

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-09 (2020. 9.)



의료기술재평가보고서 2020

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 본부장

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 재평가 사업 단 단장

연구진

담당 연구원

이현아 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 주임 연구원

부담당 연구원

박지정 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 부 연구 위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료 기술 재평가 사업 (NECA-R-20-001)의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고 문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가 사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가 내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가 배경	1
2. 평가 목적	9
II. 평가방법	10
1. 선행 체계적 문헌고찰 검토	10
2. 국외 의료기술평가 보고서 및 급여현황 검토	13
3. 위원회 운영	13
III. 평가결과	14
1. 선행 체계적 문헌고찰 검토	14
1.1 문헌선정 개요	14
1.2 선정 문헌 특성	15
1.3 비돌림위험 평가 결과	18
1.4 안전성 평가 결과	19
2. 국외 의료기술평가 보고서 및 국외 급여현황 검토	22
2.1 의료기술평가 보고서 및 가이드라인	22
2.2 국외 급여현황	24
IV. 요약 및 결론	29
1. 평가결과 요약	29
2. 결론	29
V. 참고문헌	31
VI. 부록	33
1. 의료기술재평가위원회	33
2. 소위원회	34
3. 문헌검색현황	35
4. 비돌림위험 평가 양식	37
5. 최종선택문헌	39

표 차례

표 1.1 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침	2
표 1.2 인플루엔자로 인한 질병부담	3
표 1.3 오셀타미비르의 국내 보험 등재현황	7
표 1.4 오셀타미비르의 급여기준	7
표 1.5 식품의약품안전처 의약품 안전성 서한	8
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	10
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	11
표 2.3 문헌선택 및 배제기준	11
표 2.4 AMSTAR 국문	12
표 2.5 국외 가이드라인 검색원	13
표 3.1 최종 선정 문헌 특성	16
표 3.2 각 체계적 문헌고찰의 선택 연구 중복 여부 검토 결과	17
표 3.3 AMSTAR 평가 결과	18
표 3.4 안전성 평가 결과	20
표 3.5 국외 의료기술평가 보고서의 안전성 결과	23
표 3.6 오셀타미비르 국외 급여현황	24

그림 차례

그림 1.1 타미플루 연도별 부작용 건수 및 처방 건수 현황	6
그림 1.2 뉴라미니데이즈 저해제 사용량 및 금액 추이	9
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	15

요약문 (국문)

평가 배경

한국보건의료연구원에서는 의료기술재평가의 사회적 요구 수용을 목적으로 '2020년 재평가주제 대 국민 수요조사'를 진행하였으며, 수요조사를 통해 제안된 '타미플루캡슐' 주제가 의료기술재평가위원회의 우선순위 선정 과정을 통하여 최종 채택되었다.

2020년 제4차 의료기술재평가위원회(2020.04.09.~04.17. 서면심의)의 평가계획서 심의 결과, 체계적 문헌고찰 또는 청구자료 분석의 우선순위는 높지 않다고 판단하였으며, 국내외 근거정리 등을 통하여 현 시점에서 소아 및 청소년에서의 타미플루의 안전성 관련 정보를 제공하고자 하였다. 대국민 정보제공의 목적으로서, 동 안전에 대하여는 권고등급 결정을 수행하지 않는 것으로 심의되었다.

동 안전명은 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회의 논의를 통하여 특정 제품명(타미플루캡슐)을 명시하지 않고 평가대상 및 범위를 명확하게 하기 위하여, '소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성'으로 변경하였다.

2020년 제9차 의료기술재평가위원회(2020.09.11.)에서는 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 평가 결과를 최종 심의하고, 대국민 안내용 문구를 보고서에 추가 기술하기로 하였다.

평가 방법

소아 및 청소년에서 현재 시점에서 오셀타미비르의 안전성에 대한 근거를 평가하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 검토, 국외 의료기술평가 보고서 및 국외 급여현황 검토를 실시하였다. 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다.

가정의학과 1인, 감염내과 1인, 소아청소년과 1인, 이비인후과 1인, 정신건강의학과 1인, 호흡기내과 1인, 근거기반의학 1인, 약리학 1인 등 총 8인으로 구성된 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회는 2020년 6월부터 2020년 8월까지 약 3개월에 걸쳐 총 3회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술을 평가하고 검토결과를 제출하였다.

선행 체계적 문헌고찰 연구에 대한 검색은 국외 3개 데이터베이스에서 수행하였으며, 소위원회 논의를 통해 결정된 문헌선택 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮴립위험 평가는 AMSTAR를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료분석은 정성적 분석을 적용하였다.

의료기술평가 보고서(신속평가 보고서 포함)를 찾기 위하여 의료기술평가기관 홈페이지와 Cochrane Library를 검색하였으며, 주요국에서의 소아 및 청소년 대상 오셀타미비르 급여현황을 확인하기 위하여, 주요 정부기관 홈페이지를 중심으로 오셀타미비르의 급여항목 및 급여기준을 확인하였다.

평가 결과

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 결과를 보고한 체계적 문헌고찰 6편에 근거하여 평가한 결과 소아 및 청소년에서 오셀타미비르는 구토의 위험을 유의미하게 증가시키며, 다른 부작용은 유의미하게 증가하지 않거나 위약과 비교하여 차이가 없는 것으로 나타났지만, 대부분의 문헌에서 신경이상증상 결과지표는 보고되지 않았다.

인플루엔자 치료 및 예방을 위한 항바이러스제에 관한 국외 의료기술평가 보고서 및 가이드라인의 경우에도 오셀타미비르가 소아 및 청소년에서 구토의 위험을 증가시킨다는 점을 언급하였으며, 소아 및 청소년에서 신경이상증상이 보고된 바 있지만 오셀타미비르와의 상관관계가 확인되지 않았다고 기술하였다.

결론 및 제언

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

선행 체계적 문헌고찰, 국외 의료기술평가 보고서 및 가이드라인 등을 폭넓게 검토한 결과, 소아 및 청소년에서 오셀타미비르는 대체로 구토의 위험을 유의미하게 증가시키는 경향을 보였다. 하지만 소아 및 청소년에서 오셀타미비르 투약과 신경이상증상과의 연관성을 파악하기 위한 높은 근거수준의 연구가 부족하므로 전향적으로 구축된 대규모 레지스트리를 통한 관찰연구가 필요하며, 현재로서 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성에 대한 결론을 내리기 어렵다고 판단하였다. 또한, 소아 및 청소년에게 오셀타미비르를 투약하는 동안 발열이 지속되는 기간에는 환자 혼자 있지 않도록 권고하였다.

의료기술재평가위원회는 “소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였으며, 일반인이 이해하기 쉬운 용어로 대국민 안내용 문구를 작성할 것을 요청하였다(2020.09.11.).

대국민 안내용

제10차 의료기술재평가위원회는 다음의 대국민 안내용 문구에 대해 검토하고 최종 승인하였다

(2020.10.16.). 대국민 안내용 문구는 다음과 같다.

현재까지 보고된 임상연구 및 임상지침 등을 폭넓게 검토한 결과, 소아 및 청소년에게 인플루엔자(독감) 치료 목적으로 오셀타미비르(타미플루 등)를 투여한 경우 구토 증상이 증가하였으나, 경련, 섬망과 같은 신경계 증상과의 연관성은 확인되지 않았다. 결론적으로, 관련 임상 전문가로 구성된 소위원회는 오셀타미비르 복용 후 경련, 섬망과 같은 신경계 증상에 대한 보고가 있으나, 약에 의한 부작용인지 독감에 의한 증상인지를 판단하기에는 근거가 충분하지 않아 기존에 입증된 오셀타미비르의 독감 치료제로서의 안전성을 변경할 만한 근거는 없다고 판단하였다. 소아 및 청소년에서 오셀타미비르 복용과 신경계 증상과의 연관성을 확인하기 위해서는 대규모 환자 관찰 연구가 필요하다고 제안하였다.

또한, 식품의약품안전처에서 발행한 안전성 서한 및 안전사용 리플릿에서 언급한 내용을 고려하여 소아 및 청소년이 오셀타미비르 약 복용 후 적어도 2일간은 혼자 있지 않도록 보호자가 필요하며, 이상 징후가 관찰되면 즉시 담당의사와 약의 복용중단여부에 대해 상의할 것을 권고하였다.

주요어

인플루엔자, 오셀타미비르, 타미플루, 안전성

Influenza, Oseltamivir, Tamiflu, Safety

1. 평가 배경

한국보건 의료연구원에서는 의료기술재평가의 사회적 요구 수용을 목적으로 '2020년 재평가주제 대 국민 수요조사'를 진행하였으며, 수요조사를 통해 제안된 '타미플루캡슐' 주제가 의료기술재평가위원회의 우선순위 선정 과정을 통하여 최종 채택되었다.

상기 주제는 인플루엔자 바이러스 감염증 치료 및 예방으로 사용되는 타미플루와 해당 감염질환 의심 증상인 콧물 및 코막힘 등의 증상 완화 목적으로 사용되는 페니라민 또는 슈도에페드린을 병용할 시 소아 및 청소년에서의 신경병증적 증상의 악화 여부를 평가하여 해당 의약품의 적정사용을 유도하기 위해 제안되었다.

그러나 선행 문헌 검토 결과 일부의 문헌에서 타미플루와 페니라민 또는 슈도에페드린 병용의 효과성에 대해서만 보고되고 있었으며, 주제 제안 목적인 병용의 안전성에 관한 문헌은 확인되지 않았다. 또한, 소아 및 청소년에서 타미플루의 안전성에 대하여 선행 체계적 문헌고찰 및 미국소아과학회 권고문이 출판되었음을 확인하였다(III. 평가 결과 참조).

이에 2020년 제4차 의료기술재평가위원회(2020.04.09.~04.17. 서면심의)의 평가계획서 심의 결과, 체계적 문헌고찰 또는 청구자료 분석의 우선순위는 높지 않다고 판단하였으며, 국내외 근거정리 등을 통하여 현 시점에서 소아 및 청소년에서의 타미플루의 안전성 관련 정보를 제공하고자 하였다. 대국민 정보제공의 목적으로서, 동 안전에 대하여는 권고등급 결정을 수행하지 않는 것으로 심의되었다.

또한, 동 안전명은 "소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)의 논의를 통하여 특정 제품명(타미플루캡슐)을 명시하지 않고 평가대상 및 범위를 명확하게 하기 위하여, '소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성'으로 변경하였다.

1.1 평가대상 의료기술

1.1.1 오셀타미비르 (Oseltamivir)

오셀타미비르는 인플루엔자 바이러스 감염증의 치료와 예방에 사용되는 항바이러스제로, 인플루엔자

바이러스 표면의 뉴라미니데이즈 효소를 억제(neuraminidase inhibitors)하여 호흡기에서 인플루엔자 바이러스의 증식을 막는 역할을 한다.

1.1.2 관련 가이드라인

우리나라는 2012년 신종인플루엔자 범 부처 사업단에서 소아, 노인을 포함한 모든 환자를 대상으로 한 계절 인플루엔자의 항바이러스의 사용지침을 발표하였는데, 항바이러스제 종류에 따른 이상반응과 주의사항은 [표 1.1]과 같다. 오셀타미비르의 경우, 복용 후 별다른 이유 없이 자살을 하거나 섬망을 보이는 등의 정신병적 사건이 2004-2005절기 이후 주로 일본의 청소년에게서 보고되었으나, 연구결과 오셀타미비르와의 명확한 인과관계는 확인되지 않아 오셀타미비르 투여 시 이러한 이상반응이 나타나는지 관찰할 것을 권고하였다.

