



국내 자발적부작용보고자료를 활용한 면역관문억제제 이상반응 분석

김은지¹ · 정유선² · 이종민¹ · 남달리¹ · 유승훈¹ · 이주원¹ · 이희연¹ · 박수빈¹ · 정선영^{1*}

¹중앙대학교 약학대학, ²한양대학교 류마티스 연구소

Disproportionality Analysis on Adverse Reactions Following Immune Checkpoint Inhibitors Using a Nationwide Spontaneous Adverse Event Reporting Database

Eunji Kim¹, Yu-Seon Jung², Jongmin Lee¹, Dal Ri Nam¹, Seung-Hun You¹, Ju Won Lee¹, Heeyeon Lee¹, Su Bin Park¹, and Sun-Young Jung^{1*}

¹College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

²Hanyang University Institute for Rheumatology Research, Seoul 04763, Republic of Korea

ABSTRACT

Background: The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for advanced cancer is increasing, particularly in combination with chemotherapy. However, previous studies have focused on immune-related adverse events (irAEs) in specific organs, with limited research on combination therapy. **Objective:** We aimed to detect signals of adverse drug reaction (ADR) in both ICIs plus chemotherapy and ICIs alone compared to chemotherapy. **Methods:** We investigated individual case safety reports (ICSRs) between 2014 and 2022 using Korea Institute of Drug Safety and Risk Management Korean Adverse Event Reporting System database (KIDS KAERS DB (2304A0076)). We defined adverse events (AEs) and drugs using MedDRA and the national drug code directory provided by the Ministry of Food and Drug Safety. To detect signals, we performed disproportionality analysis using indices of reporting odds ratio (ROR) and information component (IC). **Results:** We identified 206,959 ICSR in the KIDS KAERS DB, of which 5,154 contained ICIs and 201,805 were for chemotherapy. Compared to chemotherapy, radiation pneumonitis (ROR, 2313.6; IC, 5.4), hyperthyroidism (ROR, 53.4; IC, 4.2), and eczema (ROR, 18.3; IC, 3.4) were detected as signals for ICIs. For ICIs with chemotherapy, additional signals including heart failure (ROR 9.65; IC 2.45), proteinuria (ROR 28.67; IC 4.16), and urinary tract infections (ROR 3.46; IC 1.03) were detected. **Conclusion:** The study highlights an essential signal of ADRs associated with ICIs, both alone and in combination therapy, with conditions such as hyperthyroidism, hypothyroidism, and pneumonitis. These AEs should be monitored in clinical settings.

KEYWORDS: Chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, KAERS database, signal detection

면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor, ICI)는 체내에서 종양세포를 비정상항원으로 인지하는 T세포의 기능이 억제되는 암세포의 사멸 회피 전략인 면역관문을 차단하는 면역항암제로서, 작용 기전에 따라 T 세포의 면역관문인 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) 또는 programmed death 1

(PD-1)을 표적으로 하는 약제와, 종양세포에서 발현되는 programmed death-ligand 1 (PD-L1)을 표적으로 하는 약제가 있다.¹⁾ 면역관문억제제는 양한 암종에 유효성이 보고되면서 적응증이 확장되고 있다.²⁻⁴⁾ 2011년에 CTLA-4를 표적으로 하는 ipilimumab이 흑색종 치료제로 미국 식품의약청(US Food and

*Correspondence to: Sun-Young Jung, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea
Tel: +82-2-820-5678, Fax: +82-2-816-7338, E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

Received 3 July, 2025; Revised 14 September, 2025; Accepted 15 September, 2025

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.

Drug Administration, FDA)에서 최초로 승인 되었고, 우리나라에서는 2014년 허가되었다.⁵⁾ 이후 PD-1 inhibitor인 nivolumab과 pembrolizumab, PD-L1 inhibitor인 atezolizumab, durvalumab, avelumab은 비소세포폐암, 흑색종, 신세포암, 간세포암, 요로암 등 다양한 고형암에서 유효성이 입증되어 FDA 승인을 획득하였다.⁶⁾ 특히 pembrolizumab과 atezolizumab은 폐암 환자에서 우수한 생존율 개선을 보였다.⁷⁻¹⁰⁾

면역관문억제제는 기존의 세포독성 항암제에서 높은 빈도로 발생하였던 탈모, 구토, 혈액학적 부작용 등이 적어 상대적으로 개선된 안전성을 보여준다.¹¹⁾ 그러나 면역관문억제제는 작용기전 상 자가면역 증가로 인해 나타나는 면역 관련 부작용(immune-related adverse events, irAEs)이 발생할 수 있다.¹²⁾ irAEs는 피부, 위장관, 폐, 간 및 내분비계 등 다양한 장기에서 발생할 수 있으며, 대부분 경미한 수준이지만 일부 신경계 및 심혈관계에서 치명적인 반응이 보고된 바 있다.¹³⁻¹⁵⁾

한편, 최근 다양한 암종에서 면역관문억제제와 항암화학요법 병용요법에 대한 규제 승인이 확대되고 있고,¹⁶⁻¹⁸⁾ 그 결과로 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침에 반영됨에 따라 병용요법의 사용이 증가하고 있다.¹⁹⁻²¹⁾ 미국의 FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)이나 VigiBase 등 자발적부작용보고자료를 활용하여 면역관문억제제 사용 후 irAEs를 분석한 선행 연구들이 수행되어 왔으나, 대부분 특정 장기의 irAEs에 국한되어 있으며 면역관문억제제와 항암화학요법의 병용에 따른 부작용 양상에 대한 연구는 제한적이다.²²⁻²⁶⁾ 특히, 국내 아시아 인구를 대상으로 한 실마리정보 분석 연구는 제한적이기 때문에 실제 임상 현장에서 생성된 자료를 활용한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서는 한국의약품안전관리원(The Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)의 의약품부작용보고원시자료를 활용하여 2014년부터 2022년까지 보고된 면역관문억제제의 이상반응 실마리정보를 분석하였으며, 검출된 실마리정보 중 기존 허가사항에 포함되어 있지 않은 이상사례 항목들을 도출하고자 하였다.

