

基于 FAERS 数据库的伊匹木单抗不良事件信号挖掘与分析

周婧, 陈子春*, 陈惠娟, 雷永芳, 孙琳

宁德师范学院附属宁德市医院, 福建 宁德 352100

摘要: **目的** 挖掘真实世界中伊匹木单抗的不良事件 (ADE) 信号, 为临床合理安全用药提供参考。**方法** 检索美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中伊匹木单抗 2011 年第 1 季度至 2023 年第 1 季度 ADE 报告数据并进行分析。采用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 进行信号挖掘。**结果** 共得到 ADE 信号 285 个, 累及胃肠系统疾病、内分泌系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、免疫系统疾病、肝胆系统疾病等 21 个系统器官分类 (SOC), 挖掘到 34 个说明书未记录的可疑 ADE。**结论** 伊匹木单抗在真实世界中发生的常见 ADE 和严重 ADE 与说明书基本一致, 并发现部分新的可疑 ADE, 与纳武利尤单抗联用有可能导致 ADE 风险增加, 临床用药宜密切关注, 做好患者用药前风险评估, 用药后及时监测, 以保证患者用药安全。

关键词: 伊匹木单抗; FAERS 数据库; 药物不良事件; 信号挖掘; 纳武利尤单抗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1767-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.038

Mining and analysis of adverse event signals of ipilimumab based on FAERS database

ZHOU Jing, CHEN Zi-chun, CHEN Hui-juan, LEI Yong-fang, SUN Lin

Ningde Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde 352100, China

Abstract: **Objective** Explore the adverse event (ADE) signals of ipilimumab in the real world to provide reference for reasonable and safe clinical use. **Method** The adverse event reports of ipilimumab from the first quarter of 2011 to the first quarter of 2023 in the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved and analyzed. The Reporting Odds Ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) were used for signal mining. **Results** A total of 285 ADE signals were obtained, involving 21 system organ classes (SOCs) such as gastrointestinal system diseases, endocrine system diseases, systemic diseases and various reactions at the site of administration, skin and subcutaneous tissue diseases, immune system diseases, and hepatobiliary system diseases; and 34 unrecorded suspicious adverse reactions were mined. **Conclusions** The common ADE and serious ADE of ipilimumab in the real world are generally consistent with the instructions, and some new suspected ADE are found. The combination of ipilimumab and nivolumab may increase the risk of ADE. It is necessary to pay close attention to the risk assessment of patients before medication and timely monitoring after medication to ensure the safety of patients.

Key words: ipilimumab; FAERS database; adverse drug events; signal mining; nivolumab

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是基于肿瘤的免疫逃逸机制而研发的一种新型肿瘤免疫治疗单克隆抗体药物, 为恶性肿瘤患者提供了新的治疗方案, 但随着进一步的对照研究和临床应用的增加, 其不良反应也得到广泛关注。伊匹木单抗是首个细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 单克隆抗体。CTLA-4 是一种在抗原刺激的 T 细胞上表达的受体,

在 T 细胞/抗原相互作用后抑制免疫反应。伊匹木单抗阻断 CTLA-4, 恢复 T 细胞活化和增殖, 并增强抗肿瘤 T 细胞反应, 选择性地耗尽肿瘤部位的调节 T 细胞, 使肿瘤内效应 T 细胞/调节 T 细胞的比例增加, 从而导致肿瘤细胞死亡。该药 2011 年在美国上市, 先后获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准作为单药或与纳武利尤单抗联合使用, 适用于 12 岁及

收稿日期: 2023-05-06

作者简介: 周婧, 女, 主管药师, 研究方向为药物不良反应和安全性评价。E-mail: jinnele@163.com

*通信作者: 陈子春, 男, 教授, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: ndczc@ndnu.edu.cn

