

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的加卡奈珠单抗不良事件信号挖掘与分析



刘姗姗, 陈 果, 刘 笑, 董玉珍

武汉大学医院药剂科 (武汉 430072)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘加卡奈珠单抗上市后的药品不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 FAERS 数据库中 2018 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度共 22 个季度的数据, 运用结构化查询语言去除重复数据后, 筛选出以加卡奈珠单抗为首要怀疑药物的 ADE 报告, 采用《国际医学用语词典》对 ADE 报告进行标准化处理与分类, 选用报告比值比 (ROR) 法和信息成分 (IC) 法进行 ADE 信号挖掘。**结果** 经筛选后获得 ADE 信号 60 个, 涉及 11 个系统 / 器官分类, 主要为全身性疾病及给药部位各种反应。发生频次最多的 ADE 信号为注射部位各种不适反应, 与药品说明书记载的最常见 ADE 一致。新的 ADE 信号中发生频次排名前 3 位的依次为脱发、体重增加和便秘, ROR 值和 IC 值排名前 3 位的依次为注射部位脓疱、椎动脉夹层和雷诺现象。**结论** 加卡奈珠单抗相关 ADE 主要涉及全身性疾病及给药部位各种反应, 其中椎动脉夹层、雷诺现象为信号强度较高的新的 ADE, 治疗期间应密切关注患者的疾病进展情况, 避免出现严重后果。

【关键词】 加卡奈珠单抗; FAERS 数据库; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

Signal mining and analysis for adverse drug events of galcanezumab based on FAERS database

LIU Shanshan, CHEN Guo, LIU Xiao, DONG Yuzhen

Department of Pharmacy, Wuhan University Hospital, Wuhan 430072, China

Corresponding author: DONG Yuzhen, Email: 00004370@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To mine the adverse drug event (ADE) signals of galcanezumab based on U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) to provide reference for clinical drug safety. **Methods** The data from the FAERS database from the third quarter of 2018 to the fourth quarter of 2023 were extracted. After data cleaning and standardization, the duplicate data was removed using structured query language, ADE reports with galcanezumab as the main suspected drug were screened. ADE reports were standardized and categorized using the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities. The reporting odds ratio (ROR) method and information component (IC) method were applied for signal detection. **Results** A total of 60 ADE signals were detected after screening, 11 system organ classes were involved, mainly general disorders and administration site conditions. The ADE

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404018

通信作者: 董玉珍, 副主任药师, Email: 00004370@whu.edu.cn

signals that occurred most frequently were a variety of discomfort reactions at the injection site, consistent with the most common ADEs documented in the drug insert. The top 3 new ADE signals in order of occurrence frequency were alopecia, weight increased and constipation, and in order of ROR and IC values were injection site pustule, vertebral artery dissection and Raynaud's phenomenon. **Conclusion** ADE related to galcanezumab mainly involve systemic diseases and various reactions at the site of administration, among which vertebral artery dissection and Raynaud's phenomenon are stronger signals and newer ADEs. The patient's disease progression should be closely monitored during the treatment period to avoid serious consequences.

【Keywords】 Galcanezumab; FAERS database; Adverse drug event; Signal mining; Pharmacovigilance

偏头痛是一种常见的致残性神经系统疾病，临床表现为头痛反复发作，多为单侧的搏动性头痛，常伴有恶心、呕吐、畏光和畏声等症状。在特定疾病分析中，偏头痛位列致残原因第 2 位，而对于 15~49 岁的青壮年女性，偏头痛位列致残原因第 1 位^[1]。《中国偏头痛诊断与治疗指南（中华医学会神经病学分会第一版）》^[2]指出，我国存在偏头痛预防治疗不足及止痛药物过度使用等问题。降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）是一种强效血管舒张神经肽，其释放水平在偏头痛发作时明显增高，抑制 CGRP 及其受体的活性可以缓解头痛和预防偏头痛发作^[3]。加卡奈珠单抗是一款靶向 CGRP 的人源化 IgG4 型单克隆抗体，可选择性与 CGRP 结合并阻断 CGRP 与其受体结合，从而达到预防偏头痛的治疗目的。该药最早于 2018 年 9 月获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市，用于成人偏头痛的预防性治疗^[4]。2019 年 6 月，该药又被美国 FDA 批准新适应证：用于治疗阵发性丛集性头痛成人患者，可减少发作频率。2024 年 1 月 5 日，国家药品监督管理局批准加卡奈珠单抗注射液上市，用于成人偏头痛的预防性治疗，成为中国偏头痛患者治疗的新选择。随着加卡奈珠单抗临床应用越来越广泛，全面了解其上市后药品不良事件（adverse drug event, ADE）显得尤为迫切。美国 FDA 不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system, FAERS）是目前用于药品不良事件监测的自发呈报数据库之一，提供了大量真实世界药物安全性数据^[5]。加卡奈珠单抗最早在美国投入临床使用，比中国约早 5 年上市，故提取 FAERS 数据库中的数据，可得到该药品年度跨度更长、数据量更大的数据样

