

## 埃纳妥单抗三重免疫毒性机制的多维评价与风险管理验证

蔡秀忠<sup>1</sup>, 陈肖珊<sup>2</sup>, 罗茜华<sup>3</sup>, 廖文锋<sup>1</sup>, 房财富<sup>1\*</sup>

1. 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 中山大学 肿瘤防治中心 药学部, 广东 广州 510060

2. 广州市红十字会医院, 广东 广州 510060

3. 广东省第二人民医院, 广东 广州 510060

**摘要:** **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库分析 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 双抗埃纳妥单抗 (elranatamab) 真实世界安全性, 并与特立妥单抗 (teclistamab) 比较, 优化全球药物警戒策略。**方法** 采用比例失衡分析法 (ROR/PRR) 联合贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 对 717 例首要怀疑埃纳妥单抗报告 (2023 年第一季度—2025 年第一季度) 进行三角验证。信号判定标准: (1) 报告数  $\geq 3$ ; (2) ROR/PRR 95% 置信区间 (CI) 下限  $> 1$  ( $\chi^2 > 4$ ) 且信息成分 (IC<sub>025</sub>) 下限  $> 0$ ; (3) 排除适应证相关首选术语 (PT) 及非药物相关系统器官分类 (SOC)。**结果** 识别出 8 个 (5.0%) 说明书未收录的潜在信号, 包括高强度机会性感染 (腺病毒性肝炎 ROR 619.9, 95% CI: 185.95~2 066.53; 巨细胞病毒性胃肠炎 ROR 594.07, 95% CI: 178.72~1 974.71; 中位发生时间 26 d) 及心脏毒性 (心力衰竭 ROR 12.74) 等。尽管信号强度高, 但因报告数较少 ( $a=3$ ), 其绝对风险尚需大样本研究进一步确认。机会性感染与低丙种球蛋白血症 (ROR 67.93) 共同支持 “BCMA 靶向治疗免疫监视缺陷” 假说。**结论** 多方法验证揭示埃纳妥单抗突破传统 CRS/ICANS 框架的多系统毒性 (尤其机会性感染及器官特异性毒性), 为免疫监视缺陷理论提供关键证据。较特立妥单抗, 两者机会性感染风险相似, 但心脏毒性谱存在显著差异, 需整合 CNADR 数据库验证东亚人群种族差异风险。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; 埃纳妥单抗; 不良事件; 信号挖掘; 美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统; 药物警戒

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)02-0660-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.025

## Multidimensional evaluation and risk management validation of triple immune toxicity mechanisms for elranatamab

CAI Xiuzhong<sup>1</sup>, CHEN Xiaoshan<sup>2</sup>, LUO Qianhua<sup>3</sup>, LIAO Wenfeng<sup>1</sup>, FANG Caifu<sup>1</sup>

1. South China National Key Laboratory for Prevention and Treatment of Malignant Tumors, Department of Pharmacy, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

2. Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510060, China

3. Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou 510060, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the real-world safety profile of the BCMA-targeted bispecific antibody elranatamab using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, with comparative assessment against teclistamab, to optimize global pharmacovigilance strategies. **Methods** A triangulated approach employing disproportionality analysis [Reporting Odds Ratio (ROR)/Proportional Reporting Ratio (PRR)] alongside the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) was applied to 717 primary suspect reports of elranatamab (Q1 2023—Q1 2025). Signal detection criteria required: ①  $\geq 3$  reports; ② Lower bound of the 95% confidence interval for ROR/PRR  $> 1$  ( $\chi^2 > 4$ ) and IC<sub>025</sub>  $> 0$ ; ③ Exclusion of Preferred Terms (PTs) related to the drug's indication and System Organ Classes (SOCs) unrelated to drug effects. **Results** Eight (5.0%) potentially unlisted signals in the drug label were identified, including high-intensity opportunistic infections (adenoviral hepatitis: ROR 619.9, 95% CI: 185.95—2 066.53; cytomegalovirus gastroenteritis: ROR 594.07, 95% CI: 178.72—1 974.71; median onset time 26 d) and

收稿日期: 2025-08-13

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目 (320.6750.2024-18-31)

作者简介: 蔡秀忠, 本科, 主管药师, 研究方向为抗肿瘤药物临床应用与数据挖掘处理。E-mail: caixzh@sysucc.org.cn

\*通信作者: 房财富, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为抗肿瘤药物综合评价和药事管理。E-mail: fangcf@sysucc.org.cn

cardiotoxicity (heart failure: ROR 12.74), among others. Despite the high signal strength, the absolute risk requires further confirmation by large-scale studies due to the small number of reports ( $a = 3$ ). The co-occurrence of opportunistic infections with hypogammaglobulinemia (ROR 67.93) supports the hypothesis of “immune surveillance deficiency induced by BCMA-targeted therapy”. **Conclusion** Multi-method validation revealed elranatamab's multi-system toxicities extending beyond the conventional CRS/ICANS framework (notably opportunistic infections and organ-specific toxicities), providing key evidence supporting the immune surveillance deficiency theory. Compared with teclistamab, while both agents demonstrate comparable risks of opportunistic infections, marked differences exist in their cardiotoxicity profiles. Integration with China's National Adverse Drug Reaction Monitoring System (CNADR) database is warranted to validate ethnic-specific risks in East Asian populations.

