中图分类号：R969.3；R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)21－0110－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.21.027

基于FAERS的B细胞成熟抗原靶向嵌合抗原受体T细胞药物警戒研究*

程一美，郑明昱，谷文睿△

（中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院，重庆　400038）

摘要：目的　为临床安全用药提供参考。**方法**　检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统（FAERS）中2003年9月至2024年3月有关B细胞成熟抗原（BCMA）靶向嵌合抗原受体T细胞（CAR－T）药物艾基维仑赛和西达基奥仑赛的药品不良事件（ADE）报告，采用报告比值比（ROR）法和英国药品和保健品管理局（MHRA）综合标准法挖掘ADE信号，采用《国际医学用语词典（23.0版）》（MedDRA 23.0）中的首选语（PT）和系统器官分类（SOC）进行分类与描述。**结果**　共检索到56个ADE的PT，其中艾基维仑赛17个，西达基奥仑赛39个；累及15个SOC，主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病、免疫系统疾病；西达基奥仑赛的药品不良反应（ADR）与良性、恶性及性质不明的肿瘤、感染及侵袭类疾病有较强的关联性。**结论**　BCMA靶向CAR－T药物艾基维仑赛和西达基奥仑赛的ADE信号大致与其药品说明书中描述的ADR一致，但两药的ADR与涉及SOC的某些ADE信号关联强度存在差异。CAR－T疗法相比传统抗肿瘤疗法具有复杂性和技术特异性的特点，临床药师可积极参与到CAR－T疗法团队中，与医护团队密切合作，以药学监护、药物重整、ADR处理、用药教育与健康指导、药学随访等为切入点，为患者提供全程化药学服务，实现个体化精准治疗。

关键词：嵌合抗原受体T细胞；艾基维仑赛；西达基奥仑赛；美国食品和药物管理局不良事件报告系统；药品不良事件；信号挖掘；药物警戒

A Pharmacovigilance Study of B－Cell Mature Antigen－Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells Based on FAERS

CHENG Yimei, ZHENG Mingyu, GU Wenrui

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China　400038)

Abstract: Objective　To provide a reference for safe medication in the clinic. **Methods**　Adverse drug event (ADE) reports of B－cell mature antigen (BCMA) －targeted chimeric antigen receptor T cells (CAR－T) drugs idecabtagenevicleucel and ciltacabtageneautoleucel in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from September 2003 to March 2024 were searched. The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method were used to mine the signals. The preferred terms (PTs) and system organ classification (SOC) in the MedDRA 23.0 were used for classification and description. **Results**　A total of 56 ADE PTs were searched, including 17 signals of idecabtagenevicleucel and 39 signals of ciltacabtageneautoleucel, which involved 15 SOC, mainly concentrated in general disorders and administration site conditions, nervous system disorders and immune system disorders. Ciltacabtageneautoleucel was strongly correlated with adverse drug reactions (ADRs) such as neoplasms benign, malignant and unspecified, infections and infestations. **Conclusion**　The ADE signals of BCMA－targeted CAR－T drugs (idecabtagenevicleucel and ciltacabtageneautoleucel) are generally consistent with the ADRs listed in their drug instructions. However, there are differences in the strength of the association between the ADRs of the two drugs and some ADE signals related to SOC. Compared with traditional anti－tumor therapy, CAR－T therapy has the characteristics of complexity and technical specificity. Clinical pharmacists can actively participate in the CAR－T therapy team, work closely with physician and nurse teams, and provide patients with comprehensive pharmaceutical care through

*基金项目：重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2021〕52号]。

第一作者：程一美，女，大学本科，药师，研究方向为医院药学、临床药学，(电子信箱)chenym@tmmu.edu.cn。

△通信作者：谷文睿，女，硕士，主管药师，研究方向为临床药学，(电子信箱)guwr49@163.com。

and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single－arm phase Ⅱ study[J]. Ann Oncol, 2010, 21(8): 1712－1717.

[21] PEN JJ, DECOSTER L, KHARAGJITSINGH AV, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 363－374.

[22] LARKIN J, CHIARION－SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 23－34.

[23] CASTINETTI F, ALBAREL F, ARCHAMBEAUD F, et al. French Endocrine Society guidance on endocrine side effects of immunotherapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 26(2): 1－18.

