1.264	1.081	1.478	0.0034
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	0.558	0.438	0.711	<.0001
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	0.788	0.489	1.27	0.3285
	1 년 이상	0.505	0.286	0.892	0.0186

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 3,986 건)

표 45. 약물이상반응 발생에 미치는 요인(Rituximab)

변수	항목	중대한 이상사례 발생 유무			p-value
		OR	95% CI		
허가 외 사용 여부	허가 내 사용	1(기준값)			
	허가 외 사용	4.796	3.348	6.87	<.0001
병력개수	1 개	1(기준값)			
	2 개 이상	0.045	0.037	0.054	<.0001
성별	남	1(기준값)			
	여	1.116	0.946	1.315	0.1927
연령	65 세 미만	1(기준값)			
	65 세 이상	1.057	0.888	1.26	0.5323
의심약물투여기간	6 개월 미만	1(기준값)			
	6 개월 이상	>999.9	<0.001	>999.9	0.9704
	1 년 이상	0.058	0.012	0.289	0.0005

CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

*해당 변수에 대한 값이 모두 존재하는 자료에 한해 분석함(총 7,555 건)

제4장. 고찰

1.6 연구 결과에 대한 고찰

이상사례 보고년도의 분포를 살펴보면, 2016년 이후 감소하는 Infliximab을 제외한 모든 의약품에서 매년 증가 추세를 보였다. 이는 2012년 승인 바이오시밀러인 인플릭시맙주의 시판 후 조사 기간 이후 보고건수가 감소한 것으로 판단하였다. 특히 Rituximab에서 보고 건수가 2018년 2,094건에서 2019년 4,918건으로 2.5배 가까이 증가하였는데, 2015년 승인 바이오시밀러인 트록시맙주의 시판 후 조사의 대량보고로 인한 영향으로 보인다. 또한 조사기간 내 허가 외 사용 건이 증가했을 가능성이 있으나 모두 비공개 정보로 정확한 사유는 확인할 수 없었다. 하지만 2019년 3~8월 사이 심평원에 보고된 허가 외 사용승인내역의 3.5%(10건/282건)가 Rituximab이었음을 확인할 수 있었다(장민정, 2021).

연구 대상자의 일반적 특성 중 성별에 따른 분포를 살펴보면, 전체적으로 남성이 50.96%(6,744/13,233명), 여성이 49.04%(6,489/13,233명)를 차지하였다. 기존 허가 외 사용 시 여성이 이상사례에 취약하다고 보고된 연구(McCarthy, 2015)가 있었으나, 본 연구의 원시자료를 통해 성별에 따른 발현율의 차이는 확인할 수 없으므로 이상사례가 성별과 무관하게 발생했다고 볼 수는 없다고 판단하였다.

평균 연령의 경우, Bevacizumab이 61.5(\pm 11.85)세로 가장 높았고, Rituximab이 56.3(\pm 16.01)세, Infliximab이 45.5(\pm 16.17)세 순이었고, Adalimumab이 39.1(\pm 17.88)세로 가장 낮았다. Open Vigil FDA safety report browser 상 FDA에 보고된 이상사례의 대상자 연령의 평균을 살펴보았을 때, Bevacizumab 59.36세, Rituximab 56.73세, Adalimumab 50.62세, Infliximab 44.99세 순으로 분포하여 단일클론항체 사용 후 이상사례가 발생한 환자의 평균 연령이 본 연구와 유사한 결과를 보였다(Böhm et al., 2016). 이는 혈관내피세포 성장인자(VEGF) 저해제와 항-CD20제제가 주로 항암 적응증에 사용되는 것에 비해 TNF- α 억제제가 주로 자가면역질환의 치료에

사용되므로 적응증 별 평균 이환 연령의 영향으로 인해 차이가 발생한 것으로 판단하였다.

연구 대상자의 병력유무는 Rituximab군에서 92.14%로 가장 많았고, Infliximab 87.23%, Bevacizumab 85.54%, Adalimumab 13.47% 순이었다. 병력 종류는 의심약물 간 차이가 있었고, Adalimumab은 ‘상세불명의 혈청검사양성 류마티스관절염(4.2%)’, Bevacizumab은 ‘직장의 악성 신생물(20.4%)’, Infliximab은 ‘상세불명의 류마티스관절염(40.8%)’, Rituximab은 ‘미만성 대B-세포림프종(48.8%)’이 가장 많았고, 이는 모두 적응증에 포함되는 진단명으로써 상위 병력에 포함되었다. 평균 연령이 가장 낮은 Adalimumab에서 병력 비율이 낮아 상대적으로 다른 의심약물에서 고령환자가 많이 분포함에 따라 병력 비율도 증가한 것으로 판단되었다.

의심약물 투여기간은 62.1일(± 178.99)로 가장 긴 Adalimumab부터 Infliximab, Bevacizumab, Rituximab 순이었다. 군간 유의성을 검정하기 위해 실시한 다중비교 결과 Adalimumab과 Infliximab그룹과 Bevacizumab과 Rituximab 그룹에서 유의한 차이가 있었으며, 이는 의심약물 별 적응증 차이와 이로 인한 regimen의 차이로 인한 결과로 판단하였다.

보고자는 허가 외 사용 시 ‘의료기관’에서 한국의약품안전관리원에 직접 보고한 경우는 Rituximab에서만 82건(4.3%) 보고되는데에 그쳤다. 허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용승인을 받은 요양기관에서 실제 부작용 보고는 건강보험심사평가원에 사용승인내역보고를 통해 진행하였을 것으로 판단하였다. 최근 식약처에서는 의약품 안전관리 2021년 시행계획을 통해 현재 건강보험심사평가원과 한국의약품안전관리원으로 이원화되어 있는 이상사례 보고체계를 2024년까지 한국의약품안전관리원으로서의 통합 계획을 밝혔다(한국의약품안전관리원, 2021). 다만 의료기관에서 원내 지역의약품안전센터를 통해 허가 외 사용으로 인한 이상사례를 보고했을 경우에는 원시자료 내 원보고자 정보를 통해 구분할 수 없기 때문에 효과적으로 허가 외 사용 안전성을 관리하기 위해서는

허가 또는 신고범위 초과 약제 비급여 사용승인을 받은 의료기관에서 이상사례 전자보고 시 E2B R3 ‘G.k.10.r Additional information on drug’ 항목에서 ‘11=Off label use’를 필수로 체크할 수 있도록 가이드를 제공할 필요가 있다고 사료된다.