표 1.1 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침

성분	권고안
Oseltamivir	Oseltamivir 투여 시 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 구역과 구토이며 이상행동의 발생 여부도 잘 관찰해야 한다(IIA*).
Zanamivir	Zanamivir의 주요한 이상반응은 기관지 수축으로, 만성호흡기질환을 가지고 있는 환자는 가능한 zanamivir 흡입제 이외 다른 항바이러스제를 우선 선택하고 불가피한 경우에는 투여 전 흡입용 기관지 확장제를 사용한다(IIA).
Peramivir	Peramivir의 주요한 이상반응은 설사, 호중구감소, 단백뇨이며, 뉴라미니데이즈 저해제 알레르기를 보인 환자에게 투여 시 주의 한다(IIA).
Amantadine	Amantadine을 간질이나 경련 소인이 있는 환자, 섬망이나 자살 경향이 있는 환자, 심혈관 계질환자, 치료받지 않은 급성 협우각형 녹내장 환자 등에게 투여 시 주의를 요하며 항콜린제, 레보도파(levodopa), QT 간격을 연장시키는 약물과 병용투여는 피해야 한다(IIA).

출처: 신종인플루엔자 범 부처 사업단(2016)

*II: one or more well-designed, nonrandomized trial, A: should always be offered

1.2 질병 및 현존하는 의료기술

1.2.1 개요

1.2.1.1 병원체

인플루엔자(Influenza)는 RNA 바이러스로 오소믹소비리데(Orthomyxoviridae)과에 속한다. 8개의 절편으로 구성되며 다형성 구형모양으로 직경은 80~120nm이고, 외피에 두 개의 당단백질인 혈구 응집소(hemagglutinin, HA) 단백질과 뉴라민 분해효소(neuraminidase, NA), 기질 단백질(matrix, M2)이 존재하고 외피 안쪽 경계면에 또 다른 기질 단백질(M1)이 존재하며, 핵산의 구성에 따라 A, B, C형으로 분류한다.

A형은 표면 항원인 HA와 NA에 의해서 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 체세포에 부착하는

역할을 하며, 18가지 아형(H1-H18)이 존재한다. NA는 바이러스가 감염된 세포로부터 방출되어 새로운 호흡기 세포로 전파되는데 중요한 역할을 하며, 11가지 아형(N1-N11)이 존재한다. 사람뿐만 아니라 돼지, 조류 등 동물도 감염 가능하다.

B형 인플루엔자는 A형보다 항원변화가 적으며, 면역학적으로 안정적이다. 사람만 유일한 숙주인 것으로 알려져 있으며, Victoria 계열과 Yamagata 계열로 나눌 수 있다.

C형은 5개의 계열로 구분되며 국내에서는 San Paulo와 Kanagawa 계열이 검출된바 있다. 인플루엔자 및 호흡기바이러스 감염증 병원체 감시에서 확보한 Influenza-Like Illness 환자(1차 의료기관 대상)의 호흡기 검체를 이용하여 유전자 검출검사를 수행한 결과 1.4%의 검출률을 보였으며 주로 0~6세의 어린이에서 검출된다(질병관리본부, 2019).

1.2.1.2 역학적 특성

인플루엔자 환자가 기침이나 재채기를 할 때 분비되는 호흡기 비말을 통해서 사람에서 사람으로 전파되며, 기관지내시경, 객담 배출, 기관 삽관 및 발관, 생검, 심폐소생술 등의 상황이나 환기가 잘 안 되는 밀집된 공간에서는 공기전염도 가능하다. 또한, 건조한 환경에서 1~2일 정도 생존가능하기 때문에 인플루엔자 바이러스에 오염된 물건이나 환경을 만지고 나서 눈이나, 코, 입 등을 만지는 경우 접촉감염 발생이 가능하다. 동물에서 사람으로의 감염은 흔하지 않으나, 감염된 동물의 분비물에 직접 닿거나 간접적으로 사람이 접촉했을 때 감염 가능하다.

우리나라를 포함한 북반구에서는 주로 10월부터 4월 사이에 유행한다. 잠복기는 1~4일(평균 2일)이며, 대체로 증상발현 1일 전부터 발병 후 약 5~7일 정도까지 전염력이 있고, 소아나 면역저하자에서는 증상 시작 후 10일 이상 전염가능 기간이 더 길어질 수 있다.

1.2.1.3 질병부담

국내 인플루엔자 진단자 수, 입원환자 수 및 외래환자 수, 사망자 수는 최근 5년 동안 꾸준히 증가하고 있다.

표 1.2 인플루엔자로 인한 질병부담

절기	인플루엔자 진단자 수	입원환자 수	외래환자 수	사망자 수
2013-2014	1,119,391	149,777	1,703,277	761
2014-2015	1,122,838	160,794	1,695,203	1,192
2015-2016	1,407,973	194,901	2,232,680	833
2016-2017	1,847,610	184,394	2,823,997	1,050
2017-2018	2,875,601	270,280	4,058,530	2,752

출처: 김창수. 인플루엔자로 인한 질병부담 분석. 질병관리본부. 2018.

1.2.1.4 임상 양상

발열(고열), 두통, 근육통, 피로감 등의 전신 증상 및 인후통, 콧물, 코막힘, 기침 등의 호흡기 증상이 갑자기 시작되며, 주로 소아에서는 구토, 오심, 설사 등의 소화기 증상이 동반되고, 흉통, 안구통, 복통, 경련 등의 증상이 동반되기도 한다.

합병증은 65세 이상의 노인, 당뇨병, 심질환, 폐질환, 콩팥기능 이상과 같은 만성질환이 있는 환자들에게 흔히 발생한다. 가장 흔한 합병증은 폐렴이며, 노년층이나 만성질환자 등에서 발생 시 기저질환이 악화되거나 합병증으로 사망하기도 한다. 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 원발성 바이러스 폐렴, 속발성 세균 폐렴, 기관지염, 국소적인 바이러스 폐렴 등이 발생할 수 있다. 폐의 합병증 외 중이염, 기흉, 기종격동, 근육염(횡문근 용해증), 심장합병증(심근염, 심낭염), 중추신경계 합병증(뇌염, 뇌증, 횡단성 척수염), 라이증후군 등이 발생할 수 있다.

1.2.2 진단 및 실험실 검사

1.2.2.1 배양검사

채취된 검체를 항생제로 처리한 후 숙주세포인 MDCK(Madin-Darby Canine Kidney) 세포주에 접종하여 5% 이산화탄소 배양기에서 배양하면서 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)를 관찰하거나 혈구응집법(Hemagglutination Test)으로 항원검출, 또는 역전사중합효소연쇄반응법(RT-PCR) 또는 실시간 역전사중합효소연쇄반응법(Real-time RT-PCR)으로 인플루엔자 바이러스 특이 유전자를 확인한다. 세포배양으로 분리된 인플루엔자바이러스의 HA(hemagglutination assay), HI(hemagglutination inhibition assay) 등을 수행하여 바이러스 형 및 아형 등을 분석할 수 있다.

1.2.2.2 유전자 검출검사

유전자 검출검사는 민감도가 매우 높은 검사법이나 실험실내에서 검체간 교차 오염을 주의하여야 한다. 검체에서 역전사중합효소연쇄반응법(RT-PCR) 또는 실시간 역전사중합효소연쇄반응법(Real-time RT-PCR)으로 인플루엔자바이러스에 특이적인 유전자(HA 또는 NA 부위)를 증폭하며, 인플루엔자 바이러스 형 및 아형 등을 분석 가능하다.

1.2.2.3 혈청 검사

급성기(발병 1주 이내)와 회복기(발병 2-4주) 혈청간 IgG 인플루엔자 특이 항체가 4배 이상 증가함을 확인할 수 있으며, 혈구응집억제반응(hemagglutination inhibition assay, HI), 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA), 보체결합검사법(complement fixation test), 중화시험법(neutralization test)의 검사법을 사용한다. 혈청 검사는 인플루엔자의 혈청역학적 연구, 백신의 면역원성 연구에 유용하다.

1.2.2.4 신속 항원 검사 (Rapid Antigen Test, RAT)

인플루엔자 바이러스 항원을 검출하는 방법으로 바이러스의 존재여부는 확인할 수 있으나 바이러스 항원 특성 규명은 되지 않는다. 최근 새로운 진단 시약들이 개발되어 신속하고 편리하게 활용되고 있으며, 배양 또는 PCR에 비하여 민감도가 낮으나, 진료실에서 환자로부터 검체를 채취하여 30분 이내에 진단함으로써 항바이러스제 투여 여부를 신속히 결정 가능하다. RAT 음성일 경우 인플루엔자 감염을 완전히 배제할 수 없으므로 필요시 세포배양이나 유전자 검출 검사가 필요하다.

1.2.3 치료

1.2.3.1 대증치료

인플루엔자는 다른 바이러스 질환과 같은 대증치료가 주된 치료법이며, 주로 호흡기 증상과 전신 증상에 대한 대증치료를 실시하고 합병증 발생 여부에 따라 추가적인 관리와 치료를 하게 된다. 안정을 취하면서 충분한 수분을 섭취하고 해열진통제, 진해거담제 등의 복용으로 증상을 경감시키며, 중이염, 폐렴과 같은 합병증이나 2차 감염 발생 시 항생제를 투여하고 합병증이 없는 인플루엔자의 경우 항생제 치료는 효과가 없다.

1.2.3.2 항바이러스제 치료

(1) M2 이온채널 저해제 (M2 Inhibitors)

아만타딘(amantadine)과 리만타딘(rimantadine)은 A형 인플루엔자 바이러스에만 효과가 있으며, B형 인플루엔자 바이러스에는 효과가 없다. 증상 시작 48시간 이내에 투약 시 A형 인플루엔자에 의한 발열 및 기타 전신증상의 기간을 단축시킬 수 있다.

2005-2006 미국 CDC의 보고에 따르면 92%의 A형 인플루엔자 바이러스가 아만타딘에 내성을 보였으며, 최근 국내 분리 A형 인플루엔자 바이러스 대부분도 아만타딘에 내성을 나타냈으며, 아만타딘에 내성을 보이는 경우 리만타딘에도 내성을 보이므로 최근 A형 인플루엔자에 M2 저해제의 사용은 권고되지 않는다. 투여방법은 알약이나 시럽제제로 경구투여한다.

(2) 뉴라미니데이즈 저해제 (Neuraminidase Inhibitors)

오셀타미비르(oseltamivir), 자나미비르(zanamivir), 페라미비르(peramivir)는 A형 및 B형 인플루엔자에 항바이러스 효과가 있으며, 증상 시작 48시간 이내에 투약 시 인플루엔자 A형 및 B형에 의한 발열 및 기타 전신증상의 기간을 단축시킬 수 있다.

오셀타미비르는 캡슐이나 현탁용분말제제로 경구 투여하며, 자나미비르는 분말제제로 경구 흡입하고 페라미비르는 정맥 주사한다. 오셀타미비르는 생후 2주 이상 신생아 포함 소아 및 성인에서 1일 2회, 자나미비르는 7세 이상에서 증상 시작 48시간 이내의 인플루엔자 치료에 사용이 승인되었으며, 페라미비르를 제외한 항바이러스제의 사용기간은 평균 5일을 기준으로 한다.

항바이러스제의 예방적 투여는 오셀타미비르의 경우 1세 이상에서 사용이 승인되었으며, 자나미비르는 7세 이상에서 사용이 승인되었다. 단, 인플루엔자 예방에 항바이러스제는 백신을 대체할 수 없으며 백신에 당해 유행주가 포함되어 있지 않은 경우 또는 백신의 효과를 기대할 수 없거나 백신 접종을 하지 못하는 경우에 한하여 사용해야 한다.

