



FDA 부작용 보고 시스템 데이터베이스를 이용한 Cyclosporine과 Tacrolimus의 주요 약물이상사례 및 실마리 정보 분석

차승현 · 임지현 · 송윤경*

대구가톨릭대학교 약학대학

Analysis of Important Medical Adverse Events and Signals Related with Cyclosporine and Tacrolimus Using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database

Seung Hyeon Cha, Ji Hyeon Im, and Yun-Kyoung Song*

College of Pharmacy, Daegu Catholic University, Gyeongbuk 38430, Republic of Korea

ABSTRACT

Objective: This study aimed to analyze the important medical adverse events (IMEs) of cyclosporine and tacrolimus using the reports in US FDA adverse event reporting system (FAERS) and to detect related signals. **Methods:** The FAERS database was used to analyze the IMEs reported for cyclosporine or tacrolimus during 2017-2021. Reporting odds ratio (ROR) and information component were used to analyze signals for adverse events of both drugs. It was investigated whether the detected signals were present on drug labels in Korea and the United States. **Results:** Among the total 24,688 reports, the reports on tacrolimus accounted 75.8%. Mean age of the patients was 47.9 years old and median number of adverse events was 2.0 per report. The number of patients hospitalized for adverse events was 7,979 (25.3%). Among the adverse reactions reported on the cyclosporine and tacrolimus, 576 and 1,363 events were detected as signals for cyclosporine and tacrolimus, respectively, and of these, IMEs accounted for 44.8 and 59.2%, respectively. The IMEs related with infections/infestations, renal/urinary disorders, and blood and lymphatic system disorders were reported frequently for both drugs. The most frequently detected IMEs were renal impairment for cyclosporine and acute kidney injury for tacrolimus. Among the top 3 IMEs for each reported SOC for cyclosporine and tacrolimus, 9 and 2 unexpected adverse events were identified, respectively. **Conclusion:** This study identified the IMEs and signals of cyclosporine and tacrolimus, and detected unidentified adverse events in a drug information database.

KEYWORDS: calcineurin inhibitors, important medical adverse events, signals, FDA adverse event reporting system

칼시뉴린 저해제(calcineurin inhibitor, CNI)는 간, 신장 등 고형 장기이식과 조혈모세포이식에서 거부반응의 예방 및 치료뿐만 아니라, 건선(psoriasis) 등과 같은 자가면역질환에 사용되는 주요 면역억제제이다.^{1,2)} CNI에는 기존에 사용해오던 cyclosporine (CsA)과 tacrolimus (Tac)를 비롯하여 2021년

FDA에서 최초로 승인된 voclosporin이 있다.^{3,4)} CNI는 칼슘/칼모둘린 의존성 포스파타제(calcium/calmodulin-dependent phosphatase)인 칼시뉴린의 작용을 억제하여 T세포로부터 interleukin-2 (IL-2)의 전사를 억제함으로써 면역억제 효과를 나타낸다.⁵⁻⁷⁾ 이식 환자와 자가면역질환 환자가 장기간 복용

*Correspondence to: Yun-Kyoung Song, Ph.D., College of Pharmacy, Daegu Catholic University, 13-13 Hayang-ro, Hayang-eup, Gyeongsan City, Gyeongbuk 38430, Republic of Korea
Tel: +82-53-850-3609, Fax: +82-53-359-6722, E-mail address: yksong@cu.ac.kr

Received 1 December, 2022; Revised 23 December, 2022; Accepted 24 December, 2022

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

해야 하는 CNI는 다양한 이상반응을 나타내며, 치료역이 좁고 환자마다 약물 동태의 차이가 크다.^{2,8)} CNI의 대표적인 이상 반응으로는 신기능 장애로 장기간 투여 시 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)이 감소할 뿐만 아니라 세동맥유리질증(arteriolar hyalinosis), 간질성신염(tubulointerstitial nephritis) 및 사구체경화증(glomerulosclerosis) 등 만성 신독성까지 유발할 수 있다.^{5,7,9,10)} 또한 CNI는 고혈압, 이상지질혈증, 고혈당 등을 야기하여 심혈관계 질환 발생의 위험을 높일 수 있으며,^{11,12)} 신경학적 이상반응도 나타날 수 있다고 보고되고 있다.¹⁰⁾

미국 식품의약품청(Food and Drug Administration, FDA)에서는 이상사례 보고시스템(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)을 이용하여 약물의 시판 후 안전성 감시를 실시하고 있다.¹³⁾ FAERS는 약물과 이상사례 간의 잠재적 연관성을 감지하여, 신약의 시판 후 위험을 조기에 발견할 뿐만 아니라 오래된 약물에 대한 이상반응의 지속적인 모니터링에도 효과적이다.^{14,15)} 국제의약품규제조화위원회(International Council of Harmonization)에서는 의약품의 전 생애주기에 걸쳐 이상반응을 모니터링하는 등 안전관리를 하도록 권고하고 있다.¹⁶⁾ 의약품의 부작용이 발생하는 데 수년 또는 수십 년이 걸릴 수 있으며, 약물을 지속적으로 사용함에 따라 이전에는 볼 수 없었던 새로운 위험이 발생할 수 있으므로 약물감시는 오래된 약물에 대해서도 중요하다. CsA과 Tac는 국내외에서 각각 1990년대 및 2000년대에 허가된 후 면역억제제로 약 20-30년간 사용된 약물임에도 불구하고 아직까지 FAERS를 이용한 이상사례 분석 및 실마리정보 연구는 진행되어진 바가 없다.

