基于美国FAERS的伊沙佐米风险信号挖掘Δ

杨　莉*，赵新才，徐　嵘，张剑萍#（上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科，上海　200233）

中图分类号　R969.3；R979.1+9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）22-2770-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.15

摘　要　目的　挖掘伊沙佐米的风险信号，为临床合理用药提供参考。**方法**　利用Open Vigil 2.1在线工具，提取美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中自伊沙佐米在美国上市（2015年11月20日）至Open Vigil网站最近更新（2023年3月31日）的药品不良事件（ADE）报告数据，采用比例失衡法中的报告比值比（PRR）法和贝叶斯置信区间递进神经网络（BCPNN）法进行数据挖掘，采用国际医学用语词典（MedDRA）25.1版对信号的系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）进行标准化编码。**结果**　共提取到以“伊沙佐米”为“首要怀疑药物”的ADE报告13 841份，涉及患者以男性稍多（49.53%），且年龄多为65岁及以上（72.48%）；报告来自57个国家/地区，以美国（52.90%）为主。共挖掘到阳性信号186个，强、中、弱信号分别有51、99、36个，累及SOC 19个。发生频次和PRR信号强度均排在前50位的PT包括周围神经病（414例，强信号）、血小板计数降低（379例，强信号）、血小板减少症（360例，强信号）、血细胞减少症（75例，强信号）、神经病学症状（41例，强信号），累及SOC为各类神经系统疾病、各类检查和血液及淋巴系统疾病；累及胃肠系统疾病（2 588例）的ADE发生次数最多，包括腹泻（1 077例，强信号）、恶心（737例，中信号）、呕吐（459例，中信号）、便秘（275例，中信号）等；感染及侵染类疾病阳性信号包含PT最多，且多数未被药品说明书记载，其中强信号12个（1 030例）、中信号30个（627例），主要涉及肺部感染、上呼吸道感染、胃肠道感染、脓毒症、带状疱疹等；心脏器官疾病中的心脏淀粉样变性（7例，强信号）、急性冠脉综合征（14例，强信号）和肾脏及泌尿系统疾病中的肾功能损害（91例，中信号）均为较强信号且均未被药品说明书记载。**结论**　除需常规关注的伊沙佐米相关胃肠系统疾病、各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病等常见ADE外，临床还需关注患者在治疗期间可能出现的各种感染，密切监测其心血管毒性和肾功能损害的发生。

关键词　伊沙佐米；不良事件；美国FDA不良事件报告系统；信号挖掘

Risk signal mining of ixazomib based on the database of FAERS

YANG Li, ZHAO Xincai, XU Rong, ZHANG Jianping (Dept. of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the risk signal of ixazomib and provide a reference for clinically rational drug use. **METHODS** The Open Vigil 2.1 online tool was used to extract the data of adverse drug events (ADE) reported by the database of FDA adverse event reporting system (FAERS) from the launch of ixazomib in America (November 20th, 2015) to the latest update of the Open Vigil website (March 31st, 2023). The data were mined by using the proportional reporting ratio (PRR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) of the proportional imbalance method. The signals were coded by system organ class (SOC) and preferred term (PT) according to MedDRA v25.1. **RESULTS** A total of 13 841 ADE reports with ixazomib as the "primary subject" were extracted, involving slightly more male patients (49.53%), and most of them were 65 years old and above (72.48%); the reports came from 57 countries/regions, mainly America (52.90%). A total of 186 positive signals were excavated, with 51 high-intensity, 99 medium-intensity, and 36 low-intensity signals, involving 19 SOCs. The top 50 PT in frequency and signal intensity of PRR included neuropathy peripheral (414 cases, high-intensity signal), platelet count decreased (379 cases, high-intensity signal), thrombocytopenia (360 cases, high-intensity signal), cytopenia (75 cases, high-intensity signal) and neurological symptoms (41 cases, high-intensity signal). SOC involved included nervous system disorders, investigations, and blood and lymphatic system disorders. ADE occurred most frequently in gastrointestinal diseases (2 588 cases), including diarrhea (1 077 cases, high-intensity signal), nausea (737 cases, medium-intensity signal), vomiting (459 cases, medium-intensity signal), constipation (275 cases, medium-intensity signal), and so on. The positive signals of infections and infestations contained the largest number of PTs, and most of them were not recorded in the drug instruction, including 12 high-intensity signals (1 030 cases) and 30 medium-intensity signals (627 cases), which were mainly distributed in lung infection, upper respiratory infection, gastrointestinal infection, sepsis, herpes zoster and so on. The signals of cardiac amyloidosis (7 cases, high-intensity signal) and acute coronary syndrome (14 cases, high-intensity signal) of cardiac disorders and renal dysfunction (91 cases, medium-intensity signal) of renal and urinary disorders were all strong and had not been recorded in the drug instruction. **CONCLUSIONS** In addition to routine attention to the common ADE of ixazomib in gastrointestinal diseases, nervous system disorders and blood and lymphatic system