보고 유형은 Infiximab은 77.7%(4,581/5,897건)이 ‘조사연구(재심사포함)’에서 보고되어 가장 많은 보고유형을 차지하였고, 다른 의심약물에서는 ‘모름’을 제외하면 ‘자발보고’를 통한 보고가 가장 많았다. 허가 외 사용에 따른 원보고자/보고자/보고유형의 차이는 전체적으로, 의심약물 별로 통계적으로 유의한 차이가 있었고 Infiximab을 제외한 모든 의심약물에서는 허가 내/외 사용 간 가장 많이 보고된 항목이 동일했다. Infiximab에서 허가 내 사용에서 원보고자/보고자/보고유형은 각각 의사(89.6%)/제조(수입)업체(88.9%)/조사연구(80.5%)가 가장 많은 분포를 차지한 반면, 허가 외 사용에서는 간호사(64.6%)/지역의약품안전센터(77.2%)/자발보고(84.3%)가 가장 많은 분포를 차지하여 허가 외 사용 여부에 따른 차이가 있었다. 이는 재심사는 허가 사항 내 적응증에 대한 사용성적조사를 포함하기 때문에 기간 내 승인된 바이오시밀러의 재심사기간 포함 여부에 의해 허가 내 사용에 의한 이상사례가 대량 보고되었을 것으로 판단되었다. 또한 기저질환이나 적응증의 중증도에 차이에 의해 입원/외래 진료에 따른 보고자 유형에도 차이가 발생하였을 것으로 판단되었다.

이상사례·약물이상반응 세부정보는 자료수집기간 동안 보고된 이상사례는 14,671 명에서 총 26,269 건을 대상으로 분석하였고, 이상사례는 Rituximab 에서 연구대상자의 45.4%(6,657/14,671 명)에서 11,313 건(43.1%)으로 가장 큰 비중을 차지하였다. Infiximab 에서 5,897 건(22.4%), Adalimumab 에서 5,901 건(22.5%), Bevacizumab 에서 3,158 건(12.0%) 순이었다. 그 중 허가 외 사용 여부를 확인할 수 있는 이상사례는 전체 13,492 명에서 발생한 24,508 건이었다. 보고된 적응증에 따라 분류한 결과 허가 외 사용 시 이상사례는 2,903 건(11.8%), 허가 내 사용 시 21,605 건(88.2%)이었다.

그 중 허가 외 사용 여부에 따른 약물이상반응은 허가 외 사용에서 2,340/2,903 건(80.6%)이었고, 허가 내 사용에서 10,693/21,605 건(49.5%)이었고, 특

히 Rituximab 과 Infliximab 은 허가 외 사용 시 각각 91.1%(1,742/1,912 건)와 75.6%(96/127 건)으로 허가 내 사용 시 약물이상반응 비율보다 더 높았다 [Rituximab 6,533/8,971 건(72.8%); Infliximab 1,088/4,995 건(21.8%)]. 허가 외 사용 여부에 따른 증대한 이상사례는 허가 외 사용에서 18.0%(523/2,903 건)와 허가 내 사용에서 17.6%(3,809/21,605 건)으로 유사하였으나, Infliximab 에서는 허가 외 사용 시 증대한 이상사례가 26.0%(33/127 건)으로 허가 내 사용 15.1%(753/4,995 건)보다 10% 가량 더 높은 비율로 발생하였다. 허가 외 사용 여부에 따른 증대한 약물이상반응은 전체적으로 허가 외 사용 시 10.1%(293/2,903 건)으로 허가 내 사용 시 5.7%(1,239/21,605 건)보다 2 배 가량 높게 나타났고, 그 중 특히 Rituximab 과 Infliximab 은 허가 외 사용 시 증대한 약물이상반응이 각각 12.3%(235/1,912 건)와 8.7%(11/127 건)으로 허가 내 사용보다 높은 비율로 나타났다. 이는 허가 외 사용과 이상사례 간 연관성을 조사한 선행연구에서 허가 외 사용 시 이상사례 비율이 1000 환자-개월 당 19.7 로 허가 내 12.5 보다 높았다는 결과와 동일했다(adjusted hazard ratio [AHR], 1.44; 95% CI, 1.30-1.60). 특히 이 연구에서 과학적 근거가 불충분한 허가 외 사용일 경우에는 이상사례 비율이 1000 환자-개월 당 21.7(AHR, 1.54; 95% CI, 1.37-1.72)로 허가 내 적응증과 비교해 위험도가 크게 증가한 반면, 과학적 근거가 입증된 허가 외 사용의 경우에는 허가 내 사용과 동일한 위험도(AHR, 1.10; 95% CI, 0.88-1.38)를 보였다(Egual et al., 2016). 따라서 과학적 근거를 확보하기 위해 의료진은 허가 외 사용의 결과를 모니터링할 책임을 지고 이상사례를 관찰하는 것뿐만 아니라 허가 외 사용에 관한 근거를 축적(박실비아, 2018)하여 결과적으로 환자에게 노출되는 위험이 최소화될 수 있을 것으로 사료된다.

허가 외 사용에 따른 이상사례·약물이상반응 종류별 분포(SOC/PT 분류) 살펴보면 모든 의약품에서 ‘적응증외사용’, ‘부적절한약물투약스케줄’, ‘효과부족’과 같이 약물오사용과 관련된 이상사례명을 제외하고 상위 10 개의 이상사례·약물이상반응에서는 허가사항에 기재되어 있는 다빈도 약물이상반응 외 새로운 안전성 정보는 없었다.

허가 외 사용에 따른 중대한 이상사례·약물이상반응 종류별 분포(SOC/PT 분류)에서는 Adalimumab 에서 허가사항에 기재되지 않은 이상사례는 허가 외 사용 시 발생 ‘악성남성유방신생물’ 4 건, ‘중증근무력증유사증후군’ 2 건, ‘항문장애’ 1 건이 보고되었고, 이 중 ‘악성남성유방신생물’은 동일한 환자에서 발생한 이상사례가 변경된 정보 4 건이 각각 최초보고로 입력되어 4 건으로 집계되었으나 1 명의 환자에서 발생하였다. Bevacizumab 에서는 허가 외 사용 시 ‘망막출혈’ 5 건, ‘망막박리’ 4 건, ‘망막병증’, ‘망막질환’, ‘맥락망막장애’는 각 3 건씩 보고되었고, 중대한 약물이상반응으로는 ‘망막출혈’ 4 건, ‘유리체출혈’ 4 건, ‘망막박리’, ‘시각이상’, ‘안구이상’, ‘안내염’ 각 2 건씩 보고되었으나, 이는 허가문서 내 사용 상의 주의사항을 통해 유리체 내 허가 외 사용 시 주의해야하는 이상반응으로 기재되어 있다. Infliximab 에서 예상치 못한 중대한 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘추간판탈출증’ 1 건이 있었다. Rituximab 에서 예상치 못한 중대한 이상사례는 허가 외 사용 시 ‘산소포화도감소’ 8 건 모두 약물이상반응으로 평가되었고, 허가 내 사용 시에도 ‘산소포화도감소’ 14 건이 보고되었다. 모든 의심약물에서 허가 외 사용 시 중대한 이상사례로 ‘적응증외사용’ 자체가 보고되었고 허가사항에 기재되지 않은 건이 다수 보고되어 예상치 못한 중대한 이상사례, 약물이상반응에 대해 주의가 필요하다.