**Key words:** multiple myeloma; elranatamab; adverse events; signal mining; FDA Adverse Event Reporting System (FAERS); pharmacovigilance

免疫疗法的兴起深刻改变了复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 的治疗格局, 其中靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的双特异性抗体埃纳妥单抗 (elranatamab) 通过 T 细胞重定向机制展现出显著疗效, 例如 MagnetisMM-3 试验中报告的 61% 客观缓解率 (ORR) [1-2]。基于此类积极数据, 埃纳妥单抗于 2020 年 8 月 5 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 加速批准, 并于 2020 年 11 月 23 日获欧洲药品管理局 (EMA) 有条件批准, 均用于接受过至少四线治疗的 RRMM 成人患者[3]。在中国, 该药物 (商品名: 易瑞欧) 于 2024 年 1 月 2 日获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准, 成为中国首个靶向 BCMA 的多发性骨髓瘤疗法, 其适应证与欧美一致, 且批准基于中国人群临床试验数据的独立评估[4]。然而, 免疫疗法的临床获益需严格权衡免疫系统过度激活的风险。尽管当前说明书主要警示细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) [5], 但机制研究表明, T 细胞过度活化可破坏免疫稳态、削弱免疫监视功能, 并诱发多器官损伤[6]。此类风险提示, 源于 (样本量有限、随访期较短、纳入标准严格) 的临床试验的安全性认知, 存在固有局限性, 其风险谱系可能超越传统化疗或靶向治疗的既定框架[6]。

鉴于免疫治疗毒性机制的复杂性 (如 T 细胞过度活化导致免疫稳态失衡[6]), 系统识别埃纳妥单抗真实世界未充分报告的严重不良事件, 对完善风险管理策略具有紧迫性。本研究基于免疫相关的不良事件 (AE) 机制研究进展, 依托 FDA 不良事件报告系统 (FAERS), 通过药物警戒信号挖掘分析, 旨在解析埃纳妥单抗真实世界毒性特征, 识别并量化未充分警示的重大风险信号, 初步建立 BCMA 靶向治疗毒性发生模型并探索相关风险因素, 进而为完

善全球药物警戒及个体化风险管理提供重要证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与处理

本研究基于 FAERS2023 年第一季度至 2025 年第一季度的数据[7-8], 采用回顾性药物警戒分析方法评估埃纳妥单抗的安全性信号。提取 DEMO、DRUG、REAC、INDI 及 OUTC 核心数据表[9], AE 经 MedDRA (v27.0) 标准化编码 [首选术语 (PT)、系统器官分类 (SOC)、标准化 MedDRA 查询 (SMQs)] [10]。限定首要怀疑药物 (ROLE\_COD = “PS”) 为埃纳妥单抗, 通过关键词 “ELRANATAMAB” 及其变体筛选病例。数据清洗遵循 FDA 规范[11-12]: 按 CASEID 保留最新 FDA\_DT 记录; 当 CASEID 与 FDA\_DT 重复时取较大 PRIMARYID; 剔除 DELETE 标记报告。

### 1.2 信号检测方法

采用报告比值比 (ROR) / 比例报告比 (PRR) 与贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 交叉验证, 不成比例分析四格表见表 1, 信号检测算法见表 2。阳性信号标准: (1) 目标 AE 报告数  $a \geq 3$ ; (2) ROR 及 PRR 的 95% 置信区间 (CI) 下限  $> 1$  ( $\chi^2 \geq 4$ ) 且信息成分 (IC<sub>025</sub>) 下限  $> 0$ ; (3) 排除适应证相关 PT 和非药物相关 SOC。

### 1.3 偏倚控制措施

针对 FAERS 自发报告固有局限 (合并用药缺失、混杂因素未控), 实施三重质控: 方法学互补 (ROR/PRR 与 BCPNN 三角验证)、阈值约束 (报告数阈值  $a \geq 3$  联合统计显著性阈值)、临床逻辑过滤 (SMQs 合并同类事件及人工审核临床合理性)。

### 1.4 数据分析

采用 Python (pandas, SciPy) 及 Excel 进行统计计算与可视化。需明确, 本研究检出信号仅

表 1 不成比例分析四格表  
Table 1 Contingency table for disproportionality analysis

| 药品   | 目标 AE<br>报告数 | 其他 AE<br>报告数 | 合计    |
|------|--------------|--------------|-------|
| 目标药物 | $a$          | $b$          | $a+b$ |
| 其他药物 | $c$          | $d$          | $c+d$ |
| 合计   | $a+c$        | $b+d$        | $N$   |

提示潜在关联，低报告数 ( $n=3$ ) 信号的因果性需流行病学研究进一步验证。

2 结果  
2.1 报告基本特征

本研究从 FAERS 数据库共筛选出 717 例埃纳妥单抗为首要怀疑药物的 AE 报告 (表 3)。男性患者 322 例 (44.9%)，女性 270 例 (37.7%)，性

表 2 信号检测算法  
Table 2 Signal detection algorithms for pharmacovigilance data

| 方法    | 公式                         | 阳性标准  |
|-------|----------------------------|---|
| ROR   | $ROR=(ad)/(bc)$            | $a \geq 3$ 且 95% CI 下限 $>1$                               |
| PRR   | $PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$  | $a \geq 3$ , $PRR \geq 2$ , $\chi^2 > 4$ 且 95% CI 下限 $>1$ |
| BCPNN | $IC=\log_2[aN/(a+c)(a+b)]$ | $IC_{025} > 0$ (WHO-UMC 基准)                               |