本。因此，本次研究以 FAERS 数据库的数据为基础，挖掘并分析加卡奈珠单抗潜在的 ADE 发生风险，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过 FAERS 数据库检索并下载 2018 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度共 22 个季度的美国信息互换标准代码（ASC II）数据包。

1.2 数据清洗

将 FAERS 数据库下载的全部数据导入 MySQL 8.0 软件进行分析。首先根据 FDA 推荐的变量匹配方法进行去重^[6]，选取患者人口统计和管理信息（DEMO）表的 FAERS 报告的唯一编号（PRIMARYID）、FAERS 案件的编号（CASEID）和 FDA 收到案件的日期（FDA_DT 字段），按照 CASEID、FDA_DT、PRIMARYID 进行排序，对具有相同 CASEID 的报告，保留 FDA_DT 值最大的，对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的。

1.3 数据筛选与标准化

通过 Navicat Premium 16.3 数据库管理工具，以加卡奈珠单抗的通用名“Galcanezumab”和商品名“Emgality”为检索词，在“drug name”字段进行模糊匹配，并限定“ROLE_COD”字段为“首要怀疑药物（primary suspect drug, PS）”，筛选出以加卡奈珠单抗为 PS 的 ADE 报告。提取到的 ADE 报告采用《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）26.1 版中 ADE 术语集的首选术语（preferred term, PT）进行规范化编码，并排除明显无参考价值的

ADE, 如用药错误和产品应用错误、各种与适应证相关的反应等, 同时采用 MedDRA 词典中系统/器官分类 (system organ class, SOC) 对 ADE 进行分类和中英文映射。

1.4 信号的挖掘及检测方法

采用比例失衡分析法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和信息成分 (information component, IC) 法进行分析。基于比例失衡法四格表, 比较目标药物的目标事件发生比例与其他所有药物的目标事件发生比例, 以检测药物与特定 ADE 之间的关联。ROR 法信号检测标准判定: 报告数 ≥ 3 且 ROR 值 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 , 则提示检出 1 个信号; IC 法信号判断标准: IC 值 95%CI 下限 > 0 , 则提示检出 1 个信号^[7-9]。本研究设定当 ROR 法和 IC 法的计算结果均符合标准时, 则代表生成了 1 个阳性信号。使用 Navicat Premium 16.3 数据库管理工具和 Microsoft Excel 2019 软件进行数据管理、数据处理分析以及结果可视化, 通过阈值筛选出阳性信号的 PT。

2 结果

2.1 加卡奈珠单抗 ADE 报告的基本信息

截至 2023 年第 4 季度, 加卡奈珠单抗 ADE 报告总数为 21 391 份。2020 年 ADE 报告数最多。在填写性别信息完整的 18 758 份 ADE 报告中, 使用加卡奈珠单抗发生 ADE 的女性数量远多于男性。在已填写年龄的 6 355 份 ADE 报告中, 35~65 岁群体最多, 18~34 岁群体次之。严重 ADE 占比 10.28%, 其中以“其他重要医学事件” (6.43%) 比例最高。大部分 ADE 由消费者或非医疗专业人群 (83.97%) 自发呈报。加卡奈珠单抗的 ADE 报告主要来自美国。见表 1。

2.2 加卡奈珠单抗 ADE 发生的类型和挖掘结果

根据 ADE 信号检出条件筛选并排除明显无参考价值的 ADE 后, 共获得加卡奈珠单抗 ADE 信号 60 个, 共涉及 11 个 SOC, 见表 2。其中全身性疾病及给药部位各种反应最多, 占比达一半以上。新的 ADE 风险信号中发生频次排名前 3 位的依次为脱发、体重增加和便秘, ROR 值和 IC 值排名前 3 位的依次为注射部位脓疱、椎动脉夹层和雷诺现象, 见表 3。

表 1 加卡奈珠单抗 ADE 报告的基本信息
($n=21\ 391$)