이상사례 명이 ‘적응증외사용’으로 보고된 경우는 149 건(0.61%; Adalimumab 14 건, Bevacizumab 41 건, Infliximab 37 건, Rituximab 57 건)이었으나, 보고된 적응증에 따라 분류한 결과 허가 외 사용 시 이상사례는 2,903 건(11.8%)으로 실제 허가 외 사용이 이상사례로 보고되는 빈도 수에 차이가 있었다. 따라서 ‘적응증외사용’의 과소보고를 최소화하기 위하여 이상사례 보고 시 허가 외 사용 여부를 필수적으로 보고하는 등 허가 외 사용의 안전성 정보를 보다 효과적으로 관리하고 추후 신속한 조치를 취하기 위한 장치가 마련되어야 할 것으로 사료된다. 또한 보고된 이상사례 명 이외에도 실제 허가 외 적응증에서의 사용 여부에 따른 이상사례를 정기적이고 적절한 분석하여 허가 외 사용으로 인한 위험성으로부터 환자들의 안전을 보장할 수 있을 것으로 사료된다.

중대사례정보는 전체적으로 허가 외 사용 시 ‘기타 의학적으로 중요한 상황’이 59.5%(344/578건)로 가장 많았고, 허가 내 사용 시 ‘입원 또는 입원기간 연장’이 46.9%(2,075/4,420건)로 가장 높은 빈도를 차지했다. 그 중 허가 외 사용으로 인한 ‘생명의 위협’은 3.8%(22/578건), ‘사망’은 15.7%(91/578건)으로 허가 내 사용에 비해 각각 약 2배, 3배 많은 비율로 보고되었고, 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 특히 **Infliximab**은 허가 외 사용 시 ‘생명의 위협’이 8.8%(3/34건)으로 허가 내 사용 시 1.9%(15/791건)보다 4배 가량 높은 비율이 보고 되었고, **Rituximab**의 허가 외 사용 시 ‘사망’이 19.5% (73/374건)으로 나타나 허가 내 사용 8.9%(147/1,655건)에 비해 약 2배 이상 높은 비율이 보고되었다. **Rituximab**의 허가 외 사용 후 안전성을 분석한 선행연구(Elliott et al., 2009)에서 **Rituximab**을 혈전성 혈소판감소성 자반증(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP) 치료를 위해 사용할 경우, B형간염 재활성과 치명적인 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)과 같이 치명적 손상 또는 사망을 초래하는 이상사례가 발생할 수 있으므로, 첫 사용 전 B형간염 감염력 확인 등 충분한 확인이 선행되어야 한다고 제안하였다. 또한, 난치성 루프스 적응증에 **Rituximab**을 사용한 프랑스 레지스트리(Terrier et al., 2010)에서 심각한 감염이 9%, 사망을 초래한 이상사례가 4% 발생하였고, 스페인 레지스트리(M Ramos-Casals et al., 2010)에서도 폐렴, 심내막염, 패혈증, 담관염과 같은 이상사례가 사망을 초래(5%)하였으며, **Rituximab**의 허가 외 사용은 안전하나 심각한 감염과 주입관련반응의 비율이 증가하기 때문에 사용 상 주의를 요한다는 연구결과(Iaccarino et al., 2015)를 고려해야 한다. 또한 허가 적응증 외 진단인 전신성혈관염 치료를 위해 **Infliximab**을 사용한 8명 중 4명이 입원, 그 중 5회 투여 6개월 이후 사망 건이 보고된 선행연구(Sangle SR, 2007)와 유사한 결과로써 허가 외 사용 시 비가역적인 손상 및 사망 사례가 발생할 수 있음에 주의하여 허가 외 사용 시 충분한 과학적 근거에 기반하여 사용할 필요가 있고, 허가 외 사용 전 감염 예방을 위해 투약 전 스크리닝이나 예방적 조치 후 사용하는 등 이상사례 최소화를 위한 노력이 필요할 것으로 고려된다.

이상사례 경과는 허가 내/외 사용 모두 ‘회복’이 가장 많았으나 허가 외 사용에서 ‘사망’을 포함한 ‘치명적 손상’의 비율이 허가내 사용에서 0.4%(82/21,246 건)에 비해 0.9%(25/2,773건)으로 2배 가량 높게 확인되었다. 특히 중대사례정보와 동일하게 Rituximab에서 허가 외 사용 시 ‘치명적 손상’ 건의 비율이 1.1%(21/1,827건)으로 허가 내 사용의 0.5%(45/8,784건)보다 2배 높았는데, 이러한 허가 외 사용으로 인한 비가역적 손상이나 사망은 법적 보장이 불가하므로 치료비 증가로 인한 사회적 비용 최소화를 위해 허가 외 사용으로 인한 이상사례 피해규정 및 책임 주체 결정을 위한 장치가 필요할 것으로 사료된다. 중대사례 정보에 ‘사망’으로 보고된 건수에 비해 이상사례 경과에서 ‘치명적 손상’으로 보고된 건수가 적은 사유로는 사망 당시 이상사례가 회복되지 않은 상태일 경우 ‘회복되지 않음’으로 보고된 이후 이상사례 경과에 대한 추적보고가 되지 않았거나, ‘모름’으로 보고하는 등 부정확한 데이터에 따른 영향일 가능성이 있고, 원시자료 이용가이드 ver 3.0 상 이상사례 경과 변수에 기재되어 있지 않은 항목으로 보고된 경우 결측치로 처리되어 실제 사망 건이 분석에서 누락되어 나타난 오류일 가능성이 있다고 판단되었다.

이상사례 발생 후 약물에 대한 조치는 허가 내/외 사용 모두 ‘용량유지’가 가장 많은 분포를 차지하였으나, Infliximab 은 허가 외 사용 시 ‘투여중지’가 58.4%(73/125 건)로 가장 높았고, 허가 외 사용 후 투여중지를 야기한 이상사례 상위는 ‘가려움’, ‘두드러기’, ‘발진’, ‘가려움증’, ‘호흡곤란’, ‘구토’, ‘오심’, ‘아나필락시스’이었으며 이미 알려진 Infliximab 안전성 정보에 모두 기재되어 있는 이상사례로써 추가로 확인된 안전성 정보는 없었다.

허가 외 사용 여부에 따른 의심약물과의 인과성 평가정보는 전체적으로 허가 외 사용에서 약물이상반응 비율은 94.5%(2,340/2,477 건)으로 허가 내 사용 시 71.0%(10,693/15,067 건)보다 높았다. Infliximab(81.1% vs 32.4%)과 Rituximab(98.0% vs 84.8%)은 허가 외 사용 시 약물이상반응 비율이 높았다. Infliximab 허가 외 사용 시 ‘확실함’으로 평가된 이상사례는 6.6%(7/106 건)으로 허가 내 사용 시 2.1%(69/3,358 건)보다 높은 비율로 나타났고, 상세 이상사례명으로는 ‘아나필락

시스'가 3 건, 그 외 '열', '호흡곤란', '기침', '가려움증'은 각각 1 건씩 보고되었고 이는 모두 이미 알려진 **Infliximab** 안전성 정보에 기재되어 있는 이상사례와 차이가 없었다.