表 3 埃纳妥单抗 AE 报告分布特征 ( $n=717$ )  
Table 3 Distribution characteristics of elranatamab AE reports ( $n=717$ )

| 项目     | 分类                       | 报告数/例(占比%) | 项目    | 分类         | 报告数/例(占比%) |
|--------|--------------------------|------------|-------|------------|------------|
| 性别     | 男性                       | 322 (44.9) | 结局    | 住院治疗       | 246 (34.3) |
|        | 女性                       | 270 (37.7) |       | 死亡         | 184 (25.7) |
|        | 性别未知                     | 125 (17.4) |       | 其他重要医疗事件   | 181 (25.2) |
| 年龄     | $<18$ 岁                  | 17 (2.4)   |       | 威胁生命       | 20 (2.8)   |
|        | $\geq 18 \sim \leq 65$ 岁 | 182 (25.4) |       | 致残         | 2 (0.3)    |
|        | $>65$ 岁                  | 296 (41.2) | 报告年份  | 缺失/未记录     | 84 (11.7)  |
|        | 年龄未知                     | 222 (31.0) |       | 2023 年     | 167 (23.3) |
| 报告来源国家 | 日本                       | 184 (25.7) |       | 2024 年     | 290 (40.4) |
|        | 美国                       | 169 (23.6) |       | 2025 年第一季度 | 260 (36.3) |
|        | 法国                       | 82 (11.4)  | 报告者身份 | 医生         | 486 (67.8) |
|        | 加拿大                      | 42 (5.9)   |       | 其他健康专业人员   | 95 (13.2)  |
|        | 土耳其                      | 34 (4.7)   |       | 药剂师        | 88 (12.3)  |
|        | 中国                       | 22 (3.1)   |       | 护士         | 46 (6.4)   |
|        | 其他国家/地区/未知               | 184 (25.6) |       | 身份未知者      | 2 (0.3)    |

别缺失 125 例 (17.4%)；中位年龄为 68 岁 [四分位数间距 (IQR)：62~74 岁]，其中 65 岁以上患者 296 例 (41.2%)。医生报告者占 67.8% ( $n=486$ )，地域分布以日本 (25.7%， $n=184$ ) 和美国 (23.6%， $n=169$ ) 为主，中国报告占比 3.1% ( $n=22$ )，凸显东亚地区数据可及性但分布不均。报告数量呈上升趋势：2023 年 167 例 (23.3%)，2024 年 290 例 (40.4%)，2025 年 Q1 达 260 例 (36.3%)。结局显示，246 例 (34.3%) 导致住院，184 例 (25.7%) 导致死亡，合计 430 例 (60.0%) 报告了严重结局。在 330 份具有有效发病时间信息的报告中 (图 1)，AE 发生的中位时间为用药后 16 d (95% CI：12~

24 d)，其中 52.7% 发生在用药后 30 d 内，符合双特异性抗体早期免疫激活的特征。

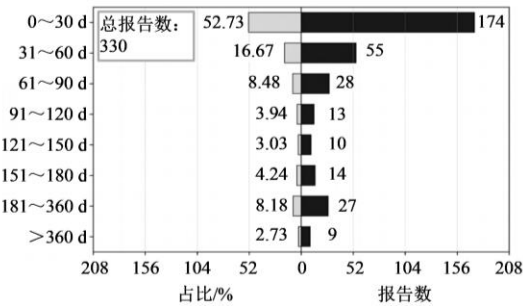


图 1 埃纳妥单抗 AE 发生时间分布 ( $n=330$ )  
Fig. 1 Time-to-onset distribution of elranatamab AE ( $n=330$ )

## 2.2 信号检测与验证

识别 141 个有效信号 (717 例报告)。排名前 20 的高频信号以说明书已知风险为主 (如 CRS 135 例次, 17.8%)。然而, 在低频强信号 ( $a \leq 5$  且  $ROR > 100$ ) 事件中, 腺病毒性肝炎 ( $a=3$ ,  $ROR=$

619.90,  $IC_{025}=7.55$ ) 与巨细胞病毒性胃肠炎 ( $a=3$ ,  $ROR=594.07$ ,  $IC_{025}=7.50$ ) 的信号强度显著高于 CRS ( $a=135$ ,  $ROR=110.55$ ,  $IC_{025}=6.38$ ); 见表 4。提示其为潜在的高风险信号, 但其临床意义及绝对风险尚不明确, 需要更大样本量的研究来确认。

表 4 排名前 20 的埃纳妥单抗 AE 发生频次与信号强度

Table 4 Top 20 Most frequently reported adverse events and signal strengths for elranatamab