Table 1. Basic information of galcanezumab-related ADE ($n=21\ 391$)

项目	报告数	构成比 (%)
上报年度		
2018年	226	1.06
2019年	4 630	21.64
2020年	6 365	29.76
2021年	4 315	20.17
2022年	3 296	15.41
2023年	2 559	11.96
性别		
男性	2 354	11.00
女性	16 404	76.69
未知	2 633	12.31
年龄 (岁)		
0~	49	0.23
18~	1 353	6.33
35~	4 364	20.40
>65	589	2.75
未知	15 036	70.29
转归情况		
死亡	49	0.23
危及生命	46	0.22
入院或延长住院时间	508	2.37
导致畸形	173	0.81
先天畸形	8	0.04
需要干预以预防永久性损伤	39	0.18
其他重要医学事件	1 376	6.43
未知	19 192	89.72
报告者		
医师	1 026	4.80
药师	646	3.02
其他医疗专业人员	179	0.84
消费者或非医疗专业人员	17 963	83.97
未知	1 577	7.37
报告国家 (前3位)		
美国	20 952	97.95
加拿大	44	0.21
澳大利亚	39	0.18
其他国家	356	1.66

表2 加卡奈珠单抗ADE信号按照SOC的分布 (n=60)

Table 2. ADE signal distribution of galcanezumab according to SOC (n=60)

SOC	信号数	构成比 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应	35	58.33
精神病类	5	8.33
皮肤及皮下组织类疾病	4	6.67
生殖系统及乳腺疾病	4	6.67
耳及迷路类疾病	3	5.00
感染及侵染类疾病	2	3.33
各类检查	2	3.33
胃肠系统疾病	2	3.33
各类神经系统疾病	1	1.67
血管与淋巴管类疾病	1	1.67
眼器官疾病	1	1.67
总ADE信号	60	100.00

表3 加卡奈珠单抗ADE信号的ROR值、IC值及95%CI

Table 3. ROR value, IC value and 95%CI of ADE signals of galcanezumab

SOC和PT	报告数	构成比 (%)	ROR (95%CI)	IC (95%CI)
全身性疾病及给药部位各种反应				
注射部位痛 ^a	4 696	10.62	19.80 (19.16, 20.47)	3.92 (3.79, 4.05)
注射部位出血 ^a	959	2.17	11.20 (10.49, 11.96)	3.39 (3.17, 3.62)
注射部位红斑 ^a	929	2.10	10.50 (9.82, 11.22)	3.30 (3.09, 3.53)
注射部位瘙痒 ^a	698	1.58	13.07 (12.11, 14.11)	3.62 (3.35, 3.91)
注射部位肿胀 ^a	693	1.57	10.39 (9.62, 11.22)	3.30 (3.06, 3.56)
注射部位各种反应 ^a	619	1.40	10.81 (9.97, 11.72)	3.36 (3.10, 3.64)
治疗应答缩短 ^a	490	1.11	8.24 (7.53, 9.02)	2.99 (2.73, 3.27)
注射部位瘀青 ^a	466	1.05	6.01 (5.48, 6.59)	2.54 (2.32, 2.79)
注射部位荨麻疹 ^a	404	0.91	18.50 (16.73, 20.46)	4.12 (3.73, 4.56)
注射部位肿块 ^a	367	0.83	7.26 (6.54, 8.06)	2.82 (2.54, 3.12)
感受异常 ^a	364	0.82	1.22 (1.10, 1.35)	0.28 (0.25, 0.31)
注射部位皮疹 ^a	281	0.64	10.42 (9.25, 11.74)	3.33 (2.96, 3.75)
注射部位发热 ^a	183	0.41	14.23 (12.27, 16.50)	3.77 (3.25, 4.37)
注射部位不适 ^a	130	0.29	10.22 (8.59, 12.18)	3.31 (2.78, 3.94)
装置相关损伤 ^a	120	0.27	4.44 (3.70, 5.31)	2.13 (1.78, 2.55)
注射部位损伤 ^a	120	0.27	20.28 (16.87, 24.38)	4.26 (3.55, 5.13)
注射部位硬结 ^a	86	0.19	7.94 (6.41, 9.83)	2.96 (2.39, 3.66)
注射部位刺激 ^a	68	0.15	8.69 (6.83, 11.06)	3.09 (2.43, 3.93)
注射部位变色 ^a	52	0.12	4.40 (3.35, 5.78)	2.12 (1.61, 2.79)
注射部位超敏 ^a	45	0.10	12.48 (9.27, 16.80)	3.60 (2.67, 4.84)
注射部位炎症 ^a	33	0.07	5.93 (4.20, 8.37)	2.55 (1.81, 3.59)
注射部位囊泡 ^a	33	0.07	5.32 (3.77, 7.51)	2.39 (1.70, 3.38)
注射部位外渗 ^a	27	0.06	1.64 (1.12, 2.39)	0.71 (0.48, 1.03)
注射部位疤痕 ^a	19	0.04	5.49 (3.49, 8.63)	2.44 (1.55, 3.84)
注射部位血肿 ^a	16	0.04	3.85 (2.35, 6.31)	1.93 (1.18, 3.17)
治疗反应延迟 ^a	13	0.03	4.50 (2.60, 7.78)	2.16 (1.25, 3.73)
注射部位丘疹 ^a	12	0.03	2.82 (1.60, 4.97)	1.49 (0.84, 2.62)

