

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的仑卡奈单抗不良事件信号挖掘与分析



张雯¹, 李敏¹, 刘二平¹, 陶文婷¹, 蔡瑞¹, 周伟贤²

1. 常州市妇幼保健院药学部 (江苏常州 213000)
2. 常州市第一人民医院药学部 (江苏常州 213000)

【摘要】目的 通过美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘仑卡奈单抗相关不良事件 (ADE) 的风险信号, 为该药临床安全使用提供参考依据。**方法** 检索 FAERS 中 2010 年第 4 季度至 2024 年第 2 季度仑卡奈单抗相关 ADE 报告, 采用报告比值比法、综合标准法、贝叶斯置信区间递进神经网络法与多项式伽马泊松分布缩减法进行信号挖掘, 对报告频数和信号强度排名前 30 位及各系统 / 器官分类的 ADE 进行统计分析。**结果** 共收集到仑卡奈单抗相关 ADE 报告 868 份, 涉及 ADE 1 986 例次, 挖掘到相关 ADE 信号 38 个, 严重 ADE 占比为 23.39%, 87.15% 的 ADE 发生在用药后的前 3 个月。报告例次排名前 30 位的 PT 信号主要为头痛、畏寒、疲劳、渗出型淀粉样蛋白相关成像异常 (ARIA-E)、出血型淀粉样蛋白相关成像异常 (ARIA-H) 等, 信号强度排名前 30 位的主要包括 ARIA-E、ARIA-H、脑雾、输液相关反应等, 神经系统疾病相关 ADE 最为常见。挖掘出 15 种未被药品说明书记载的 ADE, 如脑雾、蚁行感、癫痫持续状态等。**结论** 临床使用仑卡奈单抗前应做好患者用药风险评估, 用药期间尤其是前 3 个月, 应重点监测 ARIA-E、ARIA-H、输液相关反应等常见 ADE, 同时也需要关注新发现可疑的 ADE, 保证患者用药安全。

【关键词】 仑卡奈单抗; FAERS 数据库; 药品不良事件; 信号挖掘

【中图分类号】 R 971 **【文献标识码】** A

Signal mining and analysis of adverse events for lecanemab based on the FAERS database

ZHANG Wen¹, LI Min¹, LIU Erping¹, TAO Wenting¹, CAI Rui¹, ZHOU Weixian²

1. Department of Pharmacy, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: ZHOU Weixian, Email: 15851875291@163.com

【Abstract】Objective To mine the risk signals of adverse drug events (ADEs) related to lecanemab through the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, to provide a reference for the safe clinical use of lecanemab. **Methods** Data on adverse events related to lecanemab from the fourth quarter, 2010 to the second quarter 2024

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411039

基金项目: 江苏省药学会—石药医院药学科研基金 (SY202301-3); 常州市科技计划项目 (CJ20239025、CJ20219024)

通信作者: 周伟贤, 硕士, 主管药师, Email: 15851875291@163.com

in the FAERS were collected. Potential ADE signals were mined using the reporting odds ratio (ROR) method, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method, Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. The top 30 ADEs in terms of report frequency and signal strength, as well as ADEs categorized by system organ class (SOC), were statistically analyzed. **Results** A total of 868 adverse event reports related to lecanemab were collected, involving 1,986 instances of ADEs with 38 related ADE identified, the proportion of serious ADEs was 23.39%, and 87.15% of ADEs occurred in the first 3 months after the initiation of the drug. The top 30 PT signals in reported cases were headache, chills, fatigue, effusion type amyloid-related imaging abnormalities (ARIA-E), hemorrhage-type amyloid-related imaging abnormalities (ARIA-H), and so on. The top 30 signals in terms of signal intensity mainly included ARIA-E, ARIA-H, brain fog, infusion-related reactions. ADEs related to nervous system diseases were the most common. Fifteen new suspected or serious ADEs not recorded in the instructions were discovered, such as brain fog, formication, status epilepticus. **Conclusion** Risk assessment of patients' medication should be conducted before clinical use of lecanemab, especially in the first 3 months of the medication period, focus should be placed on monitoring common ADEs, such as ARIA-E, ARIA-H, infusion-related reactions. Attention also needs to be paid to the newly discovered suspected ADEs, to ensure the patients' medication safety.