（收稿日期：2023－10－20；修回日期：2024－06－10）

pharmaceutical monitoring, drug restructuring, ADR treatment, medication education and health guidance, and pharmaceutical follow - up, in order to achieve individualized and precise treatment.

Key words: CAR - T cells; idecabtagenevicleucel; ciltacabtageneautoleucel; FAERS; adverse drug events; data mining; pharmacovigilance

嵌合抗原受体T细胞（CAR－T）疗法通过基因编辑技术将嵌合抗原受体基因转入T细胞，激活针对肿瘤的特异性免疫反应，从而发挥T细胞杀伤肿瘤的作用。自2017年首个CAR－T药物替沙仑赛在美国获批治疗急性淋巴细胞白血病以来，目前美国食品和药物管理局（FDA）已批准6种CAR－T制剂用于治疗复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤及多发性骨髓瘤[1-2]。艾基维仑赛是全球第1个以B细胞成熟抗原（BCMA）为靶点的CAR－T药物[3]，于2021年3月在美国获批上市。次年，西达基奥仑赛先后在美国、欧洲和日本获批上市[4]。两药的适应证均为复发/难治性多发性骨髓瘤。BCMA靶向CAR－T疗法常见药品不良反应（ADR）包括T细胞激活引起的细胞因子释放综合征（CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）、免疫抑制状态导致的各种感染等[5]。此外，CAR－T治疗前通常需接受大剂量化疗药物预处理，发生治疗相关药品不良事件（ADE）的风险较高，尤其是第二原发肿瘤（SPM）的风险增加[6]。2023年11月，FDA发布通告称正在调查BCMA及CD－19靶向自体CAR－T疗法的潜在安全性问题。2024年4月18日，FDA正式要求所有上市CAR－T药物在黑框警告中增加“治疗后可能继发性T细胞恶性肿瘤”的内容[7]，该类疗法的安全性再次引起广泛关注。我国的药物警戒工作起步相对较晚，ADR数据未直接对外公开，无法获取全国范围内上报的药物信息。FDA不良事件报告系统（FAERS）为美国公开的ADR监测系统，也是当前利用真实世界数据进行药物警戒研究的主要数据来源[8]。本研究中挖掘了FAERS中艾基维仑赛和西达基奥仑赛的相关ADE信号，为该类药物的临床安全应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用Openvigil 2.1在线工具[9]检索FAERS中2003年9月至2024年3月有关艾基维仑赛和西达基奥赛的ADE报告，以“idecabtagenevicleucel”“ciltacabtageneautoleucel”为检索词，仅选取其作为首要怀疑药物的ADE报告，排除次要怀疑药物、伴随的相关ADE报告，提取Frequentist_methods及Raw_data数据，Raw_data数据提取患者的基本信息，包括报告编号（ISR）、患者编号（Case_ID）、药物名称（Drug name）、不良事件（Event）、结局（Outcome）、适应证（Indication）、性别（Gender）、报告国家（Reporter country）、年龄（Age_in_Report）、报告人身份（Role_Code）、报告日期（Date received）。

1.2 数据处理

由于FAERS采用自发上报方式，可能存在重复报告病例及非标准化描述，故提取数据后首先进行去重处理（具有相同Case_ID的选择最新的FDA_DT，Case_ID和FDA_DT均相同时选择较大的ISR）[10-11]。采用《国际医学用语词典（23.0版）》（MedDRA 23.0）中ADR术语集的首选语（PT）和系统器官分类（SOC）进行分类和描述，将术语同名ADR的PT合并，剔除重复数据和无关报告后，最终得到以艾基维仑赛和西达基奥仑赛为首要怀疑药物的ADE报告。

1.3 信号挖掘

采用报告比值比（ROR）法和比例报告比法中的英国药品和保健品管理局（MHRA）综合标准法对ADE信号进行挖掘与分析。基于比例失衡法四格表（见表1）计算*ROR*值和*PRR*值，计算公式与判定标准见表2。当ROR法和MHRA综合标准法检测结果均为阳性时，则判定为可疑信号，*ROR*值和*PRR*值越大，则信号越强，药物与目标事件的相关性就越大。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2 ROR法和MHRA综合标准法计算公式与判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and evaluation criteria of ROR and MHRA methods