续表3

SOC和PT	报告数	构成比 (%)	ROR (95%CI)	IC (95%CI)
注射部位感觉异常 ^a	12	0.03	6.58 (3.72, 11.65)	2.70 (1.52, 4.77)
注射部位斑疹 ^a	7	0.02	21.42 (10.00, 45.86)	4.35 (2.03, 9.30)
注射部位皮肤开裂 ^a	6	0.01	11.07 (4.92, 24.92)	3.43 (1.52, 7.73)
注射部位感觉减退 ^a	5	0.01	2.45 (1.02, 5.89)	1.28 (0.53, 3.10)
注射部位水肿 ^a	5	0.01	2.55 (1.06, 6.14)	1.34 (0.56, 3.23)
注射部位结痂 ^a	4	0.01	3.71 (1.38, 9.92)	1.88 (0.70, 5.03)
注射部位划痕 ^a	3	0.01	15.22 (4.80, 48.24)	3.88 (1.22, 12.29)
注射部位发凉 ^a	3	0.01	4.59 (1.47, 14.33)	2.18 (0.70, 6.82)
精神病类				
惊恐发作	62	0.14	1.60 (1.25, 2.06)	0.68 (0.53, 0.87)
注射恐惧	55	0.12	5.34 (4.09, 6.97)	2.40 (1.84, 3.13)
惊恐反应	23	0.05	2.82 (1.87, 4.24)	1.49 (0.99, 2.24)
注意涣散	4	0.01	2.83 (1.06, 7.57)	1.49 (0.56, 3.99)
各种分离性障碍	3	0.01	3.69 (1.19, 11.52)	1.88 (0.60, 5.85)
皮肤及皮下组织类疾病				
脱发	609	1.38	1.92 (1.78, 2.09)	0.92 (0.85, 1.00)
荨麻疹 ^a	311	0.70	1.60 (1.43, 1.79)	0.66 (0.59, 0.74)
全身的瘙痒 ^a	39	0.09	3.53 (2.57, 4.83)	1.81 (1.32, 2.48)
脆发	9	0.02	2.79 (1.45, 5.38)	1.48 (0.77, 2.84)
生殖系统及乳腺疾病				
月经不规律	29	0.07	2.20 (1.53, 3.17)	1.13 (0.79, 1.63)
月经不调	21	0.05	2.48 (1.62, 3.81)	1.31 (0.85, 2.01)
月经延迟	19	0.04	2.30 (1.47, 3.62)	1.20 (0.76, 1.88)
月经频发	8	0.02	2.88 (1.44, 5.78)	1.52 (0.76, 3.05)
耳及迷路类疾病				
眩晕	152	0.34	2.12 (1.81, 2.49)	1.08 (0.92, 1.26)
耳鸣	80	0.18	1.58 (1.27, 1.97)	0.66 (0.53, 0.82)
听觉过敏	13	0.03	3.16 (1.83, 5.46)	1.65 (0.96, 2.85)
各类检查				
体重增加	543	1.23	1.78 (1.63, 1.93)	0.81 (0.74, 0.88)
激素水平异常	13	0.03	1.97 (1.14, 3.40)	0.97 (0.56, 1.68)
胃肠系统疾病				
便秘	513	1.16	1.77 (1.63, 1.94)	0.81 (0.74, 0.88)
舌出血	4	0.01	2.88 (1.08, 7.71)	1.52 (0.57, 4.07)
感染及侵染类疾病				
注射部位蜂窝织炎	9	0.02	5.57 (2.88, 10.76)	2.46 (1.27, 4.75)
注射部位脓疱	4	0.01	10.94 (4.05, 29.55)	3.41 (1.26, 9.22)
眼器官疾病				
视觉损害	204	0.46	1.19 (1.04, 1.37)	0.25 (0.22, 0.29)
血管与淋巴管类疾病				
雷诺现象	39	0.09	6.55 (4.77, 9.00)	2.69 (1.96, 3.69)
各类神经系统疾病				
椎动脉夹层	3	0.01	9.33 (2.97, 29.32)	3.19 (1.01, 10.03)