以上成人和儿童患者不可切除或转移性黑色素瘤的治疗；单药适用于病理累及超过 1 mm 的区域淋巴结，已经接受了完全切除的成年皮肤黑素瘤患者的辅助治疗；与纳武利尤单抗联合用于中等或低风险晚期肾细胞癌（RCC）成人患者、不能切除的恶性胸膜间皮瘤成人患者、不可切除的晚期或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）成人患者、无表皮生长因子受体（EGFR）或间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因组肿瘤畸变、肿瘤表达细胞程序性死亡-配体 1（PD-L1）的转移性非小细胞肺癌的一线治疗。伊匹木单抗 2021 年在中国上市，是目前国内唯一获批上市的 CTLA-4 抑制剂，与程序性死亡受体 1（PD-1）抑制剂纳武利尤单抗合用，用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者^[1]。该药在国内上市时间短且临床应用经验少，目前不良反应信号系统性研究仍缺乏大数据支撑，鉴于药品说明书中注明 CA1824238 研究提示，中国患者的总体安全性特征与全球人群基本一致。为保证临床用药安全，规避患者不良反应，本研究基于 FDA 不良反应事件报告系统（FAERS），提供来自真实世界的不良反应数据，采用数据挖掘技术，对伊匹木单抗的不良事件（ADE）进行系统性研究，为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据获取与处理

FAERS 是全球免费公开的数据库，其不良反应信息多为自发呈报，收集药品 ADE 及用药差错信息，数据量大，反映真实世界的药物 ADE。OpenVigil 2.1 是数据挖掘和药物警戒数据分析的在线工具，用于 FAERS 数据库整理、统计、分析和提取，只加载可信度高的具有完整信息的 ADE 报告，目前已广泛认可和应用用于药物警戒研究中^[2]。本研究将检索时间设为 2011 年 1 月 1 日—2023 年 3 月 31 日，以“ipilimumab”为关键词，检索并下载在 ADE 中为首要怀疑药物（PS）的报告，进行数据清洗，剔除原始数据中重复报告。依据《ICH 国际医学用语词典》（MedDRA）25.1 版药物不良反应术语集的首选术语（PT）和系统器官分类（SOC）对 ADE 进行分类、描述。

1.2 信号检测与分析

采用报告比值比法（ROR）联合贝叶斯可信区间递进神经网络法（BCPNN）分别计算。ROR 法的计算基于比例失衡测量法四格表，见表 1，其能消

除大量偏倚，灵敏度高，但是特异性较低；而 BCPNN 法结合了贝叶斯逻辑学和神经网络结构，计算复杂、特异度高、信号稳定^[3]。结合 2 种算法以尽可能减少结果偏倚。整理出 2 种算法交集的信号，并剔除与 FDA 批准的适应证相关的 PT 以减少“适应证偏倚”，确定最终纳入分析的 ADE 信号^[4]，具体计算公式见表 1、2。

表 1 比例失衡测量法四格表

Table 1 Four tables of proportion imbalance measurement method

药物种类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其它药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

ADE 信号的生成提示与药物之间存在统计学关联，通常信号越强说明相关性越强。信号强弱分级标准参照如下，BCPNN 法：0<IC-2SD≤1.5 为弱信号；1.5<IC-2SD≤3.0 为中等强度信号；IC-2SD>3.0 为高强度信号^[5]。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

得到伊匹木单抗为首要怀疑药物的 ADE 报告共 9 464 份，包括 ADE 共 21 123 例次。其中联合使用纳武利尤单抗的 ADE 报告共 2 806 份，占总报告数的 29.65%。在有记录的 ADE 数据中报告来源以美国为主，其次是日本；男女比例为 1.84：1；多发于≥45 岁的中老年阶段，符合 FDA 批准的适应证疾病特点，见表 3。

2.2 ADE 信号的 SOC 分类和主要 PT 信号

根据设置的阈值为筛选条件，将同时满足 2 种算法检验的报告数通过 MedDRA 25.1 进行分类统计，最终获得 ADE 共 9 854 例次，有效信号 PT 286 个，累及 21 个 SOC，见图 1。将 ADE 信号按信号发生频次和强度[95% CI（ROR）下限]进行排序，将报告数前 30 位和信号强度前 30 位的 PT 排序，见表 4。