| 序号 | PT (频次)             | A (例数) | PT (强度)       | 信号强度 ROR (95% CI)        | $IC_{025}$<br>(BCPNN) |
|----|---------------------|--------|---------------|--------------------------|-----------------------|
| 1  | CRS                 | 135    | 腺病毒性肝炎*       | 619.90 (185.95~2 066.53) | 9.10 (7.55)           |
| 2  | ICANS               | 40     | 巨细胞病毒性胃肠炎     | 594.07 (178.72~1 974.71) | 9.04 (7.50)           |
| 3  | 发热                  | 39     | CRS           | 110.55 (92.58~132.02)    | 6.64 (6.38)           |
| 4  | 感染性肺炎               | 34     | 巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎 | 106.19 (50.14~224.92)    | 6.69 (5.66)           |
| 5  | 巨细胞病毒感染             | 29     | 巨细胞病毒感染再激活    | 87.81 (59.41~129.80)     | 6.41 (5.84)           |
| 6  | 巨细胞病毒感染再激活          | 26     | ICANS         | 86.25 (62.86~118.33)     | 6.37 (5.91)           |
| 7  | 新型冠状病毒感染 (COVID-19) | 26     | 巨细胞病毒性肺炎      | 83.77 (34.55~203.06)     | 6.36 (5.17)           |
| 8  | 感染                  | 25     | 低丙种球蛋白血症      | 67.93 (43.58~105.89)     | 6.05 (5.41)           |
| 9  | 中性粒细胞减少症            | 22     | 巨细胞病毒感染       | 58.63 (40.53~84.82)      | 5.83 (5.30)           |
| 10 | 低丙种球蛋白血症            | 20     | 巨细胞病毒病毒血症     | 45.17 (22.48~90.78)      | 5.48 (4.51)           |
| 11 | 皮肤剥脱                | 19     | 细菌性脓毒症        | 34.27 (11.00~106.80)     | 5.09 (3.64)           |
| 12 | 感染性休克               | 13     | 血免疫球蛋白 G 降低   | 32.77 (13.58~79.06)      | 5.02 (3.84)           |
| 13 | 贫血                  | 13     | 神经根病          | 30.4 (9.76~94.69)        | 4.91 (3.46)           |
| 14 | 脓毒症                 | 12     | 病毒性肺炎         | 28.23 (9.07~87.92)       | 4.81 (3.36)           |
| 15 | 周围神经病               | 12     | 中性粒细胞减少性脓毒症   | 20.69 (6.65~64.38)       | 4.36 (2.91)           |
| 16 | 葡萄膜炎*               | 10     | 细菌性肺炎         | 19.62 (9.33~41.29)       | 4.28 (3.26)           |
| 17 | 中性粒细胞计数降低           | 10     | 葡萄膜炎*         | 17.42 (9.34~32.46)       | 4.11 (3.24)           |
| 18 | 全血细胞减少症             | 10     | 冠状病毒感染*       | 13.28 (4.97~35.47)       | 3.72 (2.43)           |
| 19 | 寒战                  | 10     | 肾盂肾炎*         | 12.74 (4.10~39.60)       | 3.67 (2.22)           |
| 20 | 血小板计数降低             | 10     | COVID-19      | 12.64 (6.01~26.57)       | 3.65 (2.63)           |

\*表示说明书未收录的风险信号。

\*Unlabeled risk signals.

年龄分层分析显示低频信号稳健性: 腺病毒性肝炎在  $\geq 65$  岁组 ( $IC_{025}=7.21$ ) 与  $<65$  岁组 ( $IC_{025}=7.02$ ) 均呈强信号 ( $IC_{025} > 0$ ), 且无年龄混杂效应 (Breslow-Day 交互作用检验  $P=0.914$ )。巨细胞病毒性胃肠炎验证结果相似 ( $\geq 65$  岁组  $IC_{025}=6.98$ ;  $<65$  岁组  $IC_{025}=6.85$ ;  $P$  交互 = 0.892), 表明低报告数信号具跨年龄稳定性 (表 5)。

在年龄分层分析中, 为探究年龄的修饰效应, 本研究基于 717 例病例中的 1 723 个药物-AE 对进行分析。结果显示, 年龄对部分 AE 具有修饰作用 (表 6): CRS 在  $\geq 65$  岁组的报告风险 ( $ROR=144.92$ , 95% CI: 116.31~181.95) 显著高于  $<65$  岁组 ( $ROR=76.81$ , 95% CI: 61.22~98.65;  $P < 0.001$ ), 其相对风险比 (RRR) 达 1.89 (95% CI:

1.43~2.48); 巨细胞病毒再激活同样存在显著年龄交互作用 ( $P=0.023$ ),  $\geq 65$  岁组 ROR 值 (112.73; 95% CI: 84.15~149.62) 较  $<65$  岁组 (62.41; 95% CI: 45.82~84.39) 升高约 80%。相比之下, 低丙种球蛋白血症未显示年龄相关差异 ( $P=0.406$ )。

## 2.3 信号器官分布与机制关联

全部有效信号分布于 13 个 SOC。共识别出 8 个说明书未收录的 PT 信号 (表 7), 这些信号呈现一定的聚集性, 涵盖感染 (腺病毒性肝炎、肾盂肾炎、冠状病毒感染、艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎)、神经 (面部瘫痪)、皮肤 (瘙痒性皮炎)、心脏 (心力衰竭) 及眼 (葡萄膜炎) 类; 其累及的 4 个 SOC (心脏、眼、精神、肝胆) 本身未列于说明书。



表 5 埃纳妥单抗低频高信号强度 AE 信号验证 ( $a \leq 5$ ,  $ROR > 100$ )Table 5 Statistical validation of elranatamab AE signals with low reporting frequency and high signal strength ( $a \leq 5$ ,  $ROR > 100$ )

| PT        | a (例数) | 信号强度 ROR (95% CI)        | 稳定性验证分层结果 (IC <sub>025</sub> ) | Breslow-Day P 值 |
|-----------|--------|--------------------------|--------------------------------|-----------------|
| 腺病毒性肝炎    | 3      | 619.90 (185.95~2 066.53) | ≥65 岁组: 7.21; <65 岁组: 7.02     | 0.914           |
| 巨细胞病毒性胃肠炎 | 3      | 594.07 (178.72~1 974.71) | ≥65 岁组: 6.98; <65 岁组: 6.85     | 0.892           |

Breslow-Day 检验用于评估年龄交互作用,  $P > 0.05$  表明无显著年龄层间差异。

Breslow-Day test for age interaction;  $P > 0.05$  indicates non-significant differences across age strata.