注：^a加卡奈珠单抗FDA说明书记载的ADE。

2.3 严重ADE的转归情况

加卡奈珠单抗可能导致严重 ADE 各转归情况及报告例数排名前 2 位的 PT 分析结果见表 4，导致畸形、需要干预以预防永久性损伤和其他重要医疗事件中阳性 ADE 信号为便秘、脱发和体重增加。

表4 加卡奈珠单抗的严重ADE转归情况及报告数排名前2位的PT

Table 4. Serious ADE outcomes of galcanezumab and top 2 PT with the highest number of reports

严重ADE转归情况	报告数排名前2的PT	报告数
死亡	死亡	28
	自杀既遂	4
导致畸形	便秘 ^a	37
	焦虑	33
入院或延长住院时间	呼吸困难	30
	头晕	24
危及生命	速发严重过敏反应	10
	抑郁	9
其他重要医学事件	脱发 ^a	90
	体重增加 ^a	72
需要干预以预防永久性损伤	关节痛	10
	脱发 ^a	6
先天畸形	妊娠过程中胎儿暴露	4
	气管狭窄	2
	自发流产	2
	妊娠过程中暴露	2

注：^a表示加卡奈珠单抗筛选出的阳性信号。

3 讨论

3.1 加卡奈珠单抗ADE报告构成情况分析

将 22 个季度数据导入 MySQL 8.0 并根据规则进行数据清洗后，加卡奈珠单抗 ADE 报告总数为 21 391 份，PT 数 44 211 个。经过 ROR 法和 IC 法阈值筛选后得到 95 个阳性 ADE 信号，通过 SOC 分类及 PT 中英文映射后发现，属于各类神经系统疾病的 PT 除了椎动脉夹层，其余包括偏头痛、丛集性头痛等的头部疼痛症状，都属于适应证，故删除这一类除椎动脉夹层的 16 个阳性 ADE 信号；而属于各类损伤、中毒及操作并发症的 PT 多为产品配发错误、用药过量或不足等用药错误，不属于合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应，与药品本身毒性

关联较小，故删除这一类的 19 个阳性 ADE 信号。最终得到加卡奈珠单抗的阳性 ADE 信号 60 个。

因为加卡奈珠单抗最早于 2018 年 9 月在美国上市用于成人偏头痛的预防性治疗，所以其 ADE 报告数从 2018 年第 3 季度开始统计。2019 年 6 月，FDA 又宣布批准加卡奈珠单抗用于治疗阵发性丛集性头痛成人患者，随着其适应证的扩大，考虑其临床应用更广泛，使用患者增多，发生 ADE 的患者数量也随之增多。因此可能导致其 2020 年 ADE 报告达到峰值，之后呈慢慢下降趋势。考虑女性发生偏头痛的发病率高于男性^[10]，使用该药品的女性人数可能多于男性，因此导致使用加卡奈珠单抗发生 ADE 的女性数量远高于男性。偏头痛患病率在 35~39 岁达到峰值，50 岁以后有所下降，其在中青年人中最常见，随着年龄的增长，发病率会降低^[11]。因此，使用加卡奈珠单抗治疗的中青年人更多，从而得到更多的 ADE 数据。上报 ADE 的人群大多数为消费者或非医疗专业人员，来自医务人员上报的 ADE 较少，提示医疗专业人员应更关注该药品的 ADE。加卡奈珠单抗 ADE 上报的国家主要为美国，很可能是因为该药品于 2018 年 9 月在美国率先上市使用，而其他国家批准时间相对靠后或尚未批准上市，也可能与 FAERS 数据库接受不同国家的上报数据不同有关。