2.3 新发现的可疑 ADE

根据 1.2 项下的强度标准，选取大于等于中等强度的 PT 信号，排除产品问题、医疗操作和社会环境等与药物无关的信号 PT，以及 FDA 批准的适应证和肿瘤病情进展相关（如肿瘤转移）的 PT，如表 5 所示。将研究结果与伊匹木单抗药物说明书对照，与说明书所载的不良反应、选定不良反应描述、

表 2 ROR 法与 BCPNN 法公式及阈值

Table 2 Formulas and thresholds of ROR and BCPNN

方法	计算公式	阈值	参数说明
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, 且 95%CI 下限 > 1 , 则生成 1 个信号	
BCP	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left[\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(\alpha+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right]$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC025 = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$, 且 95%CI 下限 > 0 , 则生成 1 个信号	α_i 、 α 、 β_j 、 β 为 Beta 分布参数 SD 为标准差 IC025 为 95%CI 下限, 设 $\alpha=\beta=2, \gamma_{ii}=\beta_i=\alpha_i=1$

表 3 伊匹木单抗 ADE 报告的基本信息

Table 3 Basic information of ipilimumab related ADE

项目	分类	报告数/份	占比/%
性别	男	4 762	50.32
	女	2 589	27.36
	未知	2 113	22.32
国家	美国	5 217	55.12
	日本	2 094	22.13
	法国	331	3.49
	德国	321	3.39
	澳大利亚	202	2.13
	中国	9	0.10
	其他	1 290	13.63
年龄/岁	≤ 17	14	0.15
	18~44	551	5.80
	45~64	2 213	23.38
	≥ 65	2 674	28.25
	≥ 85	121	1.28
	不明	3 891	41.13
严重 ADE	死亡	1 896	20.03
	致残	124	1.31
	住院时间延长	3 261	34.46
	危及生命	349	3.69

实验室异常、上市后事件基本一致,证实了本研究的可靠性。其中有部分严重不良反应值得特别重视;同时新发现 34 个说明书未注明的可疑不良反

应信号可供临床参考。

3 讨论

3.1 与纳武利尤单抗联用风险和常见 ADE

本次发掘中联合用药 ADE 报告数最多的药物为 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗,共 2 806 份,占总报告数的 29.65%。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗是 FDA 及我国首个获批的双免疫疗法,通过靶定 2 个不同的检查点(PD-1 和 CTLA-4)起协同作用,较单独使用任一种药物有更高的临床疗效。但研究表明,接受联合用药与单药治疗相比,更容易发生严重的 ADE。59%的接受联合治疗的患者发生 3~4 级 ADE 的频率高于 28%的接受伊匹木单抗或 21%的纳武利尤单抗单药治疗的患者^[6]。提示临床要注意联用风险,尤其对于具有高虚弱指数的老年患者选择联合用药治疗时应谨慎。

既往研究表明,伊匹木单抗几乎影响机体全部器官系统;这可能与 CTLA-4 在前期调节 T 细胞活化,并耗尽 TREG 细胞群,过度激活而引起免疫相关 ADE(irAEs)有关^[7]。本次挖掘的信号在 SOC 项分布广泛,主要累及胃肠系统、内分泌系统、给药部位、皮肤及皮下组织和免疫等系统。说明书所列的十分常见不良反应(腹泻、皮疹、甲状腺功能

