의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를 활용한 baricitinib 및 tocilizumab의 이상사례 분석 및 실마리정보 검색: COVID-19 치료에 사용 시 주의해야 할 이상사례

허지영* · 신주영*#

*성균관대학교 약학대학

Adverse Events Analysis and Signal Detection of Baricitinib and Tocilizumab, using KIDS-KD: Focusing on the Adverse Events that may Affect COVID-19

Ji-Young Hur* and Ju-Young Shin*#

*School of Pharmacy, Sungkyunkwan University

(Received February 12, 2022; Revised April 10, 2022; Accepted April 18, 2022)

Abstract Research shows that some severe COVID-19 patients exhibit an excessive inflammatory response with persistent fever; therefore, the drugs that inhibit one or more components of the pro-inflammatory cascade are administered to prevent the worsening of the condition of such patients. According to current updated COVID-19 guidelines, baricitinib and tocilizumab could be administered in COVID-19 patients in certain circumstances. To confirm the safety of these drugs, we analyzed the frequency of the adverse events and detected signals using KIDS-KD. We defined the signals by proportional reporting ratios (PRR), reporting odds ratios (ROR), and information components (IC). “Respiratory system disease” was frequently reported, with both baricitinib (17 cases, 15.0%) and tocilizumab (40 cases, 10.6%). It was also detected as a signal with baricitinib but not with tocilizumab. As the symptoms of COVID-19 are mainly related to the respiratory system, close monitoring is necessary for these patients. In relation to the risk of infection with tocilizumab, leucopenia (18 cases, 4.7%) and granulocytopenia (7 cases, 1.8%) were reported, and leucopenia was detected as a signal. With baricitinib, pyelonephritis was detected as a signal; however, no prior research that supports this finding exists. We expect this study to provide basic data on the safety of administering baricitinib and tocilizumab for COVID-19 patients in certain circumstances.

Keywords Baricitinib, Tocilizumab, Adverse events, Signal detection, KIDS-KD

서 론(Introduction)

코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)는 2019년 12월 중국 후베이성 우한시에서 폐렴 발생으로 처음 발견된 이후, 2022년 4월 1일 기준 국내 13,375,818건을 포함하여 전세계적으로 488,438,361건의 감염사례를 발생시킨 유행성 바이러스질환이다.¹⁾ COVID-19의 임상 스펙트럼은 무증상 감염에서 중대하고 치명적인 질병에 이르기까지 다양하며, SARS-CoV-2 감염자의 33%는 증상이 나타나지 않는 것으로 추정된다.²⁾ 증상이 있는 환자에게 기침, 근육통 및 두통이 가장 흔히 보고된다. 폐렴은 감염의 심각한 증상 중 가장 흔하며, 주로 발열, 기침, 호흡곤란 흉부 영상의 양측 침윤 등을 특징으로 한

다.^{3,4,5,6)} 중증 COVID-19 환자의 일부는 지속적인 발열, 상승된 염증 표지자(예: D-dimer, ferritin) 및 상승된 전염증성 사이토카인과 함께 과도한 염증 반응에 대한 검사 수치 이상이 발견이 되었으며 이러한 이상은 치명적일 수 있기에,^{4,7,8)} 염증 유발 캐스케이드(cascade) 중 하나 이상의 구성 요소를 억제하는 다수의 약제가 시도되고 있다.^{9,10)} 여러 COVID-19 진료지침에 따르면, 최근 입원한 환자에서 산소요구량과 전신염증이 급속도로 증가하는 경우에 바리시티닙을 정맥투여 하도록 권고한다.¹¹⁾ 또한, 중증 환자에서 인터루킨-6 (interleukin-6) 억제제를 임상 시험범위 내¹²⁾ 또는 조건부 사용¹³⁾하거나, 입원한 환자에서 산소요구량과 전신염증이 급속도로 증가하는 경우에 토실리주맵을 정맥투여 하도록 권고한다.¹¹⁾

바리시티닙은 가역적 저분자 JAK 억제제(Janus kinase inhibitors)로서 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 치료를 위해 6개국 이상에서 승인된 약물이다.¹⁴⁾ 국내에는 ‘울루미엔트정 2mg’ 및 ‘울루미엔트정 4mg’이라는 상품명으로 류마티스 관절염과 아토피 피부염에 허가 받아 사용되고 있다.^{15,16)} 반면, 토실리주

#Corresponding author

Ju-Young Shin, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University
2066, Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, South Korea
Tel: +82-31-290-7702, Fax: +82-31-290-8800
E-mail: shin.jy@skku.edu

맡은 경쟁적으로 인터루킨-6을 억제하는 단일클론항체이다.¹⁷⁾ 국내에서는 ‘악텡라주’가 류마티스 관절염, 전신형 소아 특발성 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염의 사용에, ‘악텡라피하주사 162밀리그램’이 류마티스관절염 및 거대세포 동맥염의 치료에 허가되었다.¹⁸⁾