재투여 시 이상사례 발현 여부는 전체적으로 재투여 시 이상사례가 '발현됨'으로 보고된 경우는 허가 외 사용 16.1%(259/1,609건)과 허가 내 사용 15.8%(1,561/9,902건)으로 유사한 수준이었다. **Bevacizumab**에서 허가 외 사용 시 '해당없음'이 30.9%, 허가 내 사용 시 '발현됨'이 40.4%로 가장 많아 이는 **Bevacizumab**에서 인과성 평가에서 약물이상반응으로 평가될 수 있는 요인이며, 실제로 약물이상반응으로 보고된 비율이 95.8%(2,066/2,156건)로 허가 내 사용에서 높았던 것과 동일한 결과였다.

의심약물 별 '허가 외 사용' 유무가 '중대한 약물이상반응'과 '중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)' 발생에 영향을 미치는 지 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 진행한 결과, '중대한 약물이상반응' 발생에 통계적으로 유의하게 연관이 있는 의약품은 **Bevacizumab**, **Infliximab**, **Rituximab**이었다. **Infliximab**과 **Rituximab**에서의 오즈비는 각각 2.347(95% CI: 1.244, 4.427; $p = 0.0084$)와 1.998(95% CI: 1.702, 2.345; $p < 0.0001$)로 나타났다. 반면 **Bevacizumab**은 '허가 내 사용'에 비해 '허가 외 사용'일 때 '중대한 약물이상반응'이 발생할 오즈비는 0.677(95% CI: 0.49, 0.94; $p = 0.0184$)로 나타났다. 하지만 원시자료 상 **Bevacizumab**의 허가 외 사용 적응증으로는 '신생물에 대한 화학요법기간를 위하여 보건서비스와 접하고 있는 사람' 10.5% (65건), '기타 예방적 조치의 필요' 5.3% (33건), '황반 및 후극부의 변성' 5.2% (32건), '기타 명시된 전신증상 및 징후' 3.7% (23건)과 같이 직업상의 노출 또는 경증 질환에 사용되어 악성 신생물의 치료를 위해 사용된 허가 내 사용에 비해 대상 질환의 중증도가 낮았고, 이 영향으로 중대한 이상사례에 차이가 발생한 것으로 판단하였다. 현재까지 **Bevacizumab**의 안구 내 투여와 관련된 허가 외 사용 시 안전성은 선행 연구 간 상반된 결과를 보이고 있다. 황반 변성 적응증으로 승인받은 **Ranibizumab**과 **Bevacizumab**군에서 1개 이상의 중대한 약물이상반응, 사망, 동맥 혈전색전증이 발생할 상대위험도를 분석한 연구에서

통계적으로 유의하지 않았고(Maguire et al., 2017) 다른 anti-VEGF 치료와 동일한 수준으로 이상사례가 발생한다고 밝힌 연구(van Asten et al., 2018)가 있는 반면, Age-Related Macular Degeneration(AMD) 치료에 사용된 Bevacizumab과 Ranibizumab의 RCT에서 발생한 이상사례를 분석한 연구(Plyukhova et al., 2020)에서는 Bevacizumab군에서 전신적 이상사례가 발생할 상대위험도가 Ranibizumab에 비해 높고($p = 0.035$), 위장관계 이상사례가 Bevacizumab 군에서 더 많이 발생하였다(Scott et al., 2014; Solomon, Lindsley, Vedula, Krzystolik, & Hawkins, 2014). 또한 Diabetic macular edema (DME), retinal vein occlusion (RVO) 치료에 사용된 Bevacizumab군에서 정맥 혈전색전증 위험이 높았다(Veroniki, Straus, Rücker, & Tricco, 2018). 이러한 연구결과를 토대로 Bevacizumab의 안과질환 허가 외 사용 시 특정 이상사례의 발생이 증가할 수 있음을 고려하여 사용 시 주의가 필요하다.

의심약물 중 ‘중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)’과 통계적으로 유의하게 연관이 있는 의약품은 Infliximab, Rituximab이었다. Infliximab과 Rituximab에서의 오즈비는 각각 5.469(95% CI: 1.616, 18.513; $p = 0.0063$)와 3.068(95% CI: 3.158, 4.362; $p < 0.0001$)로 나타났다. 이는 중대사례정보와 이상사례 경과에서 Infliximab과 Rituximab의 허가 외 사용 시 중대성이 높고, 사망 등 치명적 손상 빈도가 높았던 것이 동일한 결과로써, Infliximab과 Rituximab의 ‘허가 외 사용’ 시 ‘중대한 약물이상반응’ 발생과 연관성이 확인되어 사용 시 주의를 요할 필요가 있다.

중대한 이상사례에 영향을 미치는 요인을 확인하기 위하여 회귀분석을 진행한 결과, 중대한 이상사례 발생에 통계적으로 유의하게 영향을 미치는 변수는 의심약물별로 상이하였고, 중대한 이상사례 발생 위험을 높인 요인은 Adalimumab, Bevacizumab, Rituximab에서 ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’, Adalimumab, Infliximab, Rituximab에서 ‘연령’이 ‘65 세 이상’, Bevacizumab, Infliximab에서 ‘의심약물 투여기간’이 ‘6 개월 이상’, Adalimumab, Rituximab에서 ‘의심약물 투여기간’이 ‘1 년 이상’일 경우 중대한 이상사례 발생 위험이 높았고, Adalimumab, Bevacizumab에서 ‘허가 외 사용’, Infliximab에서 ‘성별’이 ‘여성’, ‘병력개수’가 ‘2

개 이상'일 경우 중대한 이상사례 발생 위험이 낮았다. 이는 선행연구(Iaccarino et al., 2015; 박수빈 et al., 2021)와 동일하게 고령이거나 의심약물 투여기간이 길어 질수록 동반질환 이환 가능성이 높고, 병용약물이 많아 복용 중인 약물의 영향이 있기 때문에 그 영향으로 이상사례의 중대성이 높아지는 영향을 미친 것으로 판단하였다. 또한 Bevacizumab에서는 고령이 통계적으로 유의한 차이가 없었는데, 이는 Bevacizumab에서는 독성이 노인 환자에서 증가하지는 않는다는 연구 결과와도 동일하다(Price et al., 2012). 그러나 Infliximab에 의한 심각한 감염이 노인에서 위험성이 증가한다는 연구(Toh et al., 2012)가 있었고, 본 연구에서도 Adalimumab, Infliximab, Rituximab에서는 65세 이상 환자에서의 중대한 이상사례 발현율에 차이를 보이는 것으로 분석되었으므로 고령 환자에서의 단일클론항체 사용 시 이상사례 발생 위험에 주의를 요할 필요가 있다. 특히적으로 Infliximab에서 병력이 '2개 이상'일 때 중대한 이상사례가 발생할 위험을 감소시키는 요인으로 나타났다. Infliximab의 77.7%가 '조사연구(재심사포함)'를 통해 보고되었는데, 재심사 기간 중 실시된 '시판 후 조사'에서 발생한 유해사례·약물유해반응을 「의약품등 안전성 정보관리 규정」에 따라 중대하지 않은 이상사례, 약물 이상반응도 정기적으로 대량보고해야 하므로 조사연구에서의 중대하지 않은 이상사례의 보고율이 높아 오히려 중대한 이상사례 비율이 희석되었을 것으로 판단하였고, 자발보고에 비해 병력이 체계적으로 수집, 보고되었기 때문에 이와 같은 결과가 나타난 것으로 판단하였다. 이는 조사연구를 통한 이상사례 분석 방법은 과다보고(over-reporting)의 비율이 높다고 밝힌 기존 연구에서도 확인할 수 있었다 (Hutchinson, Flegel, Kramer, Leduc, & Kong, 1986). 다만, 이상사례 보고년도 중 Infliximab과 Rituximab의 바이오시밀러 제품이 재심사 기간이 포함되었으나, Rituximab에서는 전체 이상사례 중 자발보고가 72.3%로 가장 많았기 때문에 Infliximab에서만 위와 같은 결과가 나타났을 것으로 판단하였다.