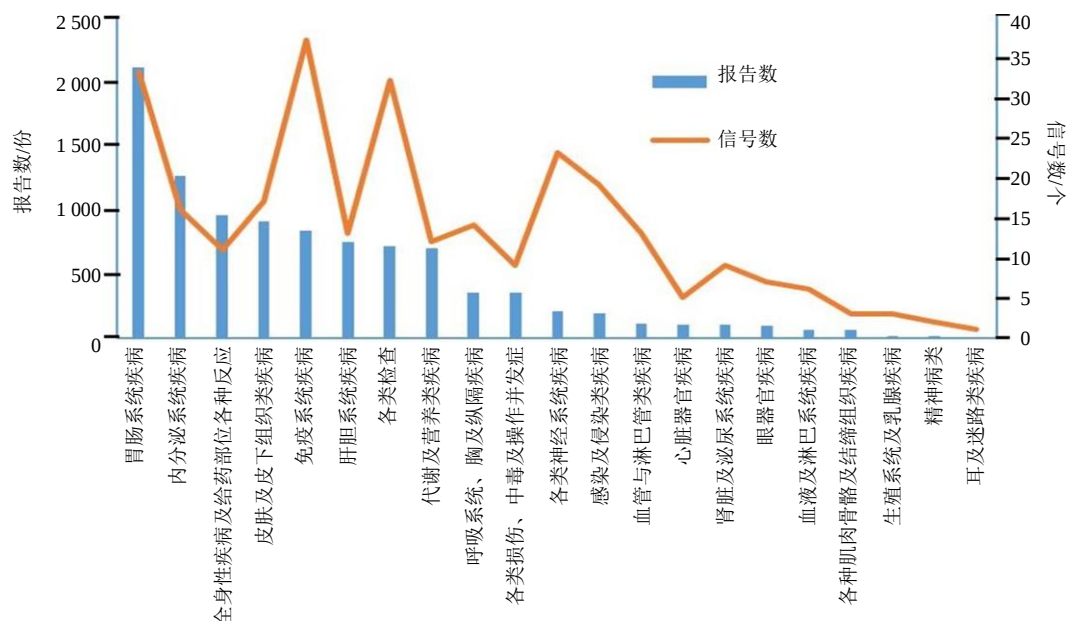


图 1 伊匹木单抗 ADE 的 SOC 分布

Fig. 1 SOC distribution of ADE with ipilimumab

表 4 发生频次和信号强度排名前 30 位的 PT

Table 4 Top 30 PT of frequency and signal intensity

按信号频次排序				按 PT 发生强度排序			
序号	PT	频次	ROR 95%CI 下限	序号	PT	频次	ROR 95%CI 下限
1	腹泻	821	3.44	1	垂体炎	446	730.74
2	结肠炎	750	65.45	2	垂体功能减退症	136	202.49
3	皮疹	519	3.08	3	促肾上腺皮质激素缺乏	45	144.47
4	不良事件	479	9.45	4	暴发性 1 型糖尿病	53	106.96
5	垂体炎	446	730.74	5	免疫介导性大脑炎	10	97.62
6	发热	410	3.38	6	白斑病	13	79.68
7	肝脏疾病	263	14.13	7	小肠结肠炎	205	76.68
8	肾上腺功能不全	246	64.66	8	垂体增大	10	75.77
9	小肠结肠炎	205	76.68	9	免疫介导性肾脏疾病	8	73.00
10	甲状腺功能减退症	197	17.68	10	下丘脑 - 垂体疾病	49	69.82
11	脱水	188	3.92	11	结肠炎	750	65.45
12	肝功能异常	176	12.19	12	肾上腺功能不全	246	64.66
13	间质性肺疾病	153	8.02	13	特发性葡萄膜大脑炎	13	63.95
14	垂体功能减退症	136	202.49	14	免疫介导性甲状腺功能亢进症	5	62.99
15	肺部炎症	119	11.49	15	继发性肾上腺皮质功能不全	43	60.13
16	低钠血症	117	4.90	16	甲状腺炎	73	52.59
17	故意导致的产品使用问题	108	2.81	17	中枢性甲状腺功能减退	7	48.04
18	肝炎	100	9.23	18	静息性甲状腺炎	5	47.70
19	皮炎	94	11.99	19	脑膜神经根炎	3	46.33
20	1 型糖尿病	93	38.42	20	游离三碘甲状腺原氨酸降低	8	45.10
21	天门冬氨酸氨基转移酶升高	88	4.86	21	移动性血栓性静脉炎	8	40.72
22	丙氨酸氨基转移酶升高	87	3.91	22	内分泌紊乱	30	39.74
23	甲状腺功能亢进症	85	13.48	23	肾上腺疾病	36	39.59
24	处方用药过量	84	8.94	24	免疫介导性肺病	17	39.16
25	肠穿孔	78	15.76	25	免疫介导性胰腺炎	6	38.91
26	胸腔积液	78	3.02	26	1 型糖尿病	93	38.42
27	甲状腺炎	73	52.59	27	血促皮质激素异常	3	35.52
28	糖尿病酮症酸中毒	72	4.91	28	免疫介导性甲状腺功能减退	9	33.77
29	心肌炎	70	14.37	29	血促皮质激素减少	10	31.35
30	葡萄膜炎	61	10.33	30	免疫介导性甲状腺炎	6	30.88