1.3 선행연구

손병우 등(2019)의 증례보고에서는 오셀타미비르 복용 이후 소아에서 발생한 이상행동 및 그 인과성 평가에 대한 사례가 발표되었다. 생후 20개월 된 남아가 독감으로 오셀타미비르 처방 이후 헛소리 등의 이상행동이 나타났으며 한국형 알고리즘(Ver.2), WHO-UMC criteria를 이용하여 인과성 평가를 수행한 결과 세 종류의 평가도구를 통해 일정 수준 이상의 인과성이 있다고 평가하였다. 따라서 이 약물을 사용한 환자들에 대하여 보다 적극적인 환자교육과 약물 모니터링이 필요하다고 결론 내렸다.

2018년 국내 건강보험청구자료를 활용한 오셀타미비르 복용에 따른 신경이상증상의 위험 연구(강혜림 등(2019))에 의하면, 오셀타미비르 복용 시작 2일부터 56일까지 신경이상증상 위험이 높은 것으로 보고된바 있으며, 특히 복용 시작 후 2일 뒤 발생 위험이 제일 높게 보고되었다.

위 연구에서 2009~2013년 국민건강보험 표본코호트 DB(NHIS-NSC)를 통해 신경이상증상을 처음 진단받은 236,348명 중 신경이상증상 진단 전 최소 1회 이상 오셀타미비르를 복용한 환자 5,322명의 자료를 환자-교차 연구(case-crossover study)로 분석한 결과 신경이상증상(환각 증세를 포함해, 편집증, 조현병, 불안, 우울증, 조울증, 자살 생각, 경련 등 주요 신경정신과적 증상)을 진단받은 환자군 중 이틀 이내에 오셀타미비르를 복용한 경우 비복용기간과 비교해 신경이상증상 발생 위험이 1.9배 높은 것으로 분석되었다. 특히 이러한 위험은 10~19세의 소아·청소년에서 가장 높은 것으로 나타났다(adjusted OR 2.27; 95% CI 1.22~4.22).

김승희 의원실에서 공개한 바에 따르면, 2013년에서 2018년 9월까지 식품의약품안전처에 신고된 부작용보고 건수와 건강보험심사평가원에서 파악한 처방건수는 아래와 같으며, 이 중 자살관련은 총 6건이 보고되었다(메디포뉴스, 2019).

소위원회는 위와 같은 선행연구 결과를 검토, 반영하여 평가 결과를 심의하였다.

타미플루 연도별 부작용 보고 건수 및 처방 건수 현황

(단위: 건)

연도	2013	2014	2015	2016	2017	2018 (01~09月)	총합	평균 (14~18')
부작용 보고 건수	66	184	209	257	164	206	1,086	204
처방 건수	134,798	720,053	754,956	969,738	868,662	927,738*	4,375,945	848,229.4

※ 출처: 식품의약품안전처 및 건강보험심사평가원, 김승희 의원실 재정리

※ 2018년의 처방 건수는 1월~11월까지의 현황임.

그림 1.1 타미플루 연도별 부작용 건수 및 처방 건수 현황

1.4 국내 급여현황

국내에서는 2000년 6월 국내 시판 허가가 되었으며, 로슈의 ‘타미플루’ 특허가 만료된 이후 69개 업체 250여종 이상의 제네릭이 출시되었다. 현재 오셀타미비르의 급여기준은 [표 1.4]와 같다.

2018년 식품의약품안전처에서는 오셀타미비르인산염 제제에 대한 안전성 서한을 발행하였는데, 해당 서한은 보호자는 치료제 투여와 관계없이 인플루엔자 환자를 적어도 2일간 혼자 있지 않도록 함께 하고, 창문과 베란다, 현관문 등을 잠그며, 이상행동 발현에 대해 면밀히 모니터링 할 것을 권고하였다.

표 1.3 오셀타미비르의 국내 보험 등재현황

제품명	Oseltamivir 경구제(품명: 타미플루캡셀 등)
분류/ 주성분코드	전문의약품/ 358901ACH, 358901APD, 358902ACH, 58902APD, 58903ACH, 358903APD, 358904APD, 58905ACH, 358906APD, 58907ACH, 58907ASS, 358908ASS, 358909ASS, 358910ASS, 58911ASS, 646901ACH, 646902ACH, 646903ACH, 646904ASS, 646905ACH, 646906ASS
보험 등재 여부	급여

표 1.4 오셀타미비르의 급여기준(보건복지부 고시 제2017-193호, 2017.10.26.)

<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 생후 2주 이상 신생아를 포함한 소아 및 성인 중 다음과 같은 환자에게 인플루엔자 초기증상(기침, 두통, 인후통 등 2개 이상의 증상 및 고열)이 발생한지 48시간 이내에 투여 시 요양급여를 인정함. 다만, 입원 환자는 증상 발생 48시간 이후라도 의사가 투약이 필요한 것으로 판단한 경우 요양급여를 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1. 인플루엔자 감염이 확인된 환자 - 신속항원검사 또는 중합효소연쇄반응법으로 인플루엔자 양성 확인된 경우.</p> <p>2. 인플루엔자주의보 발표 시에는 다음과 같은 환자. - 만 9세 이하 - 임신 또는 출산 2주 이내 산모 - 만 65세 이상 - 면역저하자 - 대사장애(Metabolic disorders) - 심장질환(Cardiac disease) - 폐질환(Pulmonary disease) - 신장기능장애(Renal dysfunction) - 간질환 - 혈액질환 - 신경계질환 및 신경발달 장애 - 장기간 아스피린 치료를 받고 있는 만 19세 이하 환자 등</p> <p>나. 조류인플루엔자의 경우 조류인플루엔자주의보가 발표된 이후나 검사상 조류인플루엔자 바이러스 감염이 확인된 경우에는 허가사항 범위 내(치료 및 예방) 투여 시 요양급여를 인정함</p>

표 1.5 식품의약품안전처 의약품 안전성 서한

제목	의약품 안전성 서한 등 배포 알림(오셀타미비르, 자나미비르, 페라미비르 성분제제)
공개일자	2020-01-15
정보요약	<p>□ 배경</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 인플루엔자 유행주의보 발령('19.11.15) 이후 지속적으로 환자 발생이 증가함에 따라 독감치료제 처방·투여 시 주의사항을 안내하고자 함
상세정보	<p>□ 주요 내용</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 이 약을 투여중인 인플루엔자 환자들 중 주로 소아·청소년 환자에게서 경련, 섬망과 같은 신경정신계 이상반응이 나타날 수 있으며, 추락 등 사고에 이은 사례가 보고된 바 있음 ○ 그러나 이 약 투여로 인한 것인지는 알려져 있지 않고 이 약을 투여하지 않았던 환자에서도 유사한 증상이 발현될 수 있음 ○ 이와 관련하여 현재까지 약과의 인과관계는 확인되지 않았지만, 전문가와 국민들에게 주의사항을 당부하기 위해 안전성 서한을 배포함 <p>□ 대상품목 현황</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (오셀타미비르) 69개 업체 250품목 ○ (자나미비르) 1개 업체 1품목 ○ (페라미비르) 1개 업체 1품목
조치사항	<p>□ 의약품전문가를 위한 정보</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 이 약을 복용하는 소아, 청소년에 있어 만일의 사고를 방지하기 위하여 다음의 사항을 주의해주시기 바람 <ul style="list-style-type: none"> - 이 약을 복용하는 인플루엔자 환자에게 이상행동의 발현 위험이 있음을 환자 및 보호자에게 알리시기 바람 - 보호자는 치료제 투여와 관계없이 인플루엔자 환자를 적어도 2일간 혼자 있지 않도록 함께 하도록 안내하시기 바람 - 또한, 인플루엔자 환자가 있는 경우 창문과 베란다, 현관문 등을 잠그며, 이상행동 발현에 대해 면밀히 관찰하도록 안내하시기 바람 ○ 동 제제 사용 시 나타나는 부작용은 한국약품안전관리원에 보고하시기 바람 <p>□ 환자 및 보호자를 위한 권고사항</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 이 약과의 인과관계는 불분명 하지만 이 약의 복용 후 이상행동이 발현한 사례가 있음을 인지하시기 바람 ○ 만일의 사고를 방지하기 위하여 보호자는 치료제 투여와 관계없이 소아·청소년 환자를 적어도 2일간 혼자 있지 않도록 함께 하시기 바람 <ul style="list-style-type: none"> - 또한, 인플루엔자 환자가 있는 경우 창문과 베란다, 현관문 등을 꼭 잠그며, 이상행동 발현에 대해 면밀히 관찰하시기 바람 ○ 임의로 이약의 복용을 중단하지 마시고, 복용하는 동안 이상 징후가 있으면 즉시 담당의사와 상의하시기 바람 ○ 동 제제 사용 시 나타나는 부작용은 한국약품안전관리원에 보고하시기 바람

1.5 국내 사용현황

보건의료빅데이터개방시스템을 이용하여 뉴라미니데이즈 저해제(ATC 코드: J05AH)의 사용 통계를 확인한 결과, 데이터를 확보 가능한 2017년 9월부터 2020년 3월까지 서울 지역에서의 사용량 및 금액 변화 추이는 [그림 1.2]와 같다. 제한된 데이터로 인하여 오셀타미비르 단독의 연도별 사용량 및 금액의 증가 또는 감소의 추이를 확인하기에는 한계가 있었으나, 사용금액이 해마다 감소한 현상은 오셀타미비르 제네릭 발매의 증가로 인한 약가 인하가 주요한 원인인 것으로 추정된다.

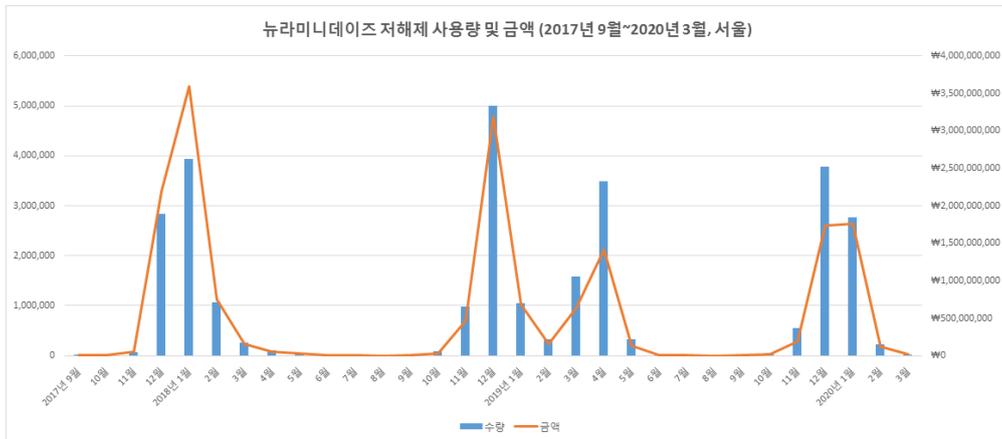


그림 1.2 뉴라미니데이즈 저해제 사용량 및 금액 추이

2. 평가 목적

본 평가에서는 국내외 근거정리 등을 통하여 현 시점에서 소아 및 청소년에서의 오셀타미비르의 안전성 관련 정보를 제공하고자 한다.

1. 선행 체계적 문헌고찰 검토

1.1 개요

본 평가에서는 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성에 대해 현재까지 출판된 선행 체계적 문헌고찰 문헌을 종합적으로 검토하고자 하였다. 자세한 평가방법은 아래 기술된 바와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 PICO-TS

본 평가의 핵심질문은 ‘소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 사용은 안전한가?’ 이다. 핵심질문에 따라 확정된 평가범위(PICO-TS)는 [표 2.1]과 같다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	소아 및 청소년
Intervention (중재법)	오셀타미비르
Comparators (비교치료법)	제한하지 않음
Outcomes (결과변수)	안전성 투약 후 부작용 및 이상반응
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	체계적 문헌고찰

1.3 문헌검색

문헌검색은 체계적 문헌고찰 연구를 찾기에 용이한 검색원을 대상으로 하였다. 사용한 데이터베이스는 아래와 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 <부록>에 자세히 기술하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	http://www.cochranelibrary.com

1.4 문헌선정

1.4.1 문헌선택 및 배제기준

문헌선택 및 배제기준은 소위원회의 심의를 거쳐 [표 2.3]과 같이 확정하였다.