3.2 加卡奈珠单抗ADE涉及SOC及FDA说明书记载情况

根据 ADE 信号检出条件筛选并排除明显无参考价值的 ADE 后，得到加卡奈珠单抗的 60 个 ADE 信号，共涉及 11 个 SOC。其中，分类为全身性疾病及给药部位各种反应所包含的 PT 种类最多，报告例数也最多，主要为注射部位的各种不适反应，其可能与加卡奈珠单抗的给药途径为注射有关。这与 FDA 说明书记载的该药品最常见的 ADE 是注射部位反应相一致，证明该方法的可靠性。同时提示进行注射给药时应注意观察给药部位的反应，必要时进行注射部位伤口护理，以减轻患者的不适。皮肤及皮下组织类疾病分类中过敏反应也不在少数，如全身的瘙痒、荨麻疹，这与 FDA 说明书记载的该药品 ADE 中包括过敏反应，曾报告过敏性休克和血管性水肿病例的描述基本一致，说明本研究结果较为可信。

3.3 新的ADE信号

利用数据挖掘方法能够发现潜在的或新的 ADE，本研究发现 23 个加卡奈珠单抗 FDA 说明书中未记载的 ADE 信号。脱发、体重增加和便秘是本研究中发生频次排名前 3 的新发现 ADE 信号，同时均属于严重 ADE 的转归情况，其中脱发属于需要干预以预防永久性损伤和其他重要医学事件，说明其可能会影响患者的生活质量，提示医务人员必要时可进行临床干预，预防及治疗脱发；体重增加属于其他重要医学事件分类，医务人员可在患者使用药品期间采集患者体重信息，并对患者进行日常生活、运动、饮食等监测，尽量避免产生严重后果；便秘属于导致畸形分类，可通过对患者日常生活情况的监测、对症治疗和避免妊娠患者用药等措施，以降低严重 ADE 风险。

注射部位脓疱、椎动脉夹层和雷诺现象为 ROR 值和 IC 值排名前 3 的新发现 ADE 风险信号。注射部位脓疱和同属于感染及侵染类疾病分类的注射部位蜂窝织炎，均可能与注射部位未做好清洗消毒或者注射后未规范护理伤口，而造成感染有关，提示注射时应注意注射部位消毒及告知患者如何护理注射后伤口，以尽量预防此类 ADE 发生。椎动脉夹层和雷诺现象虽然报告例数较少，但是其信号强度较高，是本研究重点关注的新的 ADE 信号，临床需密切关注。椎动脉夹层属于各类神经系统疾病分类，是指椎动脉血管内膜撕裂导致血液进入血管壁内形成壁内血肿，如血肿累及内膜及中膜时，会造成血管狭窄、闭塞；若血液流入血管外膜下时，可形成夹层动脉瘤，其破裂可能会导致自发性蛛网膜下腔出血。而即使在现代医学条件下自发性蛛网膜下腔出血的预后也是不确定的，这主要是因为医疗干预前后都存在再出血的风险，从而导致较高病死率^[12]。椎动脉夹层也是导致青壮年缺血性脑卒中的重要原因，表现为先兆偏头痛、剧烈头痛和颈部疼痛等症状，提示医师诊断时应参考相关指南的诊断标准，确诊偏头痛后再考虑用药^[13]。如果使用加卡奈珠单抗的患者出现临床症状提示椎动脉夹层，如突然发作的后颈部疼痛和（或）头痛，则应进行影像学检查，包括核磁共振成像、CT 血管造影术和传统血管造影术，以避免在诊断时忽视这一重要疾病，错过最佳治疗，保守治疗包括降压、抗血

栓、他汀类药物的应用，当动脉瘤有增大趋势时，应考虑手术干预^[14]。同时，本研究也发现属于血管与淋巴管类疾病分类的雷诺现象，虽然其 ROR 值和 IC 值略低于椎动脉夹层，但报告例数更多，也是本研究重点关注的新的 ADE 信号，临床也需密切关注。雷诺现象是一种由微血管系统紊乱所引起的细小动脉痉挛性现象，导致肢端动脉阵发性痉挛、血流暂时减少或中断，随后扩张充血的特征性病变，呈现四肢末端皮肤出现间歇性苍白、紫绀和潮红，并伴有疼痛和异样感，严重者可能有肢端溃疡或坏疽^[15]。目前关于雷诺现象的发病机制尚未完全明确，药物也可能导致雷诺现象发生，因此提示医务人员在临床应用加卡奈珠单抗时应引起重视。出现雷诺现象的患者可使用钙通道阻滞剂、磷酸二酯酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、选择性血清素再摄取抑制剂、肉毒素等进行治疗^[16]。出现雷诺现象后禁用收缩血管药物如 β -受体拮抗剂、可乐定和麦角制剂，因为其会引起血管收缩并可能加重症状。