약물이상반응에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위하여 실시한 회귀분석 결과, 약물이상반응 발생에 통계적으로 유의하게 영향을 미치는 변수는 의심약물별로 상이하였고, 약물이상반응 발생할 위험을 높인 요인은 Infliximab,

Rituximab 에서 ‘허가 외 사용’[Infliximab OR: 15.62; 95% CI: 7.08, 34.44; $p < 0.0001$; Rituximab OR: 4.80; 95% CI: 3.35, 6.87; $p < 0.0001$], Bevacizumab, Infliximab 에서 ‘여성’[Becavizumab OR: 1.64; 95% CI: 1.17, 2.3; $p = 0.0038$; Infliximab OR: 1.26; 95% CI: 1.08, 1.48; $p = 0.0034$]이었고, Adalimumab 에서는 ‘병력개수’가 ‘2 개 이상(OR: 3.10; 95% CI: 1.76, 5.48; $p < 0.0001$)’일 때와 ‘의심약물 투여기간’이 ‘1 년 이상(OR: 2.67; 95% CI: 1.01, 6.88; $p = 0.0473$)’일 경우 약물이상반응 발생 위험을 높이는 것으로 나타났다. 약물이상반응이 발생한 군이 통계적으로 유의하게 치료 기간이 평균 23 일 정도 길었다($p = 0.009$)는 기존 연구(김현화 et al., 2021)와 동일하게 이상사례 발생으로 인해 투여 중단 후 재투여하며 치료 기간이 길어진 것으로 보인다. Infliximab 과 Rituximab 에서 허가 외 사용 시 발생한 약물이상반응을 각 허가사항과 비교한 결과 대부분의 이상사례가 허가사항에 반영되어 있음을 확인하였으나, 약물이상반응 건수 증가에 통계적으로 유의한 요인으로 확인되어 해당 의약품의 허가 외 사용 시 주의를 요할 필요가 있다. Infliximab 에서 ‘여성’이 이상사례 발생률이 높다는 선행 연구(M. G. Kim et al., 2009)와 동일한 결과가 나타났지만, 성별은 의심약물 선정 시 환자군의 기본 정보에 차이가 컸기 때문에 약물 이상반응에 영향을 주는 요인으로 결론 내릴 수 없었다. 위험을 낮춘 요인은 Bevacizumab, Infliximab, Rituximab 에서 ‘병력개수’가 ‘2 개 이상’[Becavizumab OR: 0.5; 95% CI: 0.34, 0.91; $p = 0.0205$; Infliximab OR: 0.27; 95% CI: 0.23, 0.32; $p < 0.0001$; Rituximab OR: 0.05; 95% CI: 0.04, 0.05; $p < 0.0001$], Infliximab 에서 ‘연령’이 ‘65 세 이상’(OR: 0.56; 95% CI: 0.44, 0.71; $p < 0.0001$), Bevacizumab, Infliximab, Rituximab 에서 ‘의심약물 투여기간’이 ‘1 년 이상’ (OR: 0.01; 95% CI: 0.003, 0.062; $p < 0.0001$), Bevacizumab 에서 ‘의심약물 투여기간’이 ‘6 개월 이상’(OR: 0.04; 95% CI: 0.02, 0.10; $p < 0.0001$)인 경우였다. 이는 기존 병력개수가 많고, 의심약물 투여기간이 길수록 약물이상반응 발생률이 높다는 선행연구(Alomar, 2014)와 반대의 결과이다. 이는 Anti-TNF- α 제제와 함께 methotrexate 를 병용투약은 주입관련반응을 포함한 약물이상반응을 명확하게 예방하였다는 선행 연구가 있는 반면(Semeraro et al., 2011; Weinblatt et al., 2003), anti-TNF- α 제제와 DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)를 병용투약했을 때 DMARDs 의 개수가 이상사례 발생에는 영

향이 없었기 때문에(Furst et al., 2003) 병용약물의 종류에 따라 약물이상반응에 영향을 미친다. 또한 병용약물의 유무에 따라 약동학 프로파일 등 여러 요인들에 의해 이상사례가 중복해서 발생(Oshikoya et al., 2019)할 수 있기 때문에 약물과 이상사례 간 인과관계를 평가하기 위해서는 병용투약된 의약품의 파악이 필요하지만, 연구대상 의약품과 이상사례에 영향을 준 의품을 파악하는 데 한계가 있어 연구대상 의약품 외 의심약물과 병용약물이 분석에 포함되지 않았기 때문에 다른 의심약물 또는 병용약물 투여 유무와 종류에 따라 이상사례와의 인과관계 평가에 영향을 주었을 것으로 사료된다. 또한 GVP module 6에 따르면 자발보고 특성 상 이상사례는 의심약물(suspect drug)을 고려하여 보고되기 때문에 의심약물과 인과관계 없음(unrelated)으로 보고되지 않는 한 인과관계를 배제할 수 없으나, 분석한 원시자료에서 전체적으로 자발보고 비율이 전체 이상사례의 비율이 높았음[48.6%(12,776/26,269 건)]에도 불구하고 원시자료 내 조사연구와 동일하게 ‘가능성 적음(unlikely)’을 ‘인과관계 없음(unrelated)’과 동등하게 처리하였기 때문에 자발보고 보고자의 실제 인과관계 평가보다 본 연구에서 약물과의 인과관계가 적게 분석되었을 가능성이 있다. 따라서 분석 결과에 따라 약물이상반응이 발생할 오즈비가 1 이하로 나타난 해당 요인들이 약물이상반응의 예방요인으로 해석하기 어렵다고 판단하였다.

1.7 연구의 의의 및 제한점

본 연구는 다음과 같이 몇 가지 제한점이 있다.

첫째, 본 연구에서는 단일클론항체 중 허가 외 사용으로 사용되는 의약품을 선정하여 분석하였기 때문에 의약품 간 환자군의 차이가 있어 일반적 특성의 통계 차이는 분석 대상의 특성을 나타낼 뿐 통계적 유의한 차이는 유의미한 해석을 도출할 수 없었다. 또한 허가 외 사용 시 적응증, Regimen, 투여경로에 따라 발생하는 이상사례가 상이할 것으로 예상되나 본 연구에서는 적응증만 고려하여 전반적인 이상사례의 경향을 확인하였으므로, 허가 외 적응증 별 발생 위험이 증가하는 이상사례를 확인하기 위해서는 추후 동일 계통이나 기전을 가진 단일클론항체 별 연구가 필요하다.