方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	若$a \geq 3$，*ROR*值的95%*CI*下限>1，则提示生成1个ADE信号
MHRA综合标准法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2(a+b+c+d)]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	若$a \geq 3$，$PRR \geq 2$且$\chi^2 \geq 4$，则提示生成1个AED信号

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。描述性分析报表等分类变量用频数和百分比（%）表示，年龄以中位数和频数描述。

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

分别以艾基维仑赛和西达基奥仑赛为目标药物，

从FAERS中共挖掘出402个PT。经ROR法和MHRA综合标准法筛选，排除产品相关问题、非药物损伤、医疗操作（如输血）等与适应证/药物无关的信号后，最终生成56个PT，涉及患者1 083例。其中，艾基维仑赛涉及患者293例，首要怀疑药物139例，生成17个PT；西达基奥仑赛涉及患者790例，首要怀疑药物534例，生成39个PT。两药的男性患者均多于女性；在已知年龄的患者中，年龄均超过40岁，61～80岁患者的占比最大，中位年龄艾基维仑赛为68岁、西达基奥仑赛为67岁；从ADE报告结局来看，严重ADE（导致住院或住院时间延长、危及生命、残疾、死亡）报告患者共273例，其中艾基维仑赛49例（35.25%），西达基奥仑赛224例（41.95%）；报告国家主要为美国；报告时间集中在2023年至2024年，且上报数量呈增长趋势。详见表3。

2.2 ADE阳性信号分析

对信号强度（*ROR*的95%*CI*下限）排名前20的PT进行分析，结果见表4。CRS、ICANS、淋巴细胞过继性治

表3 BCMA靶向CAR-T疗法相关ADE报告基本信息[例(%)]

Tab. 3 Basic information of the ADEs related to BCMA-targeted CAR-T therapy [case(%)]

项目	分类	艾基维仑赛（n=139）	西达基奥仑赛（n=534）	项目	分类	艾基维仑赛（n=139）	西达基奥仑赛（n=534）
性别	男	58(41.73)	165(30.90)		法国/英国	4(2.88)	1(0.19)
	女	31(22.30)	145(27.15)		中国	1(0.72)	1(0.19)
	数据缺失	50(35.97)	224(41.95)	上报年份	2023年	70(50.36)	223(41.76)
年龄	41～60岁	19(13.67)	44(8.24)		2024年	69(49.64)	311(58.24)
	61～80岁	62(44.60)	92(17.23)	结局	死亡	6(4.32)	59(11.05)
	>80岁	6(4.32)	2(0.37)		危及生命	4(2.88)	9(1.69)
	数据缺失	52(37.41)	396(74.16)		住院或住院时间延长	38(27.34)	155(29.03)
报告国家（前5名）	美国	119(85.61)	520(97.38)		残疾	1(0.72)	1(0.19)
	日本/德国	10(7.19)	5(0.94)		其他医疗事件	82(58.99)	152(28.46)
	德国/法国	5(3.60)	3(0.56)		数据缺失	8(5.76)	158(29.59)

表4 BCMA靶向CAR-T疗法相关ADE信号强度排名前20的PT

Tab. 4 Top 20 PTs in terms of signal strength of ADEs related to BCMA-targeted CAR-T therapy