其他类型的新 ADE 信号如分类属于精神病类的注射恐惧、惊恐发作等为 ROR 值和 IC 值较高的阳性信号，其可能与加卡奈珠单抗的给药途径有关，注射给药途径可能会加重患者紧张情绪，导致患者产生恐惧等情绪，甚至可能诱发精神类疾病，提示医务人员给药时应更加注意患者的情绪，尽力做到在给药时给予患者心理安慰，以降低精神病类 ADE 风险。属于生殖系统及乳腺疾病分类的新 ADE 信号，主要为月经不规律和月经周期的改变等，虽然报告例数较少，但作为阳性信号也应引起重视，建议停药，并关注此后月经周期是否恢复正常。属于耳及迷路类疾病分类的新 ADE 信号，如偏头痛与眩晕存在相关性^[17]，而耳鸣与偏头痛关系密切^[18]，听觉过敏也可能与耳鸣相关，因此，此类 ADE 可能和偏头疼导致的不适有关，其发生是否与加卡奈珠单抗的应用有关，也有待未来的研究进行临床用药观察。

加卡奈珠单抗的严重 ADE 中阳性信号占少数，说明其大多数与加卡奈珠单抗的使用并无统计学关系。而提示阳性信号的 ADE 为便秘、脱发和体重增加，均可尝试通过临床干预进行缓解，因此提前了解该药品可能会引起的 ADE，并及时实施干预措施，对于临床安全用药也至关重要。提示医师在使用加卡奈珠单抗时，对说明书未记

载的 ADE 应重点关注,同时提醒药师应加强使用加卡奈珠单抗患者的药学监护。

3.4 研究局限性

本研究主要的局限性包括,①无法计算发生率:关于加卡奈珠单抗的 ADE 报告中 35~65 岁群体最多,女性报告数量更多。可能是因为 35~65 岁人群为偏头痛患病高发人群,而女性患病率高于男性。然而 FAERS 数据库中上市后药品的数据均为自发报告,缺少分母,无法计算发生率,因此本研究无法明确是否女性更容易发生 ADE,也尚无法明确 ADE 报告数的性别和年龄差异是与加卡奈珠单抗用药有关还是疾病本身有关。②报告国家来源集中:FAERS 数据库虽然收录了全世界范围内的 ADE 报告,但该数据库在各国的使用情况存在较大差异,且收录的 ADE 报告未记录人种信息,因此本研究无法客观准确地分析 ADE 在不同国家,以及不同人种之间的差异。本研究数据大多数来自于美国,目前得到的结果是否适用于我国人群有待研究和确定。③报告人群局限:FAERS 数据库中的数据是源自于医师、药师、其他医疗专业人员、非医疗专业人员或患者等人群自主上报,该药品的 83.97% 报告来自消费者或非医疗专业人员,可能会出现上报内容不规范、漏报合并用药等情况,数据质量难以保证,因此挖掘数据得到的结果可能会出现一定的偏倚^[19]。④上市年限较短:加卡奈珠单抗上市年限较短,仅收集约 5 年半的数据,对于长期用药导致的 ADE 和罕见 ADE 的评估还有赖于 ADE 监测数据的进一步积累。⑤统计学特性:本研究仅能反映 ADE 与药物之间的统计学关系,要确定加卡奈珠单抗和 ADE 之间的因果关系,还需开展进一步的循证医学研究^[20]。

尽管如此,使用 FAERS 数据库进行药品 ADE 信号检测的成本低,能快速从海量数据中挖掘出有意义的信息,结合对有效信号进行评价,可为后续临床医学、药学等学科的相关研究提供信息支持,不失为一种便捷有效的方法^[21]。并且,加卡奈珠单抗 2024 年 1 月 5 日在我国被批准上市,本研究对其 ADE 报告进行分析,可为临床安全用药、ADE 监测和防治相关严重 ADE 提供参考。