표 2.3 문헌선택 및 배제기준

구분	내용
선택기준	<ul style="list-style-type: none"> • 소아 및 청소년에서 오셀타미비르 사용을 검토한 체계적 문헌고찰 연구 • 안전성 결과를 한 가지 이상 보고한 연구
배제기준	<ul style="list-style-type: none"> • 소아 및 청소년을 대상으로 하지 않은 연구 • 오셀타미비르 투약이 시행되지 않은 연구 • 오셀타미비르와 다른 중재를 결합하여 사용한 연구 • 안전성 결과가 보고되지 않은 연구 • 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구 • 체계적 문헌고찰이 아닌 연구 • 원저가 아닌 연구(narrative review, expert opinion, editorial, letter articles, book chapters, comments, proceedings 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 연구 • 중복문헌 • 회색문헌

1.4.2 문헌선정

1.4.2.1 중복검색된 문헌

문헌선정의 첫 번째 과정은 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복여부를 색인하는 것이다. 데이터베이스별로 소장하고 있는 문헌들이 중복되며, 경우에 따라 동일한 데이터베이스 내에서도 중복 문헌이 검색된다. 서지관리 프로그램(EndNote)의 기능을 이용하였고, 일부는 수기로 중복문헌을 배제하였다.

1.4.2.2 문헌선택 및 배제기준에 따른 문헌선정

문헌선택 및 배제기준에 의한 문헌선정은 중복문헌을 배제한 후 실시하였으며, 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하였으며, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었다.

1.5 비뚤림위험 평가

최종 선정된 문헌의 비뚤림위험 평가는 문헌의 연구설계에 따라 적합한 도구를 활용하여, 2명의 평가자가 독립적으로 시행하였다. 체계적 문헌고찰 연구에서 사용되는 AMSTAR(A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)¹⁾는 총 11개 항목으로 문헌의 비뚤림위험을 평가하는 도구로, 각 항목에 대하여 ‘예’, ‘아니오’, ‘대답할 수 없음’, ‘적용할 수 없음’ 네 가지로 판단한다(NECA, 2011).

표 2.4 AMSTAR 국문

질문	판단
1. 사전에 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가?	
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	
4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	예
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	/아니오
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	/대답할 수 없음
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	/적용할 수 없음
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	
10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가?	
11. 이해상충이 기술되었는가?	

1) Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of Clinical Epidemiology 2009;62:1013-20.

2. 국외 의료기술평가 보고서 및 급여현황 검토

의료기술평가 보고서(신속평가 보고서 포함)를 찾기 위하여 국제의료기술평가 기관네트워크(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA) 가입기구(2020년 8월 현재, 32개국 51개 기관)를 중심으로 한 의료기술평가기관 홈페이지와 Cochrane Library를 검색하였으며, 국외 가이드라인은 [표 2.5]의 검색원에서 검색하였다.

표 2.5 국외 가이드라인 검색원

국가	데이터베이스명 또는 웹사이트명	웹사이트 주소
미국	US National Guideline Clearinghouse	https://www.guideline.gov/
영국	NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance
영국	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Guideline	https://www.sign.ac.uk/guidelines/
캐나다	CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
캐나다	GAC (Ontario Guidelines Advisory Committee)	http://www.gacguidelines.ca
호주	NHMRC (National Health and Medical Research Council)	https://www.nhmrc.gov.au/pulications
뉴질랜드	New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz
프랑스	Haute Autorité de Santé(HAS)	http://www.has-sante.fr
핀란드	Finnish Medical Society Duodecim	http://www.kaypahoito.fi
국제 기구	G-I-N (guideline international network)	https://www.g-i-n.net

주요국에서의 소아 및 청소년 대상 오셀타미비르 급여현황을 확인하기 위하여, 주요 정부기관 홈페이지를 중심으로 오셀타미비르의 급여항목 및 급여기준을 확인하였다.

3. 위원회 운영

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회는 가정의학과 1인, 감염내과 1인, 소아청소년과 1인, 이비인후과 1인, 정신건강의학과 1인, 호흡기내과 1인, 근거기반의학 1인, 약리학 1인 등 총 8인의 위원으로 구성되었다. 소위원회는 평가방법 프로토콜 수립부터 문헌선정, 자료합성 및 결과 도출 등 모든 평가 과정에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 소위원회 운영에 대한 세부사항은 <부록>에 자세히 기술하였다.

1. 선행 체계적 문헌고찰 검토

1.1 문헌선정 개요

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 평가를 위해 실시한 문헌검색에서는 총 367편의 문헌이 검색되었다. 각 데이터베이스에서 중복 검색된 107편을 제외한 260편의 문헌을 바탕으로 선택/배제를 실시하였다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 연구주제와 연관 있는 57편의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 57편의 문헌은 원문을 검토한 후 문헌선택 및 배제기준에 따른 선택/배제 과정을 거쳐 총 6편의 체계적 문헌고찰 문헌을 선정하였다.

1, 2차 문헌선택을 통해 선정된 문헌은 소위원회에서 최종 검토하였으며, 배제된 문헌에 대한 배제사유는 <별첨>에 기술하였다.

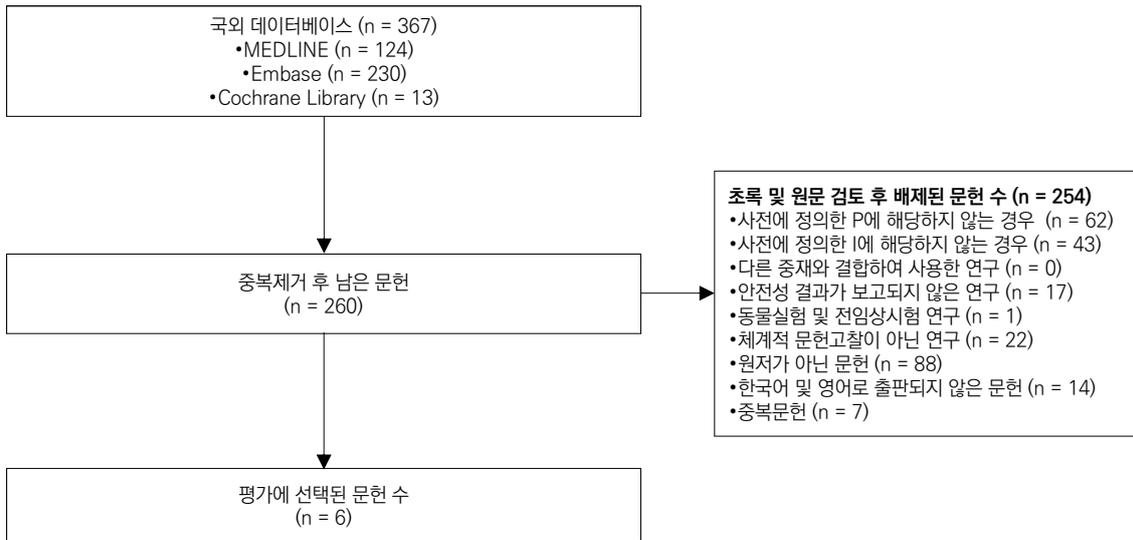


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

1.2 선정 문헌 특성

최종 선정된 체계적 문헌고찰 연구는 2010년대에 4편, 2000년대에 2편이 출판되었으며, 영국에서 4편, 미국과 캐나다에서 각각 1편씩 출판되었다. 소아 및 청소년만을 대상으로 한 연구는 4편이었으며, 오셀타미비르만을 대상으로 한 연구는 1편이었다. 대상자 및 중재가 혼합된 연구의 경우, 소아 및 청소년에서 오셀타미비르를 대상으로 수행한 하위군 분석 결과만을 검토하였다. 각 체계적 문헌고찰 연구에서 포함한 연구의 중복 정도를 확인한 결과는 [표 3.2]에서 음영 표시한 부분과 같으며, 과반수의 문헌에서 중복 정도가 상당히 큰 것으로 나타났다.

표 3.1 최종 선정 문헌 특성

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상	연령	중재법	비교 중재법	포함문헌 수	비고	AMSTAR 평가결과*
1	Malosh (2018)	미국	인플루엔자 치료 및 예방	18세 미만	오셀타미비르	위약	RCT 5편	-	8
2	Boikos (2017)	캐나다	인플루엔자 치료 및 예방	모든 연령	NIs	무치료	RCT 10편 관찰연구 155편	소아 하위군 분석 결과 제시	7
3	Jefferson (2014)	영국	인플루엔자 치료 및 예방	모든 연령	NIs	위약	RCT 46편	소아 하위군 분석 결과 제시	11
4	Wang (2012)	영국	인플루엔자 치료 및 예방	12세 이하	NIs	위약 또는 다른 항바이러스제	RCT 9편	오셀타미비르 하위군 분석 결과 제시	11
5	Shun-Shin (2009)	영국	인플루엔자 치료 및 예방	12세 이하	오셀타미비르, 자나미비르	위약	RCT 7편	오셀타미비르 하위군 분석 결과 제시	9
6	Matheson (2007)	영국	인플루엔자 치료 및 예방	12세 미만	NIs	위약 또는 다른 항바이러스제	RCT 4편 NRS 4편	오셀타미비르 하위군 분석 결과 제시	11

*AMSTAR 평가결과 총 11항목 중 '예(YES)'를 획득한 항목의 개수
NIs: Neuraminidase Inhibitors

표 3.2 각 체계적 문헌고찰의 선택 연구 중복 여부 검토 결과 (중복 연구 음영 표시)

Malosh 2018	Boikos 2017	Jefferson 2014	Wang 2012	Shun-Shin 2009	Matheson 2007
WV15758	Hien 2009	167-101	Heinonen 2010	NAI30009	Loughlin 2002
WV15759/WV 15871	Liem 2009	JNAI-01	NAI30009	NAI30028	Machado 2004
NV16871	Chowell 2012	JNAI-04	NAI30010	WV15758	NAI30009
NCT00707941	Oner 2012	JNAI-07	NAI30028	WV15759/WV 15871	Oo 2003
NCT00593502	Yang 2012	JV15823	NAI30031	NAI30010	Peng 2000
.	Lenzi 2012	JV15824	Sugaya 2010	NAI30031	WV15758
.	그 외의 목록 확인되지 않음	M76001	WV15758	WV16193	WV15759/WV 15871
.	.	ML16369	WV15759/WV 15871	.	WV16193
.	.	NAI30008	WV16193	.	.
.	.	NAI30009	.	.	.
.	.	NAI30010	.	.	.
.	.	NAI30011	.	.	.
.	.	NAI30012	.	.	.
.	.	NAI30015	.	.	.
.	.	NAI30020	.	.	.
.	.	NAI30028	.	.	.
.	.	NAI30031	.	.	.
.	.	NAI30034	.	.	.
.	.	NAIA/B2008	.	.	.
.	.	NAIA/B2009	.	.	.
.	.	NAIA2005	.	.	.
.	.	NAIA2006	.	.	.
.	.	NAIA3002	.	.	.
.	.	NAIA3003	.	.	.
.	.	NAIA3004	.	.	.
.	.	NAIA3005	.	.	.
.	.	NAIB2005	.	.	.
.	.	NAIB2006	.	.	.
.	.	NAIB2007	.	.	.
.	.	NAIB3001	.	.	.
.	.	NAIB3002	.	.	.
.	.	NV16871	.	.	.
.	.	PE-01	.	.	.
.	.	WV15670	.	.	.
.	.	WV15671	.	.	.
.	.	WV15673/WV 15697	.	.	.
.	.	WV15707	.	.	.
.	.	WV15708	.	.	.
.	.	WV15730	.	.	.
.	.	WV15758	.	.	.
.	.	WV15759/WV 15871	.	.	.
.	.	WV15799	.	.	.
.	.	WV15812/WV 15872	.	.	.