연구 방법

연구자료

본 연구는 2014년부터 2022년까지 의약품부작용보고시스템을 통해 보고된 한국의약품안전관리원 의약품부작용보고원시자료(2304A0076)를 활용하였다. KIDS-KAERS 데이터베이스(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management Korean Adverse Event Reporting System database (KIDS KAERS DB)) 내에는 환자의 성별 및 연령 정보, 보고자 정보, 의약품 정보, 부작용정보 등이 포함되어 있다. 모든 의약품 성분 코드는 식품의약품안전처의 의약품 주성분코드(M코드)로, 이상사례

는 국제의약용어(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)의 가장 하위 단계 용어인 lowest level term (LLT)으로 입력되어 있다.

연구대상 약물 및 비교군 약물 선정

본 연구의 연구대상 면역관문억제제는 ipilimumab (M code: M261010), nivolumab (M263778), pembrolizumab (M261748), atezolizumab (M264491), avelumab (M264740), durvalumab (M268607), cemiplimab (M283153)을 포함하였다. 분석군은 면역관문억제제만 포함한 경우(면역관문억제제 단독 또는 이중 면역관문억제제 요법)와 병용요법(면역관문억제제와 기존 항암화학요법 병용요법)을 대상으로 하였고, 비교군은 기존 항암화학요법 약물로 설정하였다.

이상사례 정의

본 연구에서는 사전에 보고자가 연구약물과의 관련성을 인지하지 않은 이상사례까지를 모두 실마리정보 도출 대상으로 하기 위하여, 보고자가 기재한 ‘인과성’ 여부에 관계없이 모든 보고된 이상사례를 분석에 포함하였다.

면역관문억제제 이상사례는 여러 장기 기관에서 발생함을 고려하여 전체적인 기관의 이상사례 빈도를 SOC (System-Organ Class) term으로 제시하였다. 실마리정보 탐지 분석에서는 MedDRA의 LLT로 보고된 용어를 더 상위 체계 용어인 preferred Term (PT)가 사용되었으며, 모든 이상사례명은 MedDRA 26.0 버전을 사용하였다.

통계분석

1) 환자특성

면역관문억제제, 면역관문억제제와 항암화학요법의 병용, 기존 항암화학요법 약물 사용에 따라 세 군으로 분류하여 각 그룹의 연령, 성별 등 특성을 기술분석을 통해 빈도와 백분율로 제시하였다.

2) 실마리정보 분석

실마리정보 검색을 위해 불균형 분석을 수행하였고, 불균형 분석의 지표로는 보고 분율비(proportional reporting ratio, PRR), 보고 오즈비(reporting odds ratio, ROR), 정보 성분(information component, IC)을 사용했다. 실마리정보 판단 기준은 PRR과 ROR의 이상사례 발생 건수 3 이상, PRR, ROR 값 2 이상, 카이 제곱 4 이상, IC의 95% 신뢰구간 하한치 0 이상인 경우로 정의하였다(Table S1).^{27,28)} 불균형 분석을 통해 도출한 실마리정보는 상위 30위까지만 결과 해석에 포함하였다.

또한, 불균형 분석을 통해 산출한 ROR 값을 트리맵(treemap)을 이용하여 시각화하였다. 단, 면역관문억제제 단독 사용 후

보고중 17.4%, 면역관문억제제와 항암화학요법 병용보고 중 13.1%를 차지한 ‘부적절한 제품 투여 일정’ 이상사례는 제외한 후 시각화 하였다. 트리맵은 면적과 색상을 이용하여 수치 정보를 요약한다. 이때 각 영역의 크기는 보고 건수에 비례하며, 색상은 ROR의 크기에 따라 다르게 표현하였다. ROR 값이 1보다 큰 경우 붉은색으로, 1보다 작은 경우 초록색으로 표현하였으며 값이 1에서 멀어질수록 색이 진해지는 것으로 나타내었다.

본 연구에서는 자료 구축 및 모든 통계 분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하여 수행하였고, 시각화는 R Studio software version 4.3.1을 이용하였다. 본 연구는 중앙대학교 생명윤리위원회 검토 결과 심의면제승인을 받았다(1041078-20230411-HR-103).

실마리정보 검토

불균형 분석을 통해 통계적으로 추출된 실마리정보에 대해 국내 허가사항 및 국제 의약정보원과 비교검토하여, 임상적으로 의미있는 이상사례를 선정하였다. 검색된 실마리정보에 대해 면역관문억제제 각 제품별로 국내 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS) 허가사항 반영 여부 및 국외 의약정보원인 Micromedex의 adverse effects에 기재되어 있는지를 확인하였다(<https://www.micromedexsolutions.com>, 최종 확인 일자: 2025년 3월 20일). 약물의 사용상 주의사항(drug label)의 기재 여부는 두 정보원에 모두 기재되어 있는지를 기준으로 판단하였으며, ‘부적절한 제품 투여 일정’, ‘부정확한 제품 투여 기간’과 같은 제품 투여 및 사용 관련 이상사례는 검토에서 제

외하였다. 항암화학요법과의 병용요법에 대한 결과는 MFDS의 허가사항에 제시된 병용요법 관련 이상사례 내용을 추가 검토하였다.

연구 결과

부작용 보고 특성

본 연구에는 KIDS-KAERS 데이터베이스에서 2014년부터 2022년까지 보고된 총 1,969,075건의 개별 이상사례 보고서를 검토하였다. 이 중 중복 보고서 포함을 방지하기 위해, 동일 사례에 대하여 가장 최신 보고건만 남겼으며, 무효화 보고건은 보고 무효화/수정 항목에 ‘삭제’ 코드가 있는 경우를 제외하여 면역관문억제제 및 항암화학요법제가 포함된 총 206,959개 보고서를 분석에 포함하였다. 면역관문억제제와 항암화학요법 약물 관련 보고서는 각각 5,154건, 201,805건으로 나타났다(Fig. 1).