따라서 본 연구의 목적은 FAERS에 보고된 내용을 기반으로 CNI의 이상사례들을 분석하고 CNI를 제외한 모든 약물과의 비교를 통해 이상사례들의 실마리정보를 분석하는 것이다.

연구 방법

연구 자료

본 연구는 공개적으로 이용가능한 미국 FAERS 데이터베이스를 사용하여 진행되었다. FAERS 데이터베이스는 의약품에 대한 FDA의 시판 후 감시(post-marketing surveillance, PMS)를 지원하기 위해 개발되었으며, 제약회사, 의약전문가, 소비자, 변호사 등 다양한 사람들이 자발적으로 보고한 전 세계의 이상사례를 수집한다. 이는 약물과 보고된 이상사례 간의 연관성에 관한 실마리정보(signal) 감지 및 정량화를 가능하게 한다.¹⁷⁾ 실마리정보란 약물과 이상사례 간의 인과관계 가능성이 있다고 보고된 정보로서 그 인과관계가 알려지지 아니하거나 입증자료가 불충분하여 지속적으로 관찰이 요구되는 정보다.¹⁸⁾ 약물감시를 통해 안전성에 대한 최신 추가 정보가 공개됨에 따라 한 의약품에서 다른 위험-이득 균형이 나타날 수 있

으므로 의약품의 위해성과 유익성을 3년 이상의 간격으로 주기적으로 평가할 것을 권고하고 있다.¹⁹⁾ 따라서 FAERS데이터는 분기별로 집계되며 본 연구에서는 2017-2021년까지의 최근 5개년 사이에 보고된 자료들을 분석하였다.

연구대상 및 방법

연구대상은 두 가지의 주요 CNI인 CsA과 Tac이다. FAERS 데이터베이스의 성분명(PROD_AI)과 상품명(DRUGNAME)을 모두 고려하여 분석하고자 하는 약물 데이터를 추출하였다. 모든 이상사례는 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)에서 파생된 대표용어(Preferred Term, PT)로 보고되었으며, 각 약물별로 보고된 이상사례 중 일차 의심 이상사례(primary suspect)만 분석에 포함하였다. 또한 최초 보고된 이상사례만 분석에 포함하였으며, 추적보고는 제외하였다. 또한 FAERS는 자발적 보고 데이터이므로 중복 보고가 존재하는 것을 고려하여 primaryid, caseid, 성분명, 상품명, 보고날짜, 보고국가, 나이, 성별, 이상사례가 모두 동일한 경우 이를 중복으로 간주하여 제거하였다.^{20,21)} 국소 적용 제제를 제외하기 위해 투여경로가 눈, 피부 등인 경우와 제형이 연고, 점안제인 경우는 제외시켰다. FAERS의 정보 중 CNI의 투약요류와 관련된 정보를 제외하기 위해 약물별로 보고된 이상사례 중 해당 약물의 효과 부족과 관련된 사례, 약물 투여 및 제품 이상으로 인한 사례는 제외하였다(Supplement Table 1). 따라서 동 연구에서는 적절하게 투여된 CsA 또는 Tac 에서 발생한 이상 사례를 분석하고자 하였다. CNI에서 보고된 모든 이상사례를 분석하고 이를 신체기관계 분류(system organ class, SOC)에 따라 나누어 분석하였다. 또한 CNI에서 보고된 이상사례 중 의학적으로 주요한 이상사례(important medical event, IME)에 해당하는 내용을 분석하고 이를 활용하여 실마리정보를 분석하였다. IME는 약물 감시 활동 중 의심되는 약물 이상사례에 대한 분류 및 개별 이상사례 보고를 평가하는 데 도움이 되도록 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)에서 개발한 것으로, 주의를 기울여야 하는 의심되는 이상사례 보고를 식별하는 데 사용한다.²²⁾ 또한 이상사례 중 중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)인 생명을 위협하는 사건, 입원, 장애, 기형아 또는 사망에 해당하는 내용을 분석하였다.

각 CsA과 Tac 약물에서 실마리정보로 확인된 IME의 미국 FDA와 국내 식품의약품안전처의 허가사항에의 반영여부를 확인하였다. 미국 FDA(<https://labels.fda.gov>)와 국내 허가사항(<https://nedrug.mfds.go.kr/index>)에 반영되어 있지 않은 이상사례는 ‘알려지지 않은 이상사례(unexpected adverse event)’로 간주하였다(최종 확인일: 2022년 12월 20일).²³⁾

실마리정보 및 통계 분석

CNI에서 보고된 각각의 이상사례에 대한 보고오즈비(reporting

odds ratio, ROR), 정보성분(information component, IC)을 정량적인 데이터마이닝(data-mining) 지표로 사용하여 실마리 정보를 분석했다.²⁴⁾ 데이터마이닝이란 대규모 데이터베이스에서 알고리즘을 통해 예상하지 못했던 혹은 숨겨진 관련성이나 패턴을 찾아내는 것으로, 자발적 보고 자료에서는 특정 약물과 이상사례 사이의 연관성을 확인하기 위해 사용된다.^{14,25)} 실마리정보의 각 지표들은 약물-이상사례 조합의 빈도를 표시하는 2×2분할표(2×2 contingency table)를 통해 계산하였다. ROR은 특정 약물에 의해 발생한 이상사례의 오즈(odds)를 나머지 다른 약물로 인해 발생한 이상사례의 오즈로 나눈 것이다. IC는 특정 약물과 특정 유해사례가 서로 독립적으로 발생하는 경우, 이들이 함께 발생할 확률을 약물 복용의 확률과 특정 유해사례가 발생할 확률의 곱으로 나눈 값이다. 실마리정보 판정 기준은 ROR에 대해서는 $ROR \geq 2$ 이고, $\chi^2 \geq 4$ 이며, 해당 이상사례 보고 수 ≥ 3 인 경우이며, IC에 대해서는 IC값의 95% 신뢰 하한치의 근사값인 IC025를 기준으로 IC025 ≥ 0 인 경우이다.^{20,25,26)} 이 두 가지 모두 만족하는 이상사례를 각 약물의 실마리정보로 정의하였다.