【Keywords】 Lecanemab; FAERS database; Drug adverse events; Signal mining

流行病学调查显示,在我国,年龄 60 岁以上的痴呆患者约有 1 507 万人,其中 983 万人为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者,此外,轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者约 3 877 万人,AD 已成为我国第五大致死疾病,每年导致高达 1 677 亿美元的疾病支出,造成了沉重的经济和社会负担^[1]。

仑卡奈单抗(lecanemab)是一种人源化单克隆 IgG1 抗体,通过靶向结合脑内致病性的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β),减少 A β 斑块的积聚与形成,用于治疗由 AD 引起的 MCI 和轻度痴呆^[2-3]。2023 年 1 月,仑卡奈单抗获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的加速批准,同年 7 月获得完全批准上市^[4],2024 年 1 月该药在我国获批上市。一项为期 18 个月的 III 期临床试验^[5]证实,仑卡奈单抗在主要终点及多个关键次要终点上均显示出积极疗效,与安慰剂组相比,AD 患者认知能力下降速度减缓了 25%,对延缓 AD 早期进展发挥了重要作用。尽管仑卡奈单抗在临床研究中表现出减缓 AD 患者认知衰退、改善生活质量的潜力,但其引发的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)不容忽视。目前,临床安全性研究中观察到仑卡奈单抗可引起输液相关反应和淀粉样蛋白相关成像异常(amyloid-related imaging

abnormalities, ARIA)等 ADR^[5-6]。但由于临床研究中受试者纳入标准严格、治疗周期和监测时间相对较短,使得一些迟发或罕见的药品不良事件(adverse drug event, ADE)难以被发现^[7-8]。此外,仑卡奈单抗在我国上市时间较短,国内暂无大规模的安全性研究数据^[9],因此,及时、准确地识别出该药上市后潜在的 ADE 风险至关重要。本研究利用美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库,深入挖掘仑卡奈单抗的 ADE 风险信号,旨在为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

为体现真实世界研究相较于临床试验观测周期更长的优势,以仑卡奈单抗在临床试验(NCT01230853)^[10]中报道的最早时间作为本研究数据采样的起始时间。在 FAERS 数据库官方网站下载从 2010 年第 4 季度至 2024 年第 2 季度共计 55 个季度的数据包,使用 SAS 9.4 软件进行数据整理和分析。利用仑卡奈单抗的通用名“lecanemab”、商品名“leqembi”和其他名称“lecanemab-irmb”“BAN-2401”进行数据筛选。

1.2 数据处理

根据 FDA 的指导原则对 ADE 报告进行筛

选清洗,从患者人口统计和管理信息(DEMO)表中提取报告唯一编号(PRIMARYID)、案件编号(CASEID)和收到案件日期(FDA_DT)字段,当多个报告具有相同的CASEID时,只保留FDA_DT最新的记录,如果两个或多个报告的CASEID和FDA_DT完全相同,那么优先保留最高PRIMARYID值的记录。去重操作完成后,基于每一季度数据包中的删除报告列表的CASEID字段排除相关报告,提取DRUG表中“ROLE_COD”列为“首要怀疑(primary suspect, PS)药物”的所有报告。应用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary For Drug Regulatory Activities*, MedDRA)第27版中的系统/器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred term, PT),对获得的ADE数据进行分类整理^[11-12]。