바리시티닙의 가장 흔한 부작용은 상기도 감염(14~22%), 두통(11~24%), 비인두염(11~18%)으로 알려져 있다.⁹⁾ 또한, 다른 JAK억제제와 유사한 검사 매개변수의 변화가 보고되었으며, 이는 호중구 및 림프구 수의 빠르고 지속적인 감소, 헤모글로빈 감소, 크레아티닌의 감소(<0.1 mg/dL), 지질 매개변수의 증가, 간효소 및 빌리루빈 수치 증가, 크레아틴 포스포키나아제 증가 등이 포함된다.^{19,20)} 토실리주맙 단독 또는 병용요법에서 발생한 매우 흔한(발생률≥10%) 이상반응은 상기도 감염 및 고콜레스테롤혈증이였다.²¹⁾ 정맥투여 토실리주맙의 단독 또는 병용 요법에서 가장 흔한 이상사례 및 중대한 이상사례는 감염과 침입(infections and infestations) 이였다.²²⁾ 국내 보고된 이상사례를 대상으로 하여 바리시티닙과 토실리주맙의 이상사례 보고빈도를 분석하고, 새로운 실마리 정보를 탐색하고자 하였다.

방 법(Methods)

연구 자료원

연구 자료로서는 한국의약품안전관리원의 의약품이상사례보고 시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)으로 보고된 의약품부작용보고원시자료(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management KAERS database, KIDS-KD)를 제공받아 활용하였다. 각 사례의 의약품은 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) code, 이상사례는 WHO-ART (World Health Organization Adverse Reactions Terminology) code에 따라 코딩되었다. 연구약물은 baricitinib (ATC code: L04AA37) 및 tocilizumab (ATC code: L04AC07)로 하였으며, 두 약물의 비교군은 Immunosuppressants군(ATC code: L04A) 중 각 약물을 제외한 약물들로 하였다. 연구 기간은 2011년부터 2020년까지 10년간으로 설정하였다.

분석을 위해서는 통계프로그램 SAS (release 9.4. SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였으며, 분석에 필요한 WHO-ART PT (Preferred) 및 SOC (System organ class) code에 해당하는 용어는 한국의약품안전관리원에서 공유하는 WHO-ART092 한글용어집을 사용하였다.

KIDS-KD 자료에서 필요한 정보를 추출하여 분석 가능한 파일로 통합한 후, 이를 활용하여 의약품-이상사례 조합을 생성하였다. 이상사례 조합 중 WHO-ART PT code 결측인 경우 제외하였으며 중복방지를 위해 최초보고만을 포함하였다.

각 변수 별 이상사례 보고 특성 분석

baricitinib 및 tocilizumab의 이상사례 보고의 특성을 성별, 연령, 인과성, 중대한 이상사례 여부에 따라 확인하였다. 성별은

Table 1. A 2x2 table for disproportionality calculation

	Adverse events of interest	All other adverse events
baricitinib (or tocilizumab)	A	B
Comparison group	C	D

Table 2. Definition and Criteria of signal indices

	Definition	Criteria of signal
PRR	$\frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$	PRR≥2, $\chi^2 \geq 4$, A≥3
ROR	$\frac{A/B}{C/D}$	ROR≥2, $\chi^2 \geq 4$, A≥3
IC	$\log_2 \frac{P(AE, drug)}{P(AE)*P(drug)}$	Under limit of 95% CI≥0

남, 여 및 미상으로 구분하였고, 연령은 20세 단위로 분류하여 제시하였다. 인과성은 certain, probable/likely, possible, unlikely 및 기타로 분류하였다. 중대한 이상사례 여부는 중대 및 비-중대로 나누는 뒤, 중대한 이상사례는 세부적으로 분류하여 확인하였다. 그 중 중대한 이상사례는 사망, 입원 또는 입원기간 연장, 선천적 기형 초래, 생명의 위협, 중대한 불구나 기능저하, 기타 의학적으로 중요한 상황으로 세분화하였다.

이상사례 빈도 분석 및 실마리정보 도출

이상사례 빈도 분석 및 실마리정보 도출 시에는 인과성에서 certain, probable, possible로 평가된 이상사례만을 대상으로 하였다. 각 의약품의 의약품-이상사례 조합은 WHO-ART SOC code에 따라 신체기관 별로 분류한 뒤, WHO-ART PT code에 따라 그 빈도를 확인하였다. 그 중 중대한 이상사례만을 산출하여 동일한 방식으로 빈도를 확인하였다.