면역관문억제제 투여 후 이상사례 보고건은 성별에 따라서는 남성(71.1%)이 많았으며, 연령군으로는 60대(36.8%)가 가장 많았다. 면역관문억제제 관련 이상사례는 2015년부터 보고되었으며, 면역관문억제제와 다른 항암요법과의 병용에 따른 이상사례는 2017년부터 보고되었다(Table 1). 면역관문억제제 성분별로는 2015년의 경우 pembrolizumab과 ipilimumab 보고가 있었고, 2016년 nivolumab, 2017년부터 atezolizumab과 avelumab의 보고가 시작되었으며, 2022년의 경우 전체 연구약물을 포함한 이상사례 보고가 있었다(Table S2).

면역관문억제제 투여 후 보고된 이상사례 중 중대한 이상사례

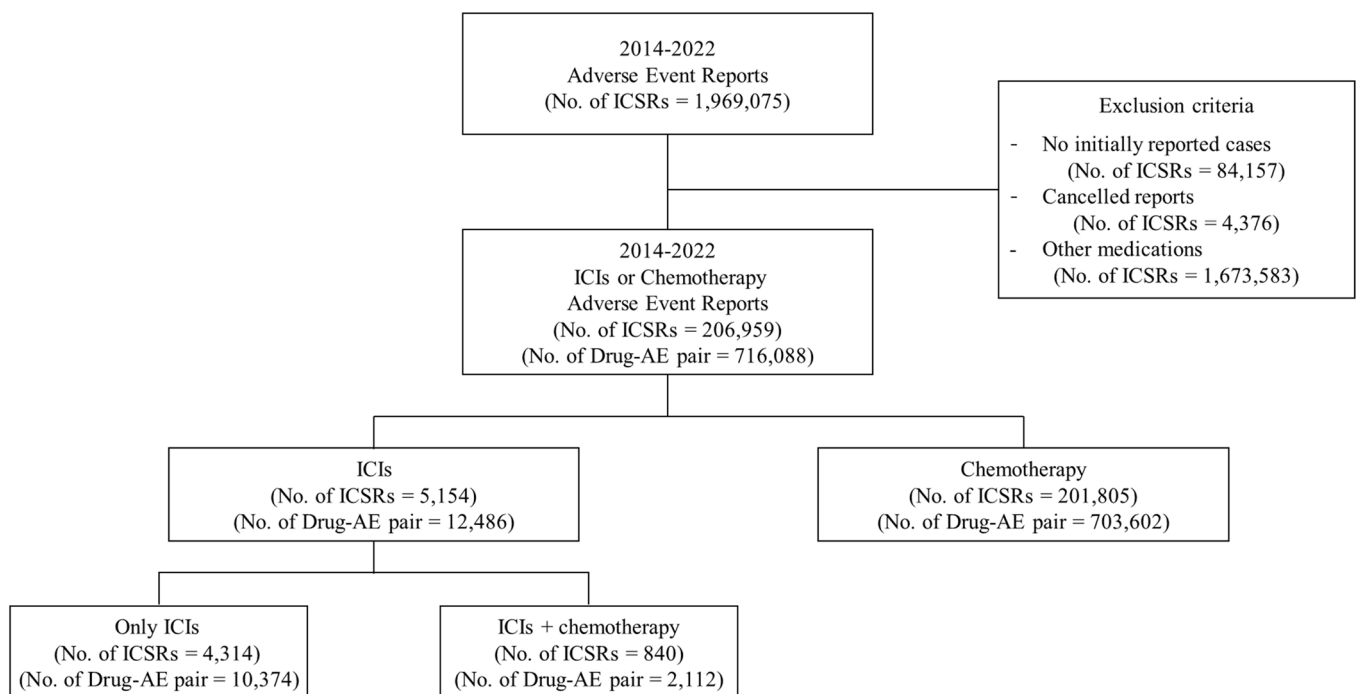


Fig. 1. Flow chart of a spontaneous adverse event reporting disproportionality analysis

Table 1. Reported characteristics by treatment type in KIDS-KAERS DB, 2014-2022

Characteristics	ICIs				Chemotherapy (N=201,805)	
	Only ICIs (N=4,314)		Combination with chemotherapy (N=840)		N	%
	N	%	N	%		
Age						
≤39	138	3.2	32	3.8	21,416	10.6
40-49	298	6.9	90	10.7	30,592	15.2
50-59	877	20.3	214	25.5	53,395	26.5
60-69	1,588	36.8	308	36.7	55,366	27.4
70-79	1,157	26.8	177	21.1	34,756	17.2
≥80	256	5.9	19	2.3	6,278	3.1
Unknown	0	0.0	0	0.0	2	0.0
Sex						
Male	3,221	74.7	441	52.5	85,260	42.2
Report type						
Spontaneous	1,437	33.3	269	32.0	155,936	77.3
Research	2,644	61.3	521	62.0	41,669	20.6
Others	233	5.4	50	6.0	4,200	2.1
Reporting year						
2014	0	0.0	0	0.0	25,912	12.8
2015	4	0.1	0	0.0	16,293	8.1
2016	29	0.7	0	0.0	21,890	10.8
2017	59	1.4	5	0.6	25,756	12.8
2018	271	6.3	16	1.9	26,437	13.1
2019	475	11.0	70	8.3	27,236	13.5
2020	1,223	28.3	182	21.7	29,559	14.6
2021	801	18.6	204	24.3	19,944	9.9
2022	1,452	33.7	363	43.2	8,778	4.3
Original reporter						
Physician	2,937	68.1	633	75.4	61,050	30.3
Pharmacist	279	6.5	46	5.5	20,476	10.1
Other healthcare professionals	853	19.8	100	11.9	112,833	55.9
Lawyer	0	0.0	0	0.0	1	0.0
Consumer or others	216	5.0	54	6.4	5,583	2.8
Unknown	29	0.7	7	0.8	1,862	0.9
Serious adverse event	1,538	35.7	499	59.4	24,214	12.0
Significant disability/incapacity	14	0.3	7	0.8	269	0.1
Life threatening	28	0.6	4	0.5	836	0.4
Death	329	7.6	41	4.9	2,206	1.1
Hospitalization	827	19.2	365	43.5	11,361	5.6
Other important medical event	1,001	23.2	198	23.6	12,647	6.3
Congenital malformation/abnormality	0	0.0	0	0.0	2	0.0

Abbreviation: ICIs, immune checkpoint inhibitors.