둘째, 본 연구에서 사용한 한국의약품안전관리원 원시자료에 포함된 이상 사례는 의약품 별 원보고자, 보고자, 보고 유형의 분포에 큰 불균형이 있었고, 자발보고 데이터 특성 상 치명적인 반응을 포함한 경우에도 과소보고되는 경향이 있고(S. Kim & Park, 2020), 약제의 종류, 지역, 보고원 및 의료기관 종류에 따라서도 기본적인 보고율의 차이 및 선택적이거나 편중된 보고가 이루어질 가능성이 있어 분석 데이터의 질적 한계가 있다. 이로 인해 보고 내용에도 차이가 있었으나 이를 고려하지 않고 단순 빈도를 기준으로 분석 하였으므로 약물이상 반응 및 중대한 이상사례/약물이상반응의 비율이 왜곡된 경우가 있을 수 있다는 한계가 있다.

셋째, GVP module 6에 따르면 자발보고 특성 상 이상사례는 의심약물(suspect drug)을 고려하여 보고되기 때문에 의심약물과 인과관계 없음(unrelated)으로 보고되지 않는 한 인과관계를 배제할 수 없다. 하지만 원시자료 상 채심사를 포함한 조사연구 자료를 포함하고 있어 가능성 적음(unlikely)을 인과관계 없음과 동등하게 처리하였기 때문에 보고자의 실제 평가보다 본 연구에서 약물과의 인과 관계가 적게 분석되었을 가능성이 있어 결과 해석에 주의할 필요가 있다.

넷째, 연구 대상 의약품이 의심약물로 보고된 이상사례에 한하여 분석하였기 때문에 다른 의심약물 또는 병용약물 투여 유무가 이상사례 발생에 끼친 영향에 대한 평가가 이루어지지 않았으므로 영향요인 분석 결과 해석에 한계가 있다.

다섯 째, 원시자료 분석 자료만으로는 특정 약물에 의해 이상사례가 발생하였다고 확정할 수 없고, 또한 전체 대상자와 발생건수가 불명확하여 분모 정보가 부적절하고, 약물복용에 대한 정보가 충분하지 않았다는 한계가 있어 본 연구에서의 이상사례는 발생률이 아닌 수집된 전체 이상사례 중 해당 이상사례의 빈도가 계산되었으므로 이 자료만으로는 특정 약물로 인해 이상사례가 발생하였다고 간주할 수 없는 제한점이 있다(한국의약품안전관리원 2017).

여섯 째, 의약품부작용보고원시자료에는 수집된 이상사례가 해당 의심약물에 의해 발생했는지 여부를 평가하기 위한 상세 정보가 포함되어 있지 않아 의심약물과 이상사례에 대한 정확한 인과관계를 파악하기 어렵다. 따라서 본 연구 결과만으로는 특정 약물에 의해 해당 이상사례가 발생하였다고 간주될 수 없는 제한점이 있다(한국의약품안전관리원 2017).

이러한 제한점에도 불구하고 국내에서 허가 외 적응증으로 사용되는 단일클론항체의 안전성을 분석하여 단일클론항체의 허가 외 사용으로 인해 발생한 약물이상반응과 이에 영향을 미치는 요인의 실마리를 확인함으로써 궁극적으로 허가 외 사용 안전성 관리 방향에 대해 고찰한 첫 번째 연구였다는 점에서 의의가 있다. 본 연구의 제한점을 보완하여 추가적인 심층 연구가 진행된다면 추후 허가 외 사용 안전성 관리를 위한 추가적인 근거자료 확보가 가능할 것이다.

제5장. 결론

본 연구에서는 단일클론항체의 이상사례를 분석하여 허가 외 사용에 따른 안전성 측면에서 기초 정보를 제공하고자 하였다.

의약품부작용보고원시자료에 축적된 4 개의 단일클론항체를 대상으로 이상사례를 조사한 결과, 연구대상자의 기초 특성에서 의심약물군별로 성별, 연령, 의심약물에 투여기간, 연령군, 병력 유무, 보고유형 원보고자 정보, 보고자 정보 모두에서 유의한 차이가 관찰되었다.

단일클론항체 사용 후 14,671 명의 환자에서 보고된 26,269 건의 이상사례를 분석하였다. 허가 외 사용 여부를 확인할 수 있는 이상사례는 허가 외 사용 시 2,903 건(11.8%)인 것에 비해 이상사례 명이 ‘적응증외사용’으로 보고된 경우는 149 건(0.61%)에 그쳐 심평원과 안전원으로 이원화 되어있는 이상사례 보고체계의 일원화되어 효과적인 허가 외 사용으로 인한 안전성이 관리될 필요가 있다.

SOC/PT 분류에 따른 상위 10 개의 이상사례 및 의심약물별 허가사항 내 다빈도 약물이상반응을 종합하여 허가 내/외 사용에 따른 안전성 정보를 확인한 결과, 대부분 각 허가사항에 이미 반영되어 있는 이상사례이었으나, 예상치 못한 중대한 이상사례와 중대한 약물이상반응도 다수 보고되었다.

특히 Infliximab 과 Rituximab 에서 허가 외 사용 시 중대한 ‘사망’과 ‘치명적 손상’이 유의하게 높았고, Infliximab (OR: 5.469[95% CI: 1.616-18.513])과 Rituximab(OR: 3.068[95% CI: 3.158-4.362])로 ‘중대한 약물이상반응(사망, 생명의 위협)’ 발생에 통계적으로 유의하게 영향이 있었다. 따라서 허가 외 사용 전 이상사례 최소화를 위한 예방적 치료 등을 고려할 필요가 있다.

조사기간 동안 수집된 단일클론항체의 이상사례를 종합적으로 볼 때, 허가 외 사용으로 인한 비가역적인 손상 및 사망 비율이 증가할 수 있음에 주의가 필요하다. 또한 이상사례 보고 시 허가 외 사용 여부를 필수적으로 보고하는 등 허가 외 사용의 안전성 정보를 보다 효과적으로 관리하기 위한 장치 마련이 필

요하며, 보고된 이상사례 명 이외에도 실제 허가 외 적응증에서의 사용 여부에 따른 이상사례를 정기적이고 적절한 분석하여 허가 외 사용으로 인한 위해성으로부터 환자들의 안전을 보장할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 여러가지 제한점에도 불구하고 단일클론항체의 허가 외 사용으로 인해 발생한 중대한 약물이상반응과 이에 영향을 미치는 요인의 실마리를 확인함으로써 궁극적으로 허가 외 사용 안전성 관리 방향에 대해 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