데이터마이닝 지표로서는 보고분율비(Proportional Reporting Ratio, PRR), 보고오즈비(Proportional Odds Ratio, ROR), 베이저안 신뢰전달신경망(Bayesian Confidence Propagation Neuronal Network, BCPNN)의 정보성분(Information Component, IC)을 활용하였다. 이를 위한 의약품-이상사례 2X2 표는 Table 1에, 데이터마이닝 지표 계산식 및 통계적 유의성 기준은 Table 2에 제시하였다.^{23,24,25)} 이를 WHO-ART SOC 및 PT code에 따른 이상사례에 대하여 적용하였으며, 각 데이터마이닝 지표 중 1가지 이상에서 유의한 값을 가지는 경우 실마리정보로 탐지하였다.

결 과(Results)

각 변수 별 이상사례 보고 특성

바리시티닙 및 토실리주맙의 각 변수에 따른 이상사례 보고

Table 3. Characterization of adverse events for baricitinib and tocilizumab

	baricitinib		tocilizumab	
	number (cases)	percentage (%)	number (cases)	percentage (%)
Gender	254	100.00	769	100.00
Male	48	18.90	143	18.60
Female	196	77.17	605	78.67
Unknown	10	3.94	21	2.73
Age (years)	254	100.00	769	100.00
under 20	0	0.00	28	3.64
20~40	26	10.24	56	7.28
40~60	85	33.46	103	13.39
over 60	113	44.49	85	11.05
Unknown	30	11.81	497	64.63
Causality	254	100.00	769	100.00
certain	1	0.39	20	2.60
probable/likely	7	2.76	126	16.38
possible	105	41.34	233	30.30
unlikely	125	49.21	269	34.98
others	16	6.30	121	15.73
Serious adverse event (SAE)	254	100.00	769	100.00
Non-serious	214	84.25	574	74.64
Serious	40	15.75	195	25.36
Type of SAE	40	100.00	195	100.00
Death	2	5.00	5	2.56
Hospitalization or its period extended	36	90.00	113	57.95
Congenital malformation	0	0.00	0	0.00
Life-threatening	1	2.50	9	4.62
Disability	0	0.00	4	2.05
Others	1	2.50	64	32.82

특성을 Table 3에 제시하였다. 성별의 경우, 바리시티닙(남: 48건, 여: 196건)과 토실리주맙(남: 143건, 여: 605건) 모두 약 4배 가량 여성 보고건수가 많았다.

연령의 경우, 바리시티닙은 60세 이상의 보고 건이 113건(44.49%)으로 가장 많았고, 연령이 높을수록 증가 추세를 보였으며 20세 미만에서는 보고되지 않았다. 토실리주맙은 40~60세에서의 보고건수가 103건(13.39%)로 가장 많았으나, 연령이 걸쳐진 보고건(497건, 64.63%)이 많았다. 중대한 이상사례는 바리시티닙에서 40건(15.75%), 토실리주맙에서 195건(25.36%)이 보고되었다. 두 약물에서 모두 ‘입원 또는 입원기간의 연장’으로 중대한 이상사례가 보고된 건수가 가장 많았으며, 각 36건(90.00%), 113건(57.95%)이었다.

바리시티닙-이상사례 빈도 분석

바리시티닙-이상사례 및 중대한 이상사례를 다빈도 순으로

Table 4 및 5에 제시하였다. 전체 이상사례 중 SOC code 기준으로 ‘호흡기계 질환(Respiratory system disorders)’가 17건(15.0%)으로 가장 많았고, 다음으로는 ‘전신적 질환(Body as a whole-general disorders)’ 16건(14.2%), ‘위장관계 장애(Gastro-intestinal system disorders)’ 15건(13.3%), ‘비뇨기계 질환(Urinary system disorders)’ 10건(8.8%), ‘피부와 부속기관 장애(Skin and appendages disorders)’ 9건(8.0%) 순이었다. ‘호흡기계 질환’으로 보고된 건은 폐렴(pneumonia), 인두염(pharyngitis), 상기도감염(upper respiratory tract infection), 호흡곤란(dyspnoea)이 각 6건, 3건, 2건, 2건이었으며, ‘전신적 질환’으로 보고된 건은 무력증(asthenia), 권태(malaise), 부종(oedema), 피로(fatigue)가 각 3건, 2건, 2건, 2건이었다. ‘위장관계 장애’ 중 가장 다빈도 이상사례는 소화불량(dyspepsia)이었으며, ‘비뇨기계 질환’에서는 신우신염(pyelonephritis), ‘피부와 부속기관 장애’에서는 탈모 alopecia)였다. 중대한 이상사례 또한 SOC code 분류 상 ‘호흡기계 질환’의 보고