1.3 信号挖掘

本研究中采用4种不良事件信号挖掘方法,分别为比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法^[13]、英国药品和保健产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA法”)^[14]、贝叶斯置信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法^[15]与多项式伽马泊松分布缩减(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)法^[16-17]对ADE信号进行检测,确定药物与ADE之间的统计学关联。当ROR法满足目标药物的目标ADE报告数(a) ≥ 3 、ROR值的95%置信区间(confidence interval, CI)下限 > 1 时,提示检出1个信号;当MHRA法满足 $a \geq 3$,比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR) ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$,提示生成1个信号;当BCPNN法满足信息成分(information component, IC)值的95%CI下限(IC_{025}) > 0 ,提示生成1个信号;MGPS法满足贝叶斯几何平均数(empirical Bayesian geometric mean, EBGM)的95%CI下限($EBGM_{05}$) > 2 ,提示生成1个信号。本研究要求同时满足4种算法的阳性信号标准,确认为生成1个信号^[13-17]。

1.4 统计学处理

使用SAS 9.4和Microsoft Excel 2021软件进行数据处理和统计分析,按“PT项”分类汇总,计算“PT项”的ROR值的95%CI下限、PRR值、

IC_{025} 值和 $EBGM_{05}$ 值,数值越大表示该“PT项”信号强度越高,即该ADE与仑卡奈单抗间的统计学相关性越强。

2 结果

2.1 仑卡奈单抗相关ADE报告基本信息

共收集到与仑卡奈单抗相关的ADE报告868份,发生ADE共1986例次,基本信息见表1。2024年报告数较2023年急剧上升,严重ADE报告占比为23.39%。报告国家以美国为主,国家分布如图1所示。

2.2 仑卡奈单抗相关ADE发生时间分布

868份ADE报告中,明确ADE发生时间的报告有467份(53.80%),具体分布见图2,其余401份(46.20%)为缺失、未知或有异常值的报告。由图2可知,大部分仑卡奈单抗的ADE发生在开始用药后的第1个月(340例,

表1 仑卡奈单抗相关ADE报告的基础信息

Table 1. Basic information on ADE of lecanemab

指标	报告数	构成比(%)
性别		
女	478	55.07
男	325	37.44
未知	65	7.49
年龄(岁)		
18~64	93	10.71
65~74	260	29.95
≥ 75	344	39.63
未知	171	19.70
报告年份		
2023年	243	28.00
2024年	625	72.00
上报人员		
消费者	440	50.69
医生	252	29.03
药师	164	18.89
未知	12	1.38
严重ADE		
否	665	76.61
是	203	23.39
转归		
住院	134	14.71
其他严重的重要医疗事件	70	7.68
死亡	22	2.41
危及生命	12	1.32
残疾	7	0.77
需作处置以防止永久伤害	1	0.11
未指明具体转归	665	73.00

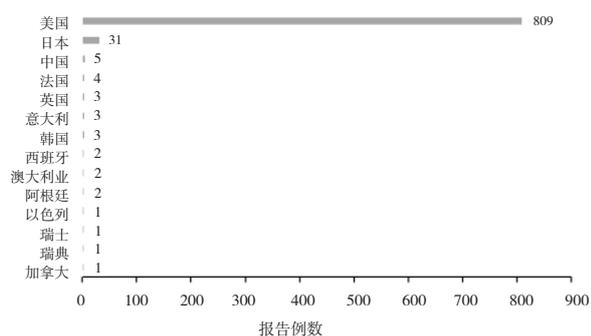


图1 仑卡奈单抗相关ADE报告国家分布图

Figure 1. Distribution of countries reporting ADE related to lecanemab

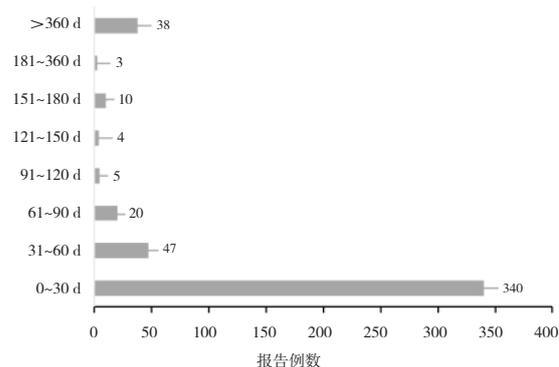


图2 仑卡奈单抗相关ADE发生时间

Figure 2. Time of onset of lecanemab-associated ADE

72.81%)，而用药后3个月内发生ADE的占比高达87.15% (407例)，约8.14% (38例)的ADE发生在用药1年后。提示在仑卡奈单抗用药后3个月内，应重点预防和监控患者ADE的发生。