2017-2021년 동안 CNI의 이상사례를 보고한 환자의 인구학적 특성(성별, 연령군, 국적, 환자 당 보고된 사건 수), 보고의 특성(보고 연도, 보고자), 약물관련 특성(적응증, 이상사례, 심각한 이상사례)에 대해 카이-제곱 검정을 시행하였다. 유의 확률이 0.05 미만 일 때, 통계적으로 유의하다고 간주했다. 모든 통계 분석은 SAS software ver. 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 이용하였다.

연구 결과

보고의 특성

2017년부터 2021년까지 각 CNI에 대해 FAERS에 제출된 보고의 특성을 Table 1에 제시하였다. 기간 내 보고된 이상사례들 중 CsA에 의한 이상사례 보고 건수는 5,982건, Tac는 18,708건이었다. CNI를 사용한 전체 환자 중 Tac에 의해 발생한 이상사례 보고 건수가 75.8%로 CsA의 보고 건수(24.2%)에 비해 약 3배 정도 많았다. 보고자의 연령별 분포는 40-60대가 전체의 44.9% (11,096)를 차지하였고, 평균 연령은 47.9세였다. 보고국가는 North America가 전체의 53.8% (13,270)이고, 그 중 미국이 전체의 46.6%로 가장 많았다. 유럽과 아시아에서의 보고는 각각 23.6와 15.8%로 그 뒤를 이었다. 2019년 이후에 보고된 건이 전체의 64.0%이며 2017년 이후부터 보고가 증가하는 추세이다. 보고 당 이상사례 수는 하나의 보고에서 그 환자가 복용하는 모든 약물에서 나타난 PT의 개수를 의미한다. 보고 당 이상사례 수의 중앙값(범위)은 CsA의 경우 2.0 (1-56)건, Tac는 2.0 (1-46)건이었다. 보고자는 의사, 약사를 포함한 의료전문가들(healthcare professionals)이 77.4% (health

professional, 22.1%; other health-professional, 21.8%; physician, 20.0%; pharmacist, 13.5%)였고, 소비자에 의한 보고는 18.5%였다. 두 약물에서 보고의 각 특성은 모두 p -value가 0.001 미만으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. SAE는 CsA이 6,869건, Tac가 24,613건으로 모두 31,482건이며, 그 중 입원(hospitalization)이 25.3%로 가장 많았다(Table 2).

CNI에 대한 이상사례의 특성

2017년부터 2021년까지 보고된 CsA에 의한 이상사례는 13,328건, Tac에 의한 이상사례는 39,308건으로 CNI에 의한 이상사례 중 Tac에 의한 이상사례가 74.7%를 차지한다. 기간내 FAERS에 보고된 각 이상사례를 해당하는 SOC로 나타낸 결과, CsA에서 가장 많이 보고된 이상사례는 전신 장애 및 투여 부위 병태(general disorders and administration site conditions) (18.2%)이며 감염 및 기생충 감염(infections and infestations) (17.0%), 손상, 중독 및 시술 합병증(injury, poisoning and procedural complications) (12.2%)이 그 뒤를 이었다. Tac에서는 감염 및 기생충 감염(25.7%)이 가장 많이 보고되었고, 손상, 중독 및 시술 합병증(15.0%), 전신 장애 및 투여 부위 병태 (10.9%) 순으로 두 약물의 다빈도 SOC의 순위에 차이가 있었다(Supplement Fig. 1).

CNI에 대한 주요 이상사례 및 실마리정보

CsA에서 보고된 이상사례 중 576건, Tac에서 보고된 이상사례 중 1,363건이 실마리정보로 도출되었다. 그 중 IME에 해당하는 이상사례는 CsA이 258건으로 44.8%, Tac가 807건으로 59.2%였다(Fig. 1). 상위 7개의 SOC에 해당하는 실마리정보로 판정된 이상사례들 중 가장 많이 검출된 3개의 IME를 CsA과 Tac 각각에 대해 나타내었다(Tables 3, 4).

CsA에서 SOC별 가장 많이 도출된 IME는 신장애(renal impairment) [359건; ROR (95% CI), 3.5 (3.2-3.9)], 거대세포 바이러스감염(cytomegalovirus infection, CMV) [297건; 14.6 (13.0-16.4)], 후두부가역적뇌병증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome) [134건; 12.9 (10.8-15.3)], 재생불량성빈혈(aplastic anaemia) [130건; 29.6 (24.7-35.4)], 이식후 림프증식성질환(posttransplant lymphoproliferative disorder) [118건; 19.0 (15.8-22.8)] 순으로 많았다. Tac의 경우 급성신손상(acute kidney injury) [1198건; 2.8 (2.7-3.0)], 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy) [768건; 61.8 (57.1-66.9)], 거대세포바이러스감염 [705건; 24.7 (22.9-26.7)], 이식 후림프증식성질환 [500건; 64.6 (58.5-71.2)], 후두부가역적뇌병증후군 [379건; 26.1 (23.5-29.0)] 순으로 다빈도로 도출되었다. CsA의 실마리정보로 판정된 IME 258가지(전체 5359건)에 해당하는 SOC는 감염 및 기생충 감염 31.1% (1668건)으로 가장 많았고, 신장 및 요로 장애(renal and urinary disorders)