表 5 伊匹木单抗可疑不良反应

Table 5 Suspected adverse reaction of ipilimumab

SOC	PT (频次)
眼器官疾病	眼周炎* (4), 浆液性视网膜脱离* (11), 葡萄膜炎 (61)
血液及淋巴系统疾病	溶血性贫血* (27)
血管与淋巴管类疾病	移动性血栓性静脉炎** (8), 肿瘤出血* (13), 主动肺炎 (3), 肺动脉血栓形成* (3), 肾前性肾衰 (6), 弥散性血管内凝血** (32)
心脏器官疾病	心肌炎* (70), 心包填塞** (11)
胃肠系统疾病	小肠结肠炎 (205), 结肠炎 (750), 胰腺萎缩* (4), 出血性小肠结肠炎 (13), 肠穿孔 (78), 胃肠穿孔 (27), 肠炎 (26), 腹部脓毒症* (3), 食管弛缓不能* (3), 十二指肠炎 (9)
生殖系统及乳腺疾病	继发性性腺功能减退症* (4), 性腺机能减退症* (5), 睾丸炎* (3)
肾脏及泌尿系统疾病	膀胱填塞* (3), 肾炎 (11)
全身性疾病及给药部位体力减退	(8), 粘连* (4)
各种反应	
皮肤及皮下组织类疾病	皮炎 (94), 白斑病 (13), 白癜风 (29), 皮肤结节病* (4), 多形性红斑 (47), 苔癣样角化病* (7), 皮炎* (9), 肉芽肿* (10)
内分泌系统疾病	垂体炎 (442), 免疫介导性肾上腺功能不全 (11), 垂体功能减退症 (136), 促肾上腺皮质激素缺乏 (45), 垂体增大 (10), 下丘脑-垂体疾病 (49), 免疫介导性垂体炎 (4), 继发性肾上腺皮质功能不全 (43), 肾上腺功能不全 (235), 甲状腺炎 (73), 内分泌紊乱 (30), 肾上腺疾病 (36), 急性肾上腺皮质功能不全 (18), 艾迪生病 (11), 糖尿病酮症 (3), 类固醇糖尿病 (4)
免疫系统疾病	免疫介导性甲状腺功能亢进症 (5), 免疫介导性肾脏疾病 (8), 暴发性 1 型糖尿病 (53), 静息性甲状腺炎 (5), 免疫介导性肾炎 (4), 免疫介导性甲状腺炎 (6), 免疫介导性甲状腺功能减退 (9), 自身免疫性甲状腺病 (3), 1 型糖尿病 (93), 自身免疫性中性粒细胞减少症 (4), 自身免疫性胰腺炎 (13), 免疫介导性不良反应 (16), 自身免疫性肝炎 (57), 重症肌无力* (43), 细胞因子释放综合征* (53), 内分泌性眼病* (3), 舍格林综合征* (24), 自身免疫疾病 (36), 自身免疫性甲状腺炎 (14), 肉状瘤病* (19), 硬化性胆管炎** (8), 巴西多氏病 (10), 间质性肺疾病* (153)
精神病类	甲状腺毒症象** (6)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	免疫介导性肺病 (17), 放射性肺炎 (14), 肺肉芽肿* (5), 肺部炎症 (119), 肺结节病* (5), 肺毒性 (33), 肺实变影 (7), 高敏性肺炎 (3)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌炎 (48)
各类损伤、中毒及操作大肠穿孔	(44)
并发症	
各类神经系统疾病	免疫介导性大脑炎 (17), 脑膜神经根炎* (3), 特发性葡萄膜大脑炎* (13), 颅内肿瘤出血* (7), 膈神经性瘫痪 (4), 外周运动神经元病 (13), 面神经疾病 (3), 边缘叶脑炎 (3), 巨细胞动脉炎* (6), 格林巴利综合征* (21), 脱髓鞘性多发神经病 (4), 构音困难* (3), 周围感觉运动性神经病 (4), 第 VI 颅神经性瘫痪* (5), 慢性炎症性脱髓鞘性多神经病 (4), 面部瘫痪 (36)
各类检查	血促皮质激素异常 (3), 游离三碘甲状腺原氨酸降低 (8), 血促皮质激素减少 (10), 血促皮质激素升高 (4), 皮质醇降低 (23), 甲状腺素降低 (5), 血促甲状腺激素降低 (31), 脂肪酶升高 (42), 皮质醇增加 (3), 淀粉酶升高 (24), 游离甲状腺素升高 (3), 胰酶升高 (6), 巨细胞病毒检测阳性 (7), 血肌酸磷酸激酶升高* (37)
感染及感染类疾病	巨细胞病毒性小肠结肠炎 (10), 脑干脑炎 (3), 感染性小肠结肠炎 (9), 涎腺炎* (10), 脑炎 (35), 视网膜脉络膜炎* (3), 脊髓炎** (6), 脑膜炎 (50), 视网膜炎 (3), 假膜性结肠炎 (8), 感染性胸腔积液* (5)
肝胆系统疾病	肝肾衰竭 (3), 肝功能异常 (176), 肝脏疾病 (263), 肝炎 (100),
代谢及营养类疾病	中枢性甲状腺功能减退 (7), 甲状腺功能减退症 (197), 甲状腺功能亢进症 (85), 尿崩症** (11)