表 6 埃纳妥单抗年龄分层 AE 信号强度比较 ( $n=1\ 723$ )Table 6 Comparison of AE signal strengths for elranatamab stratified by age ( $n = 1\ 723$ )

| PT         | ROR (95% CI)          |                        |                      | Breslow-Day P 值 |
|------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-----------------|
|            | 全人群                   | ≥65 岁组                 | <65 岁组               |                 |
| CRS        | 110.55 (92.58~132.02) | 144.92 (116.31~181.95) | 76.81 (61.22~98.65)  | <0.001          |
| 巨细胞病毒感染再激活 | 87.81 (59.41~129.80)  | 112.73 (73.95~171.82)  | 62.41 (38.87~100.19) | 0.023           |
| 低丙种球蛋白血症   | 67.93 (43.58~105.89)  | 70.25 (42.18~117.02)   | 65.83 (39.61~109.46) | 0.406           |

Breslow-Day 检验评估年龄交互作用; 加粗标记组间差异显著项 ( $P < 0.05$ ); 括号内为 95% 置信区间。

Breslow-Day test for age interaction; bolded terms denote statistical significance ( $P < 0.05$ ); 95% CI in parentheses.

表 7 埃纳妥单抗 AE 信号按 SOC 分布

Table 7 Mapping of elranatamab adverse event signals by SOC

| SOC                 | 主要 PT 及其报告频次 (例次)  | 报告频次 | 构成比/% |
|---------------------|--|------|-------|
| 感染及侵染类疾病            | 感染性肺炎 <sup>a</sup> (89)、巨细胞病毒 (CMV) 感染 <sup>b</sup> (73)、脓毒症 <sup>c</sup> (39)、冠状病毒感染 <sup>*</sup> (30)、呼吸道感染 (8)、带状疱疹 (7)、病毒感染 (6)、蜂窝织炎 (4)、肾盂肾炎 <sup>*</sup> (3)、腺病毒性肝炎 <sup>*</sup> (3)、艰难梭状芽孢杆菌性结肠炎 <sup>*</sup> (3) | 265  | 34.86 |
| 免疫系统疾病              | CRS (135)、低丙种球蛋白血症 (20)、免疫缺陷 (3)   | 158  | 20.79 |
| 各类神经系统疾病            | ICANS (40)、周围神经病 (12)、神经毒性 (6)、意识状态改变 (5)、神经根病 (3)、面部瘫痪 <sup>*</sup> (3)、神经系统病变 (3)、意识水平下降 (3)   | 75   | 9.87  |
| 全身性疾病及给药部位各种反应      | 发热 (39)、寒战 (10)、注射部位红斑 (9)、注射部位皮疹 (6)  | 64   | 8.42  |
| 各类检查                | 中性粒细胞计数降低 (10)、血小板计数降低 (10)、C 反应蛋白升高 (8)、白细胞计数降低 (8)、天冬氨酸氨基转移酶升高 (7)、丙氨酸氨基转移酶升高 (7)、血免疫球蛋白 G 降低 (5)、血肌酐升高 (5)、红细胞计数下降 (3)  | 63   | 8.29  |
| 血液及淋巴系统疾病           | 中性粒细胞减少症 (22)、贫血 (13)、全血细胞减少症 (10)、血小板减少症 (7)、血细胞减少症 (3)   | 55   | 7.24  |
| 皮肤及皮下组织类疾病          | 皮肤剥脱 (19)、瘙痒性皮疹 <sup>*</sup> (5)   | 24   | 3.16  |
| 心脏器官疾病 <sup>*</sup> | 心力衰竭 <sup>*</sup> (8)、心脏停搏 (4)   | 12   | 1.58  |
| 代谢及营养类疾病            | 低钾血症 (5)、低钠血症 (4)、低镁血症 (3)   | 12   | 1.58  |
| 眼器官疾病 <sup>*</sup>  | 葡萄膜炎 <sup>*</sup> (10)   | 10   | 1.31  |
| 精神病类 <sup>*</sup>   | 定向障碍 (6)、谵妄 (3)  | 9    | 1.18  |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病         | 呼吸衰竭 (7)   | 7    | 0.94  |
| 肝胆系统疾病 <sup>*</sup> | 高转氨酶血症 (3)、肝脏毒性 (3)  | 6    | 0.78  |

\*表示说明书未收录的 SOC; \*表示说明书未收录的风险信号; <sup>a</sup>感染性肺炎包括: 感染性肺炎、COVID-19、耶氏肺孢子菌肺炎、巨细胞病毒性肺炎、病毒性肺炎; <sup>b</sup>巨细胞病毒 (CMV) 相关事件包括: 巨细胞病毒感染再激活、巨细胞病毒感染、巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎、巨细胞病毒性胃肠炎; <sup>c</sup>脓毒症相关事件包括: 脓毒症、菌血症、感染性休克、葡萄球菌菌血症、葡萄球菌脓毒症。

\*Unlabeled System-Organ Classes; \*Unlabeled risk signals; <sup>a</sup>Infectious pneumonias: Infectious pneumonia, COVID-19 pneumonia, pneumocystis jirovecii pneumonia, CMV pneumonia, viral pneumonia; <sup>b</sup>CMV-related complications: CMV reactivation, CMV infection, CMV retinitis, CMV gastroenteritis; <sup>c</sup>Sepsis-related events: sepsis, bacteremia, septic shock, staphylococcal bacteremia, staphylococcal sepsis.