Table 1. Characteristics of adverse event reports of calcineurin inhibitors from 2017 to 2021

Characteristic	Total, n (%)	Cyclosporine, n (%)	Tacrolimus, n (%)	p-value
Number of reports	24,688	5,982 (24.2)	18,706 (75.8)	-
Age, years				<.0001
Mean, SD	47.9, 20.2	46.1, 22.0	48.3, 19.7	
<40	5,489 (22.2)	1,354 (22.6)	4,135 (22.1)	
40-69	11,096 (44.9)	2,127 (35.6)	8,969 (47.9)	
≥70	2,012 (8.1)	505 (8.4)	1,507 (8.1)	
Unknown	6,091 (24.7)	1,996 (33.4)	4,095 (21.9)	
Gender				<.0001
Male	11,792 (47.8)	2,638 (44.1)	9,154 (48.9)	
Female	9,775 (39.6)	2,555 (42.7)	7,220 (38.6)	
Others	8 (<0.1)	3 (0.1)	5 (0.0)	
Unknown	3,121 (12.6)	786 (13.1)	2,332 (12.5)	
Country				<.0001
North America	13,270 (53.8)	3,305 (55.2)	9,965 (53.3)	
South America	785 (3.2)	76 (1.3)	709 (3.8)	
Europe	5,780 (23.4)	1,253 (21.0)	4,527 (24.2)	
Asia	3,988 (16.2)	1,174 (19.6)	2,814 (15.0)	
Others	514 (2.1)	81 (1.4)	433 (2.3)	
Unknown	351 (1.4)	93 (1.6)	258 (1.4)	
Date of administration (year)				<.0001
2021	4,884 (19.8)	1,186 (19.8)	3,698 (19.8)	
2020	5,750 (23.3)	1,687 (28.2)	4,063 (21.7)	
2019	5,170 (20.9)	1,470 (24.6)	3,700 (19.8)	
2018	4,875 (19.7)	768 (12.8)	4,107 (22.0)	
2017	3,978 (16.1)	865 (14.5)	3,113 (16.6)	
Others	7 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)	
Unknown	24 (0.1)	3 (0.1)	21 (0.1)	
Number of adverse events per report, median (range)	2.0 (1-179)	2.0 (1-56)	2.0 (1-46)	<.0001
Indication for the use of CNI				<.0001
Prophylaxis against transplant rejection	10,448 (42.1)	1,384 (23.0)	9,064 (48.3)	
Autoimmune disease	1,408(5.7)	760 (12.6)	648 (3.5)	
Immunosuppression	4,047 (16.3)	577 (9.6)	3,470 (18.5)	
Treatment of graft versus host disease	385 (1.6)	132 (2.2)	253 (1.3)	
Others	2,157 (8.7)	1,000 (16.6)	1,157 (6.2)	
Unknown	6,357 (25.6)	2,170 (36.0)	4,187 (22.3)	
Reporter				<.0001
Healthcare professionals	19,101 (77.4)	4,304 (71.9)	14,797 (79.1)	
Consumers	4,559 (18.5)	1,474 (24.6)	3,085 (16.5)	
Others	7 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)	
Unknown	1,021 (4.1)	201 (3.4)	820 (4.4)	

SD, standard deviation; CNI, calcineurin inhibitor

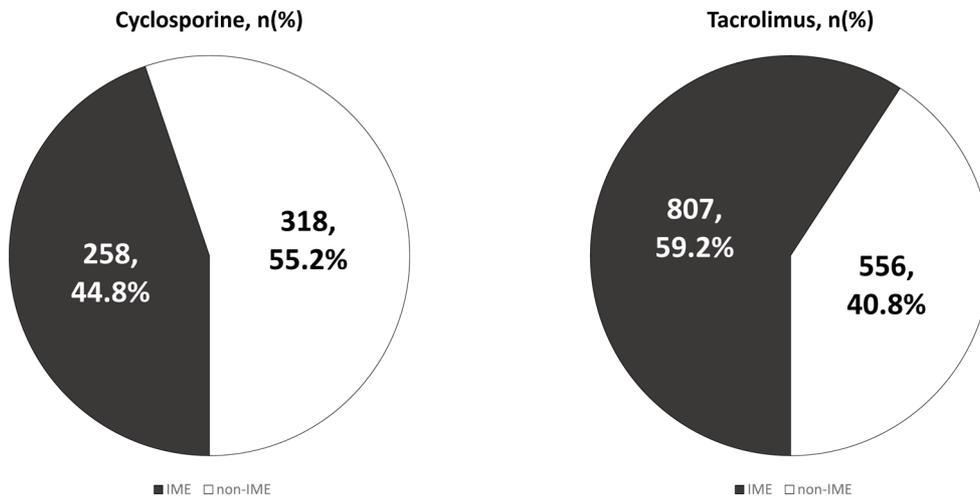


Fig. 1. Ratio of the IME among signals detected in FAERS database.