Table 4. The number of adverse events of baricitinib

All adverse events	
	number (%)
Respiratory system disorders	17 (15.0)
Pneumonia	6 (5.3)
Pharyngitis	3 (2.7)
Upper respiratory tract infection	2 (1.8)
Dyspnoea	2 (1.8)
Body as a whole-general disorders	16 (14.2)
Asthenia	3 (2.7)
Malaise	2 (1.8)
Oedema	2 (1.8)
Fatigue	2 (1.8)
Gastro-intestinal system disorders	15 (13.3)
Dyspepsia	6 (5.3)
Diarrhoea	3 (2.7)
Vomiting	2 (1.8)
Urinary system disorders	10 (8.8)
Pyelonephritis	3 (2.7)
Urinary tract infection	2 (1.8)
Face oedema	2 (1.8)
Skin and appendages disorders	9 (8.0)
Alopecia	4 (3.5)
Rash	3 (2.7)
Central & peripheral nervous system disorders	8 (7.1)
Dizziness	6 (5.3)
Metabolic and nutritional disorders	7 (6.2)
Weight increase	6 (5.3)
Resistance mechanism disorders	7 (6.2)
Herpes zoster	5 (4.4)

Table 5. The number of serious adverse events of baricitinib

Serious adverse events	
	number (%)
Respiratory system disorders	6 (5.3)
Pneumonia	4 (3.5)
Pulmonary infiltration	1 (0.9)
Dyspnoea	1 (0.9)
Body as a whole-general disorders	3 (2.7)
Asthenia	2 (1.8)
Condition aggravated	1 (0.9)
Urinary system disorders	3 (2.7)
Pyelonephritis	3 (2.7)
Vascular (extracardiac) disorders	2 (1.8)
Thrombophlebitis deep	1 (0.9)
Cerebral infarction	1 (0.9)
Gastro-intestinal system disorders	1 (0.9)
Nausea	1 (0.9)
Resistance mechanism disorders	1 (0.9)
Sepsis	1 (0.9)
Liver and biliary system disorders	1 (0.9)
Hepatitis	1 (0.9)
Musculo-skeletal system disorders	1 (0.9)
Myositis	1 (0.9)
White cell and RES* disorders	1 (0.9)
Agranulocytosis	1 (0.9)
Myo-, endo-, pericardial & valve disorders	1 (0.9)
Pericarditis	1 (0.9)
Platelet, bleeding & clotting disorders	1 (0.9)
Thrombocytopenia	1 (0.9)

*RES: Reticuloendothelial System

건(6건, 28.6%)이 가장 많았다. 2건 이상 보고된 중대한 이상사례는 폐렴(pneumonia), 무력증(asthenia), 신우신염(pyelonephritis)으로 각 4건, 2건, 3건이었으며, 신우신염은 이상사례 3건이 모두 중대한 이상사례로 보고되었음을 알 수 있었다.

토실리주맙-이상사례 빈도 분석

토실리주맙-이상사례 및 중대한 이상사례를 다빈도 순으로 Table 6 및 7에 제시하였다.

SOC code 기준으로 ‘피부와 부속기관 장애(Skin and appendages disorders)’가 98건(25.9%)으로 가장 많았으며, 다음으로 ‘전신적 질환(Body as a whole-general disorders)’ 55건(14.5%), ‘호흡기계 질환(Respiratory system disorders)’ 40건(10.6%), ‘간 및 담도계 질환(Liver and biliary system disorders)’ 36건(9.5%), ‘백혈구, RES 장애(White cell and RES* disorders)’ 28건(7.4%) 순

이었다.

‘피부와 부속기관 장애’로 보고된 건은 발진(rash), 가려움증(pruritus), 두드러기(urticaria)가 각 34건, 30건, 17건으로 다빈도 보고 되었으며, ‘전신적 질환’은 아나필락시스반응(anaphylactic reaction), 가슴통증(chest pain), 열(fever)이 각 11건, 10건, 7건 보고되었다. ‘호흡기계 질환’ 중 가장 다빈도 이상사례는 호흡곤란(dyspnoea)이었으며, ‘간 및 담도계 질환’은 간효소증가(hepatic enzymes increased), ‘백혈구, RES 장애’는 백혈구감소증(leucopenia)이었다.

중대한 이상사례는 SOC code 분류 상 ‘전신적 질환’의 보고 건(24건, 23.1%)이 가장 많았으며, 아나필락시스반응(anaphylactic reaction)이 11건이었다. 아나필락시스반응은 이상사례로 보고된 모든 건이 중대한 이상사례로 보고되었다. ‘호흡기계 질환’은 ‘피부와 부속기관 장애’에 이어 3번째로 보고가 많이 되었다. 그