2.3 仑卡奈单抗相关ADE的SOC分布

表2为ADE信号所在的SOC的分布情况，“各类神经系统疾病”“全身性疾病及给药部位各种反应”的报告频数和阳性信号数排在前2位，说明涉及这两类系统的ADE在仑卡奈单抗使用过程中最为常见。排除阳性信号数为0的SOC，仑

卡奈单抗相关ADE共累及9个SOC，各SOC具体ADE类型见表3。

2.4 仑卡奈单抗相关ADE例次排名前30位PT

挖掘出仑卡奈单抗相关ADE涉及的PT 349个，其中报告例次较多的下限PT包括头痛、畏寒、疲劳、渗出型ARIA (effusion type ARIA, ARIA-E)、出血型ARIA (hemorrhage type ARIA, ARIA-H)、输液相关反应等，表4为例次排名前30位的PT。

表2 仑卡奈单抗相关ADE报告例数和阳性信号数在不同SOC的分布情况

Table 2. Distribution of the number of reported cases of lecanemab-associated ADE and the number of positive signals in different SOC

SOC	报告例数	例数占比 (%)	阳性信号数	信号数占比 (%)
各类神经系统疾病	718	36.15	20	52.63
全身性疾病及给药部位各种反应	450	22.66	7	18.42
胃肠系统疾病	151	7.60	0	0.00
精神病类	149	7.50	5	13.16
各类损伤、中毒及操作并发症	113	5.69	1	2.63
各类检查	63	3.17	1	2.63
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	53	2.67	0	0.00
感染及侵染类疾病	46	2.32	1	2.63
皮肤及皮下组织类疾病	44	2.22	0	0.00
呼吸系统、胸及纵隔疾病	43	2.17	1	2.63
血管与淋巴管类疾病	30	1.51	1	2.63
心脏器官疾病	27	1.36	0	0.00
眼器官疾病	27	1.36	0	0.00
代谢及营养类疾病	24	1.21	0	0.00
肾脏及泌尿系统疾病	19	0.96	1	2.63
耳及迷路类疾病	7	0.35	0	0.00
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	7	0.35	0	0.00
各种手术及医疗操作	5	0.25	0	0.00
肝胆系统疾病	3	0.15	0	0.00
血液及淋巴系统疾病	3	0.15	0	0.00
社会环境	2	0.10	0	0.00
生殖系统及乳腺疾病	2	0.10	0	0.00

表3 仑卡奈单抗相关ADE信号在SOC中的分布情况

Table 3. SOC distribution of lecanemab-related ADE signals

SOC	阳性信号数	具体ADE
各类神经系统疾病	20	ARIA、ARIA-E、ARIA-H、中枢神经系统表面铁沉积症、大脑微出血、脑雾 ^a 、脑水肿、AD型痴呆、蚁行感 ^a 、头痛、大脑出血、癫痫持续状态 ^a 、头部不适、震颤 ^a 、失语 ^a 、认知障碍 ^a 、困倦、嗜睡、记忆受损、头晕
全身性疾病及给药部位各种反应	7	寒战、疲劳、发热、流感样疾病、感到寒冷、反应迟缓 ^a 、尖叫 ^a
精神病类	5	意识模糊状态、定向力障碍 ^a 、愤怒 ^a 、异常做梦 ^a 、睡眠质量差 ^a
各类损伤、中毒及操作并发症	1	输液相关反应
各类检查	1	体温升高
感染及侵染类疾病	1	脑炎 ^a
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1	呃逆 ^a
血管与淋巴管类疾病	1	静脉通路不良
肾脏及泌尿系统疾病	1	失禁 ^a