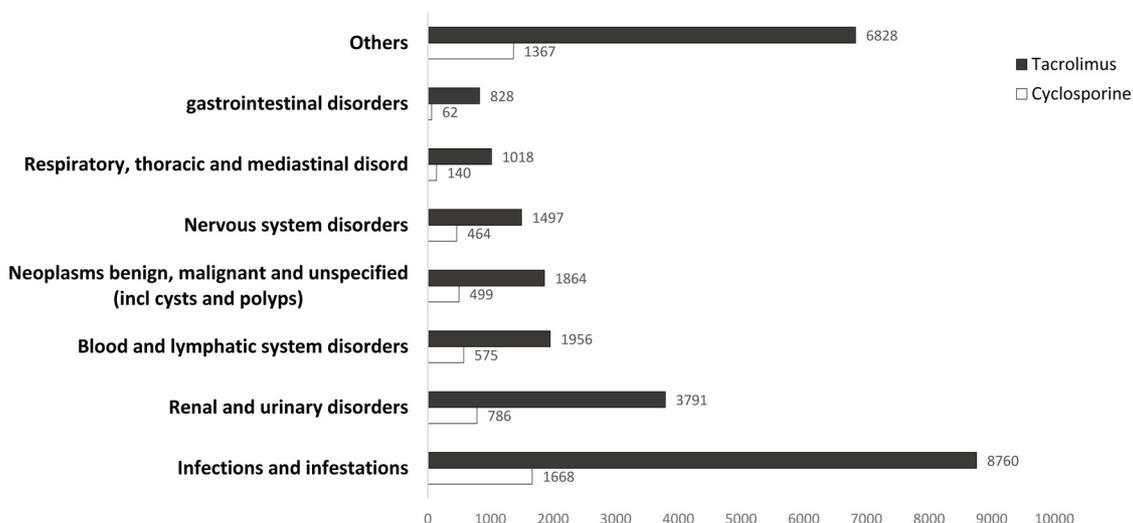


Fig. 2. Distribution of System Organ Classes (SOCs) for the IME of cyclosporine and tacrolimus detected by signal.

14.7% (786건), 혈액 및 림프계 장애(blood and lymphatic system disorders) 10.7% (575건)이 그 뒤를 이었다(Fig. 2). Tac의 경우 807가지(전체 24696건)에서 감염 및 기생충 감염 35.5% (8760건), 신장 및 요로 장애 15.4% (3791건), 혈액 및 림프계 장애 7.9% (1956건) 순으로 많았다(Fig. 2). 따라서 두 약물 각각 IME, SOC 모두에서 다빈도로 검출된 실마리정보의 차이가 있었다.

상위 7개의 SOC 각각에서 IME에 해당하는 실마리정보 중 국내외 모두에서 알려지지 않은 이상사례는 CsA의 경우 기관지폐아스페르길루스증(bronchopulmonary aspergillosis), 아스페르길루스감염(aspergillus infection), 출혈성방광염(cystitis haemorrhagic), 재생불량성빈혈, 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome), 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia), 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome), 폐쇄

성세기관지염(obliterative bronchiolitis), 폐출혈(pulmonary haemorrhage) 총 9개로 확인되었다. Tac는 미만성큰B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 창자벽공기낭증(pneumatosis intestinalis)로 2개가 확인되었다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 미국 FDA의 자발적 약물 이상사례 보고자료를 데이터 마이닝 지표인 ROR, IC를 이용하여 CNI의 약물 이상사례 실마리정보를 탐지하였다. FAERS Public Dashboard에 따르면 CsA와 Tac은 연구기간동안 각각 33,081건, 49,033건의 case가 보고되었지만, voclosporin의 보고건수는 21년 한 해 동안 330건으로 매우 적었다.²⁷⁾ 또한 국내에서 voclosporin은 아직 허가된 약물이 아니므로 분석대상에서 제외하였다.

Table 2. Serious adverse events(SAE) reports of calcineurin inhibitors from 2017 to 2021

Serious adverse events (SAE)	Total, n (%)	Cyclosporine, n (%)	Tacrolimus, n (%)
Congenital anomaly	19 (0.1)	2 (0.0)	17 (0.1)
Death	3,426 (10.9)	880 (12.8)	2,546 (10.3)
Disability	179 (0.6)	65 (1.0)	114 (0.5)
Hospitalization	7,979 (25.3)	1,314 (19.1)	6,665 (27.1)
Life-threatening	1,252 (4.0)	207 (3.0)	1,045 (4.3)
Required intervention to prevent permanent impairment/damage	19 (0.1)	7 (0.1)	12 (0.1)
Others	13,949 (44.3)	3,241 (47.2)	10,708 (43.5)
Unknown	4,659 (14.8)	1,153 (16.8)	3,506 (14.2)

본 연구에서 각 약물에 대한 이상사례 보고건수는 Tac가 CsA에 비해 약 3배정도 많았다. FAERS 자료 전반에 대한 약물감시데이터를 분석하는 OpenVigilFDA에서도 신장이식 적응증에 대한 Tac의 이상사례 보고건수는 CsA보다 약 3배 더 많았다.²⁸⁾ 한국인들을 대상으로 두 약물의 대표 적응증인 신장이식 수혜자에 대한 면역억제제 처방 현황을 분석한 연구에서는 Tac가 포함된 면역억제요법을 처방받은 환자수가 CsA를 포함하는 면역억제요법을 처방받은 환자에 비해 유의하게 많았다.²⁹⁾