Malosh 2018	Boikos 2017	Jefferson 2014	Wang 2012	Shun-Shin 2009	Matheson 2007
		WV15819/WV 15876/WV159 78			
		WV15825			
		WV16277			

1.3 비뚤림위험 평가 결과

체계적 문헌고찰 연구의 비뚤림위험 평가 도구인 AMSTAR를 이용하여 개별 연구를 평가한 결과는 [표 3.3]과 같다. Boikos 등(2017)의 연구를 제외한 모든 연구에서 '예'로 평가된 항목이 8개 이상으로 높은 질로 평가되었다.

표 3.3 AMSTAR 평가 결과

문항	Malosh (2018)	Boikos (2017)	Jefferson (2014)	Wang (2012)	Shun-Shin (2009)	Matheson (2007)
1. 사전에 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가?	예	예	예	예	예	예
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	대답할 수 없음	예	예	예	예	예
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예	예	예	예	예	예
4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	예	예	예	예	예	예
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	아니오	아니오	예	예	아니오	예
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	예	예	예	예	예	예
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	예	아니오	예	예	예	예
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	예	예	예	예	예	예
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	예	적용할 수 없음	예	예	예	예
10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가?	아니오	적용할 수 없음	예	예	아니오	예
11. 이해상충이 기술되었는가?	예	예	예	예	예	예

1.4 안전성 평가 결과

최종 선정된 체계적 문헌고찰 6편에서 보고된 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 평가 결과는 [표 3.4]와 같다.

Malosh 등(2018)은 18세 미만을 대상으로 오셀타미비르의 안전성과 효능에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 5편의 RCT(2,561명)에서 개별 환자 데이터를 확보하여 이를 대상으로 분석을 수행하였으며, 안전성 분석결과 오셀타미비르를 투약한 군에서 구토의 위험이 증가하는 것으로 나타났고, 그 외에는 유의한 차이가 없는 것으로 분석되었다. 심각한 부작용은 오셀타미비르군과 위약군 모두에서 매우 드물었으며, 신경이상증상 결과는 보고하지 않았다. 동 연구에서는 오셀타미비르가 성인과 마찬가지로 소아에서도 안전한 것으로 결론 내렸다.

Boikos 등(2017)은 소아에서 오셀타미비르의 안전성을 평가한 2편의 관찰연구(59명)에 대하여 질적 기술을 수행하였다. 한 연구(L'Huillier 등(2011))에 따르면 소아(중위연령 7.02세)에서 인플루엔자 유전자형과 신경이상증상과의 관계에 대하여 평가하였는데, 오셀타미비르 치료를 받은 ABCB1 3435C>T와 2677G>T/A 유전자형을 가진 소아의 36%(15/42)에서 증상이 나타났으며, 신경이상증상(neuropsychiatric adverse event, NPAE)과 연령($p=0.756$) 또는 성($p=0.621$)은 통계적 연관성이 발견되지 않았다. 이 결과는 오셀타미비르 관련 NPAE에서 ABCB1 다형성의 잠재적 영향을 제시하였다. 다른 연구(Leick-Courtois 등(2014))에서는 고위험군의 조산아에서 오셀타미비르 치료 및 예방과 소화 부작용의 연관성에 대한 통계적으로 유의한 근거는 없었으며, 치료 기간 동안 배변 횟수가 증가했지만, 체중 또는 단기간의 성장에 오셀타미비르의 부정적인 영향은 없었다고 보고하였다.

Jefferson 등(2014)은 출판 및 미출판된 RCT를 검토하여 모든 연령에서 인플루엔자를 위한 뉴라미니데이즈 저해제의 잠재적인 이득과 위해를 분석하였으며, 소아를 대상으로 다양한 결과지표에 대하여 하위군 분석을 수행하였다. 오셀타미비르와 위약을 비교한 소아 대상의 연구들을 양적 합성한 결과, 치료 중 구토에서만 효과 크기가 유의하였으며(RR, 1.70; 95% CI, 1.23, 2.35), 신경계통 부작용을 포함한 다른 부작용 지표에서는 모두 유의하지 않은 것으로 나타났다.

Wang 등(2012)의 연구에서는 12세 이하의 소아에서 뉴라미니데이즈 저해제와 위약 또는 다른 항바이러스제를 비교하는 RCT와 안전성을 보고한 다른 유형의 연구를 포함하여 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, 오셀타미비르 투약을 시행하여 안전성 결과를 보고한 3개의 연구들에 대하여 질적으로 기술하였다. 한 연구(WV15758)에서는 부작용에 있어 오셀타미비르군은 위약군과 동등했으며 가장 흔한 부작용은 위장관 계통이었고, 구토가 오셀타미비르군에서 위약군보다 더 흔하게 나타났다고 보고하였다(오셀타미비르군 49/344, 14.2%; 위약 30/351, 8.5%, $p=0.02$). 다른 연구(WV15759/WV15871)에서도 구토가 가장 흔하게 보고되는 부작용이었으며, 오셀타미비르군에서 위약군보다 더 높은 비율로 나타났고(오셀타미비르군 27/170, 15.9%; 위약군 18/164, 11%), 또 다른 연구(Helnonen 등(2010))에서 역시 구토가 오셀타미비르군에서 더 흔하게 나타난 유일한 부작용이었으며(오셀타미비르 59/202, 29.2%; 위약 38/204, 18.6%, $p=0.01$), 두 군 모두에서 다른 심각한 부작용은 보고되지 않았다고 기술하였다.

Shun-Shin 등(2009)은 12세 이하의 소아에서 오셀타미비르와 자나미비르의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였는데, 오셀타미비르의 안전성 결과를 보고한 2편의 RCT(631명)를 양적 합성한 결과, 20명의 소아가 치료될 때 1명이 추가적으로 구토를 일으키게 된다고 보고하였다(0.05, 0.02에서 0.09, $p=0.007$, $I^2=0\%$).

Matheson 등(2007)의 연구에서는 12세 미만의 소아에서 뉴라미니데이즈 저해제의 유효성과 안전성을 평가하였으며, 오셀타미비르의 안전성 결과를 보고한 2편의 RCT(1,029명)를 양적 합성한 결과, 구토(OR, 1.68; 95% CI, 1.15, 2.47)에서만 효과 크기의 값이 통계적으로 유의하였다.

표 3.4 안전성 평가 결과

연번	1저자 (연도)	포함문헌 수* (n)	안전성 결과
1	Malosh (2018)	RCT 5편 (2,561)	<ul style="list-style-type: none"> - 양적 합성 결과 <ul style="list-style-type: none"> • 오셀타미비르군에서 구토의 RR 증가(RR, 1.63; 95% CI, 1.30, 2.04) • 오심(RR, 1.10; 95% CI, 0.45, 2.71), 설사(RR, 0.89; 95% CI, 0.74, 1.08), 심각한 부작용(RR, 1.98; 95% CI, 0.59, 6.52)에 있어서 위험 증가의 근거는 없음 • 심각한 부작용은 오셀타미비르군과 위약군 모두에서 매우 드물었음 • 오셀타미비르군과 위약군에서 치료 중단(26/676 [4%] 오셀타미비르 vs 27/682 [4%] 위약; $p=.93$ 및 부작용으로 인한 치료 중단(8/676 [1%] vs 8/682 [1%]; $p=.99$)의 차이가 없음 - 신경이상증상 결과지표 보고되지 않음 <ul style="list-style-type: none"> • 소아에서도 성인과 마찬가지로 오셀타미비르가 안전한 것으로 결론 내림
2	Boikos (2017)	관찰연구 2편 (59)	<ul style="list-style-type: none"> - 질적 합성 결과 <ul style="list-style-type: none"> • 한 연구는 인플루엔자 유전자형과 신경이상증상의 연관성을 평가하였는데, 오셀타미비르 치료를 받은 ABCB1 3435C>T와 2677G>T/A 유전자형의 소아의 36%(15/42)에서 증상이 나타남. 신경이상증상(NPAE)과 연령 또는 성에는 통계적 연관성이 발견되지 않음. 이 결과는 오셀타미비르 관련 NPAE에서 ABCB1 다형성의 잠재적 영향을 제시함 • 다른 연구에서 고위험군의 조산아에서 오셀타미비르 치료($n=4$) 및 예방($n=13$)과 소화 부작용의 연관성에 대한 통계적으로 유의한 근거는 없었음. 치료 기간 동안 배변 횟수가 증가했지만, 체중 또는 단기간의 성장에 오셀타미비르의 부정적인 영향은 없었음