Δ **基金项目** 上海市卫生健康委老龄化和妇儿健康研究专项（No. 2020YJZX0205）；上海市医院协会临床药事管理专业委员会立项课题资助项目（No.YS2021001）

＊**第一作者** 药师。研究方向：临床药学。E-mail：974888900@qq.com

通信作者 主任药师，硕士。研究方向：药事管理、临床药学。E-mail：zhangjianping1997@126.com

disorders, clinical attention should also be paid to various infections that may occur during the treatment of patients, and the occurrence of cardiovascular toxicity and renal dysfunction should be monitored.

KEYWORDS ixazomib; adverse drug event; FDA adverse event reporting system; signal mining

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是克隆浆细胞异常增殖的血液系统恶性肿瘤，多发于老年人，常见症状包括骨髓瘤相关器官功能损伤，如血钙增高、肾功能损害、贫血、骨病、继发淀粉样变性等[1]。目前，该病相关治疗方案的显著进展是引入了蛋白酶体抑制剂（proteasome inhibitor，PI）、免疫调节剂、针对骨髓瘤细胞表面抗原的单克隆抗体和自体造血干细胞移植[2]。

伊沙佐米是全球首个口服PI，主要通过抑制蛋白酶体的生物功能来发挥杀伤肿瘤细胞的作用，现多与来那度胺和地塞米松联合（即“IRd方案”），用于既往接受至少1种药物治疗的MM成人患者[3]。该药于2015年在美国获批上市，于2018年在我国上市并于同年进入国家医保目录，使得我国MM患者的用药可及性大大提高。然而在临床广泛应用的同时，该药的安全性也备受重视。研究指出，伊沙佐米会增加患者3级以上血小板减少、腹泻、皮疹、周围神经病变的发生率；除此之外，该药还可引起恶心、呕吐、便秘、周围水肿和背痛等常见的不良反应[4—5]。上述安全信息虽已被药品说明书收录，但为更好、更全面地了解和评估伊沙佐米的安全性，本研究拟对美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库收录的相关药品不良事件（adverse drug event，ADE）报告进行提取和分析，进一步为临床规范、合理使用该药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的原始数据来源于FAERS数据库，利用Open Vigil 2.1在线工具（http://h2876314.stratoserver.net:8080/OV2/search/）进行相关数据查询、清洗及提取。FAERS数据库是自发呈报数据库，由美国FDA每季度更新1次[6]。Open Vigil 2.1是一种公开且免费的、可在线使用以解析FAERS数据库数据的药物警戒分析工具，会自动剔除信息不完整和重复的报告，可一定程度地提高纳入报告的整体质量[7]。

本研究数据提取起始时间为伊沙佐米在美国获批上市的时间（2015年11月20日），截止时间为Open Vigil网站最近更新的时间（2023年3月31日）。目标药物的检索通用名限定为“ixazomib”，同时将“role of drug”限定为“首要怀疑药物（primary subject）”。

对于从网站中提取到的原始数据，以1例“个人安全报告（individual safety reports，ISR）”作为1例ADE来进行统计。

1.2 信号挖掘与分析

本研究基于比例失衡法的2×2列表（表1），采用报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）法和贝叶斯置信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural nework，BCPNN）法对伊沙佐米的风险信号进行挖掘[8]。PRR法阳性信号的判定标准为：在目标药物ADE发生数（D_E）≥3的情况下，若PRR≥2且χ^2≥4，则记作1个阳性信号；PRR值越大，阳性信号则越强，即伊沙佐米与该ADE之间的相关性越强[9]。BCPNN法阳性信号的判定标准为：计算信息成分（information component，IC）值及其下限（IC－2SD），0＜IC－2SD≤1.5为弱信号，1.5＜IC－2SD≤3为中信号，IC－2SD＞3为强信号[10—11]。数据分析采用WPS表格（2023版）软件。