주요 의학적 이상사례인 IME에 해당하는 이상사례들을 분석한 결과, 가장 많이 보고된 이상사례는 CsA과 Tac 각각 신장애와 급성신손상였다. CNI를 사용하는 환자에서 나타나는 대표적인 이상반응이 신장질환과 관련된 것이라는 사실은 매우 잘 알려져 있다.^{30,31)} CNI는 수입세동맥과 수출세동맥의 혈관수축을 일으켜서 신장 혈류 및 GFR을 감소시키며 내피 세포기능의 실질적인 손상을 유발한다.³²⁾ CNI는 장기이식 환자들의 면역억제제로도 많이 사용된다. 특히 신장 이식시에도 CNI는 동종이식 거부반응을 예방하고 이식된 고행장기의 생존을 연장하는데 효과적이지만,³³⁾ 오히려 CNI의 신독성으로 인해 만성 동종이식 신장병증(chronic allograft nephropathy) 후기에는 동종 이식 손실이 나타나기도 한다.^{34,35)}

감염 또한 CNI의 주요 이상반응 중 하나이다. 이번 연구 결과에서도 감염과 관련된 다양한 실마리정보들이 탐지되었으며, 패혈증(sepsis)를 비롯하여 CMV, 아스페르길루스, 폐포자충 폐렴(pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP), 폴리오마바이러스(polyomavirus)와 관련된 이상사례가 가장 많았다(Supplement Table 4). 강력한 면역억제제를 사용할수록 감염성 합병증이 발생할 확률이 증가하며, 5-18세의 소아 신장이식환자 중 Tac를 복용한 환자가 CsA를 복용한 환자에 비해 CMV와 BK 바이러스 혈증이 나타날 확률이 높다는 연구결과가 있다.³⁶⁾ Tac가 신세뇨관 상피 세포에서 BK 폴리오마바이러스의 복제를 활성화하여 BK 바이러스 특이 T 세포의 증식을 억제하여 BK 폴리오마바이러스 감염을 일으킬 수 있다고

보고되고 있다.³⁷⁾

그리고 CNI를 사용하는 환자에서 신경독성과 관련된 이상반응에 대해서도 주의도 필요하다. 두 약물 모두 신경독성이 보고되었는데, 여러 연구에서 CNI의 주요 신경학적 이상반응으로 떨림, 감각이상, 불면증이 제시되었으며, 몇몇 임상시험에서는 떨림, 혼돈, 전신 경련, 감각이상의 이상사례가 CsA보다 Tac에서 다빈도로 나타났다.^{31,38)} 두 약물 모두에서 후두부가역적뇌병증후군이 보고되었는데 이는 CNI의 심각한 합병증으로, 피질하백질의 혈관성 부종이 나타나며 CNI의 용량을 줄이거나 치료를 중단하면 가역적이다.³²⁾

이 밖에도 혈액 및 림프계와 관련된 이상반응도 보고되었으며, 두 약물 모두에서 범혈구감소증(pancytopenia)과 혈전성미세혈관병증이 다빈도 실마리정보로 도출되었다. CNI에 대해 약물 유발성 혈전성 미세혈관병증에 관한 많은 연구들이 이미 진행되었다. 혈전성미세혈관병증은 미세혈관혈전증, 혈소판감소증, 미세혈관병성용혈성빈혈이 특징이다.³⁹⁾ CNI 관련 혈전성미세혈관병증은 주로 약물 유발 내피 손상에 기인하며, 내피 파괴는 트롬복산 A2 방출을 상대적으로 증가시켜 혈전 유발 상태로 유도한다. CNI로 인한 혈전성미세혈관병증은 후두부가역적뇌병증후군을 포함하여 여러 장기에 영향을 미치는 광범위한 증상을 나타낼 수 있다.⁴⁰⁾ 체계적 문헌고찰 연구 결과에 따르면 명확한 증거가 있는 104명의 환자 보고서에서 혈전성 미세혈관병증이 가장 많이 보고된 약물은 quinine 34건에 이어 CsA 15건, Tac가 12건으로 나타났다.⁴¹⁾

알려지지 않은 이상사례를 확인하기 위해 두 약물에서 보고된 상위 5개의 SOC별 다빈도로 검출된 실마리정보에 해당하는 IME와 국내외 drug label에 기재된 내용을 비교하였다. CsA에서 범혈구감소증과 tac에서 카포시 육종(kaposi's sarcoma)을 제외하고는 한국과 미국의 허가사항에서 차이는 없었다. 그러나 CsA의 경우 위장관계 부작용인 장기공, 항문궤양 등과 호흡기계 부작용인 호흡곤란증후군, 폐쇄성세기관지염 등이 알려지지 않은 이상사례로 도출되었으며, 해당 약

Table 3. The important medical adverse events of cyclosporine identified as signal in each of SOC from FAERS database