- Alomar, M. J. (2014). Factors affecting the development of adverse drug reactions. *Saudi pharmaceutical journal*, 22(2), 83-94.
- Böhm, R., von Hehn, L., Herdegen, T., Klein, H.-J., Bruhn, O., Petri, H., & Höcker, J. (2016). OpenVigil FDA–inspection of US American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications. *PloS one*, 11(6), e0157753.
- Conti, R. M., Bernstein, A. C., Villaflor, V. M., Schilsky, R. L., Rosenthal, M. B., & Bach, P. B. (2013). Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *Journal of Clinical Oncology*, 31(9), 1134.
- EMA. 2018. *Guideline on Summary of Product Characteristics (Rev1). Directive 2001/83/EC Regulation (EC) No 726/2004. European Medicines Agency website.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-general-principles-regarding-summary-product-characteristics-information/hybrid/biosimilar-product_en.pdf. Revised June 2018. Accessed September 2021.
- EMA. 2017. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2).
- EMA. 2021. *Abbvie Inc. HUMIRA (adalimumab). [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency website.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf. Revised September 2021. Accessed September 2021.
- EMA. 2021. *Genentech, Inc. AVASTIN (bevacizumab) [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency website.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf. Revised September 2021. Accessed September 2021.
- EMA. 2021. *Janssen Biotech, Inc. REMICADE (infliximab). [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency website.*

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf. Revised October 2021. Accessed October 2021.
- EMA. 2021. Genentech, Inc. MabThera (rituximab). [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency website. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf. September 2021. Accessed September 2021.
- FDA. 2021. Abbvie Inc. HUMIRA (adalimumab). [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s417lbl.pdf. Revised February 2021. Accessed September 2021.
- FDA. 2020. Genentech, Inc. AVASTIN (bevacizumab). [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s337lbl.pdf. Revised December 2020. Accessed September 2021.
- FDA. 2020. Janssen Biotech, Inc. REMICADE (infliximab). [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103772s5389s5391s5394lbl.pdf. Revised May 2020. Accessed September 2021.
- FDA. 2021. Genentech, Inc. RITUXAN (rituximab). [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s5464lbl.pdf. Revised June 2021. Accessed September 2021.
- Egualé, T., Buckeridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., Hanley, J. A., & Tamblyn, R. (2016). Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA internal medicine*, 176(1), 55-63.
- Elliott, M. A., Heit, J. A., Pruthi, R. K., Gastineau, D. A., Winters, J. L., & Hook, C. C. (2009). Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *European journal of haematology*, 83(4), 365-372.

- Furst, D. E., Schiff, M. H., Fleischmann, R. M., Strand, V., Birbara, C. A., Compagnone, D., . . . Chartash, E. K. (2003). Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *The Journal of Rheumatology*, *30*(12), 2563-2571.
- Good, C. B., & Gellad, W. F. (2016). Off-label drug use and adverse drug events: turning up the heat on off-label prescribing. *JAMA internal medicine*, *176*(1), 63-64.
- Grilo, A. L., & Mantalaris, A. (2019). The increasingly human and profitable monoclonal antibody market. *Trends in biotechnology*, *37*(1), 9-16.
- Hutchinson, T. A., Flegel, K. M., Kramer, M. S., Leduc, D. G., & Kong, H. H. P. (1986). Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult out-patients: a prospective study. *Journal of chronic diseases*, *39*(7), 533-542.
- Iaccarino, L., Bartoloni, E., Carli, L., Ceccarelli, F., Conti, F., De Vita, S., . . . Gerli, R. (2015). Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*, *33*(4), 449-456.
- Kim, M. G., Kang, H. R., Kim, J. H., Ju, Y. S., Park, S. H., Hwang, Y. I., . . . Jung, K. S. (2009). Analysis of adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single hospital. *Korean Journal of Medicine*, *77*(5), 601-609.
- Kim, S., & Park, H.-K. (2020). Drug-induced anaphylaxis: Analysis of the Pharmacovigilance Database. *Allergy Asthma Respir Dis*, *8*(1), 1-2
- Leveque, D. (2008). Off-label use of anticancer drugs. *The lancet oncology*, *9*(11), 1102-1107.
- McCarthy, M. (2015). Off-label drug use is associated with raised risk of adverse events, study finds. *Bmj*, *351*.
- Moving Up With The Monoclonals, *Nature*. September 19, 2019. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/d43747-020-00765-2>.
- Nightingale, S. L. (2003). Off-label use of prescription drugs. *American family physician*, *68*(3), 425.
- O'Neill, I. D. (2008). Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *Journal of oral pathology & medicine*, *37*(10), 575-581.

- Oshikoya, K. A., Wharton, G. T., Avant, D., Van Driest, S. L., Fenn, N. E., Lardieri, A., . . . Lieu, P. (2019). Serious adverse events associated with off-label use of azithromycin or fentanyl in children in intensive care units: a retrospective chart review. *Pediatric Drugs, 21*(1), 47-58.
- Plyukhova, A. A., Budzinskaya, M. V., Starostin, K. M., Rejdak, R., Bucolo, C., Reibaldi, M., & Toro, M. D. (2020). Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *Journal of clinical medicine, 9*(5), 1522.
- Price, T., Zannino, D., Wilson, K., Simes, R., Cassidy, J., Van Hazel, G., . . . Ackland, S. (2012). Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Annals of oncology, 23*(6), 1531-1536.
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Muñoz, S., Soto, M.-J., & Group, B. S. (2008). A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine, 87*(6), 345-364.
- Ramos-Casals, M., Garcia-Hernandez, F., De Ramon, E., Callejas, J., Martinez-Berriotxo, A., Pallares, L., . . . Hidalgo, C. (2010). Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Rheumatology, 28*(4), 468.
- Sangle SR, H. G., D'Cruz DP. (2007). Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. . *Annals of the Rheumatic Disease, 66*(4), 564-565. doi:10.1136/ard.2006.065623
- Schmidt, E., Seitz, C., Benoit, S., Bröcker, E., & Goebeler, M. (2007). Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *British Journal of Dermatology, 156*(2), 352-356.
- Scott, L., Chakravarthy, U., Nash, R., Downes, S. M., Harding, S. P., Reeves, B., & Rogers, C. (2014). Gastrointestinal serious adverse events in patients treated with intraocular ranibizumab or bevacizumab for age-related choroidal neovascularisation, what do

the recent trials tell us? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(13), 1648-1648.

- Semeraro, F., Morescalchi, F., Parmeggiani, F., Arcidiacono, B., & Costagliola, C. (2011). Systemic adverse drug reactions secondary to anti-VEGF intravitreal injection in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Current vascular pharmacology*, 9(5), 629-646.
- Seyfizadeh, N., Seyfizadeh, N., Hasenkamp, J., & Huerta-Yepey, S. (2016). A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Critical reviews in oncology/hematology*, 97, 275-290.
- Solomon, S. D., Lindsley, K., Vedula, S. S., Krzystolik, M. G., & Hawkins, B. S. (2014). Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8).
- Terrier, B., Amoura, Z., Ravaud, P., Hachulla, E., Jouenne, R., Combe, B., . . . De Bandt, M. (2010). Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis & Rheumatism*, 62(8), 2458-2466.
- Toh, S., Li, L., Harrold, L. R., Bayliss, E. A., Curtis, J. R., Liu, L., . . . Herrinton, L. J. (2012). Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 21(5), 524-534.
- van Asten, F., Michels, C. T., Hoyng, C. B., van der Wilt, G. J., Klevering, B. J., Rovers, M. M., & Grutters, J. P. (2018). The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration—A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PloS one*, 13(5), e0197670.
- Veroniki, A. A., Straus, S. E., Rücker, G., & Tricco, A. C. (2018). Is providing uncertainty intervals in treatment ranking helpful in a network meta-analysis? *Journal of clinical epidemiology*, 100, 122-129.
- Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., Moreland, L. W., Weisman, M. H., Birbara, C. A., . . . Chartash, E. K. (2003). Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients

taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism*, 48(1), 35-45.