“*”为说明书未报告的不良反应, “☆”为严重不良反应

“**” refers to adverse reactions not reported in the instruction manual, “☆” refers to serious adverse reactions

减退症等)和常见不良反应(垂体炎、垂体功能减退症、结肠炎、甲状腺功能亢进症、肝炎、肺炎等)与所挖掘数据基本一致。挖掘信号最强的是垂体

炎、垂体功能减退症。伊匹木单抗诱导的垂体炎的潜在机制涉及免疫、炎症和遗传因素;有研究表明单独使用伊普利单抗垂体炎的发病率为 1.8%~

17%；抗 CTLA-4 和抗 PD1 药物的序贯治疗增加了患垂体炎的风险^[8]。发掘例次最多的是腹泻、结肠炎。胃肠道尤其是结肠是 ICI 的易感部位^[9]。部分患者结肠炎进展严重，会发生出血、穿孔甚至死亡。CTLA-4 抑制剂导致腹泻及结肠炎的不良反应发生率明显高于 PD-1 和 PD-L1，若两者同时使用，则胃肠道 irAEs 严重程度将明显增加^[9-10]。同时发现 1 型糖尿病、暴发性 1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、发热的报告频次和强度较高，但说明书中没有注明频率，临床应用时应予以注意。

此外，在研究中产品使用问题、处方用药过量、产品制备错误、产品存储差错、ADE 这些人为因素占总数的 7.6%，提示在临床使用过程中，严格查对制度，并严格按照说明书要求，合理用药，规范储存，防止人为 ADE。