로 2,307건(39.5%)이 보고되었으며, 다른 항암화학요법과의 병용요법에서는 499건(59.4%)이 중대한 이상사례로 보고되었다(Table 1).

이상사례 빈도 분석

면역관문억제제 투여 후 보고된 이상사례를 MedDRA System Organ Class term (SOC)으로 분류하여 빈도 분석을 수행하였다(Table 2).

면역관문억제제만 사용한 경우 부작용 보고의 다빈도 SOC는 손상, 중독 및 시술 합병증(15.8%), 전신 장애 및 투여 부위

병태(14.8%), 피부 및 피하조직 장애(11.3%), 각종 위장관 장애(10.7%), 호흡기 흉곽 및 종격장애(8.8%), 임상 검사(7.5%) 등이 있었다. 면역관문억제제와 기존 항암화학요법 병용요법에서 주로 보고된 부작용의 주요 SOC는 손상, 중독 및 시술 합병증(20.9%), 각종 위장관 장애(12.4%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(8.6%), 임상 검사(7.9%) 등으로 면역관문억제제만 사용한 경우와 유사하게 나타났다.

실마리정보 검토

면역관문억제제에서 항암화학요법 대비 다빈도로 보고된 실

Table 2. The ADR in MedDRA System Organ Class term

SOC	ICIs				Chemotherapy	
	Monotherapy		Combination with chemotherapy			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total	10,374	100.0	2,112	100.0	703,602	100.0
Blood and lymphatic system disorders	243	2.3	128	6.1	129,123	18.4
Cardiac disorders	84	0.8	30	1.4	3,412	0.5
Congenital, familial and genetic disorders	2	0.0	-	0.0	147	0.0
Ear and labyrinth disorders	12	0.1	3	0.1	1,144	0.2
Endocrine disorders	245	2.4	58	2.7	720	0.1
Eye disorders	62	0.6	38	1.8	4,030	0.6
Gastrointestinal disorders	1,110	10.7	262	12.4	158,469	22.5
General disorders and administration site conditions	1,532	14.8	181	8.6	68,737	9.8
Hepatobiliary disorders	85	0.8	35	1.7	2,220	0.3
Immune system disorders	11	0.1	9	0.4	1,979	0.3
Infections and infestations	587	5.7	119	5.6	27,322	3.9
Injury, poisoning and procedural complications	1,640	15.8	441	20.9	4,229	0.6
Investigations	777	7.5	166	7.9	63,826	9.1
Metabolism and nutrition disorders	563	5.4	71	3.4	34,374	4.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	382	3.7	36	1.7	24,809	3.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	131	1.3	38	1.8	4,009	0.6
Nervous system disorders	370	3.6	73	3.5	39,923	5.7
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	-	0.0	-	0.0	51	0.0
Psychiatric disorders	204	2.0	21	1.0	7,879	1.1
Renal and urinary disorders	123	1.2	62	2.9	5,872	0.8
Reproductive system and breast disorders	20	0.2	6	0.3	2,322	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	912	8.8	104	4.9	33,323	4.7
Skin and subcutaneous tissue disorders	1,173	11.3	136	6.4	73,365	10.4
Social circumstances	-	0.0	1	0.0	-	0.0
Surgical and medical procedures	35	0.3	26	1.2	327	0.0
Vascular disorders	70	0.7	68	3.2	11,954	1.7
Product issues	1	0.0	-	0.0	36	0.0

Abbreviation: ADR, adverse drug reaction; SOC, system-organ class; ICIs, immune checkpoint inhibitors.

마리정보를 파악하기 위해 불균형 분석을 수행하였으며, 면역관문억제제만 사용한 경우와 병용요법에 대해 각각 146건, 63건의 실마리정보가 추출되었다.

면역관문억제제만 사용한 경우 탐지된 유의한 실마리정

보로는 기존에 알려진 이상사례인 ‘폐렴’(ROR 5.1, IC 2.1), ‘습진’(ROR 18.3, IC 3.4)과 같은 피부질환과 ‘갑상선 항진증’(ROR 53.4, IC 4.2), ‘갑상선 저하증’(ROR 27.5, IC 4.0) 등 갑상선 관련 질환, ‘간염’(ROR 10.93, IC 2.71) 등이 포함되었

Table 3. PT signal detection results of the top 30 reported ADR (ICIs only vs Chemotherapy)

PT name	SOC name	ICIs	Chemo	ROR	IC_low	χ^2	Label
							Micromedex & MFDS
Inappropriate schedule of product administration	Injury, poisoning and procedural complications	1,278	152	650.24	5.83	77348.75	-
Pneumonia	Infections and infestations	257	3,486	5.10	2.06	770.01	Y
Fatigue	General disorders and administration site conditions	230	5,693	2.78	1.23	246.34	Y
Condition aggravated	General disorders and administration site conditions	195	738	18.25	3.62	2467.54	Y
Aspartate aminotransferase increased	Investigations	181	5,567	2.23	0.90	116.40	Y
Pneumonitis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	178	373	32.91	4.23	3665.60	Y
Off label use	Injury, poisoning and procedural complications	136	999	9.34	2.79	880.21	-
Hypothyroidism	Endocrine disorders	121	302	27.48	4.01	2179.23	Y
Death	General disorders and administration site conditions	93	406	15.67	3.37	1029.82	N
Drug ineffective	General disorders and administration site conditions	73	842	5.91	2.13	272.43	-
Malignant neoplasm progression	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	66	863	5.21	1.94	207.49	N
Pleural effusion	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	55	957	3.91	1.53	112.21	N
Sputum abnormal	Investigations	49	949	3.51	1.37	83.40	N
Blood creatinine increased	Investigations	48	1,449	2.25	0.75	32.21	Y
Eczema	Skin and subcutaneous tissue disorders	48	179	18.27	3.43	614.97	Y
Haemoptysis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	41	426	6.55	2.16	175.18	Y
Accident	Injury, poisoning and procedural complications	40	3	907.81	5.38	2518.25	N
Adrenal insufficiency	Endocrine disorders	38	238	10.87	2.78	292.45	Y
Interstitial lung disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35	176	13.53	3.03	337.64	Y
Radiation pneumonitis	Injury, poisoning and procedural complications	34	1	2313.58	5.38	2238.29	N
C-reactive protein increased	Investigations	30	649	3.14	1.12	41.74	Y
Blood thyroid stimulating hormone increased	Investigations	30	126	16.19	3.20	344.40	Y
Product prescribing error	Injury, poisoning and procedural complications	28	41	46.44	4.20	737.79	-
Hepatitis	Hepatobiliary disorders	27	168	10.93	2.71	209.22	Y
Gastroesophageal reflux disease	Gastrointestinal disorders	26	382	4.63	1.61	69.00	Y
Diabetes mellitus	Metabolism and nutrition disorders	26	520	3.40	1.19	41.78	Y
Anxiety	Psychiatric disorders	24	737	2.21	0.59	15.39	N
Product use issue	Injury, poisoning and procedural complications	24	28	58.27	4.32	725.71	-
Surgery	Surgical and medical procedures	24	99	16.48	3.16	280.20	N
Hyperthyroidism	Endocrine disorders	22	28	53.40	4.23	632.17	Y