Table 6. The number of adverse events of tocilizumab

All adverse events	
	number (%)
Skin and appendages disorders	98 (25.9)
Rash	34 (9.0)
Pruritus	30 (7.9)
Urticaria	17 (4.5)
Rash erythematous	5 (1.3)
Alopecia	4 (1.1)
Body as a whole-general disorders	55 (14.5)
Anaphylactic reaction	11 (2.9)
Chest pain	10 (2.6)
Fever	7 (1.8)
Rigors	4 (1.1)
Respiratory system disorders	40 (10.6)
Dyspnoea	13 (3.4)
Pharyngitis	6 (1.6)
Pneumonia	6 (1.6)
Coughing	5 (1.3)
Upper respiratory tract infection	4 (1.1)
Liver and biliary system disorders	36 (9.5)
Hepatic enzymes increased	23 (6.1)
SGPT increased	4 (1.1)
SGOT increased	4 (1.1)
White cell and RES* disorders	28 (7.4)
Leucopenia	18 (4.7)
Granulocytopenia	7 (1.8)
Gastro-intestinal system disorders	28 (7.4)
Nausea	11 (2.9)
Vomiting	7 (1.8)
Abdominal pain	6 (1.6)
Central & peripheral nervous system disorders	20 (5.3)
Dizziness	6 (1.6)
Paraesthesia	6 (1.6)

중 호흡곤란(dyspnoea) 및 폐렴(pneumonia)은 각 6건, 5건으로 다빈도 상위를 차지하였다.

데이터마이닝을 통한 실마리정보 도출

바리시티닙 및 토실리주맙 이상사례 조합에서 시행한 실마리 정보 탐지 결과를 Table 8 및 9에 제시하였다.

바리시티닙은 SOC code 분류 상 최다빈도 이상사례군이었던 ‘호흡기계 질환’만이 실마리정보로 탐지되었으나, 1건 이상 보고된 이상사례 중에서는 인두염(pharyngitis)만 탐지되었다. ‘전신적 질환’에 해당하는 이상사례는 권태(malaise), 부종(oedema)이, ‘위

Table 7. The number of serious adverse events of tocilizumab

Serious adverse events	
	number (%)
Body as a whole-general disorders	24 (6.3)
Anaphylactic reaction	11 (2.9)
Fever	3 (0.8)
Chest pain	3 (0.8)
Skin and appendages disorders	16 (4.2)
Rash	6 (1.6)
Urticaria	4 (1.1)
Pruritus	4 (1.1)
Respiratory system disorders	15 (4.0)
Dyspnoea	6 (1.6)
Pneumonia	5 (1.3)
Coughing	2 (0.5)
Gastro-intestinal system disorders	10 (2.6)
Nausea	4 (1.1)
Abdominal pain	3 (0.8)
Vomiting	2 (0.5)
Resistance mechanism disorders	6 (1.6)
Herpes zoster	3 (0.8)
Sepsis	2 (0.5)
Cardiovascular disorders, general	5 (1.3)
Hypotension	3 (0.8)
Application site disorders	5 (1.3)
Cellulitis	3 (0.8)
White cell and RES* disorders	4 (1.1)
Leucopenia	2 (0.5)
Granulocytopenia	2 (0.5)

장관계 장애’ 중에서는 소화불량(dyspepsia)이 탐지되었다. 또한 ‘비뇨기계 질환’ 중에서는 신우신염(pyelonephritis)과 요로감염(urinary tract infection)이 탐지되었다.

토실리주맙은 SOC code 분류상으로는 ‘피부와 부속기관 장애’, ‘간 및 담도계 질환’, ‘백혈구, RES 장애’ 및 ‘투여부위 장애’가 실마리정보로 탐지되었다. ‘피부와 부속기관 장애’에서는 발진(rash), 가려움증(pruritus), 두드러기(urticaria), 홍반성 발진(rash erythematous), 접촉성 피부염(dermatitis contact), 물집발진(bullous eruption)이 탐지되었다. ‘전신적 질환’은 아나필락시스 반응(anaphylactic reaction), 가슴통증(chest pain), 오한으로 인한 떨림(rigors), 등통증(back pain), 아나필락시스성 쇼크(anaphylactic shock)가, ‘호흡기계 질환’에서는 호흡곤란(dyspnoea), 인두염(pharyngitis), 기침(coughing)이 탐지되었다. ‘간 및 담도계 질환’에서는 간효소증가(hepatic enzymes increased)가, ‘백혈구, RES 장애’에서는 백혈구감소증(leucopenia)이 탐지되었다.

Table 8. Signal detection of baricitinib

	PRR	ROR	IC	signal
Respiratory system disorders	2.00	2.18	0.28	Y
Pneumonia	1.76	1.80	-0.16	
Pharyngitis	4.67	4.77	0.87	Y
Upper respiratory tract infection	1.67	1.68	-0.49	
Dyspnoea	1.38	1.38	-0.74	
Body as a whole-general disorders	1.16	1.19	-0.47	
Asthenia	1.43	1.44	-0.62	
Malaise	8.95	9.09	1.42	Y
Oedema	2.65	2.68	0.10	Y
Fatigue	0.81	0.81	-1.45	
Gastro-intestinal system disorders	1.03	1.04	-0.66	
Dyspepsia	2.31	2.38	0.20	Y
Diarrhoea	1.41	1.42	-0.63	
Vomiting	1.52	1.53	-0.60	
Urinary system disorders	1.40	1.44	-0.34	
Pyelonephritis	15.35	15.74	2.03	Y
Urinary tract infection	2.75	2.79	0.15	Y
Face oedema	0.75	0.74	-1.57	
Skin and appendages disorders	0.52	0.47	-1.75	
Alopecia	2.92	2.99	0.38	Y
Rash	0.81	0.80	-1.39	
Central&peripheral nervous system disorders	1.07	1.08	-0.76	
Dizziness	2.94	3.05	0.51	Y
Metabolic and nutritional disorders	1.77	1.82	-0.12	
Weight increase	14.32	15.07	2.26	Y
Resistance mechanism disorders	1.49	1.52	-0.34	
Herpes zoster	3.58	3.70	0.70	Y