综上,基于加卡奈珠单抗的数据深入分析其潜在的 ADE,提示临床予以关注及进一步进行安全性评价,其中椎动脉夹层和雷诺现象为信号强

度较高、新的 ADE,在治疗期间应密切关注患者的疾病进展情况,避免出现严重后果。

参考文献

- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 137. DOI: [10.1186/s10194-020-01208-0](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0).
- 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会头痛协作组.中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)[J].*中华神经科杂志*, 2023, 56(6): 591-613. [Chinese society of neurology, headache group of Chinese society of neurology. Chinese practice guidelines for diagnosis and treatment of migraine (1st edition, Chinese society of neurology)[J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(6): 591-613.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113694-20230222-00118](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113694-20230222-00118).
- Labastida-Ramírez A, Caronna E, Gollion C, et al. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 125. DOI: [10.1186/s10194-023-01644-8](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01644-8).
- Igarashi H, Shibata M, Ozeki A, et al. Early onset and maintenance effect of galcanezumab in Japanese patients with episodic migraine[J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 3555-3564. DOI: [10.2147/JPR.S326905](https://doi.org/10.2147/JPR.S326905).
- 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. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
- Hu YY, Gong J, Zhang LF, et al. Colitis following the use of immune checkpoint inhibitors: a real-world analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106601. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106601](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106601).
- van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10. DOI: [10.1002/pds.668](https://doi.org/10.1002/pds.668).
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.

- DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- 9 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(12): 1362–1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(12): 1362–1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
 - 10 Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options[J]. Am J Manag Care, 2019, 25(2 Suppl): S23–S34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681821/>.
 - 11 Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11): 954–976. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3).
 - 12 Chaalala C, EI Hage G, Gilbert V, et al. Spontaneous intracranial vertebral artery dissections presenting with subarachnoid hemorrhage[J]. Neurochirurgie, 2024, 70(3): 101526. DOI: [10.1016/j.neuchi.2023.101526](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2023.101526).
 - 13 Wala SM, AlEdani EM, Samuel EA, et al. Exploring the nexus: a systematic review on the interplay of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T genotype, hyperhomocysteinemia, and spontaneous cervical/vertebral artery dissection in young adults[J]. Cureus J Med Science, 2024, 16(5): e60878. DOI: [10.7759/cureus.60878](https://doi.org/10.7759/cureus.60878).
 - 14 Fukumoto H, Morishita T, Takemoto K, et al. Clinical characteristics and management of vertebral artery dissection without definitive imaging features: a single center cohort study[J]. Interdiscip Neurosur, 2024, 37: 101985. DOI: [10.1016/j.inat.2024.101985](https://doi.org/10.1016/j.inat.2024.101985).
 - 15 Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon[J]. N Engl J Med, 2016, 375(6): 556–565. DOI: [10.1056/NEJMra1507638](https://doi.org/10.1056/NEJMra1507638).
 - 16 Habib SM, Brenninkmeijer EEA, Vermeer MH, et al. Botulinum toxin type a in the treatment of Raynaud's phenomenon[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e14182. DOI: [10.1111/dth.14182](https://doi.org/10.1111/dth.14182).
 - 17 张月战, 徐峰. 偏头痛共病的发病机制研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 360–364. [Zhang YZ, Xu F. Recent developments in the pathogenesis of comorbidities of migraine[J]. Chinese General Practice, 2017, 20(3): 360–364.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2017.03.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2017.03.018).
 - 18 Goshtasbi K, Abouzari M, Risbud A, et al. Tinnitus and subjective hearing loss are more common in migraine: a cross-sectional NHANES analysis[J]. Otol Neurotol, 2021, 42(9): 1329–1333. DOI: [10.1097/MAO.0000000000003247](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003247).
 - 19 Cirmi S, El Abd A, Letinier L, et al. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS)[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4): 826. DOI: [10.3390/cancers12040826](https://doi.org/10.3390/cancers12040826).
 - 20 郭志坚, 郑轶, 迟立杰, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的度普利尤单抗不良事件信号挖掘及分析 [J]. 海军军医大学学报, 2021, 42(7): 770–777. [Guo ZJ, Zheng Y, Chi LJ, et al. Data mining and analysis for adverse event signals of dupilumab based on U. S. food and drug administration adverse event reporting system database[J]. Academic Journal of Naval Medical University, 2021, 42(7): 770–777.] DOI: [10.16781/j.0258-879x.2021.07.0770](https://doi.org/10.16781/j.0258-879x.2021.07.0770).
 - 21 芦小燕, 董昭兴, 陈维, 等. 基于 Openvigil 药物警戒数据分析网站的间质性肺疾病相关药物风险信号研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1536–1541. [Lu XY, Dong ZX, Chen W, et al. Study of drug risks signals associated with interstitial lung disease based on the openvigil pharmacovigilance analysis website[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(11): 1536–1541.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230425](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230425).

收稿日期: 2024 年 04 月 12 日 修回日期: 2024 年 07 月 04 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