Abbreviation: ADR, adverse drug reaction; PT, preferred term; SOC, system-organ class; ICIs, immune checkpoint inhibitors; ROR, reporting odds ratio; IC_low, information component lower limit of 95% confidence interval; MFDS, ministry of food and drug safety.

다. 식약처 허가사항에 기재되어 있지 않은 이상사례로 ‘방사선 폐염증’(ROR 2,313.6, IC 5.4), ‘악성 신생물 진행’(ROR 5.2 IC 1.9), ‘흉막 삼출’(ROR 3.91, IC 1.53) 등이 있었다(Table 3).

병용요법에서 유의한 실마리정보로 파악된 이상사례로 기존에 알려진 이상사례인 ‘갑상선염’(ROR 668.8, IC 6.6), ‘갑상선 항진증’(ROR 191.8, IC 6.2), ‘백반증’(ROR 1002.3, IC 6.4),

‘출혈성 정맥류’(ROR 445.9, IC 6.4) 등이 높은 ROR을 보였으며, 기존에 허가사항에 기재된 이상사례 이외에 ‘심부전’(ROR 9.6, IC 2.4), ‘악성 신생물 진행’(ROR 6.2, IC 2.0) 등이 새롭게 탐지되었다(Table 4).

항암화학요법 대비 면역관문억제제 사용에 대한 ROR을 트리맵을 통해 시각화한 결과는 Fig. 2에 제시되어 있다. 면역관문억

Table 4. PT signal detection results of the top 30 reported ADR (ICIs plus chemotherapy vs Chemotherapy)

PT name	SOC name	ICIs	Chemo	ROR	IC_low	χ^2	Label
							Micromedex & MFDS
Inappropriate schedule of product administration	Injury, poisoning and procedural complications	274	152	689.9	7.5	58551.8	-
Product use issue	Injury, poisoning and procedural complications	147	28	1879.8	7.8	41100	-
Hypertension	Vascular disorders	42	2,012	7.1	2.4	210.4	Y*
Pneumonia	Infections and infestations	32	3,486	3.1	1.1	44.1	Y*
Hypothyroidism	Endocrine disorders	25	302	27.9	4.1	591.7	Y*
Proteinuria	Renal and urinary disorders	24	282	28.7	4.2	583.9	Y*
Pneumonitis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23	373	20.8	3.7	403	Y*
Hyperthyroidism	Endocrine disorders	16	28	191.8	6.2	1918.1	Y
Surgery	Surgical and medical procedures	16	99	54.2	4.9	714.4	N
Malignant neoplasm progression	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	16	863	6.2	2	68.2	N
Colitis	Gastrointestinal disorders	11	397	9.3	2.4	78.6	Y*
Hepatitis	Hepatobiliary disorders	10	168	19.9	3.5	168.8	Y*
Urinary tract infection	Infections and infestations	10	967	3.5	1	17.2	Y*
Macular oedema	Eye disorders	9	9	334.6	6.3	1490.2	Y
Cardiac failure	Cardiac disorders	9	312	9.6	2.4	67.5	N
Acute kidney injury	Renal and urinary disorders	9	341	8.8	2.3	60.6	Y*
Hyponatraemia	Metabolism and nutrition disorders	9	1,148	2.6	0.6	8.9	Y
Thyroiditis	Endocrine disorders	8	4	668.8	6.6	1771.5	Y*
Bleeding varicose vein	Vascular disorders	8	6	445.9	6.4	1516.1	Y
Pulmonary embolism	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8	269	9.9	2.5	62.2	Y
C-reactive protein increased	Investigations	8	649	4.1	1.2	18.6	Y
Retinal detachment	Eye disorders	7	29	80.7	5	442.3	Y
Death	General disorders and administration site conditions	7	406	5.8	1.7	27	N
Ileus	Gastrointestinal disorders	7	464	5	1.5	22.3	Y
Haematochezia	Gastrointestinal disorders	7	683	3.4	0.9	11.8	Y
Vitiligo	Skin and subcutaneous tissue disorders	6	2	1002.3	6.6	1496.2	Y
Vaginal haemorrhage	Reproductive system and breast disorders	6	347	5.8	1.6	23.2	Y
Septic shock	Infections and infestations	6	419	4.8	1.4	17.6	Y
Sepsis	Infections and infestations	6	586	3.4	0.9	10.1	Y*
Intestinal perforation	Gastrointestinal disorders	5	49	34.1	3.9	145.3	Y

*Adverse events in combination with chemotherapy are listed in the MFDS labels

Abbreviation: ADR, adverse drug reaction; PT, preferred term; SOC, system-organ class; ICIs, immune checkpoint inhibitors; ROR, reporting odds ratio; IC_low, information component lower limit of 95% confidence interval; MFDS, ministry of food and drug safety.