Table 9. Signal detection of tocilizumab

	PRR	ROR	IC	signal
Skin and appendages disorders	1.70	1.94	0.34	Y
Rash	3.09	3.30	0.83	Y
Pruritus	2.26	2.37	0.46	Y
Urticaria	5.25	5.45	1.13	Y
Rash erythematous	5.15	5.21	0.64	Y
Alopecia	0.76	0.75	-1.43	
Body as a whole-general disorders	1.13	1.15	-0.25	
Anaphylactic reaction	50.99	52.49	1.99	Y
Chest pain	5.15	5.26	0.93	Y
Fever	1.22	1.23	-0.67	
Rigors	4.12	4.15	0.36	Y
Oedema peripheral	1.64	1.64	-0.61	
Back pain	5.56	5.60	0.45	Y
Respiratory system disorders	1.32	1.36	-0.11	
Dyspnoea	2.94	3.01	0.51	Y
Pharyngitis	2.78	2.81	0.18	Y
Pneumonia	0.46	0.45	-1.97	
Coughing	6.62	6.70	0.81	Y
Upper respiratory tract infection	0.90	0.90	-1.21	
Liver and biliary system disorders	1.79	1.88	0.24	Y
Hepatic enzymes increased	5.33	5.61	1.24	Y
SGPT increased	1.24	1.24	-0.84	
SGOT increased	1.00	1.00	-1.08	
White cell and RES* disorders	1.59	1.64	0.04	Y
Leucopenia	6.42	6.69	1.31	Y
Granulocytopenia	0.59	0.58	-1.59	

고 찰(Discussion)

COVID-19 치료를 위해 시도되고 있는 두 약물의 안전성을 분석하기 위하여 의약품부작용보고원시자료를 활용하였으며, 보고 현황 특성 확인 및 데이터 마이닝을 통한 새로운 실마리 정보를 확인하는 연구를 진행하였다.

각 변수 별 이상사례 보고 특성을 확인하였을 때, 성별은 바리시티닙과 토실리주맙이 모두 여성 보고건수가 남성 보고건수의 약 4배가량으로 많았다. 이는 두 약물의 주 투여사유가 되는 ‘류마티스 관절염’이 여성에서 약 2배가량 발병이 많으며,²⁶⁾ 여성이 남성과 비교 시 부작용 발생 위험이 1.5~1.7배가량 높은 것²⁷⁾이 반영된 것으로 보인다.

바리시티닙과 토실리주맙 각 약물의 다빈도 이상사례를 분석하였을 때, ‘호흡기계 질환’으로 보고된 건이 바리시티닙에서는

최다빈도로, 토실리주맙에서는 3번째로 많이 보고되었다. 바리시티닙 보고건은 폐렴, 인두염, 상기도 감염, 호흡곤란 등이었으며, 그 중 폐렴은 중대한 이상사례로서도 가장 많이 보고되었다. 토실리주맙은 호흡곤란, 인두염, 폐렴 등의 순으로 보고되었다. 실마리정보로서 또한 바리시티닙은 ‘호흡기계 질환’이, 토실리주맙은 호흡곤란, 인두염, 기침이 탐지되었다. 호흡기계 증상을 주 증상²⁸⁾으로 하며 급성 호흡 곤란 증후군⁶⁾ 등 치명적인 증상으로 이어질 수 있는 COVID-19에서 특히 주의를 요한다.

림프구 감소증은 COVID-19 환자에서 가장 두드러진 검사 수치 이상 중 하나이며, 림프구 수가 더 적을수록 더 심각한 질병과 관련이 있었다.^{6,29)} SARS-CoV-2에 감염된 환자의 림프구는 양적으로 감소했을 뿐만 아니라 기능적 괴로와 기능적 다양성도 감소했다.³⁰⁾ 토실리주맙을 포함한 면역억제요법 시행 시에 심각하고 때로는 치명적인 감염이 보고된 바 있다.²²⁾ 본 연구에서 토실리주맙의 이상사례 보고 건 중 ‘백혈구, RES 장애’는 5번째로 다빈도 보고되고 있었으며, 그 중 백혈구감소증과 과립백

혈구감소증이 각 18건(4.7%), 7건(1.8%) 보고되었다. 이 중 백혈구감소증은 실마리정보로서도 탐지되어 추가적인 감염의 위험을 높일 가능성에 대해서도 고려해 볼 필요가 있다.