SOCs	IMEs	Primary suspected cases, n	ROR	IC	Drug label ^a	Drug label ^a
			(95% CI)	(IC025)	(MFDS)	(FDA)
Infections and infestations	CMV infection	297	14.6 (13.0-16.4)	3.8 (3.6)	Y	Y
	Bronchopulmonary aspergillosis	68	7.5 (5.9-9.6)	2.8 (2.4)	N	N
	Aspergillus infection	59	6.4 (5.0-8.3)	2.6 (2.2)	N	N
Renal and urinary disorders	Renal impairment	359	3.5 (3.2-3.9)	1.8 (1.6)	Y	Y
	Nephropathy toxic	185	18.0 (15.5-20.9)	4.0 (3.8)	Y	Y
	Cystitis haemorrhagic	78	20.5 (16.4-25.8)	4.1 (3.8)	N	N
Blood and lymphatic system disorders	Aplastic anaemia	130	29.6 (24.7-35.4)	4.6 (4.4)	N	N
	Pancytopenia	112	2.1 (1.7-2.5)	1.0 (0.7)	N	Y*
	Thrombotic microangiopathy	111	11.0 (9.1-13.3)	3.4 (3.0)	Y	Y
Nervous system disorders	Posterior reversible encephalopathy syndrome	134	12.9 (10.8-15.3)	3.6 (3.3)	Y	Y
	Encephalopathy	54	2.2 (1.7-2.9)	1.1 (0.7)	Y	Y
	Neurotoxicity	50	2.4 (1.8-3.1)	1.2 (0.7)	Y	Y
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	post transplant lymphoproliferative disorder	118	19.0 (15.8-22.8)	4.1 (3.8)	Y	Y
	myelodysplastic syndrome	39	2.9 (2.1-3.9)	1.5 (0.9)	N	N
	acute myeloid leukaemia	35	2.3 (1.6-3.2)	1.1 (0.6)	N	N
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory distress syndrome	38	2.2 (1.6-3.1)	1.1 (0.6)	N	N
	Obliterative bronchiolitis	34	21.5 (15.2-30.3)	4.0 (3.4)	N	N
	Pulmonary haemorrhage	21	2.8 (1.8-4.2)	1.4 (0.7)	N	N
Gastrointestinal disorders	Impaired gastric emptying	43	4.9 (3.6-6.6)	2.2 (1.7)	N	N
	Pneumatosis intestinalis	11	3.4 (1.9-6.2)	1.6 (0.6)	N	N
	Anal ulcer	5	6.1 (2.5-14.8)	2.0 (0.5)	N	N

AE, adverse event; CMV, cytomegalovirus; IC, information component; IME, important medical adverse events; ROR, reporting odds ratio; SOC, system-organ class; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FDA, Food and Drug Administration.

^aY, the IME which was listed on the adverse reaction section of cyclosporine of the drug label; N, the IME which was not listed on the adverse reaction section of cyclosporine of the drug label

* the IME identified by Post Market Surveillance

Table 4. The important medical adverse events of tacrolimus identified as signal in each of SOC from FAERS database

SOCs	IMEs	Primary suspected cases, n	ROR	IC	Drug label ^a	Drug label ^a
			(95% CI)	(IC025)	(MFDS)	(FDA)
Infections and infestations	CMV infection	705	24.7 (22.9-26.7)	4.5 (4.3)	Y	Y
	Sepsis	501	2.8 (2.5-3.0)	1.4 (1.3)	Y	Y
	Septic shock	380	5.7 (5.1-6.3)	2.5 (2.3)	Y	Y
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	1198	2.8 (2.7-3.0)	1.5 (1.4)	Y	Y
	Renal impairment	754	5.1 (4.7-5.4)	2.3 (2.2)	Y	Y
	Nephropathy toxic	274	18.3 (16.2-20.7)	4.1 (3.9)	Y	Y
Blood and lymphatic system disorders	Thrombotic microangiopathy	768	61.8 (57.1-66.9)	5.6 (5.5)	Y	Y
	Leukopenia	337	4.0 (3.6-4.4)	2.0 (1.8)	Y	Y
	Pancytopenia	241	3.0 (2.7-3.5)	1.6 (1.4)	Y*	Y
Nervous system disorders	Posterior reversible encephalopathy syndrome	379	26.1 (23.5-29.0)	4.5 (4.4)	Y	Y
	Neurotoxicity	182	5.9 (5.1-6.8)	2.5 (2.3)	Y	Y
	Encephalopathy	175	4.9 (4.2-5.7)	2.3 (2.0)	Y	Y
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Post transplant lymphoproliferative disorder	500	64.6 (58.5-71.2)	5.6 (5.5)	Y	Y
	Kaposi's sarcoma	158	29.5 (25.0-34.8)	4.6 (4.4)	N	Y
	Diffuse large B-cell lymphoma	145	12.2 (10.4-14.5)	3.5 (3.2)	N	N
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory failure	431	3.9 (3.6-4.3)	2.0 (1.8)	Y*	Y*
	Acute respiratory distress syndrome	124	4.9 (4.1-5.9)	2.3 (2.0)	Y	Y
	Respiratory distress	113	2.8 (2.3-3.3)	1.4 (1.1)	Y*	Y
Gastrointestinal disorders	Ascites	143	3.1 (2.6-3.7)	1.6 (1.3)	Y	Y
	Pancreatitis acute	75	2.4 (1.9-3.1)	1.3 (0.9)	Y*	Y
	Pneumatosis intestinalis	43	9.3 (6.8-12.6)	3.0 (2.5)	N	N

AE, adverse event; CMV, cytomegalovirus; IC, information component; IME, important medical adverse events; ROR, reporting odds ratio; SOC, system-organ class; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FDA, Food and Drug Administration.

^aY, the IME which was listed on the adverse reaction section of tacrolimus of the drug label; N, the IME which was not listed on the adverse reaction section of tacrolimus of the drug label

* the IME identified by Post Market Surveillance

물과 이상사례의 인과관계 규명을 위한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 자발적 보고 데이터베이스의 특성으로 인해 보고된 사례가 의심되는 약물에 의한 것인지, 환자의 기저 질환에 의한 것인지 또는 다른 원인에 의한 것인지 불확실하다. 따라서 추출된 실마리정보들 중 해당 약물의 효과 부족으로 인한 것 또는 환자의 질환으로 인한 사례들은 제외시켰다. 둘째, 불완전한 정보를 포함하는 보고가 있었다. 특히 이번 연구는 국소 적용제제들을 분석 대상에서 제외하였으나 투여경로 및 제형과 관련된 정보가 없는 보고는 포함시켜 진행하였다. 셋째, 아시아에서의 보고는 전체의 15%로 상대적으로 아시아인들에 대한 정보가 부족하였다. 그러므로 아시아인들을 대표할 수 있는 한국인들을 대상으로 한 추가적인 KAERS 분석이 필요하다.