Fig. 2. Treemap using disproportionality analysis. (A) ICIs monotherapy vs Chemotherapy (B) ICIs plus chemotherapy vs Chemotherapy. Abbreviation: ICIs, immune checkpoint inhibitors; ROR, reporting odds ratio

제제만 사용한 경우와 병용요법을 사용한 경우 모두 항암화학요법 대비 갑상선저하증, 폐렴, 악성 신생물 진행 등의 보고비율이 높았다. 항암화학요법과 함께 병용 투여한 경우에는 급성 신손상, 심부전, 요로감염, 단백뇨 등의 이상사례가 추가로 보고되었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서는 2014년부터 2022년까지 국내의약품부작용보고원시자료를 이용하여 면역관문억제제의 실마리정보를 분석하였다. 이 중 다빈도로 보고된 이상사례를 국내 식약처 허가사항 및 국외 Micromedex의약정보원에 기재되지 않은 이상사례를 확인하였다.

다빈도로 보고된 이상사례 중 면역관문억제제만 사용한 경우와 면역관문억제제와 항암화학요법을 병용한 경우에서 공통적으로 탐지된 실마리정보로는 폐렴, 피부 관련 질환, 갑상선 관련

질환, 간 관련 등으로 기존 문헌에서 보고된 면역관련 이상사례와 유사하였다. 본 연구에서 백반증, 습진과 같은 피부 관련 면역 이상사례는 높은 ROR을 보였으며, 면역관문억제제 사용으로 인한 대표적인 흔한 이상사례로 알려져 있다.²⁹⁾

폐렴은 면역관문억제제 사용시 나타날 수 있는 대표적인 호흡기 이상사례 중 하나이며, PD-1/PD-L1 inhibitor에서 CTLA-4 inhibitor에 비해 폐렴의 발생률과 중증도가 더 높은 것으로 나타났다.^{14,30,31)} 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 CTLA-4 inhibitor는 주로 림프절에서 T세포의 초기 활성화 단계를 조절하는 반면, PD-1/PD-L1 inhibitor는 말초조직 T세포 기능 조절에 작용하기 때문에 폐렴 발생의 위험이 더 높을 수 있다는 연구보고가 있다.³²⁻³⁴⁾

면역관문억제제 복용 후 갑상선 저하증, 갑상선 항진증 등을 포함한 갑상선 관련 질환이 빈번하게 보고되었다. 갑상선 기능 이상은 면역관문억제제 사용 시 가장 흔히 나타나는 내분비계 부작용 중 하나로 알려져 있으며, CTLA-4 inhibitor인 ipilimumab 사용 시에는 상대적으로 발생 빈도가 적은 것으로 알려져 있다.³⁵⁾ 이전 연구에서, 면역관문억제제 투여 후 갑상선염이 발생하면 치료 결과가 유리하게 나타난다고 보고된 바 있지만,³⁶⁾ 갑상선 기능 저하증이 발생할 경우 임상적 결과가 좋지 않을 수 있다.^{24,37)} 이는 면역관문억제제 사용 시 발생하는 갑상선 관련 질환에 대한 조기 진단과 지속적인 모니터링을 수행해야 함을 시사한다.

간은 피부 및 위장관 및 내분비계와 같이 가장 흔히 면역 관련 부작용의 영향을 받는 장기이며,³⁸⁾ 본 연구에서도 면역관문억제제 사용 후 간염(ROR 10.93, IC 2.71)이 높은 보고율을 보인 것을 확인할 수 있었다. 미국의 병원기반 연구에 따르면 면역관문억제제로 인한 간독성 부작용의 발생률은 2%였으며, 임상적으로 유의한 경우는 드물지만 대부분의 환자에서 면역관문억제제 사용의 영구 중단으로 이어졌다.³⁹⁾ 또한, 임상시험에 비하여 실제 임상환경에서 면역 관련 간염이 더 빈번하게 발생한다는 연구 보고도 있다.^{40,41)}

본 연구에서는 국내외 허가사항에 반영되지 않은 실마리정보로 악성 신생물 진행, 흉막 삼출, 가래 이상, 방사선 폐염증 등을 확인하였는데, 이러한 이상사례들과 관련된 사례보고나 관찰연구 문헌을 파악할 수 있었다. 방사선 폐염증은 이전에 방사선 치료를 받은 후 다른 항암 요법을 사용 시 발생할 수 있는 치명적인 반응으로 알려져 있다.⁴²⁾ 면역관문억제제 투여 후 방사선 폐염증의 발생은 드물지만, 이전에 방사선 요법을 받았던 환자에서 nivolumab 사용으로 방사선 폐염증이 발생한 사례가 보고된 바 있다.^{43,44)} 악성 신생물 진행 관련하여, 면역관문억제제는 치료 초기에 일시적으로 종양의 크기가 커졌다가 감소하는 가짜 진행(pseudoprogression)이 나타나는 경향이 있으나,⁴⁵⁾ 일부 환자에서 종양 퇴행 없이 질병 진행이 빠르게 진행된 사례가 확인되었다.^{46,47)} 이전 연구에서 면역관문억제제로 치료받은 환자 중

9%는 이전 치료보다 치료 후 종양 성장이 가속화된 것을 관찰했다고 보고했으며, 특히 65세 이상의 고령 환자에서 더 자주 발생했고 생존율이 더 낮았다.⁴⁸⁾ 흉막 삼출의 경우, 면역관문억제제 관련 이상반응으로 허가사항에 기재되어 있지 않았지만 일부 증례 보고가 확인되었다. 폐암 환자에서 pembrolizumab과 pemetrexed를 병용 투여한 경우 진행성 양측 흉막 삼출이 발생한 사례가 보고되었으며,⁴⁹⁾ 흉막 삼출 발생 후 심낭 삼출액으로 인한 심낭 압전이 진행된 사례도 보고되었다.^{50,51)}

면역관문억제제만 사용했을 때 대비 항암화학요법과 병용 사용 시, 심부전, 요로감염, 단백뇨, 급성 신손상 등의 실마리정보가 추가로 탐지되었다. 급성 신손상의 경우, 면역관문억제제와 항암화학요법 병용과 면역관문억제제 단독사용에서 모두 ROR이 3 이상으로 나타났으나, 사망사례 보고율은 면역관문억제제 단독 사용 보고에서 2.2%, 면역관문억제제와 항암화학요법 병용보고에서 1.2%로 나타나, 병용 보고건에서 사망 보고율이 낮았다. 미국 부작용보고자료를 활용한 선행 연구에서도 면역관문억제제만 사용한 보고건에 비해 항암화학요법과 병용요법에서 신장 독성의 보고비율은 더 높았지만, 신독성 관련 사망은 낮게 나타났다.⁵²⁾

본 연구는 국내 KIDS-KAERS 데이터베이스를 이용해 면역관문억제제 관련 약물이상사례를 포괄적으로 파악한 최초의 연구이며, 면역관문억제제 보고사례를 국내·외 기존 허가사항과 비교검토하여 허가사항에 업데이트를 고려할 필요성이 있는 실마리정보 후보를 식별하였다. 특히, 면역관문억제제만 사용한 경우와 항암화학요법과의 병용요법을 구분하여 분석함으로써 병용요법 시 추가적으로 나타나는 이상반응의 실마리정보를 파악할 수 있었다는 점에서 의의를 가진다.