급성 호흡 곤란 증후군(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)와 더불어 광범위한 심부정맥 혈전증(Deep vein thrombosis, DVT) 및 폐색전(Pulmonary embolism, PE)을 포함한 정맥 혈전 색전증(Venous thromboembolism, VTE)은 COVID-19에 감염된 중증 환자, 특히 중환자실 입원 환자에서 10~40%의 비율로 발생하여 특별한 주의가 필요한 것으로 알려져 있다.^{31,32,33,34} 반면, 바리시티닙은 다른 JAK억제제와 달리 혈소판증가가 특징적으로 관찰된 바 있다.^{9,35,36} 본 연구에서 바리시티닙의 중대한 이상사례로서 ‘혈관질환’ 중 심부혈전정맥염, ‘혈소판, 출혈, 응고장애’ 중 혈소판감소증이 보고되었음을 확인하였다. 반면, 3가지 데이터마이닝 지표를 활용하였을 때 모두 실마리 정보로 탐지되는 않아 향후 추가적인 연구가 후속되어야 할 것으로 보인다.

추가적으로, 바리시티닙 실마리정보 탐지 시 신우신염은 PRR 15.35, ROR 15.74, IC 2.03으로 각 지표에서 모두 높은 값을 가지며 확인되나, 국내 허가사항에 미반영되어 있으며, 선행된 연구가 많지 않았다. 이외에도 토실리주맙에서 발진, 가려움증, 두드러기, 홍반성발진 등과 함께 이를 포함하는 ‘피부와 부속기관 장애’가 다빈도 이상사례로 보고되었을 뿐만 아니라 실마리정보로서 탐지되는 등 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

토실리주맙은 기존 연구에서도 중대한 이상사례로서 아나필락시스 반응 및 쇼크의 발생 빈도가 높음을 확인한 바 있다.³⁷ 본 연구에서도 토실리주맙의 중대한 이상사례로서 아나필락시스 반응(anaphylactic reaction)이 최다빈도(11건, 2.9%)로 보고되었으며, 아나필락시스 쇼크(anaphylactic shock) 또한 1건 보고되었다. 각 이상반응은 데이터마이닝 지표에서 각 PRR 50.99, ROR 52.49, IC 1.99 및 PRR 18.54, ROR 18.64, IC 0.74로 높은 값을 가지며 실마리정보로 탐지되었다. 요오드화 조영제 등 아나필락시스 유발가능성이 널리 알려진 약물에 시행되는 예방적 투약(pre-medication)³⁸을 고려해 볼 필요성이 있다.

본 연구는 의약품부작용보고원시자료의 특성 상 인구집단에서 자발적으로 보고되는 자료이기 때문에 과소 보고 및 과대 추정이 발생할 가능성이 있다. 본 자료는 약물을 투여한 환자 수에 대한 정보가 없어 투여 빈도를 확인할 수 없고, 부작용 보고 건수가 많다고 하여 실제 발생률이 높다고 할 수 없다.³⁹ 또한, 약물과 이상사례 간의 인과관계가 입증된 것이라고 할 수 없다.

또한, 국내에서 바리시티닙과 토실리주맙의 사용처가 한정되어 있는 점이 제한점으로 작용하였다. 바리시티닙의 경우 보고 건의 83.7% (205건)이 ‘혈청감사양성 류마티스관절염(M05)’ 또는 ‘기타 류마티스관절염(M06)’으로 보고되었으며, 15.9% (39건)는 결측이었다. 토실리주맙의 경우에는 무려 66.8% (402건)가 결측이었으며, 이외 ‘혈청감사양성 류마티스관절염(M05)’ 또는 ‘기타 류마티스관절염(M06)’으로 보고된 건이 24.3% (146건)이었다. 국내 허가된 효능·효과인 류마티스관절염에서 대부분이

사용되고 있었으며, 바리시티닙이나 토실리주맙을 COVID-19 환자에 투여 시에 동일한 경향을 보인다고 볼 수는 없다. 국내에서 COVID-19 치료를 위해 사용되었을 기간은 2020년부터이므로 향후 자료가 축적되어 정보를 제공받을 수 있는 시점에서 COVID-19 치료를 위해 사용된 경우 발생한 이상사례에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

결 론(Conclusion)

COVID-19 치료를 위하여 새로운 약물뿐만 아니라 기존 약물 또한 여러 종류로 시도되고 있다. 신약은 아직 축적된 정보가 부족하지만, 기존 약제는 축적된 안전성 정보를 활용할 수 있다. 본 연구는 바리시티닙과 토실리주맙이 COVID-19 치료에 사용될 시 주의가 필요한 이상사례를 분석하고, 실마리 정보 탐지를 시행하였다. 이 결과가 의약품 부작용 보고에 관한 기초자료를 제공하고, 향후 COVID-19 치료에 사용하는 모든 약물에 대한 안전성 연구의 초석이 될 수 있을 것으로 기대한다.