表1 比例失衡法的2×2列表

项目	目标药物	非目标药物	总计
发生ADE	D_E	d_E	$E=D_E+d_E$
未发生ADE	D_e	d_e	$e=D_e+d_e$
总计	$D=D_E+D_e$	$d=d_E+d_e$	$N=D+d+E+e$

同时，原始数据采用国际人用药品注册技术协调会编制的国际医学用语词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）25.1版对信号的系统器官分类（system organ class，SOC）和首选术语（preferred term，PT）进行标准化编码。

2 结果

2.1 伊沙佐米相关ADE报告的基本情况

本次研究共提取到13 841份以“伊沙佐米”为“首要怀疑药物”的ADE报告。其中，男性占比（49.53%）略高于女性（45.52%）；在排除年龄缺失的数据（6 221例）后，65岁及以上患者居多（72.48%）；报告分别来自57个国家/地区，上报最多的是美国（52.90%），随后依次是加拿大（14.11%）、日本（9.15%）、英国（6.57%）、法国（5.12%）、中国（3.53%）等。结果见表2。

表2 伊沙佐米相关ADE报告的基本情况（n=13 841）

项目	例数	占比/%	项目	例数	占比/%
年龄			性别		
<18岁	6	0.04	男性	6 856	49.53
18～44岁	98	0.71	女性	6 300	45.52
45～64岁	1 993	14.40	缺失	685	4.95
65～74岁	2 742	19.81	报告年份		
≥75岁	2 781	20.09	2023年	467	3.37
缺失	6 221	44.95	2022年	1 910	13.80
上报国家/地区			2021年	2 604	18.81
美国	7 322	52.90	2020年	1 947	14.07
加拿大	1 953	14.11	2019年	2 777	20.06
日本	1 267	9.15	2018年	2 114	15.27
英国	910	6.57	2017年	1 201	8.68
法国	708	5.12	2016年	811	5.86
中国	488	3.53	2015年	10	0.07
其他国家/地区	1 186	8.57			
缺失	7	0.05			

2.2 伊沙佐米阳性信号分析结果

排除适应证相关和完全不相关的PT后，本研究共获得以伊沙佐米为“首要怀疑药物”且经PRR、BCPNN法判定均为阳性的信号共186个，涉及患者13 538例。其中，周围神经病、血小板计数降低、血小板减少症、血细胞减少症、神经病学症状的发生频次和PRR信号强度均排在前50位，具体见表3。

伊沙佐米186个阳性信号PT中，包含强信号51个、中信号99个、弱信号36个，累及SOC共19个。其阳性信号主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应（2 687例）、胃肠系统疾病（2 588例）、感染及侵染类疾病（1 705例）等。结果见表4。

表3 伊沙佐米ADE发生频次和PRR信号强度均排前50位的阳性信号

PT	SOC	ADE报告数	PRR（χ^2）	IC−2SD	信号强度	发生频次排名	PRR信号强度排名
周围神经病[a]	各类神经系统疾病	414	9.713（3 192.494）	9.245	强信号	7	33
血小板计数降低[a]	各类检查	379	8.413（2 447.068）	8.009	强信号	8	40
血小板减少症[a]	血液及淋巴系统疾病	360	8.537（2 366.389）	8.113	强信号	10	38
血细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	75	11.436（692.205）	9.581	强信号	34	26
神经病学症状	各类神经系统疾病	41	19.347（675.355）	12.755	强信号	50	14

a：伊沙佐米中文药品说明书中明确提及的ADE。

3 讨论

3.1 伊沙佐米阳性信号分析

本研究发现，伊沙佐米在周围神经病（414例，PRR=9.713，强信号）、血小板计数降低（379例，PRR=8.413，强信号）、血小板减少症（360例，PRR=8.537，强