본 연구는 CNI의 의학적으로 주요한 이상사례와 실마리정보를 도출하고 알려지지 않은 이상사례들을 확인하였다. 실마리정보의 종류와 빈도는 두 약물에서 차이가 있었다. 이 연구는 CNI에서 다빈도로 나타나는 실마리정보를 나타내어 해당 약물과 실마리정보 간의 인과 관계를 밝히기 위한 추가적인 연구가 필요함을 제시한다.

감사의 말씀

이 논문은 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2022R1C1C1011730).

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

연구윤리

본 연구계획서는 대구가톨릭대학교 생명윤리심의위원회 (Institutional Review Board, IRB)에서 심의 면제 승인을 받았다(CUIRB-2022-E009, 2022년 5월 24일).

참고문헌

- Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>. Accessed November 27, 2022.
- Karolin A, Genitsch V, Sidler D. Calcineurin inhibitor toxicity in solid organ transplantation. *Pharmacology* 2021;106(7-8):347-55.
- Heo YA. Voclosporin: First approval. *Drugs* 2021;81(5):605-10.
- Gelder E, Lerma E, Engelke K, Huizinga RB. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15(5):515-29.
- Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(3):429-38.
- Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003961.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):481-508.
- Araya AA, Tasnif Y. Tacrolimus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544318/>. Accessed November 27, 2022.
- Rush D. The impact of calcineurin inhibitors on graft survival. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27(3):93-5.
- Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):220S-223S.
- Noble J, Terrec F, Malvezzi P, Rostaing L. Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021;54-55:101762.
- Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13(4):261-72.
- Khaleel M A, Khan A H, Ghadzi S M S, Adnan A S, Abdallah Q M. A standardized dataset of a spontaneous adverse event reporting system. *Healthcare (Basel)* 2022;10(3):420.
- Abajo FJd. Improving Pharmacovigilance Beyond Spontaneous Reporting. *Int J Pharm Med* 2005;19(4):209-18.
- Fukazawa C, Hinomura Y, Kaneko M, Narukawa M. Significance of data mining in routine signal detection: Analysis based on the safety signals identified by the FDA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(12):1402-8.
- European Medicines Agency. ICH E2E Pharmacovigilance planning (Pvp) - Scientific guideline. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-25.pdf. Accessed December 19, 2022.
- Zhou X, Ye X, Guo X, *et al.* Safety of SGLT2 inhibitors: A pharmacovigilance study from 2013 to 2021 based on FAERS. *Front Pharmacol* 2021;12:766125.
- Edwards I R, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1994;10(2):93-102.
- European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report (Rev 1). Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf. Accessed December 19, 2022.
- Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, De F. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS). In: Karahoca, A, eds. *Data Mining Applications in Engineering and Medicine* [Internet]. London: IntechOpen; 2012. Available from <https://www.intechopen.com/chapters/38579>. Accessed November 28, 2022.
- Gatti M, Fusaroli M, Raschi E, Moretti U, Poluzzi E, Ponti FD. Serious adverse events with tedizolid and linezolid: pharmaco-

- vigilance insights through the FDA adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20(11):1421-31.
22. European Medicines Agency. Important medical event terms list version 25.1. European Medicines Agency. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>. Accessed November 15, 2022.
 23. Baek JW, Yang BR, Choi SB, Shin KH. Signal Detection for Adverse Events of Finasteride Using Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) Database. *Korean J Clin Pharm* 2021;31(4):324-31.
 24. Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2013;10(7):796-803.
 25. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(6):483-6.
 26. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(1):3-10.
 27. U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Available from <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>. Accessed December 20, 2022.
 28. OpenVigil. OpenVigilFDA v1.0.2. Available from <http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>. Accessed December 20, 2022.
 29. Park SH, Kim MS, Kim JE, *et al.* Characteristics of kidney transplantation recipients over time in South Korea. *Korean J Intern Med* 2020;35(6):1457-67.
 30. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs* 2020;44(2):140-52.
 31. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant* 1999;13(3):209-20.
 32. Shrestha BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: Basic science and clinical evidences. *Exp Clin Transplant* 2017;15(1):1-9.
 33. Parodi EL, La Porta E, Russo R, *et al.* Ten-year efficacy and safety of once-daily tacrolimus in kidney transplant: A prospective cohort study. *Transplant Proc* 2020;52(10):3112-7.
 34. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346(8):580-90.
 35. Lo A. Strategies to prevent chronic allograft nephropathy in kidney transplantation: focus on calcineurin inhibitors. *Prog Transplant* 2004;14(2):157-64.
 36. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant* 2017;21(4): 10.1111/ptr.12919.
 37. Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2016;21(8):647-54.
 38. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(17):1110-5.
 39. Ödek Ç. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy and thrombocytopenia-associated multiple organ failure: a case successfully treated with therapeutic plasma exchange. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(2):e88-90.
 40. Markan A, Ayyadurai N, Singh R. Tacrolimus Induced Thrombotic Microangiopathy (TMA) Presenting as Acute Macular Neuroretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2021:1-2.
 41. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015;125(4):616-8.
 42. Song HJ CN, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance and the role of family physicians. *J Korean Acad Fam Med* 2007;28(11): 815-23.