Winthrop, K. L., & Smolen, J. S. (2011). Off-label biologics use and infection risk—the great unknown. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(12), 685-686.

Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). *Ten common questions (and their answers) about off-label drug use*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.

Zarkali, A., Karageorgopoulos, D. E., Rafailidis, P. I., & Falagas, M. E. (2014). Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. *Current medical research and opinion*, 30(3), 471-480.

국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 [시행 2021. 10. 1.]

김한석. (2016). 허가외사용의약품 안전성·유효성 검증연구(II)(14172 의약안 178). 식품의약품안전평가원.

김현화, 문미라, 최나이, 강동윤, 채경옥, 이정실, . . . 강혜련. (2021). 1 차 항결핵제 약물이상반응 현황: 단일기관 약물이상사례 보고사례 기반 분석. *대한내과학회지*, 96(5), 421-431.

박민수. (2012). 허가초과의약품 임상연구 및 평가 방안 마련을 위한 연구(11172 의약안 301). 식품의약품안전평가원.

박수빈, 문미라, 김현화, 박가윤, 강동윤, 이주연, . . . 조상현. (2021). 약물이상반응 감시 현황: 단일기관 10 년 자료 분석. *대한내과학회지*, 69(4), 341-351.

박실비아. (2018). 의약품의 허가 외 사용에 관한 의료적 관리의 필요성과 원칙: 호주, 영국 사례를 통한 시사점. *보건복지포럼*, 256, 66-80.

신예지, 김찬영, 박근미, 정주원, & 한혜원. (2021). 단일기관 소아청소년 입원환자에서의 허가 외 약물 사용 현황 분석. *병원약사회지*, 38(3), 342-350.

식품의약품안전처. *한국에브리(주). 휴미라주(아달리무맙). [의약품상세정보]*. <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201704556>. Accessed September 2021.

- 식품의약품안전처. (주) 한국로슈. 아바스틴주(베바시주맵). [의약품상세정보].
<https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200710438>.
Accessed September 2021.
- 식품의약품안전처. (주) 한국안센. 레미케이드주사(인플릭시맵). [의약품상세정보].
<https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200511104>.
Accessed September 2021
- 식품의약품안전처. (주) 한국로슈. 맵테라주(리톡시맵). [의약품상세정보].
<https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200307822>.
Accessed September 2021.
- 식품의약품안전처. 2021. "한국의약품 안전관리 2021 년 시행계획".
- 임경화, 신현택, 손현순, 전효정, 이주현, 이유정, ... 송인숙. (2007). 의약품 부작용
용에 관한 국제 분류체계인 WHO-ART 와 MedDRA 의 비교분석. *한국임
상약학회지*, 17(1), 46-51.
- 장민정. (2021). 국외 의약품 허가외 사용에 따른 부작용의 수집·분석 및
평가체계 조사를 통한 국내 부작용 관리체계 마련 연구(20172 의약안 166).
식품의약품안전평가원
- 최보경. (2013). 허가외 사용 의약품 임상시험·연구 중·장기 계획 수립 및
자료 관리방안 연구(13171 의약안 226). 식품의약품안전평가원.
- 한국의약품안전관리원. "의약품부작용보고원시자료 이용지침서(ver.3)".

ABSTRACT

Research on Safety of Off-Label Use of Monoclonal Antibody Medicinal Products:

based on Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab

Lee, Jieun

Dept. of Pharmaceutical Medicine and Regulatory Science

The Graduate School

Yonsei University

Background: ‘Off-Label Use’ is defined as the medicinal product that is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the terms of the marketing authorization and has not been demonstrated its safety and effectiveness data for that use. While some regulation authorities are implementing regulations in order to mediate preventable Adverse Events (AEs) in off-label use, there are lacks a guidance in Korea to mediate the preventable AEs in off-label use. As off-label use of Monoclonal Antibody (mAb) has been continuously increasing and fatal/life-threatening Serious Adverse Events (SAEs) have been frequently reported, a close investigation for the safety of off-label use in Korea is required in order to use mAb safely and effectively.

Objectives: The aim of this study was to provide basic information of AEs in accordance with off-label use of mAb (Bevacizumab, Rituximab, Infliximab, Adalimumab), analyze risk factors that affects the rate of Serious Adverse Drug Reactions (SADRs), and provide clues to minimize the occurrence of AEs in off-label use by using Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database.

Methods: Adverse events reported to KAERS database between 01 Jan 2015 and 01 Dec 2019 were collected and analyzed by using SAS version 9.4. All AEs were classified as ‘On-Label Use’ used in approved indications in Korea and ‘Off-Label Use’ used in other indications by using the 7th Korean Standard Classification of Diseases.

Results: From 26,269 AEs in 14,671 patients in the period of analysis, the proportion of AEs was 21,605 (88.2%) and 2,903 (11.8%) for ‘On-Label Use’ and ‘Off-Label Use’, respectively, and only 144 (0.61%) was reported as the event term of ‘Off-Label Use’. The proportion of ADRs (Adverse Drug Reactions) and SADR were higher in ‘Off-Label Use’ than in ‘On-Label Use’ [2,340 (80.6%) vs 10,693 (49.5%); 293 (10.1%) vs 1,239 (5.7%)]. There was statistically significant relevance between ‘Off-Label Use’ and the occurrence of SADR in Infliximab [Odds Ratio (OR): 5.2347, 95% Confidence interval (CI): 1.244, 4.427; $p = 0.0084$] and Rituximab (OR: 1.998; 95% CI: 1.702, 2.345; $p < 0.0001$) and a risk was increased in case of SADR including death and life-threatening [Infliximab (OR: 5.469, 95% CI: 1.616, 18.513; $p = 0.0063$); Rituximab (OR: 3.068; 95% CI: 3.158, 4.362; $p < 0.0001$)].

Conclusion: As irreversible damage and mortality may increase from ‘Off-Label Use’ of monoclonal antibody, a close monitoring and evaluation of the safety of off-label use of mAbs are needed. The results of this study are expected to provide the useful safety information of ‘Off-Label use’ of monoclonal antibody and contribute to the guidance to mediate the preventable AEs.

Key Words: Off-Label Use, Adverse Event, Drug Safety, Monoclonal Antibody, Adalimumab, Bevacizumab, Infliximab, Rituximab