3.2 严重 ADE

伊匹木单抗严重 ADE 是其暂停用药和永久停用的主要原因。加拿大警示伊匹木单抗单独或联合用药可能存在嗜血细胞性淋巴细胞增多症（HLH）风险；和纳武利尤单抗联合使用，与自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征风险存在可能关联性^[11]。本次检测到嗜血细胞性淋巴细胞增多症（ROR=7.20）、细胞因子释放综合征（ROR=20.38）、溶血性贫血（ROR=13.13）。严重 ADE 报告中以“住院或住院时间延长”居多。结局为死亡的 1896 例严重 ADE 中出现恶性肿瘤进展、转移的共 545 例，可能是疗效不佳；出现结肠炎、穿孔、溃疡、出血等严重胃肠 ADE 的共 236 例；出现心肌炎、心肌梗死、心脏骤停、心动过速、房颤等严重心脏 ADE 的共 77 例；出现肺炎、肺栓塞、间质性肺病等共 145 例。1 项对 112 项涉及 19217 名患者的试验进行的荟萃分析显示，毒性相关死亡率分别为 0.36%（抗 PD-1）、0.38%（抗 PD-L1）、1.08%（抗 CTLA-4）、1.23%（PD-1/PD-L1 加 CTLA-4），对于晚期癌症患者个体而言，致死性 irAEs 的风险仍然很低；研究表明，药物剂量和致命 ADE 之间存在一定关系：3 mg/kg（1438 名患者）和 10 mg/kg（3016 名患者）接受伊匹木单抗单药治疗的患者中，致命 ADE 为 0.56%：1.29%， $\chi^2=4.9$ ， $P=0.03$ ；接受 1 mg/kg 剂量的伊匹木单抗加抗 PD-1 治疗的患者（892 名患者）与接受 3 mg/kg（545 名患者）致命 ADE 为 1.0%：1.28%； $\chi^2=0.26$ ， $P=0.61$ ^[12]。死亡结果不能确定与 ADE 之间因果关

系，可能与患者本身疾病进展有关，但仍提示临床在用药过程应当重视严重不良反应，在选择用药时更应关注患者自身基础疾病，并做好相关监测，避免诱发严重不良反应。

3.3 新发现的可疑 ADE

说明书未注明的可疑 ADE 中信号最强的是移动性血栓性静脉炎（ROR=83.94），这是以游走于全身不同部位、反复发作作为特征的血栓性静脉炎，属于慢性弥漫性血管内凝血性疾病。挖掘到的弥漫性血管内凝血报告较多，其中与纳武利尤单抗联合用药的报告占 78%，其机制可能与引起免疫激活触发凝血-纤溶系统紊乱有关^[13]。提示血管与淋巴管毒性增加可能与纳武利尤单抗联合用药相关。

与其他系统相比，神经免疫相关 ADE（n-irAE）较少发生，然而，n-irAE 可能会致残甚至致命^[14]。脊髓炎例次虽然不多，但后果严重。文献报道了患者在出现其它 n-irAE 后，继发出脊髓炎^[15-16]。早期识别 n-irAE 对于启动特异性抗炎药进行预防和可能逆转神经系统后遗症至关重要，能尽可能地提高临床康复率和最大限度地减少药物相关毒性影响，临床应予以重视。