연번	1저자 (연도)	포함문헌 수* (n)	안전성 결과																																																																																																				
- 양적 합성 결과																																																																																																							
3	Jefferson (2014)	우측 표 참조	<table border="1"> <thead> <tr> <th>부작용</th> <th>문헌수</th> <th>n</th> <th>효과 크기 (RR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>심각한 부작용 (on-treatment)</td> <td>2</td> <td>1,029</td> <td>1.97 [0.59, 6.56]</td> </tr> <tr> <td>심각한 부작용 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.80 [0.38, 8.46]</td> </tr> <tr> <td>복통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.10 [0.62, 1.95]</td> </tr> <tr> <td>설사 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.87 [0.58, 1.28]</td> </tr> <tr> <td>오심 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.87 [0.50, 1.51]</td> </tr> <tr> <td>구토 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.70 [1.23, 2.35]</td> </tr> <tr> <td>복통 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.91 [0.39, 2.11]</td> </tr> <tr> <td>기침 (off-treatment)</td> <td>2</td> <td>1,029</td> <td>0.71 [0.27, 1.85]</td> </tr> <tr> <td>설사 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.71 [0.36, 1.40]</td> </tr> <tr> <td>두통 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.13 [0.55, 2.34]</td> </tr> <tr> <td>구토 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.07 [0.57, 2.02]</td> </tr> <tr> <td>귀 계통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.18 [0.30, 4.56]</td> </tr> <tr> <td>위장관 계통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.18 [0.96, 1.44]</td> </tr> <tr> <td>신체 전반 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.95 [0.47, 1.92]</td> </tr> <tr> <td>감염 계통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.75 [0.59, 0.95]</td> </tr> <tr> <td>신경 계통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.66 [0.17, 2.62]</td> </tr> <tr> <td>호흡 계통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.02 [0.73, 1.43]</td> </tr> <tr> <td>피부 계통 (on-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.26 [0.71, 2.22]</td> </tr> <tr> <td>귀 계통 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.10 [0.52, 2.32]</td> </tr> <tr> <td>위장관 계통 (off-treatment)</td> <td>2</td> <td>1,029</td> <td>1.15 [0.69, 1.91]</td> </tr> <tr> <td>신체 전반 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.00 [0.54, 1.86]</td> </tr> <tr> <td>감염 계통 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.14 [0.82, 1.58]</td> </tr> <tr> <td>신경 계통 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>1.07 [0.51, 2.26]</td> </tr> <tr> <td>호흡 계통 (off-treatment)</td> <td>3</td> <td>1,358</td> <td>0.94 [0.65, 1.35]</td> </tr> </tbody> </table>	부작용	문헌수	n	효과 크기 (RR)	심각한 부작용 (on-treatment)	2	1,029	1.97 [0.59, 6.56]	심각한 부작용 (off-treatment)	3	1,358	1.80 [0.38, 8.46]	복통 (on-treatment)	3	1,358	1.10 [0.62, 1.95]	설사 (on-treatment)	3	1,358	0.87 [0.58, 1.28]	오심 (on-treatment)	3	1,358	0.87 [0.50, 1.51]	구토 (on-treatment)	3	1,358	1.70 [1.23, 2.35]	복통 (off-treatment)	3	1,358	0.91 [0.39, 2.11]	기침 (off-treatment)	2	1,029	0.71 [0.27, 1.85]	설사 (off-treatment)	3	1,358	0.71 [0.36, 1.40]	두통 (off-treatment)	3	1,358	1.13 [0.55, 2.34]	구토 (off-treatment)	3	1,358	1.07 [0.57, 2.02]	귀 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.18 [0.30, 4.56]	위장관 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.18 [0.96, 1.44]	신체 전반 (on-treatment)	3	1,358	0.95 [0.47, 1.92]	감염 계통 (on-treatment)	3	1,358	0.75 [0.59, 0.95]	신경 계통 (on-treatment)	3	1,358	0.66 [0.17, 2.62]	호흡 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.02 [0.73, 1.43]	피부 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.26 [0.71, 2.22]	귀 계통 (off-treatment)	3	1,358	1.10 [0.52, 2.32]	위장관 계통 (off-treatment)	2	1,029	1.15 [0.69, 1.91]	신체 전반 (off-treatment)	3	1,358	1.00 [0.54, 1.86]	감염 계통 (off-treatment)	3	1,358	1.14 [0.82, 1.58]	신경 계통 (off-treatment)	3	1,358	1.07 [0.51, 2.26]	호흡 계통 (off-treatment)	3	1,358	0.94 [0.65, 1.35]
			부작용	문헌수	n	효과 크기 (RR)																																																																																																	
			심각한 부작용 (on-treatment)	2	1,029	1.97 [0.59, 6.56]																																																																																																	
			심각한 부작용 (off-treatment)	3	1,358	1.80 [0.38, 8.46]																																																																																																	
			복통 (on-treatment)	3	1,358	1.10 [0.62, 1.95]																																																																																																	
			설사 (on-treatment)	3	1,358	0.87 [0.58, 1.28]																																																																																																	
			오심 (on-treatment)	3	1,358	0.87 [0.50, 1.51]																																																																																																	
			구토 (on-treatment)	3	1,358	1.70 [1.23, 2.35]																																																																																																	
			복통 (off-treatment)	3	1,358	0.91 [0.39, 2.11]																																																																																																	
			기침 (off-treatment)	2	1,029	0.71 [0.27, 1.85]																																																																																																	
			설사 (off-treatment)	3	1,358	0.71 [0.36, 1.40]																																																																																																	
			두통 (off-treatment)	3	1,358	1.13 [0.55, 2.34]																																																																																																	
			구토 (off-treatment)	3	1,358	1.07 [0.57, 2.02]																																																																																																	
			귀 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.18 [0.30, 4.56]																																																																																																	
			위장관 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.18 [0.96, 1.44]																																																																																																	
			신체 전반 (on-treatment)	3	1,358	0.95 [0.47, 1.92]																																																																																																	
			감염 계통 (on-treatment)	3	1,358	0.75 [0.59, 0.95]																																																																																																	
			신경 계통 (on-treatment)	3	1,358	0.66 [0.17, 2.62]																																																																																																	
			호흡 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.02 [0.73, 1.43]																																																																																																	
			피부 계통 (on-treatment)	3	1,358	1.26 [0.71, 2.22]																																																																																																	
			귀 계통 (off-treatment)	3	1,358	1.10 [0.52, 2.32]																																																																																																	
			위장관 계통 (off-treatment)	2	1,029	1.15 [0.69, 1.91]																																																																																																	
			신체 전반 (off-treatment)	3	1,358	1.00 [0.54, 1.86]																																																																																																	
감염 계통 (off-treatment)	3	1,358	1.14 [0.82, 1.58]																																																																																																				
신경 계통 (off-treatment)	3	1,358	1.07 [0.51, 2.26]																																																																																																				
호흡 계통 (off-treatment)	3	1,358	0.94 [0.65, 1.35]																																																																																																				
- 질적 합성 결과																																																																																																							
4	Wang (2012)	RCT 3편 (1,435)	<ul style="list-style-type: none"> 한 연구에서는 부작용에 있어 오셀타미비르군은 위약군과 동등했으며, 가장 흔한 부작용은 위장관 계통이었음. 구토가 오셀타미비르군에서 위약군보다 더 흔하게 나타났음(오셀타미비르군 49/344, 14.3% vs. 위약 30/351, 8.5%, p=0.02) 다른 연구에서도 구토가 가장 흔하게 보고되는 부작용이었으며, 오셀타미비르군에서 위약군보다 더 높은 비율로 나타났음(오셀타미비르군 27/170 vs. 15.9%; 위약군 18/164, 11%) 또 다른 연구에서도 역시 구토가 오셀타미비르군에서 더 흔하게 나타난 유일한 부작용이었으며(오셀타미비르 59/202, 29.2% vs. 위약 38/204, 18.6%, p=0.01), 두 군에서 다른 심각한 부작용은 보고되지 않았음 신경이상증상 결과지표 보고되지 않음 																																																																																																				
- 양적 합성 결과																																																																																																							
5	Shun-Shin (2009)	RCT 2편 (631)	<ul style="list-style-type: none"> 20명의 소아가 치료될 때 1명이 추가적으로 구토를 일으키게 됨(0.05, 0.02-0.09, p=0.007, I²=0%) 신경이상증상 결과지표 보고되지 않음 																																																																																																				

연번	1저자 (연도)	포함문헌 수* (n)	안전성 결과	
6	Matheson (2007)	RCT 2편 (1,029)	- 양적 합성 결과	
			부작용	효과 크기 (OR)
			모든 부작용	0.87 [0.68, 1.12]
			심각한 부작용	2.00 [0.60, 6.69]
			연구 중단으로 이어진 부작용	1.00 [0.37, 2.68]
			오심	0.77 [0.40, 1.46]
			구토	1.68 [1.15, 2.47]
설사	0.81 [0.52, 1.25]			
- 신경이상증상 결과지표 보고되지 않음				

*소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 결과를 제시한 문헌에 한정된 것으로서, [표 3.1]의 포함문헌 수와 다를 수 있음

2. 국외 의료기술평가 보고서 및 국외 급여현황 검토

2.1 의료기술평가 보고서 및 가이드라인

국제 의료기술평가기관 네트워크(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA) 웹사이트 및 가이드라인 데이터베이스를 검색한 결과, 총 7편의 의료기술평가 보고서 및 가이드라인이 검색되었다.

미국 소아과 학회(American Academy of Pediatrics)는 2018년 출판된 가이드라인을 통해, 전향적 임상연구들의 체계적으로 수집된 부작용 자료에서 1세부터 12세까지의 어린이를 대상으로 위약과 비교하여 오셀타미비르에서 더 자주 나타나는 유일한 부작용은 구토였으며, 일본에서 오셀타미비르로 인한 신경병증적 부작용이 일부 보고되었으나, RCT, surveillance 자료를 분석해보았을 때 둘 사이에 상관관계는 확인할 수 없었다고 명시하였다.

캐나다의 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health(CADTH)는 2017년 보고서에서 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성과 관련하여 언급한 내용은 없었다.

영국의 National Institute for Health Research(NIHR)의 2016년 보고서에서는 오셀타미비르가 소아에서 구토의 위험을 증가시킨다고 결론 내렸는데, 이 보고서는 Jefferson 등(2014)의 체계적 문헌고찰 연구를 바탕으로 작성된 보고서임이 확인되었다.

영국 National Institute for Health and Care Excellence(NICE)는 2009년(치료 목적)과 2008년(예방 목적)에 출판된 가이드라인을 2014년 11월 재검토하여, 주로 소아와 청소년에서 보고된 경련과 신경이상증상은 오셀타미비르와의 인과관계가 규명되지 않았다고 명시하였다. 또한, 평가위원회는 캐나다, 일본, 미국의 규제기관에서 제기된 청소년에서 오셀타미비르와 연관된 신경이상증상에 관한 우려가 있으나, European Medicines Agency 또는 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency에서 안전성에 관한 특별한 가이드라인이 발행되지 않았음을 인지하며, 뉴라미니데이즈 저해제가 일반적으로 안전하고 수용성이 있음을 인정한다고 기술하였다.

표 3.5 국외 의료기술평가 보고서의 안전성 결과

연번	기관명	연도	내용
1	AAP	2018	<ul style="list-style-type: none"> - 전향적 임상시험들에서 체계적으로 수집된 부작용 자료에서 1세부터 12세까지의 어린이를 대상으로 위약과 비교할 때 오셀타미비르에서 더 자주 나타나는 유일한 부작용은 구토였음(오셀타미비르군 15% vs 위약군 9%) - 일본에서 오셀타미비르로 인한 신경병증적 부작용이 일부 보고되었으나, RCT, surveillance 자료를 분석해보았을 때 둘 사이에 상관관계는 확인할 수 없었음
2	CADTH	2017	<ul style="list-style-type: none"> - 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성과 관련하여 결론을 내리지 않음
3	NIHR	2016	<ul style="list-style-type: none"> - 오셀타미비르 치료를 받는 소아에서 위약군보다 구토가 더 흔하게 나타났으며(RR 1.70, 95% CI, 1.23-2.35; I^2 statistic = 0%; RD 5.34%, 95% CI, 1.75%-10.29%; NNT 19, 95% CI, 10-57), 오셀타미비르는 소아에서 구토의 위험을 증가시킨다고 결론내림
4	NIHR (치료)	2009	<ul style="list-style-type: none"> - 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성과 관련하여 결론을 내리지 않음
5	NIHR (예방)	2009	<ul style="list-style-type: none"> - 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성과 관련하여 결론을 내리지 않음
6	NICE (치료)	2009 (2014년 재검토)	<ul style="list-style-type: none"> - 주로 소아와 청소년에서 보고된 경련과 신경이상증상은 오셀타미비르와의 인과관계가 성립되지 않았음
7	NICE (예방)	2008 (2014년 재검토)	<ul style="list-style-type: none"> - 주로 소아와 청소년에서 보고된 경련과 신경이상증상은 오셀타미비르와의 인과관계가 성립되지 않았음 - 평가 위원회는 캐나다, 일본, 미국의 규제기관에서 제기된 청소년에서 오셀타미비르와 연관된 신경이상증상에 관한 우려가 있으나, European Medicines Agency 혹은 the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 에서 안전성에 관한 특별한 가이드라인이 발행되지 않았음을 인지함 - 뉴라미니데이즈 저해제가 일반적으로 안전하고 수용성이 있음을 인정함

AAP: American Academy of Pediatrics, CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, NIHR: National Institute for Health Research

2.2 국외 급여현황

국내 신약 약가 결정시 주요하게 참고하는 주요 선진국, A7 국가를 중심으로 오셀타미비르 국외 급여현황을 조사하려고 했으나, 확인되지 않은 2개 국가(스위스, 이탈리아)를 제외하고 미국, 영국, 프랑스, 독일, 일본 5개국과 캐나다, 호주를 추가하여 오셀타미비르 급여현황을 확인하였다.

표 3.6 오셀타미비르 국외 급여현황

국가	기관명	급여 여부		비고
		성인	어린이	
미국	CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	O		
	(보험) Kaiser Permanente	O		2019 Formulary
영국	NHS Scotland	O	O	2015.11.
프랑스	HAS (Haute Autorité de Santé)	제한적 급여		2020.6.
독일	G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss)	O	O	2003.3.
일본	MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare)	O	O	
캐나다	(연방) CADTH CDR (Common Drug Review)	X	X	확인되지 않음
	(주 정부) British Columbia	제한적 급여		limited coverage
호주	PBS (Pharmaceutical Benefit Scheme)	X	X	2008.11.