表4 伊沙佐米信号累及SOC情况和对应PT信号强度等级划分

排序	SOC（ADE报告数）	PT（ADE报告数）		
		强信号	中信号	弱信号
1	全身性疾病及给药部位各种反应（2 687）	死亡（1 642）、ADE（362）	乏力（306）、外周肿胀（187）、全身状况恶化（88）、外周水肿[a]（76）、猝死（12）、体力状态下降（7）	体温过高（7）
2	胃肠系统疾病（2 588）	腹泻[a]（1 077）	恶心[a]（737）、呕吐[a]（459）、便秘[a]（275）、粪便松软（13）、肠梗阻（机能性）（12）、胃肠道毒性（9）	胃肠动力障碍（6）
3	感染及侵染类疾病（1 705）	感染性肺炎（681）、脓毒症（137）、带状疱疹[a]（86）、肺部感染（41）、细菌性肺炎（20）、流感性肺炎（13）、中性粒细胞减少性脓毒症[a]（13）、埃希菌菌血症（11）、副流感病毒感染（9）、肺炎球菌性肺炎（7）、偏肺病毒感染（7）、腮腺炎（5）	感染（125）、流行性感冒（124）、下呼吸道感染（63）、感染性休克（43）、上呼吸道感染[a]（41）、呼吸道感染（32）、难辨梭状芽孢杆菌感染（30）、新型冠状病毒肺炎（23）、骨髓炎（16）、胃肠炎（13）、胃肠感染（12）、尿脓毒症（10）、埃希菌感染（9）、睑腺炎（8）、鼻病毒感染（7）、肺结核（7）、真菌性肺炎（7）、感染性肠炎（6）、水痘（6）、胃部感染（6）、埃希菌性脓毒症（5）、肺脓毒症（5）、呼吸道病毒感染（5）、发热性感染（4）、军团菌性肺炎（4）、诺洛病毒性胃肠炎（4）、骨脓肿（3）、冠状病毒感染（3）、脊髓感染（3）、颈部脓肿（3）	细菌性感染（14）、呼吸道合胞病毒感染（9）、埃希菌性尿路感染（5）、感染性关节炎（5）、口腔感染（5）、病毒性肺炎（4）、软组织感染（3）、隐球菌性肺炎（3）
4	各类损伤、中毒及操作并发症（1 576）	肱骨骨折（12）	超说明书使用（1 306）、意外暴露于产品（187）、肋骨骨折（21）、椎体压缩骨折（14）、股骨颈骨折（8）、锁骨骨折（6）、冻伤性水疱（3）、热病（3）	肌肉拉伤（8）、腰椎骨折（5）、唇损伤（3）
5	各类检查（1 286）	血小板计数降低[a]（379）、白细胞计数降低[a]（202）、中性粒细胞计数降低[a]（119）、实验室检查异常（71）、全血细胞计数减少（69）、血钾降低[a]（42）、单克隆免疫球蛋白检出（18）、总蛋白升高（15）、中性粒细胞计数异常（12）、全血细胞计数增多（9）、单克隆免疫球蛋白升高（8）	血红蛋白降低（89）、血肌酐升高（51）、红细胞计数下降（31）、严重急性呼吸综合征冠状病毒2检测阳性（27）、血细胞计数异常（26）、淋巴细胞计数降低（21）、血液检查异常（19）、血小板计数异常[a]（14）、血钙升高（12）、血红蛋白异常（12）、严重急性呼吸综合征冠状病毒1检测阳性（3）、免疫球蛋白增加（3）	体温升高（16）、血钙降低（11）、肿瘤标志物升高（7）
6	各类神经系统疾病（1 021）	周围神经病[a]（414）、痴呆（68）、神经病学症状（41）、共济失调（40）、肌阵挛（40）、舞蹈病（19）、脊髓压迫（10）	异常感觉（144）、感觉减退（126）、认知障碍（59）、味觉障碍（23）、多发神经病（15）、外周感觉神经病[a]（9）、周围感觉运动性神经病[a]（3）	感觉迟钝（4）、味觉减退（3）、自主神经病变（3）
7	血液及淋巴系统疾病（975）	血小板减少症[a]（360）、血细胞减少症（75）、全血细胞减少症（73）、发热性骨髓再生障碍（10）	贫血（195）、中性粒细胞减少症[a]（153）、发热性中性粒细胞减少症[a]（54）	骨髓抑制（24）、骨髓功能衰竭（21）、血毒性（10）
8	产品问题（320）	产品的物理问题（211）、产品包装数量问题（43）、产品各种包装问题（41）、产品泡罩包装问题（19）	产品包装难以打开（6）	
9	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（301）	胸部肌肉骨骼疼痛（25）、骨病损（15）	背痛[a]（193）、骨痛（55）、骨质溶解（4）、脊柱肿块（3）	病理性骨折（6）
10	代谢及营养类疾病（293）	低钾血症[a]（68）、高钙血症（21）、低蛋白血症（7）	脱水（135）、低钙血症（21）、肿瘤溶解综合征（15）、低白蛋白血症（9）、高蛋白血症（3）	电解质失衡（11）、高血糖高渗非酮症综合征（3）
11	各种手术及医疗操作（257）		住院治疗（228）、治疗改变（22）、干细胞移植（4）	新型冠状病毒免疫接种（3）
12	心脏器官疾病（156）	急性冠脉综合征（14）、心脏淀粉样变性（7）	心力衰竭[a]（78）、充血性心力衰竭[a]（47）	心功能失调（6）、窦房结功能障碍（4）
13	皮肤及皮下组织类疾病（109）		斑状皮疹[a]（28）、斑丘疹[a]（26）、多形性红斑[a]（14）、褥疮溃疡（9）、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病（6）	全身性皮疹（19）、色素沉着障碍（7）
14	肾脏及泌尿系统疾病（94）		肾功能损害（91）	肾前性肾衰（3）
15	眼器官疾病（62）		白内障[a]（62）	
16	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）（55）	异常蛋白血症（11）	基底细胞癌（17）	鳞状细胞癌（10）、皮肤鳞状细胞癌（7）、结肠腺癌（4）、急性白血病（3）、皮肤肿瘤（3）
17	呼吸系统、胸及纵隔疾病（23）	上呼吸道炎症[a]（11）	呃逆（12）	
18	血管与淋巴管类疾病（21）		直立性低血压[a]（18）、坏死性血管炎（3）	
19	精神病类（9）		抑郁症状（9）	