尿崩症（ROR=13.49）可能与垂体功能受损有关^[17]，尤其在患者出现内分泌不良反应时，应及时对相关指标多加监测。说明书中指出没有对生育进行研究，并且没有记录相关生殖系统不良反应。本次挖掘到生殖系统疾病 ADE 有继发性性腺功能减退症（ROR=33.71）、性腺机能减退症（ROR=14.39）、睾丸炎（ROR=9.60）。ICI 对性腺功能的潜在影响尚未得到充分研究^[18]。研究发现出现垂体炎的患者中促黄体生成素（LH）、促卵泡激素（FSH）和睾酮水平普遍较低^[19]。出现垂体炎的患者中，大多数出现促性腺激素缺乏症，在近 3 年的随访中，这些患者 16%持续存在促性腺激素不足^[20]。除了这种中枢性性腺功能减退外，ICI 诱导的性腺炎症（如睾丸炎）也可能与性腺功能受损有关，可能导致性腺功能减退和不育^[18]。尽管垂体功能低下可导致继发性性腺功能低下，但实际研究和临床应用很少评估垂体促性腺激素、FSH 和 LH 的水平，并且大多缺乏促性腺激素的补充。提示用药时要做好相关评估监测及相应促性腺激素的补充。

3.4 意义与局限性

本次研究数据来源于真实世界，时间跨度大、样本量大，能弥补实验研究、对照试验等的样本基

数较少的缺点。但是依然存在局限性：(1) FAERS 属于自发自主呈报系统，不能反映真实世界的全部 ADE。(2) 数据库可能存在数据缺失、错误及质量不高等情况，可能会导致研究结果出现误差。(3) 人群以欧美人群为主，不一定能完全反映中国人群的 ADE 发生情况。(4) 由于缺乏使用药品的基线数据，对于 ADE 的发生率无法估计，无法准确估计真实世界中伊匹木单抗的安全风险。(5) 本研究只将伊匹木单抗作为首要怀疑药物的报告纳入，以尽量减少相关干扰因素，但也不排除联合应用的其它治疗药物可能对 ADE 信号结果造成影响。(6) 本研究将 ROR 法与 BPCNN 法相结合，提高了 ADE 信号的筛选阈值，但仍有假阳性的可能。综上所述，本次信号挖掘结果仅表示 ADE 与伊匹木单抗存在统计上的关联，并提出药物安全性的假说，其结果仍需进一步证实。

伊匹木单抗在真实世界中发生的常见 ADE 和严重 ADE 与说明书基本一致，并发现部分新的可疑 ADE，与纳武利尤单抗联用有可能导致 ADE 风险增加。临床用药宜密切关注 ADE，做好患者用药前风险评估，用药后及时监测，以保证患者用药安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版)的通知 [EB/OL]. (2023-3-28) [2022-12-30]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [2] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [3] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [4] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 194-200.
- [5] Guan Y, Ji L, Zheng L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions [J]. *Front Pharmacol*, 2022: 892503.

- [6] Wolchok J D, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345-1356.
- [7] Pardoll D W. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [8] Kassi E, Angelousi A, Asonitis N, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15): 6585-6594.
- [9] Tan B, Li Y, Xu Y, et al. Recognition and management of the gastrointestinal and hepatic immune-related adverse events [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(3): 95-102.
- [10] Schneider B J, Naidoo J, Santomaso B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126.
- [11] 国家药监局药物警戒快讯 [EB/OL]. (2021-08-12) [2023-03-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjkkx/20210812154716120.html>.
- [12] Wang D Y, Salem J E, Cohen J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [13] Kuriyama H, Fukushima S, Nakahara S, et al. Serious disseminated intravascular coagulation associated with combination therapy of nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(6): e235-e237.
- [14] Marini A, Bernardini A, Gigli G, et al. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review [J]. *Neurology*, 2021, 96(16): 754-766.
- [15] Garcia C A, El-Ali A, Rath T J, et al. Neurologic immune-related adverse events associated with adjuvant ipilimumab: Report of two cases [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 83.
- [16] Williams T J, Benavides D R, Patrice K A, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 928-933.
- [17] Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: 17-0146.
- [18] Özdemir B C. Immune checkpoint inhibitor-related hypogonadism and infertility: A neglected issue in

- immuno-oncology [J]. *Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e002220.
- [19] Faje A T, Sullivan R, Lawrence D, *et al.* Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4078-4085.
- [20] Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, *et al.* Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2): 195-204.

[责任编辑 高源]