注：^a药品说明书未记载。

表4 仑卡奈单抗相关ADE报告例次排名前30位PT（按例次排序）

Table 4. Top 30 ranked PT instances in ADE reports related to lecanemab (sorted by instances)

PT	例次	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBCM (EBCM ₀₅)
头痛	193	10.40 (8.97, 12.07)	9.49 (1 480.39)	3.25 (2.97)	9.49 (8.18)
寒战	100	27.40 (22.40, 33.50)	26.07 (2 412.90)	4.70 (4.09)	26.04 (21.30)
疲劳	93	3.89 (3.16, 4.79)	3.75 (190.14)	1.91 (1.56)	3.75 (3.05)
ARIA-E	91	18 299.70 (14 001.30, 23 917.70)	17 461.20 (962 907.00)	13.37 (6.15)	10 583.00 (8 097.12)
ARIA-H	70	18 047.60 (13 315.70, 24 460.90)	17 411.50 (739 416.00)	13.37 (5.73)	10 564.70 (7 794.75)
输液相关反应	66	35.25 (27.58, 45.07)	34.12 (2 120.98)	5.09 (4.15)	34.07 (26.66)
发热	65	5.96 (4.65, 7.63)	5.79 (259.17)	2.53 (2.07)	5.79 (4.52)
意识模糊状态	64	12.48 (9.73, 16.01)	12.11 (653.99)	3.60 (3.01)	12.11 (9.44)
恶心	63	2.53 (1.97, 3.26)	2.48 (56.60)	1.31 (0.91)	2.48 (1.93)
头晕	51	3.21 (2.43, 4.24)	3.16 (75.78)	1.66 (1.19)	3.16 (2.39)
震颤	37	6.84 (4.94, 9.47)	6.73 (181.13)	2.75 (2.08)	6.73 (4.86)
呕吐	33	2.23 (1.58, 3.15)	2.21 (22.06)	1.14 (0.59)	2.21 (1.57)
ARIA	31	42 298.50 (24 067.60, 74 339.20)	41 638.30 (506 167.00)	14.00 (4.35)	16 329.40 (9 291.30)
疼痛	27	1.34 (0.92, 1.96)	1.33 (2.29)	0.42 (-0.15)	1.33 (0.91)
虚弱	27	2.23 (1.53, 3.27)	2.22 (18.17)	1.15 (0.54)	2.22 (1.52)
流感样疾病	26	9.46 (6.43, 13.93)	9.35 (194.11)	3.22 (2.28)	9.35 (6.35)
嗜睡	25	3.87 (2.61, 5.74)	3.83 (52.50)	1.94 (1.22)	3.83 (2.58)
腹泻	22	1.09 (0.71, 1.65)	1.08 (0.15)	0.12 (-0.49)	1.08 (0.71)
跌倒	20	1.87 (1.20, 2.90)	1.86 (7.98)	0.89 (0.20)	1.86 (1.20)
感到寒冷	17	18.73 (11.62, 30.19)	18.58 (282.66)	4.21 (2.55)	18.56 (11.52)
步态障碍	17	2.65 (1.64, 4.27)	2.63 (17.27)	1.40 (0.59)	2.63 (1.63)
记忆受损	15	3.35 (2.01, 5.56)	3.33 (24.49)	1.73 (0.81)	3.33 (2.00)
食欲减退	14	1.80 (1.07, 3.05)	1.80 (4.99)	0.85 (0.02)	1.80 (1.06)
背痛	12	1.58 (0.90, 2.79)	1.58 (2.54)	0.66 (-0.21)	1.58 (0.89)
大脑出血	12	10.26 (5.82, 18.10)	10.21 (99.67)	3.35 (1.78)	10.20 (5.78)
体重降低	11	1.22 (0.67, 2.20)	1.22 (0.43)	0.28 (-0.58)	1.22 (0.67)
脑水肿	11	27.24 (15.05, 49.28)	27.09 (276.17)	4.76 (2.26)	27.06 (14.96)
晕厥	11	3.32 (1.84, 6.01)	3.31 (17.76)	1.73 (0.64)	3.31 (1.83)
咳嗽	11	1.25 (0.69, 2.26)	1.25 (0.54)	0.32 (-0.55)	1.25 (0.69)
感受异常	10	1.24 (0.66, 2.30)	1.24 (0.45)	0.30 (-0.60)	1.24 (0.66)