a：伊沙佐米中文药品说明书中明确提及的ADE。

信号）、血细胞减少症（75例，PRR＝11.436，强信号）、神经病学症状（41例，PRR＝19.347，强信号）这5个PT的发生频次和信号强度均排在前50位内，主要累及SOC为各类神经系统疾病、各类检查、血液及淋巴系统疾病，与目前各项真实世界研究中常见的不良反应基本相符[12—13]。此外，上述各类神经系统疾病和血液及淋巴系统疾病2个SOC还包含一些未被药品说明书记载但呈中/强度的阳性信号PT，如痴呆、共济失调、肌阵挛、舞蹈病、脊髓压迫、异常感觉、感觉减退、认知障碍、味觉障碍、多发神经病、发热性骨髓再生障碍、贫血，对于这些相关症状，临床应予以关注。

3.1.1　累及胃肠系统疾病的阳性信号分析

伊沙佐米相关ADE发生频次最多的是全身性疾病及给药部位各种反应（2 687例），但强信号死亡和ADE的定义过于宽泛，讨论意义不大。排除这2个PT后，伊沙佐米致ADE发生频次最多的是胃肠系统疾病（2 588例）。其中，发生频次较多的有腹泻（1 077例，强信号）、恶心（737例，中信号）、呕吐（459例，中信号）、便秘（275例，中信号），上述信号均已被药品说明书收录。值得注意的是，肠梗阻（机能性）（12例，中信号）可能是伊沙佐米的重度胃肠道安全事件，也可能是其新的潜在不良反应。

3.1.2　累及感染及侵染类疾病的阳性信号分析

感染及侵染类疾病阳性信号包含的PT较多且大多尚未被药品说明书收录。其中，强信号PT有12个（1 030例）、中信号PT有30个（627例），主要涉及肺部感染、上呼吸道感染、胃肠道感染、脓毒症、带状疱疹等。国内一项多中心真实世界研究报道了多例伊沙佐米引起肺部感染、上呼吸道感染和肠道感染的病例[14]；另一项多中心临床Ⅱ期研究也提及，肺炎是伊沙佐米使用者常见的严重ADE[15]，这些报道与本次研究结果基本相符。可见，在使用伊沙佐米时，临床应重点关注该药致感染的相关ADE，尤其是肺部感染的发生。

3.1.3　累及心脏器官疾病的阳性信号分析

MM患者通常年龄较大，且携带心血管毒性累积的危险因素，增加了PI的心脏毒性负荷[16]。在本研究收集到的心脏器官疾病中/强度阳性信号中，心脏淀粉样变性（7例，强信号）和急性冠脉综合征（14例，强信号）均未在中文药品说明书中被提及，临床需予以重视。