PT	艾基维仑赛				PT	西达基奥仑赛			
	例数	*ROR*的95%*CI*下限	*PRR*	χ^2值		例数	*ROR*的95%*CI*下限	*PRR*	χ^2值
细胞因子释放综合征	109	5 737.098	1 895.75	200 307.9	淋巴细胞过继性治疗	10	1 177.18	2 222.809	18 283.887
免疫效应细胞相关神经毒性综合征	28	1 407.896	1 709.832	45 253.73	贝尔麻痹*	22	518.596	767.087	15 559.144
淋巴细胞过继性治疗	6	2 210.982	4 898.805	23 387.99	细胞因子释放综合征	95	420.043	431.97	39 692.78
喉头水肿*	4	43.005	113.013	338.789	免疫效应细胞相关神经毒性综合征	30	351.253	480.941	13 610.822
低免疫球蛋白血症	3	32.654	100.393	203.992	脑神经麻痹	4	283.34	764.206	2 258.711
天门冬氨酸氨基转移酶升高	7	11.746	23.914	131.872	面神经紊乱	3	109.536	341.634	696.453
疲劳	25	4.255	5.565	92.062	帕金森病	31	95.349	129.263	3 798.649
神经毒性	3	10.067	30.951	59.598	T细胞淋巴瘤	5	75.425	180.886	718.028
心动过速	6	5.377	11.704	48.691	噬血细胞综合征	15	44.657	72.604	986.161
中性粒细胞减少	6	3.415	7.448	27.511	神经毒性	16	27.136	43.341	619.434
输液相关反应	3	3.988	12.273	20.847	皮肤鳞状细胞癌	6	23.532	52.085	251.199
食欲减退	7	2.582	5.295	20.475	面瘫	13	23.359	39.558	450.294
嗜睡	6	2.211	4.838	14.764	骨髓增生异常综合征	8	11.9	23.586	151.119
震颤	5	2.075	4.92	12.03	输液反应	14	9.056	15.023	169.685
头痛	10	1.466	2.661	9.013	全血细胞减少	5	8.227	19.678	70.921
发热	6	1.473	3.238	7.274	全血细胞计数异常	5	7.857	18.794	67.362
肌痛	4	1.464	3.871	5.933	免疫反应性降低	3	4.923	15.239	26.936
					发热	37	3.975	5.236	124.204
					新冠核酸阳性	3	2.828	8.753	13.582
					实验室检验结果异常	5	2.735	6.547	18.298

注：*为药品说明书中未提及的ADR。

Note: * refers to ADRs not listed in the drug instructions.

疗的信号强度在2种药物中均排名前5。另外，艾基维仑赛还与喉头水肿、低免疫球蛋白血症、天门冬氨酸氨基转移酶升高有较强关联性；西达基奥仑赛与贝尔麻痹、脑神经麻痹、面神经紊乱、帕金森病等神经系统表现关联性较强且发生频次较高。

根据 MedDRA 23.0 对产生 ADE 信号的 PT 进行分类。艾基维仑赛的 ADE 信号累及 10 个 SOC，主要集中在免疫系统疾病、神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应；西达基奥仑赛的 ADE 信号累及 12 个 SOC，主要集中在神经系统疾病、免疫系统疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应。详见图 1。在良性、恶性及性质不明的肿瘤方面，西达基奥仑赛的 ADE 关联性显著高于艾基维仑赛，表现在 T 细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合征及皮肤鳞状细胞癌；在神经系统疾病方面，西达基奥仑赛的 ADE 种类及发生频次较艾基维仑赛均更多；西达基奥仑赛还与各种细菌、真菌及病毒感染存在较强关联性。