한편, 자발적부작용보고자료를 활용한 연구임을 고려할 때 다음과 같은 한계점을 가진다. 데이터 특성 상 자발적인 보고를 통해 수집되는 정보이므로 모든 이상사례가 보고되지 않는 과소보고의 가능성이 있고, 실제 면역관문억제제 사용량 및 환자들의 암종과 병기 등 정보를 반영한 분석은 불가능하다. 또한 임상적, 사회적 관심에 따른 과대보고에 의한 보고 비뚤림이 발생할 수 있는데, 비교적 최근에 허가된 면역관문억제제 및 병합요법의 경우 사회적 관심, 임상연구 또는 문헌발표의 영향으로 일시적으로 부작용 보고가 증가하는 웨버효과(Weber effect)의 가능성이 있다. 본 연구에서는 면역관문억제제가 국내 첫 승인된 2014년부터 2022년 까지의 자료로 분석을 실시하였는데 자료상 면역관문억제제 단독의 경우 2015년부터, 면역관문억제제와 항암화학요법 병용의 경우 2017년부터 이상사례 보고가 있었다(Table 1, Table S3). 항암화학요법의 경우 이전부터 사용되어 오던 치료접근으로서 연도별 보고된 이상사례의 종류에 큰 변화가 없으나, 면역관문억제제 단독사용 또는 면역관문억제제와 항암화학요법 병용군에 대한 주요 이상사례의 신체기관계별 보고

순위에 연도별 변동이 있었다(Table S3). 면역관문억제제의 적응증이 확장됨에 따라 향후 국내 사용량 증가와 함께 이상사례 보고 또한 증가할 것으로 예상되므로^{18,53,54)} 지속적인 모니터링과 추가 연구가 필요하다. 또한 본 연구에서는 최근 확장되고 있는 면역관문억제제 단독 사용 및 면역관문억제제와 항암화학요법 병용사용 시의 이상사례 프로파일에 초점을 두어 분석하였으며, 면역관문억제제의 개별성분 및 작용기전 별 분석, 성별과 연령에 따른 하위분석 등은 포함하지 않았으므로 이에 대한 후속 연구가 필요하다. 본 연구 분석에서는 실마리정보 탐색에서 다빈도로 사용되며 민감도가 높은 것으로 알려진 ROR, PRR, IC를 지표로 분석하였는데, 과소보고의 상황에서 보다 안정적이고 보수적인 방법으로 알려진 바 있는 EBGM (Empirical Bayesian Geometric Mean)을 적용하여 비교하는 후속 연구도 수행될 수 있다.⁵⁵⁾ 마지막으로, 이 연구에서 도출된 실마리정보는 항암화학요법 대비 다빈도로 보고된 이상사례로서, 인과성을 의미하는 것은 아님에 주의해서 결과를 해석해야 한다. 허가사항에 반영되지 않은 실마리정보 중 일부는 환자들의 기저질환(암) 상태와의 관련성을 배제할 수 없으므로, 개별 환자에 대한 인과성 평가 및 허가사항 업데이트 등에 적용하기 위해서는 상세 임상정보를 포함한 심층 검토가 필요할 것이다.

결론

본 연구는 국내의 의약품부작용보고원시자료를 활용하여 면역관문억제제 사용 시 나타나는 이상사례 및 실마리정보를 파악하였다. 불균형 분석을 통해 도출된 실마리정보는 식약처 허가사항 및 Micromedex의 의약정보원 기재사항과 비교검토하였다. 탐지된 이상사례의 대부분은 기존 허가사항에 포함되었으나 방사선 폐염증, 악성 신생물 진행, 심부전 등 새로운 실마리정보들이 탐지되어 추가적인 안전성 검토 및 주의가 필요할 수 있다. 본 연구의 결과는 면역관문억제제의 안전성 프로파일을 이해하는 데 기여하며 지속적인 감시활동을 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 2023년도 한국의약품안전관리원 연구비 지원에 의해 수행되었습니다.