虽然伊沙佐米作为可逆性PI，其心血管毒性事件并不常见，但国外学者曾报道过1例患者在接受伊沙佐米治疗后出现急性失代偿性心力衰竭，且停药后左心室功能未能恢复正常[16]；国内的一项真实世界研究也报道了2例患者接受IRd方案治疗后，因出现3～4级心力衰竭且并发心脏淀粉样变性而停药[14]。可见，上述2个心脏器官疾病强信号可能是伊沙佐米新的潜在不良反应，有必要进一步评价其实际临床意义。

3.1.4　累及肾脏及泌尿系统疾病和其他的阳性信号分析

本研究收集到肾脏及泌尿系统中/强度阳性信号只有1个，即肾功能损害（91例，中信号），在各类检查中还收集到了51例血肌酐升高（中信号）的病例报告。肾功能损害本身是MM的并发症之一，根据相关研究，伊沙佐米的肾清除率较低，当复发/难治性MM患者的肌酐清除率低于30 mL/min时，需选择较低的起始剂量（3 mg）[17]。2017、2018年相关研究分别报道了2例与伊沙佐米相关的药物致血栓性微血管病的病例，这2例患者均表现出了急性肾损伤症状[18—19]，可能与PI免疫介导和剂量依赖性毒性等因素所致的内皮细胞损伤及微血管病变有关[20]。国内一项回顾性研究也报道了1例接受伊沙佐米方案治疗后出现短暂肌酐升高，予保肾治疗后回落的病例[13]。可见，伊沙佐米有导致MM患者肾功能损害的可能，但两者的关联还需更多临床研究予以证实。

另外值得一提的是，超说明书使用（1 306例）在伊沙佐米相关ADE发生频次中排第2位，临床需进一步关注该药的实际应用情况，保证其应用的合理性、规范性。

3.2　数据挖掘的局限性

数据挖掘作为一种广泛应用于药物不良反应监测的方法，可在数据量庞大的ADE报告中检测风险信号，有利于药物潜在不良反应的发现。但由于FAERS数据库中的信息是自发上报的，且参与上报的人员并非全是医务人员，上报质量也参差不齐，故常存在上报数据缺失、漏报，患者实际临床信息缺失，难以排除其他风险因素等不足[21]。Open Vigil在线工具虽已对不完整的上报数据进行了筛选，但也一定程度地导致了样本脱落，这些因素最终都会不可避免地对数据挖掘结果产生不利影响。另外，本研究以PRR法和BCPNN法所挖掘出的阳性信号仅能说明药物与ADE信号之间存在统计学关联，但其明确的临床意义还需真实世界研究予以验证。

综上所述，基于FAERS数据库挖掘的伊沙佐米风险信号中，上报频次较多的ADE基本与药品说明书记载相符，也与目前各真实世界研究的常见不良反应相符，主要涉及胃肠系统疾病、各类神经系统疾病和血液及淋巴系统疾病；感染及侵染类疾病中出现中/强度阳性信号PT最多，且多数未被药品说明书记载，主要表现在肺部感染、上呼吸道感染、胃肠道感染、脓毒症、带状疱疹等方面；心脏器官疾病中的强信号急性冠脉综合征、心脏淀粉样变性可能是该药新的潜在不良反应；肾功能损害与伊沙佐米ADE的关系还需进一步讨论。可见，除需常规关注的伊沙佐米相关胃肠系统疾病、各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病等常见ADE外，临床还需关注患者在治疗期间可能出现的各种感染，密切监测其心血管毒性和肾功能损害的发生，保证患者用药的安全、有效。

参考文献

[1] 中国医师协会血液科医师分会，中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南：2022年修订 [J]. 中华

内科杂志，2022，61(5)：480-487.
Chinese Hematology Association，Chinese Society of Hematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China：2022 revision[J]. Chin J Intern Med，2022，61(5)：480-487.

[2] COWAN A J，GREEN D J，KWOK M，et al. Diagnosis and management of multiple myeloma：a review[J]. JAMA，2022，327(5)：464-477.

[3] 李广彬，沈赟，秦艳，等. 伊沙佐米不良反应文献回顾分析[J]. 中国新药杂志，2022，31(9)：925-928.
LI G B，SHEN Y，QIN Y，et al. Literature review and analysis of adverse drug reactions of ixazomib[J]. Chin J N Drugs，2022，31(9)：925-928.