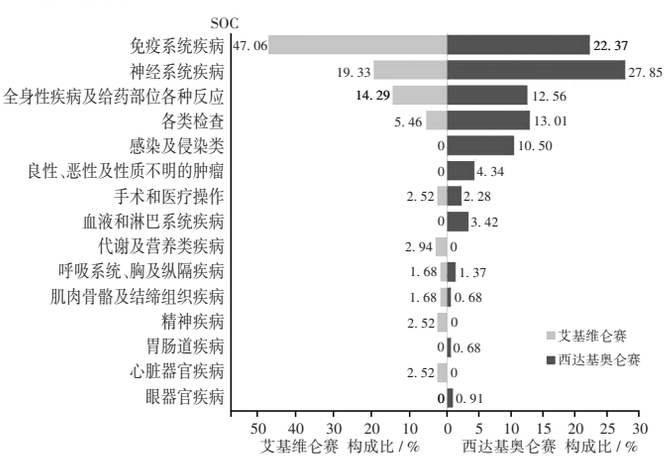


图 1　2 种 BCMA 靶向 CAR－T 疗法的 ADE 累及 SOC

Fig. 1　SOC involved in the ADEs of the two BCMA－targeted CAR－T therapy

2.3　新发现的可疑 ADR

将 ADE 阳性信号与 2 种药物的药品说明书进行详细对比，共发现 3 个新的 ADE 信号，即喉头水肿（艾基维仑赛）、贝尔麻痹及上肢骨折（西达基奥仑赛）。

3　讨论

3.1　ADE 报告的基本信息分析

在已知性别和年龄的 ADE 报告中，男性患者的比例高于女性患者，且所有患者年龄均超过 40 岁，与多发性骨髓瘤患病的性别分布和发病高峰年龄一致[12]。提示高龄、男性的多发性骨髓瘤患者在接受 CAR－T 疗法时，应特别关注其 ADR，必要时动态随访相关表现及检查指标。在上报国家方面，美国上报 ADE 占比最高，除上市地域限制因素外，还与 FAERS 在不同国家和地区的使用率有关。虽然 2024 年只提取到第 1 季度的数据，但仍能发现 ADE 报告数呈逐年递增的趋势，主要原因可能是药物的获批适应证更新，适用患者的数量相应增加[13]。故临床应用 BCMA 靶向 CAR－T 疗法时，有必要充分了解其安全性和潜在的 ADR 风险。

3.2　药物主要涉及 SOC 分析

本研究中在 SOC 层级检测到的 ADE 信号主要集中在免疫系统疾病、神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等方面。这些 ADR 与其药品说明书一致，也与临床试验结果相符[14－17]，证明该研究方法的可行性与数据的可靠性。此外，对于本研究中发现的药品说明书中未收录的 ADR，喉头水肿和贝尔麻痹分别为细胞输注后的炎性反应及神经毒性表现，可见于个案报道；上肢骨折未见相关报道及研究，推测可能为多发性骨髓瘤疾病进展导致的病理性骨折。

由表 4 可知，在免疫系统疾病方面，2 种药物相关的 ADR 主要表现为 CRS，艾基维仑赛的发生率高于西达基奥仑赛；在神经系统疾病方面，艾基维仑赛 ICANS 的发生率和关联性显著高于西达基奥仑赛，而西达基奥仑赛的非 IACNS 神经毒性反应具有更多表现，如贝尔麻痹、面神经紊乱、脑神经麻痹、面瘫、帕金森病等。

3.3　ADR 分析

本研究中 CRS 是艾基维仑赛和西达基奥仑赛报告数最多的 ADE。2 种药物的临床试验结果显示，CRS 发生率为 76%～90%[15,17]。作为 CAR－T 治疗中最常见的 ADR，CRS 的本质是 CAR－T 细胞在体内扩增，激发免疫反应，诱发大量细胞因子释放而引起全身炎性反应，好发于 CAR－T 回输后 7～14 d。严重情况下，CRS 可进展为弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征、急性肝功能损伤、肾功能衰竭等多种器官功能障碍。CRS 表现为多种临床和实验室检查结果异常，动态监测、早期识别、及时处理 CRS 可有效降低死亡率。故对于肿瘤负荷重、输注 CAR－T 细胞数量大、预处理方案包括氟达拉滨和环磷酰胺等具有 CRS 风险因素的患者，医师及临床药师应重点关注其高热、呼吸困难等可疑临床表现，结合 γ 干扰素、白细胞介素 6 等 CRS 早期预警指标，及时予托珠单抗和糖皮质激素治疗。

就 ROR 法分析结果显示，艾基维仑赛和西达基奥仑赛与 ICANS 均表达出较强的关联性。ICANS 以中枢神经系统症状为主要表现，通常与 CRS 伴随发生，并伴脑脊液中淋巴细胞数目升高。ICANS 的具体发生机制尚不明确，有学者认为是 CRS 累及神经系统后的表现[18]。临床患者主要表现为失语、谵妄、嗜睡等一过性症状，但约有 20% 的患者会出现严重的中枢神经毒性[19]。对于同时伴随 CRS 的 ICANS 患者，指南建议予糖皮质激素联合托珠单抗治疗[20]。但有研究发现，托珠单抗可能增

加中枢神经系统中循环的白细胞介素6，从而加重ICANS的严重程度。因此，如何有效缓解患者的ICANS症状并改善预后，仍需更进一步的临床研究。

一项回顾性研究结果显示，接受CAR－T疗法治疗的患者中约有3.6%继发肿瘤，其中1/3为血液系统肿瘤[21]。截至2023年12月31日，已收集到22例使用CAR－T疗法治疗后继发T细胞肿瘤的病例，近半数发生于治疗后1年内，其中3例在基因测序中发现CAR基因[22]。但以上研究的病例数量少且使用不同的CAR－T药物，故尚无法提供第二原发肿瘤的风险决定性证据。虽发生率极低，FDA仍应要求药品生产企业在产品说明中更新了可能继发肿瘤的黑框警告。在未来的CAR－T临床研究和细胞免疫治疗中，有必要警惕继发肿瘤风险，建立完善的临床监测和随访体系，确保CAR－T治疗的安全性。