이해 상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

- Pandey P, Khan F, Qari HA, Upadhyay TK, Alkhateeb AF, Oves M. Revolutionization in cancer therapeutics via targeting major immune checkpoints pd-1, pd-l1 and ctla-4. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15(3).
- Bestvina CM, Pointer KB, Karrison T, *et al.* A phase 1 trial of concurrent or sequential ipilimumab, nivolumab, and stereotactic body radiotherapy in patients with stage iv NSCLC study. *J Thorac Oncol* 2022;17(1):130-40.
- Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr Oncol* 2022;29(5):3044-60.
- Chen CY, Huang CH, Chen WC, Huang MS, Wei YF. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022;108:108848.
- Mansh M. Ipilimumab and cancer immunotherapy: A new hope for advanced stage melanoma. *Yale J Biol Med* 2011;84(4):381-9.
- Lee JB, Kim HR, Ha SJ. Immune checkpoint inhibitors in 10 years: Contribution of basic research and clinical application in cancer immunotherapy. *Immune Netw* 2022;22(1):e2.
- Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, *et al.* Fda approval summary: Pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: First-line therapy and beyond. *Oncologist* 2017;22(11):1392-9.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with nscl. *N Engl J Med* 2020;383(14):1328-39.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (poplar): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10030):1837-46.
- West H, McCleod M, Hussein M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (impower130): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):924-37.
- Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anti-cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(2):91-9.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2):158-68.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: Asco guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721-8.
- Yin Q, Wu L, Han L, *et al.* Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A review. *Front Immunol* 2023;14:1167975.
- Singh S, Hassan D, Aldawsari HM, Molugulu N, Shukla R, Kesharwani P. Immune checkpoint inhibitors: A promising anticancer therapy. *Drug Discov Today* 2020;25(1):223-9.
- Varayathu H, Sarathy V, Thomas BE, Mufti SS, Naik R. Combination strategies to augment immune check point inhibitors efficacy - implications for translational research. *Front Oncol* 2021;11:559161.
- Jin Y, Li H, Zhang P, Yu M, Zhang H, Li X. The regulatory approvals of immune checkpoint inhibitors in china and the united states: A cross-national comparison study. *Int J Cancer* 2023;152(11):2351-61.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, *et al.* NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):254-66.
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, *et al.* Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(4):393-422.
- Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, *et al.* Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(7):873-98.
- Noseda R, Bedussi F, Giunchi V, Fusaroli M, Raschi E, Ceschi A. Reporting of late-onset immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in vigibase. *J Immunother Cancer* 2024;12(11).
- Xu Z, Qi G, Liu X, *et al.* Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014-2021. *PLoS One* 2023;18(3):e0281983.
- Bai X, Chen X, Wu X, Huang Y, Zhuang Y, Lin X. Immune checkpoint inhibitor-associated thyroid dysfunction: A disproportionality analysis using the who adverse drug reaction database, vigibase. *Eur J Endocrinol* 2020;182(1):1-9.
- Chen C, Chen T, Liang J, *et al.* Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014 to 2019 based on faers. *Front Pharmacol* 2021;12:616505.
- Dong Z-Y, He M-J, Hu Y. Risk of autoimmune skin diseases associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance analysis using the faers database. *Dermatologic Therapy* 2025;2025(1):9922950.
- 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.
- 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.
- Lu W, Zhang H, Guo Q, Gou Z, Yao J. Selected cutaneous adverse events in patients treated with 1ci monotherapy and combination therapy: A retrospective pharmacovigilance study and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023;14:1076473.
- Su Q, Zhu EC, Wu JB, *et al.* Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2019;10:108.
- Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: Real-world incidence, risk factors, and management practices across six health care centers in north carolina. *Chest* 2021;160(2):731-42.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: From t cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;20(11):651-68.
- Hu X, Ren J, Xue Q, *et al.* Anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4 associated checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer: Occurrence, pathogenesis and risk factors (review). *Int J Oncol* 2023;63(5).
- Yin J, Wu Y, Yang X, Gan L, Xue J. Checkpoint inhibitor pneumonitis induced by anti-pd-1/pd-l1 therapy in non-small-cell lung cancer: Occurrence and mechanism. *Front Immunol* 2022;13:830631.
- de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab*

- Res 2019;51(3):145-56.
36. Lei M, Michael A, Patel S, Wang D. Evaluation of the impact of thyroiditis development in patients receiving immunotherapy with programmed cell death-1 inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(6):1402-11.
 37. Lu D, Yao J, Yuan G, Gao Y, Zhang J, Guo X. Immune checkpoint inhibitor-related new-onset thyroid dysfunction: A retrospective analysis using the us fda adverse event reporting system. *Oncologist* 2022;27(2):e126-e32.
 38. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology* 2020;72(1):315-29.
 39. Miller ED, Abu-Sbeih H, Styskel B, *et al.* Clinical characteristics and adverse impact of hepatotoxicity due to immune checkpoint inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020;115(2):251-61.
 40. Fu Z, Liu J, Zhang C, *et al.* Hepatitis-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: An observational, retrospective, pharmacovigilance study using the faers database. *Front Pharmacol* 2024;15:1383212.
 41. Zhang Z, Rafei-Shamsabadi D, Lehr S, *et al.* Incidence and severity of immune-related hepatitis after dual checkpoint therapy is linked to younger age independent of herpes virus immunity. *J Transl Med* 2022;20(1):582.
 42. Burris HA, 3rd, Hurlig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist* 2010;15(11):1227-37.
 43. Nakamura K, Okubo K, Takahashi T, Mitsumori K, Ishigaki T, Ohnishi H. Radiation recall pneumonitis induced by nivolumab in a patient with renal cell carcinoma. *IJU Case Rep* 2019;2(1):30-3.
 44. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, Koh Y, Yamamoto N. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol* 2017;28(6):1404-5.
 45. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3541-3.
 46. Kobari Y, Kondo T, Takagi T, Omae K, Nakazawa H, Tanabe K. Rapid progressive disease after nivolumab therapy in three patients with metastatic renal cell carcinoma. *in vivo* 2017;31(4):769-71.
 47. Shinozaki T, Iwami E, Ikemura S, *et al.* A case of pulmonary adenocarcinoma showing rapid progression of peritoneal dissemination after immune checkpoint inhibitor therapy. *BMC Cancer* 2018;18(1):620.
 48. Champiat S, Dercle L, Ammari S, *et al.* Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-pd-1/pd-l1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920-8.
 49. Shen CI, Yeh YC, Chiu CH. Progressive pleural effusion as an immune-related adverse event in nsccl: A case report. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(5):100156.
 50. Kolla BC, Patel MR. Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy- a report of two cases. *J Immunother Cancer* 2016;4:80.
 51. Yamasaki M, Daido W, Saito N, *et al.* Pericardial effusion with tamponade in lung cancer patients during treatment with nivolumab: A report of two cases. *Front Oncol* 2019;9:4.
 52. Hu F, Zhai Y, Yuan L, *et al.* Renal toxicities in immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy: An observational, retrospective, pharmacovigilance study leveraging us faers database. *Cancer Med* 2021;10(24):8754-62.
 53. Twomey JD, Zhang B. Cancer immunotherapy update: Fda-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *Aaps j* 2021;23(2):39.
 54. Vafaei S, Zekiy AO, Khanamir RA, *et al.* Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (icis); a new frontier. *Cancer Cell Int* 2022;22(1):2.
 55. Xia L, Li K, Li Y, *et al.* Comparison of statistical signal detection methods in adverse events following immunization - China, 2011-2015. *China CDC Wkly* 2024;6(16):350-6.