[4] 向倩，任诗慧，李晓明. 伊沙佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效性与安全性的Meta分析[J]. 临床输血与检验，2023，25(2)：243-249.
XIANG Q，REN S H，LI X M. Efficacy and safety of therapy with ixazomib in patients with multiple myeloma：a meta analysis[J]. J Clin Transfus Lab Med，2023，25(2)：243-249.

[5] KUMAR S，MOREAU P，HARI P，et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Br J Haematol，2017，178(4)：571-582.

[6] KRANTZ M J，RUDO T J，HAIGNEY M C P，et al. Ventricular arrhythmias associated with over-the-counter and recreational opioids[J]. J Am Coll Cardiol，2023，81(23)：2258-2268.

[7] JIAO X F，SONG K P，JIAO X Y，et al. Hyperuricaemia，gout and related adverse events associated with antihypertensive drugs：a real-world analysis using the FDA adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol，2023，13：1045561.

[8] LUCK S. Factoring a 2×2 contingency table[J]. PLoS One，2019，14(10)：e0224460.

[9] LAO D H，CHEN Y，FAN J，et al. Assessing taxane-associated adverse events using the FDA adverse event reporting system database[J]. Chin Med J，2021，134(12)：1471-1476.

[10] GUAN Y 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，2022，13：892503.

[11] 潘辛梅，马攀. 基于FAERS数据库对玛巴洛沙韦安全警戒信号的挖掘与分析[J]. 中国抗生素杂志，2023，48(4)：466-472.
PAN X M，MA P. Detection and analysis of the safety signals of baloxavir marboxil based on FAERS database[J]. Chin J Antibiot，2023，48(4)：466-472.

[12] FACON T，VENNER C P，BAHLIS N J，et al. Oral ixazomib，lenalidomide，and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Blood，2021，137(26)：3616-3628.

[13] 王婧，商京晶，金松，等. 伊沙佐米全口服方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效分析[J]. 中华内科杂志，2022，61(1)：95-98.
WANG J，SHANG J J，JIN S，et al. Efficacy of total oral regimens containing ixazomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Chin J Intern Med，2022，61(1)：95-98.

[14] 杨扬，夏忠军，张文皓，等. 伊沙佐米、来那度胺、地塞米松治疗复发/难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析：一项国内多中心真实世界研究[J]. 中华血液学杂志，2021，42(8)：628-634.
YANG Y，XIA Z J，ZHANG W H，et al. The efficacy and safety profile of ixazomib/lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma：a multicenter real-world study in China[J]. Chin J Hematol，2021，42(8)：628-634.

[15] DIMOPOULOS M A，SCHJESVOLD F，DORONIN V，et al. Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory，proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma：a randomized phase 2 trial[J]. Blood Cancer J，2022，12(1)：9.

[16] GEORGIOPOULOS G，MAKRIS N，LAINA A，et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors：underlying mechanisms and management strategies：*JACC：Cardio Oncology* state-of-the-art review[J]. JACC CardioOncol，2023，5(1)：1-21.

[17] DIMOPOULOS M A，MERLINI G，BRIDOUX F，et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment：recommendations from the International Myeloma Working Group[J]. Lancet Oncol，2023，24(7)：e293-e311.

[18] YUI J C，DISPENZIERI A，LEUNG N. Ixazomib-induced thrombotic microangiopathy[J]. Am J Hematol，2017，92(4)：E53-E55.

[19] ATALLAH-YUNES S A，SOE M H. Drug-induced thrombotic microangiopathy due to cumulative toxicity of ixazomib[J]. Case Rep Hematol，2018，2018：7063145.

[20] NGUYEN M N，NAYERNAMA A，JONES S C，et al. Proteasome inhibitor-associated thrombotic microangiopathy：a review of cases reported to the FDA adverse event reporting system and published in the literature[J]. Am J Hematol，2020，95(9)：E218-E222.

[21] 黄玲，王凤玲，陈力，等. 基于美国FAERS数据库的利培酮不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房，2023，34(3)：350-354.
HUANG L，WANG F L，CHEN L，et al. Mining and analysis of risperidone adverse event signals based on FAERS database[J]. China Pharm，2023，34(3)：350-354.

（收稿日期：2023-06-21　修回日期：2023-09-21）
（编辑：张元媛）