3.4 临床药师在CAR－T疗法中的作用

CAR－T疗法相比传统抗肿瘤疗法具有复杂性、技术特异性的特点，临床药师可积极参与到CAR－T疗法的团队中，提供个性化药学服务。临床药师以药学监护、药物重整、ADR处理、用药教育与健康指导、药学随访为切入点，重点关注清淋预处理方案的监护、感染的预防和治疗、CAR－T并发症的预防和处理等。临床药师需密切关注和学习CAR－T疗法的研究进展，与医护团队紧密合作，为患者提供更优质的全程化药学服务，实现个体化精准治疗。

3.5 局限性

FAERS的报告均来自患者、医疗机构及药品生产企业的自发呈报，来源于真实世界，具有大样本量的特点。但本研究仍存在以下局限性：1）ADE数据采用自发式呈报，报表质量参差不齐，且存在漏报现象，可能对研究结果产生偏倚，也无法直接证明目标药物与目标ADE的因果关系[23]；2）无法获取全部用药患者的信息，不能准确计算目标药物的ADE发生率，也无法客观比较ADE在不同国家/地区及不同人种间的差异；3）该研究无法在数据库报表中排除ADE的影响因素，如个人史、家族遗传史、共病状态、合并用药等。因此，该研究结果仅对临床治疗用药提供参考，仍需大规模、高质量的临床研究为临床决策提供证据支持。

参考文献

[1] 张 曦，黄瑞昊. 嵌合抗原受体T细胞治疗血液肿瘤的发展与应用[J]. 第三军医大学学报，2019，41(23)：2261－2266.
[2] 中华医学会血液学分会中国医师协会血液科医师分会. 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.
[3] FDA. FDA approves idecabtagene vicleucel for multiple myeloma[EB/OL]. (2021－03－29)[2024－07－10]. https://www.fda.gov/drugs/resources－information－approved－drugs/fda－approves－idecabtagene－vicleucel－multiple－myeloma.
[4] FDA. FDA approves ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma[EB/OL]. (2022－03－07)[2024－07－10]. https://www.fda.gov/drugs/resources－information－approved－drugs/fda－approves－ciltacabtagene－autoleucel－relapsed－or－refractory－multiple－myeloma.
[5] XIAO X, HUANG S, CHEN S, et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T－cell therapy and associated prevention and management strategies[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2021, 40(1)：1－23.
[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《嵌合抗原受体T细胞(CAR－T)治疗产品申报上市临床风险管理计划技术指导原则》的通告(2022年第15号)[A/OL]. (2022－01－26)[2024－07－10]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/574e71202540d2b38cf34dfeb5673a86.
[7] FDA. FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA－Directed or CD19－Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies[EB/OL]. (2024－04－18)[2024－07－10]. https://www.fda.gov/vaccines－blood－biologics/safety－availability－biologics/fda－requires－boxed－warning－t－cell－malignancies－following－treatment－bcma－directed－or－cd19－directed.
[8] DHODAPKAR MM, SHI XT, RAMACHANDRAN R, et al. Characterization and corroboration of safety signals identified from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2008－19: cross sectional study[J]. BMJ, 2022, 379: e071752.
[9] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA－Inspection of U. S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e157753.
[10] 赵 喆，王 涛，唐 彦，等. 质子泵抑制剂导致的急性泛发性发疹性脓疱病：基于真实世界的药物警戒研究[J]. 协和医学杂志，2021，12(6)：965－971.
[11] 王海燕，李美英. 我国药品、医疗器械不良反应监测情况概述以及对构建特殊食品安全性监测体系的启示[J]. 中国食品药品监管，2020(7)：32－51.
[12] HUANG J, CHAN SC, LOK V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends[J]. The Lancet Haematology, 2022, 9(9): e670－e677.
[13] FDA. March 15, 2024 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee－FDA Presentations (CARVYKTI)[EB/OL]. (2024－03－15)[2024－07－10]. https://www.fda.gov/media/176986/download.