2.2.1 미국

미국 CMS(Centers for Medicare & Medicaid Services)에서는 2005년 1월~5월까지 Medicare 승인 시범 프로젝트에 한하여 의약품 비용을 지원한 바 있다.²⁾

- G9019: Oseltamivir Phosphate, Oral per 7mg (for use in a Medicare-approved demonstration project) \$6.99
- G9035: Oseltamivir Phosphate, Oral brand, per 75mg (for use in a Medicare-approved demonstration project), \$6.99

미국 민간보험 Kaiser Permanente는 Medicare Part D prescription drug plan에 포함된 모든 의약품을 보장하는 것으로 명시하고 있는데, Kaiser Permanente의 2019 Comprehensive Formulary에는 오셀타미비르를 포함하고 있어, CMS(Centers for Medicare & Medicaid Services)에서도 오셀타미비르를 급여하고 있는 것으로 확인할 수 있었다.³⁾

2) <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/downloads/MM3696.pdf>

2.2.2 영국

영국의 BNF(British National Formulary)에서 오셀타미비르 항목이 확인되었으나 세부 내용이 영국 외 지역에서는 조회되지 않아 확인하지 못하였다.⁴⁾

스코틀랜드의 NHS에서는 오셀타미비르의 사용이 인정되었고, 세부내용은 다음과 같다.⁵⁾

- Oseltamivir 30mg, 45mg, 75mg capsules and 6mg/mL powder for oral suspension (Tamiflu[®])
- 인플루엔자 바이러스가 지역사회에 유행할 때, 전형적인 인플루엔자 증상을 보이는 full term 신생아를 포함한 1세 미만 아동의 인플루엔자 치료
- 처음 증상이 나타난 후 2일 이내에 치료를 시작했을 때 효과가 입증되었음
- 오셀타미비르는 신생아를 포함한 1세 미만 아동에게 사용하기 위해 British National Formulary for Children(November 2015)에 등재되어 있음

2.2.3 프랑스

프랑스 HAS(Haute Autorité de santé) 홈페이지 내 의약품 목록에서는 타미플루 항목이 확인되었으며 제한된 범위내에서 급여 유지가 결정되었다.⁶⁾

- 오셀타미비르: 타미플루 30mg, 45mg, 75mg, 경질캡슐(gélule), 타미플루 6mg/ml, 경구 용약 (poudre pour solution buvable)
- 인플루엔자 대유행의 상황에서만 예방적 치료에 대해 급여

	<p>인플루엔자 치료 바이러스 유행기간동안 일반적인 독감의 증상을 보이는 성인 및 어린이(신생아 포함)에게 사용. 증상 발생 후 2일 이내 치료를 시작할 때 효과가 입증됨</p>
적응증	<p>독감 예방</p> <ul style="list-style-type: none"> - 노출 후 예방: 바이러스 순환 기간을 포함하여 임상적으로 진단된 인플루엔자 환자와 접촉한 후 1년 또는 이상 경과한 자 - 인플루엔자 예방에서 타미플루의 적절한 사용은 상황 및 인구집단에 따라 사례별로 결정되어야 함. 예외적인 상황(예, circulating virus strains간 항원이 일치하지 않는 경우, 대유행 상황 등)에서는 1세 이상의 사람에게 계절적 예방을 고려할 수 있음 - 타미플루는 인플루엔자 대유행시, 1세 미만 인플루엔자 환자의 노출 후 예방을 위해 바람직함
의료서비스 지원 (SMR, Service Médical Rendu)	<p>인플루엔자 치료 정부 지원을 정당화하기에는 불충분함(Insufficient)</p> <p>독감 예방 확실하거나 잠재적인 유행병 상황에서 낮음(low) 다른 상황에서 정부 지원을 지지하기에는 불충분함(Insufficient)</p>

3) Kaiser Permanente 2019 Comprehensive Formulary

4) [https://www.evidence.nhs.uk/search?om=\[%7B%22srn%22:\[%22British%20National%20Formulary%20-%20BNF%22\]%7D\]&q=for+tamiflu](https://www.evidence.nhs.uk/search?om=[%7B%22srn%22:[%22British%20National%20Formulary%20-%20BNF%22]%7D]&q=for+tamiflu)

5) <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/oseltamivir-tamiflu-abbreviatedsubmission-112716/>

6) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191478/fr/tamiflu

2.2.4 독일

독일 정부의 의약품 관련 급여 결정을 결정하는 Federal Joint Committee, G-BA(Gemeinsamer Bundesausschuss)에서는 오셀타미비르와 관련하여 다음과 같은 보건부의 약물지침을 확인할 수 있었다.⁷⁾

- 성인의 경우 75mg으로 5일 동안 하루에 두 번 치료함
- 어린이의 경우 권장 복용량은 체중에 따라 하루에 두 번 30~75mg

인플루엔자에 대한 승인된 치료 옵션	
대상	성인 및 1세 이상 어린이
매커니즘	뉴라미니데이즈 저해제
인플루엔자 바이러스 억제	A & B
용량	5일 동안 하루에 두 번 75mg (체중 및 신장에 따라 다름)
복용방법	경구 (캡슐 또는 현탁액)
주요 부작용	위장 증상
바이러스 내성	가능함
치료당 비용(유로)	34,70

2.2.5 일본

일본 후생노동성(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)의 진료보수정보제공서비스⁸⁾에서는 4개의 오셀타미비르 항목을 확인할 수 있었다.

적응증	약리 작용	성분	품목명	약가	단위
인플루엔자 바이러스	뉴라미니다아제 저해 작용	오셀타미비르 인산염	Tamiflu capsule 75mg	272	캡슐
			Oseltamivir capsule 75mg "Sawai"	136	캡슐
			Tamiflu dry syrup 3%	200.2	g
			Oseltami Building DS 3% "Sawai"	100.1	g

75mg의 Tamiflu/ Oseltamivir 품목의 세부 약효 작용에 대해서 다음과 같이 언급되었다.

- 효능 효과: A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염 및 그 예방
- 용법 용량

7) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-10/2003-03-24-AMR_4.pdf

8) <http://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/doYakuzaiNameSearchResultlist1&820&1&6250021M1035&9>

치료 목적		예방 목적	
대상	성인 및 체중 37.5kg 이상의 소아	성인	체중 37.5kg 이상의 소아
투여 방법	1회 75mg 1일 2회	1회 75mg 1일 1회	
투여 기간	5일간 경구 투여	7~10일간 경구 투여	10일 경구 투여

3% 건조시럽(dry syrup) 품목의 세부 약효 작용에 대해서 다음과 같이 언급되었다.

- 효능 효과: A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염 및 그 예방
- 용법 용량

대상	치료 목적		예방 목적	
	성인	소아	성인	소아
투여 방법, 투여 기간	1회 75mg을 1일 2회, 5일간 사용시 현탁 하여 경구 투여	1회 75mg을 1일 2회, 5일간 사용시 현탁하여 경구 투여 (1회 최대 용량은 타미플 루 75mg)	1회 75mg을 1일 1회, 7~10일간 사용시 현탁하여 경구 투여	다음 1회 용량을 1일 1회, 10일간 사용시 현탁하여 경구 투여 (1회 최대 용량은 타미플 루 75mg)
		영아(infants) 2mg/kg (dry syrup 66.7mg/kg)		영아(infants) 2mg/kg (dry syrup 66.7mg/kg)
		신생아, 유소아 (newborns, infants) 3mg/kg (dry syrup 100mg/kg)		

2.2.6 캐나다

캐나다의 연방 및 주 정부의 의약품 급여(reimbursement)에 대한 권고 및 조언을 제공하는 CADTH의 Common Drug Review(CDR)⁹⁾에서는 오셀타미비르 항목이 확인되지 않았으며, British Columbia 주 정부에서는 다음과 같은 경우에 한하여 오셀타미비르를 제한적으로 급여하고 있는 것이 확인되었다.¹⁰⁾

9) <https://www.cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr>

10) <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-oseltamivir>

유행 상황에서 인가 거주 시설의 영구적인 거주자의 인플루엔자 A, B의 치료와 예방 (PharmaCare Plan B)

아래 사항을 만족하는 인플루엔자 감염의 고위험군 환자의 치료

1. 오셀타미비르에 반응하는 인플루엔자 A 또는 B의 확인된 감염

또는

2. 인플루엔자가 지역 사회에 유행하고 오셀타미비르에 반응한다고 확인된 경우에 한하여 인플루엔자 A 또는 B의 징후와 증상

그리고

오셀타미비르의 이득을 최적화하기 위하여 증상 발현 후 48시간 이내에 치료가 시작되어야 함

2.2.7 호주

2008년 호주 보건부는 1세 이상의 어린이 및 성인에서 인플루엔자 A 및 B 바이러스로 인한 감염 치료를 위해 오셀타미비르의 제한적 의약품 목록(Restricted Benefit Listing)을 검토한 결과, PBAC(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)은 비용-효과성의 불확실성, 모든 그룹에서의 임상적 편익의 불확실성, 제한적인 상황에서 의도하지 않은 방식으로 사용되는 것에 대한 우려, 잠재적 독성, 및 인플루엔자 바이러스 저항 패턴에 대한 불확실한 영향력 때문에 제안을 거절하였다.¹¹⁾ 호주 보건부 홈페이지 내, PBS(Pharmaceutical Benefit Scheme) 목록에서도 오셀타미비르 항목을 확인하지 못하였다.¹²⁾

11) <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-oseltamivir-nov08>

12) <https://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성을 평가하기 위하여 선형 체계적 문헌고찰 검토, 국외 의료기술평가 보고서 및 가이드라인과 국외 급여현황 검토를 수행하였다.

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 결과를 보고한 체계적 문헌고찰 6편에 근거하여 평가한 결과 소아 및 청소년에서 오셀타미비르는 구토의 위험을 유의미하게 증가시키며, 다른 부작용은 유의미하게 증가하지 않거나 위약과 비교하여 차이가 없는 것으로 나타났지만, 대부분의 문헌에서 신경이상증상 결과지표는 보고되지 않았다.

인플루엔자 치료 및 예방을 위한 항바이러스제에 관한 국외 의료기술평가 보고서 및 가이드라인의 경우에도 오셀타미비르가 소아 및 청소년에서 구토의 위험을 증가시킨다는 점을 언급하였으며, 소아 및 청소년에서 신경이상증상이 보고된 바 있지만 오셀타미비르와의 상관관계가 확인되지 않았다고 기술하였다.

2. 결론

2.1 소위원회

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

선형 체계적 문헌고찰, 국외 의료기술평가 보고서 및 가이드라인 등을 폭넓게 검토한 결과, 소아 및 청소년에서 오셀타미비르는 대체로 구토의 위험을 유의미하게 증가시키는 경향을 보였다. 하지만 소아 및 청소년에서 오셀타미비르 투약과 신경이상증상과의 연관성을 파악하기 위한 높은 근거수준의 연구가 부족하므로 전향적으로 구축된 대규모 레지스트리를 통한 관찰연구가 필요하며, 현재로서 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성에 대한 결론을 내리기 어렵다고 판단하였다. 또한, 소아 및 청소년에게 오셀타미비르를 투약하는 동안 발열이 지속되는 기간에는 환자 혼자 있지 않도록 권고하였다.

의료기술재평가위원회는 “소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였으며, 일반인이 이해하기 쉬운 용어로 대국민 안내용 문구를 별도로 작성할 것을 요청하였다(2020.09.11.).