基于 FAERS 数据库 717 例分析（中位时间 = 26 d），数据模式支持一个包含三重免疫毒性的假设模型（图 2）：（1）体液免疫缺陷通路（绿色）：BCMA 靶向治疗诱导浆细胞耗竭，导致低丙球蛋白血症（ROR=67.93），与机会性感染（如腺病毒性

肝炎、巨细胞病毒性胃肠炎）相关；（2）T 细胞过度激活通路（蓝色）：引发传统的 CRS/ICANS 毒性反应；（3）器官特异性毒性通路（红色）：器官特异性 BCMA 表达介导心力衰竭（ROR=12.74）及葡萄膜炎（ROR=17.42）。

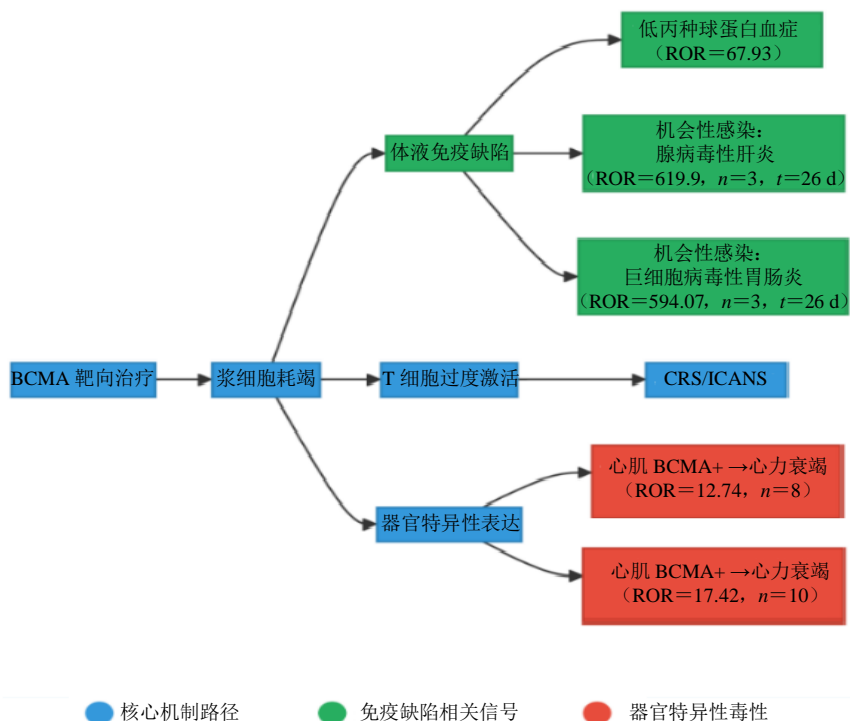


图 2 基于信号特征的埃纳妥单抗三重免疫毒性机制模型

Fig. 2 Mechanism model of elranatamab's triple immunotoxicity based on signaling features

### 3 讨论

#### 3.1 未收录信号机制与理论创新

本研究基于真实世界数据识别埃纳妥单抗 8 项说明书未收录安全信号，为 BCMA 靶向治疗的免疫毒性机制提供新证据。其中（图 2）腺病毒性肝炎与巨细胞病毒性胃肠炎（ROR 均 > 500）的中位发生时间（约 26 d）与显著的低丙种球蛋白血症信号（ROR 67.93）构成逻辑闭环，共同支持“BCMA 靶向治疗免疫监视缺陷”理论的核心证据链<sup>[2]</sup>。此类低频高强度信号或受宿主遗传背景深度调控：人类白细胞抗原 II 类（HLA-II）多态性（如 HLA-DQ/DR）可显著增加病毒性肝炎易感性<sup>[13]</sup>，而东亚人群高达 86% 的 CMV 血清学阳性率<sup>[14]</sup>提示遗传易感性与潜伏感染交互作用放大埃纳妥单抗的免疫抑制风险<sup>[15]</sup>，为个体化毒性差异提供分子生物学解释。研究还发现心脏毒性（心力衰竭 ROR 12.74）与眼毒性（葡萄膜炎 ROR 17.42）等器官特异性毒性，扩展了对传

统 CRS/ICANS 框架的认知。心肌细胞 BCMA 低表达介导的 T 细胞浸润及视网膜 BCMA 阳性浆细胞触发的局部炎症反应<sup>[16-17]</sup>，揭示了 BCMA 靶向治疗在组织微环境中的级联病理效应<sup>[18]</sup>。尤其巨细胞病毒脉络膜视网膜炎信号极强（ROR 106.20），其机制涉及病毒特异性 T 细胞应答与免疫豁免微环境相互作用，为免疫治疗相关眼毒性机制研究提供了新路径。