Conflict of Interest

모든 저자는 이해 상충을 가지고 있지 않음을 선언한다.

References

1. Johns Hopkins University & Medicine Coronavirus Resource Center (2021) COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 13 November 2021.
2. Oran DP, Topol EJ (2021) The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 174: 655-662.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K, Chen, R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382: 1708-1720.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei W, Xie X, Yin W, Hui L, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507-513.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061-1069.
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS,

- Manson JJ. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395: 1033-1034.
8. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, Zhao M, Yu K (2020) Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 173: 499.
 9. Center for Drug Evaluation and Research (2018) Drug Approval Package: Olumiant(baricitinib). US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000TOC.cfm. Accessed 15 November 2021.
 10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A (2020) Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323: 1574-1581.
 11. COVID-19 Treatment Guidelines Panel (2021) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institute of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 24 October 2021.
 12. Miyoung C, Joonsup Y, Dong AP, Suyeon Y, Lee HJ, Jimin K, Yan J, Jungeun P, Seungeun R, Sunbean K, Kyungmin H, Jungyeon H, Eunjeong J, Youngkyung Y, Younjeong K, Sujin J, Yubin S, Wonsuk C, Yaejean K, Kyongran P (2020) Developing the evidence-based Korean clinical practice guideline for treating patients: Applying living guideline methodology. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. <https://www.neca.re.kr/>. Accessed 24 October 2021.
 13. WHO Headquarters (2021) Therapeutics and COVID-19. World Health Organization. <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19>. Accessed 24 October 2021.
 14. Sarah CJ Jorgensen, Christopher LY Tse, Lisa B, Linda, DD (2020) Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* 40: 843-856.
 15. Ministry of Food and Drug Safety (2017) Label information of olumiant 2 mg tablet (baricitinib). <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201708280>. Accessed 24 November 2021.
 16. Ministry of Food and Drug Safety (2017) Label information of olumiant 2 mg tablet (baricitinib). <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201708281>. Accessed 24 November 2021.
 17. Sebba A (2008) Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 65: 1413-1418.
 18. Ministry of Food and Drug Safety (2012) Label information of actemra injection (tocilizumab). <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201202719>. Accessed 24 November 2021.
 19. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S (2019) JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 58(Suppl_1): i43-i54.
 20. Vyas D, O'Dell KM, Bandy JL, Boyce EG (2013) Tofacitinib: the First Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 11: 1524-1531.
 21. European Medicines Agency (2016) Tocilizumab (RoActemra) 20 mg/mL concentrate solution for infusion/162 mg solution for injection in pre-filled syringe: summary of product characteristics. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 24 October 2021.
 22. Haraoui B, Casado G, Czirkjak L, Taylor A, Bernasconi C, Reiss W, Caporali R (2017) Patterns of tocilizumab use, effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: core data results from a set of multinational observational studies. *Clin Exp Rheumatol* 35: 899-906.
 23. Bate A, Lindquist M, Edwards I, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM (1998) A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54: 315-321.
 24. Evans S, Waller PC, Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 10: 483-486.
 25. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST (2004) The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 13:519-523.
 26. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE (2010) Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 62: 1576-1582.
 27. de Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, van Puijenbroek EP (2019) Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol* 85: 1507-1515.
 28. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (2021) Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed 12 February 2021.
 29. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian D (2020) Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71: 762-768.
 30. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z (2020) Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 17: 533-535.
 31. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191: 145-147.
 32. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, Fredenburgh LE, Baron RM, Cho MH, Woolley AE, Connors JM (2020) VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* 158: 2130-2135.
 33. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrat E, Hochman J, Berger JS (2020) Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 324: 799-801.
 34. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Gandet FF, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes P, Meziani F, CRICS TRIGGERSEP Group. (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46: 1089-1098.
 35. Center for Drug Evaluation and Research (2012) Drug Approval Package: Xeljanz (tofacitinib). US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm. Accessed 15 November 2021.
 36. Center for Drug Evaluation and Research (2019) Drug Approval Package: RINVOQ. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211675Orig1s000TOC.cfm. Accessed 15 November 2021.
 37. Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E (2021) Serious adverse events with tocilizumab: pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* 87: 1533-1540.
 38. Martin RT, Erik von E, Pierre L, Conrad H (2006)

- Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systemic review. *BMJ* 333: 675.
39. Kim HM, Seong JM, Yang BR, Jin XM, Choi NK, Lee J, Park B (2012) Analysis of Adverse Events Reporting Patterns and Signal Detection for Pediatric Patients in the Korean Spontaneous Reporting Data. *Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management* 5: 40-45.

Authors' Positions

Ji-Young Hur : Graduate student

Ju-Young Shin : Professor