2.2 대국민 안내용

제10차 의료기술재평가위원회는 다음의 대국민 안내용 문구에 대해 검토하고 최종 승인하였다 (2020.10.16.). 대국민 안내용 문구는 다음과 같다.

현재까지 보고된 임상연구 및 임상지침 등을 폭넓게 검토한 결과, 소아 및 청소년에게 인플루엔자(독감) 치료 목적으로 오셀타미비르(타미플루 등)를 투여한 경우 구토 증상이 증가하였으나, 경련, 섬망과 같은 신경계 증상과의 연관성은 확인되지 않았다. 결론적으로, 관련 임상 전문가로 구성된 소위원회는 오셀타미비르 복용 후 경련, 섬망과 같은 신경계 증상에 대한 보고가 있으나, 약에 의한 부작용인지 독감에 의한 증상인지를 판단하기에는 근거가 충분하지 않아 기존에 입증된 오셀타미비르의 독감 치료제로서의 안전성을 변경할 만한 근거는 없다고 판단하였다. 소아 및 청소년에서 오셀타미비르 복용과 신경계 증상과의 연관성을 확인하기 위해서는 대규모 환자 관찰 연구가 필요하다고 제안하였다.

또한, 식품의약품안전처에서 발행한 안전성 서한 및 안전사용 리플릿에서 언급한 내용을 고려하여 소아 및 청소년이 오셀타미비르 약 복용 후 적어도 2일간은 혼자 있지 않도록 보호자가 필요하며, 이상 징후가 관찰되면 즉시 담당의사와 약의 복용중단여부에 대해 상의할 것을 권고하였다.



1. 메디포뉴스, 타미플루 부작용, 5년간 자살 6건...미성년자 2명 사망. 2019. 01. 10.
2. 식품의약품안전처. 의약품 안전성 서한. 독감치료제 '오셀타미비르인산염' 제제, 처방투여시 주의사항. 2018.12.24.
3. 신종인플루엔자 범 부처 사업단. 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침. 2016. 9.
4. 질병관리본부. 2019 - 2020절기 인플루엔자 관리 지침. 2019년 10월.
5. 한국보건 의료연구원. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 2011.
6. Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009-15. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jun 1;72(6):1556-73.
7. Burch J, Paulden M, Conti S, Stock C, Corbett M, Welton NJ, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(58).
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drug Therapy for Prophylactic and Post-Exposure Treatment of H1N1: A Review of the Comparative Clinical and Cost-Effectiveness. June 14, 2010.
9. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018;142(4):e20182367.
10. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42).
11. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;2014(4):CD008965.
12. Kang HR, Lee EK, Kim WJ, Shin JY. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(2):453-61.
13. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases.* 2018 May 2;66(10):1492-500.
14. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD002744.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. Feb 25, 2009.

16. National Institute for Health and Care Excellence. Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. Sep 24, 2008.
17. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Hamden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Aug 10;339:b3172.
18. Son P, Choi J, Lee S, Park SS, Choi E, Yoo BK, Ji E. Psychiatric Symptoms after Taking Oseltamivir in a Child and Its Causality Assessment. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*. 2019 Mar 31;29(1):56-60.
19. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(11).
20. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD002744.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

1.1 2020년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 4월 9일 (목) ~ 4월 17일 (금) (서면)
- 회의내용: 재평가 평가계획서 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2020년 제9차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과위원회

- 회의일시: 2020년 9월 1일 (화) ~ 9월 4일 (금) (서면)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 9월 11일 (금)
- 회의내용: 결론검토 및 최종심의

1.3 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 10월 16일 (금)
- 회의내용: 대국민 안내용 결론 보고

2. 소위원회

소아 및 청소년에서 오셀타미비르의 안전성 소위원회는 총 8인의 위원으로, 가정의학과 1인, 감염내과 1인, 소아청소년과 1인, 이비인후과 1인, 정신건강의학과 1인, 호흡기내과 1인, 근거기반의학 1인, 약리학 1인으로 구성하였다. 각 분과의 위원은 의료기술재평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정하여 위촉하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 6월 25일 (목)
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 13일 (목)
- 회의내용: 최종 선택문헌 확정 및 결론 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 26일 (수) ~ 8월 31일 (월) (서면)
- 회의내용: 최종보고서 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 07, 2020

(검색일: 2020. 07. 09.)

구분	연번	검색어	검색결과
Intervention	1	oseltamivir.mp. or exp Oseltamivir/ or tamiflu.mp.	4514
	2	Meta-Analysis as Topic/	18048
	3	meta analy\$.tw.	174382
	4	metaanaly\$.tw.	2087
	5	Meta-Analysis/	116906
	6	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	173784
	7	exp Review Literature as Topic/	13976
	8	or/2-7	304795
	9	cochrane.ab.	84398
	10	embase.ab.	92778
	11	(psychlit or psyclit).ab.	917
	12	(psychinfo or psycinfo).ab.	36215
	13	(cinahl or cinhal).ab.	28705
	14	science citation index.ab.	3139
	15	bids.ab.	530
	16	cancerlit.ab.	631
	SIGN Filter (Systematic Review)	17	or/9-16
18		reference list\$.ab.	18043
19		bibliograph\$.ab.	18222
20		hand-search\$.ab.	6958
21		relevant journals.ab.	1184
22		manual search\$.ab.	4481
23		or/18-22	43823
24		selection criteria.ab.	30457
25		data extraction.ab.	21351
26		24 or 25	49494
27		Review/	2666823
28		26 and 27	29359
29	Comment/	859060	
30	Letter/	1088391	
31	Editorial/	534623	
32	animal/	6631689	
33	human/	18572985	
34	32 not (32 and 33)	4681670	
35	or/29-31,34	6476858	
36	8 or 17 or 23 or 28	366609	
37	36 not 35	348036	
I & SR Filter	38	1 and 37	124
총합			124

3.1.2 Embase 1974 to 2020 July 07

(검색일: 2020. 07. 09.)

구분	연번	검색어	검색결과	
Intervention	1	oseltamivir.mp. or exp oseltamivir/ or tamiflu.mp.	11473	
	2	exp Meta Analysis/	190590	
	3	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	229403	
	4	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	214046	
	5	or/2-4	386102	
	6	cancerlit.ab.	729	
	7	cochrane.ab.	108760	
	8	embase.ab.	116817	
	9	(psychlit or psyclit).ab.	996	
	10	(psychinfo or psycinfo).ab.	32824	
	11	(cinahl or cinhal).ab.	33447	
	12	science citation index.ab.	3613	
	13	bids.ab.	680	
	14	or/6-13	181897	
	15	reference lists.ab.	19298	
	16	bibliograph\$.ab.	23001	
	SIGN Filter (Systematic Review)	17	hand-search\$.ab.	8417
		18	manual search\$.ab.	5379
		19	relevant journals.ab.	1404
		20	or/15-19	51765
		21	data extraction.ab.	26133
		22	selection criteria.ab.	36878
		23	21 or 22	60774
		24	review.pt.	2588618
		25	23 and 24	29238
		26	letter.pt.	1122926
		27	editorial.pt.	657793
		28	animal/	1461080
		29	human/	20909907
		30	28 not (28 and 29)	1069648
		31	or/26-27,30	2833157
		32	5 or 14 or 20 or 25	457139
		33	32 not 31	444981
I & SR Filter	34	1 and 33	230	
종합			230	

3.1.3 Cochrane Library (Cochrane Reviews)

(검색일: 2020. 07. 09.)

No.	검색어	검색문헌 수
1	MeSH descriptor: [Oseltamivir] explode all trees	3
2	oseltamivir	13
3	tamiflu	6
4	#1 or #2 or #3	13
종합		13

4. 비뚤림위험 평가 양식

- AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문	설명	판단	판단근거
1. '사전에' 체계적 문헌 고찰의 계획이 수립되었는가?	고찰 수행 전에 핵심질문과 포함기준이 확립되어야 한다. 비고: 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	적어도 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 문헌선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다. 비고: 문헌선택과 자료추출과정 모두에서 두 사람이 각기 수행하여 합의를 하거나 혹은 한 사람이 다른 사람의 자료추출을 체크하였음이 확인되는 경우에 "예"라고 체크한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색되어야 한다. 검색연도와 데이터베이스(예: Central, EMBASE, MEDLINE), 주제어(MeSH 제시 가능)가 기술되어야 하고, 실행 가능한 검색전략이 제시되어야 한다. 최신지견, 종설, 교과서, 특성화된 연구 등록원(specialized register)검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 검색을 보완하여야 한다. 비고: 적어도 하나의 전자 자료원과 하나의 보완 전략이 사용되었으면 "예"로 체크한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
4. 포함기준에 출판상태(예:회색문헌)가 사용되었는가?	출판여부에 관계없이 문헌이 검색되었는지, 출판상태와 언어 등에 따라 문헌을 배제했는지 여부가 기술되어야 한다. 비고: 언어에 대한 제한, 출판된 문헌에 대해서만 검색하였다는 말이 있으면 "예"로 체크한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	포함 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다. 비고: 목록에 전자링크가 깨졌다면, "아니오"로 체크한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환 기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다. 비고: 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문	설명	판단	판단근거
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	<p>사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 예를 들어 효과성 평가 연구에서는 무작위 위약대조 이중 눈가림 연구만을 포함시킬 수 있고 배정은폐를 포함기준으로 사용하기도 한다. 다른 연구 형태에는 특정 기준이 더 적합할 수 있다.</p> <p>비고: 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있다(어떤 문헌이 “낮음”, “높음”으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수의 요약이나 범위를 제시했다면 인정할 수 없다.).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	<p>방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료분석, 결론 도출 시 고려되었다.</p> <p>비고: “포함된 연구들의 질이 낮아 결과는 주의깊게 해석되어야 한다” 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 “아니오”로 체크했다면 이 항목에서 “대답할 수 없음”으로 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	<p>연구들의 동질성을 평가하여 결과의 결합 가능성이 감정되어야 한다(예: 동질성에 대한 카이 제곱 검정, I^2).</p> <p>이질성이 있다면 무작위 효과 모형(random effects model)을 사용하고 결과를 결합하는 것이 임상적으로 적절한 지 고려되어야 한다(예: 결합하는 것이 합리적인가?).</p> <p>비고: 예를 들어 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명하거나, 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 “예”로 체크한다.</p> <p>예를 들어, 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우에는 “적용할 수 없음”에 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
10. 출판 비뮌림의 가능성을 평가하였는가?	<p>출판 비뮌림의 가능성을 그래프(예: funnel plot 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정)로 평가하여야 한다.</p> <p>비고: funnel plot이나 검사 결과값이 포함되지 않았다면, “아니오”에 체크한다. 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 비뮌림이 평가되지 못했다는 언급이 있다면 “예”로 평가한다. 9번 항목에 “적용할 수 없음”을 체크했다면 이 항목에서도 “적용할 수 없음”으로 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	
11. 이해상충이 기술되었는가?	<p>체계적 문헌고찰 및 포함된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다.</p> <p>비고: 체계적 문헌고찰의 연구비 출처나 지원에 대해 명시한 경우 “예”로 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음	

출처: Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of Clinical Epidemiology 2009;62:1013-20.

대답할 수 없음(3): 시행할 수 있으나 시행여부가 기술되지 않은 경우

적용할 수 없음(4): 시행할 수 없는 경우(예: 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우)

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Malosh	Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials.	Clinical Infectious Diseases. 2018 May 2;66(10):1492-500.
2	Boikos	Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009-15.	J Antimicrob Chemother. 2017 Jun 1;72(6):1556-73.
3	Jefferson	Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children.	Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;2014(4):CD008965.
4	Wang	Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children.	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD002744.
5	Shun-Shin	Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.	BMJ. 2009 Aug 10;339:b3172.
6	Matheson	Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children.	Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;2007(1):CD002744.

발행일 2021. 1. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-721-4