与同类药物特立妥单抗（teclistamab）的 FAERS 数据对比显示，埃纳妥单抗与特立妥单抗均存在显著机会性感染（如 CMV 再激活）及低丙种球蛋白血症（发生率 74.5%）<sup>[19-20]</sup>，印证 BCMA 靶向治疗共享免疫监视缺陷风险。但埃纳妥单抗以心力衰竭为主的心脏毒性（ROR 12.74）与特立妥单抗心肌炎主导特征（ROR 35.79）存在显著差异<sup>[21]</sup>，首次揭示分化抗原簇 3（CD3）结合臂特性（亲和力/表位/药动学）对器官毒性的调控作用<sup>[22]</sup>，这表明通过

改造 CD3 亲和力（如降低 FcγR 结合）可能减轻器官特异性毒性，为下一代双抗研发提供方向。神经毒性方面，特立妥单抗 ICANS 信号更强（ROR 108.30 vs 86.25）<sup>[19]</sup>，虽均在双抗预期范围内，但埃纳妥单抗临床耐受性可能更优，需头对头研究进一步验证<sup>[23]</sup>。

与嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T 疗法，如 Ide-cel）的对比分析表明，埃纳妥单抗与特立妥单抗的 CRS 风险（ROR 110.55）与 CAR-T 相当（ROR 100~150），但双抗的早期感染中位发生时间（4 周）显著早于 CAR-T（1~2 个月）<sup>[24]</sup>，这一差异与其持续暴露的药理学特性直接相关。年龄分层分析进一步揭示，≥65 岁患者接受埃纳妥单抗后 CRS 风险显著升高（RRR=1.89,  $P<0.001$ ），与 CAR-T 治疗中老年患者严重 CRS 风险增加 2.5 倍的现象一致<sup>[25-26]</sup>，共同指向免疫衰老（如胸腺萎缩导致的初始 T 细胞库耗竭）对免疫稳态平衡的关键影响。在管理策略上，双抗与 CAR-T 均需遵循 ASTCT 共识分级并应用白细胞介素-6（IL-6）阻断剂<sup>[27]</sup>，但感染防控需差异化：双抗应重点防控 4 周内细菌/肺孢子虫感染（推荐复方新诺明+静脉注射免疫球蛋白（IVIG），而 CAR-T 需延长 CMV/真菌监测至 6 个月（如更昔洛韦预防）<sup>[25]</sup>。综上，本研究构建的 BCMA 靶向治疗三重免疫毒性理论框架，通过跨疗法比较深化了对安全性特征的理解，推动了药物警戒研究向机制驱动范式的转型。

### 3.2 临床转化与风险管理

基于 52.7% AE 发生于 30 d 内（图 1）及中位时间 26 d 的特征，提出“免疫监视缺陷窗口期”（第 1~4 周）概念，建立时序动态防控体系。针对 34.86% 感染事件及器官毒性<sup>[28]</sup>，构建整合防御框架：（1）BCMA 表达谱影像学评估建立器官毒性空间预测模型；（2）潜伏感染血清学标志物驱动的前瞻干预（如缙更昔洛韦 450 mg·d<sup>-1</sup> <sup>[29]</sup>）；（3）IVIG 阈值化管理（IgG<5 g·L<sup>-1</sup> 或月降幅>25%）联合葡萄膜炎定向监测<sup>[30]</sup>，推动风险管理向机制阻断型转变。

本研究发现中国药物警戒数据占比极低（3.1%），与日本（25.7%）和美国（23.6%）形成显著差距，这为精准评估种族特异性风险带来了严峻挑战。然而，这一发现恰恰凸显了在中国人群中强化药物警戒的独特价值与紧迫性。据文献报道，中国多发性骨髓瘤的疾病负担沉重，年新发病例数

位居全球前列，且 BCMA 靶向药物在该人群中被认为具有巨大的应用潜力<sup>[31]</sup>。因此，基于中国国家药品不良反应监测中心（CNADR）数据库，构建整合了 CYP 酶变异等遗传药理学特征的东亚风险图谱<sup>[32]</sup>至关重要。同时，针对本研究识别出的腺病毒性肝炎（ROR=619.9）等低频高强度信号，有必要建立“强度-频率双维度”监测新模式，为致死性毒性的早期识别设立新标准。

### 3.3 局限性与未来方向

本研究结论需考虑以下局限：FAERS 自发报告系统固有的报告偏倚、信息缺失及混杂因素<sup>[33]</sup>，限制因果推断可靠性，尤其低频高强度信号（如腺病毒性肝炎， $n=3$ ）需前瞻性队列研究验证。与特立妥单抗的对比基于文献数据，存在研究设计差异导致的偏倚。未来需：（1）深化心脏/眼毒性机制研究（如心肌/视网膜 BCMA 表达谱）；（2）整合 CNADR 等区域数据库构建东亚多中心协作链，完善种族风险评估；（3）开展头对头研究比较不同 BCMA 疗法（双抗/CAR-T）安全性异同。

本研究首次基于 FAERS 大数据系统识别埃纳妥单抗 8 项未收录风险信号（包括腺病毒性肝炎、心衰等），确立“免疫监视缺陷-多系统毒性”理论框架。与特立妥单抗比较揭示 BCMA 疗法共有免疫抑制风险及毒性谱差异，为说明书更新、精准防控及个体化治疗提供循证依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Bahlis N J, Costello C L, Raje N S, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the Magnetis MM-1 phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(10): 2570-2576.
- [2] Lesokhin A M, Tomasson M H, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 trial results [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2259-2267.
- [3] Sanchez L, Dardac A, Madduri D, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: The new frontier of targeted therapies [J]. *Ther Adv Hemato*, 2021, 12: 2040620721989585.
- [4] Costa L J, LeBlanc T W, Tesch H, et al. Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma [J]. *Future Oncol*, 2024, 20(17): 1175-1189.
- [5] Kakkar D, Singh A, Pillai R H, et al. A tertiary care centre

- experience with Elranatamab: A report of three cases [J]. *Leuk Res Rep*, 2024, 21: 100466.
- [6] Campos J S, Henrickson S E. Defining and targeting patterns of T cell dysfunction in inborn errors of immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 932715.
- [7] Wei L H, Tian Y, Chen X, et al. Data mining and analysis for emicizumab adverse event signals based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database [J]. *Int J Clin Pharm*, 2023, 45(3): 622-629.
- [8] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [9] Ali Khaleel M, Khan A H, Ghadzi S M S, et al. A standardized dataset of a spontaneous adverse event reporting system [J]. *Healthcare*, 2022, 10(3): 420.
- [10] Zhang X Y, Feng Y X, Li F, et al. Evaluating MedDRA-to-ICD terminology mappings [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2024, 23(Suppl 4): 299.
- [11] Trillenber P, Sprenger A, Machner B. Sensitivity and specificity in signal detection with the reporting odds ratio and the information component [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2023, 32(8): 910-917.
- [12] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [13] Delire B, De Martin E, Meunier L, et al. Immunotherapy and gene therapy: New challenges in the diagnosis and management of drug-induced liver injury [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 786174.
- [14] Cannon M J, Schmid D S, Hyde T B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(4): 202-213.
- [15] Al Mana H, Yassine H M, Younes N N, et al. The current status of cytomegalovirus (CMV) prevalence in the MENA region: A systematic review [J]. *Pathogens*, 2019, 8(4): 213.
- [16] 孙静磊. 免疫检查点抑制剂致心肌免疫损伤的机制 [A] // 中国药理学会安全药理学专业委员会. 第四届 (2023 年) 中国安全药理学学术年会论文集 [C]. 石家庄: 河北医科大学药理教研室 (新药安全评价研究中心), 2023.
- Sun J L. Mechanisms of myocardial immune injury induced by immune checkpoint inhibitors [A] // Safety Pharmacology Committee, Chinese Pharmacological Society. Proceedings of the 4th (2023) Annual Conference of Safety Pharmacology [C]. Shijiazhuang: Department of Pharmacology (New Drug Safety Evaluation Center), Hebei Medical University, 2023.
- [17] Zu C, Xu Y F, Wang Y Y, et al. Cytomegalovirus retinitis and retinal detachment following chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(2): 490-496.
- [18] Shah N, Chari A, Scott E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: Rationale for targeting and current therapeutic approaches [J]. *Leukemia*, 2020, 34(4): 985-1005.
- [19] Moreau P, Garfall A L, van de Donk N W C J, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(6): 495-505.
- [20] Guo Y, Quijano Cardé N A, Kang L J, et al. Teclistamab: Mechanism of action, clinical, and translational science [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(1): e13717.
- [21] Liu W, Lin S Z, Zhu X Y, et al. Safety assessment of anti-B cell maturation antigen chimeric antigen receptor T cell therapy: A real-world study based on the FDA adverse event reporting system database [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1433075.
- [22] Haber L, Olson K, Kelly M P, et al. Generation of T-cell-redirecting bispecific antibodies with differentiated profiles of cytokine release and biodistribution by CD3 affinity tuning [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14397.
- [23] Moore D C, Granger K, Hill H, et al. Elranatamab vs. teclistamab: Battle of the BCMA bispecifics in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2024, 17(6): 197-200.
- [24] Sterner R C, Sterner R M. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69.
- [25] Testa U, Leone G, Pelosi E, et al. CAR-T cell therapy in large B cell lymphoma [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2023, 15(1): e2023066.
- [26] Sabbatinelli J, Maccacchione G, Giuliani A, et al. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes [J]. *Mech Ageing Dev*, 2022, 204: 111667.
- [27] Yang C, Nguyen J, Yen Y. Complete spectrum of adverse events associated with chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapies [J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 89.
- [28] Li D L, Yuan S Y, Deng Y Y, et al. The dysregulation of immune cells induced by uric acid: Mechanisms of inflammation associated with hyperuricemia and its complications [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282890.
- [29] Cho S F, Anderson K C, Tai Y T. Targeting B cell



- maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: Potential uses of BCMA-based immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1821.
- [30] 李光耀, 徐姗姗, 张弢. 基于循证证据的静脉注射用免疫球蛋白合理应用与药学监护 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(1): 31-35.
- Li G Y, Xu S S, Zhang C. Evidence-based rational application and pharmaceutical care of intravenous immunoglobulin [J]. *Clin Med J*, 2020, 18(1): 31-35.
- [31] Huang L, Zhang J Y, Punnoose E, et al. Current status of drug development for patients with multiple myeloma: A review of comparison in China and the rest of world [J]. *Antib Ther*, 2023, 6(2): 127-136.
- [32] Lo C, Nguyen S, Yang C, et al. Pharmacogenomics in Asian subpopulations and impacts on commonly prescribed medications [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5): 861-870.
- [33] Liu L Y. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1397029.

[责任编辑 刘东博]