2.5 仑卡奈单抗相关ADE信号强度排名前30位PT

由图3可知，同时满足ROR、MHRA、BCPNN与MGPS法的PT信号总数为38个。表5列出了信号强度排名前30位的ADE信号，4种方法检测出的信号，排名前列的基本一致，PT为ARIA、ARIA-E、ARIA-H、中枢神经系统表面铁沉积症、大脑微出血、脑雾。

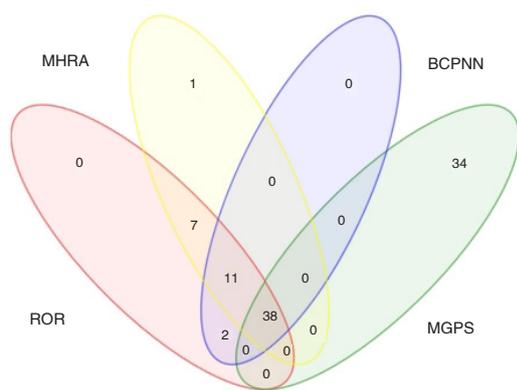


图3 四种信号检测方法检测出阳性信号的韦恩图

Figure 3. The Venn diagram of positive signals detected by four signal detection methods

3 讨论

3.1 仑卡奈单抗相关ADE报告的基本情况分析

本研究从FAERS数据库中共提取到仑卡奈单抗相关ADE报告868份，报告数呈逐年上升趋势，性别构成上，男性(37.44%)少于女性(55.07%)，年龄主要集中在≥65岁(69.59%)，老年人群占比较高，可能与老年人群AD发病率逐年升高有关^[1]。上报人员主要为消费者(50.69%)，其次为专业医务工作者(47.92%)，包括医师和药师。

3.2 仑卡奈单抗累及SOC的特点分析

仑卡奈单抗ADE累及的SOC主要集中在各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神病类，推测是由于长期抑制淀粉样蛋白可能会对大脑的正常免疫功能产生影响，增加中枢神经系统感染或其他神经系统疾病的风险^[18-19]。结合表2分析可知，尽管胃肠系统疾病和各种肌肉骨骼结缔组织疾病的报告例数较多，但其阳性信号数为0，表明仑卡奈单抗与这两类

表5 仑卡奈单抗相关ADE信号强度排名前30位PT (按ROR值进行排序)

Table 5. Top 30 ADE signal intensity related to lecanemab (ordered by ROR value)

PT	例次	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBCM (EBCM ₀₅)
ARIA	31	42 298.50 (24 067.60, 74 339.20)	41 638.30 (506 167.00)	14.00 (4.35)	16 329.40 (9 291.30)
ARIA-E	91	18 299.70 (14001.30, 23 917.70)	17461.20 (962907.00)	13.37 (6.15)	10 583.00 (8 097.12)
ARIA-H	70	18 047.60 (13 315.70, 24 460.00)	17 411.50 (739 416.00)	13.37 (5.73)	10 564.70 (7 794.75)
中枢神经系统表面铁沉积症	5	3 060.36 (1 212.26, 7 725.94)	3 052.66 (13 696.90)	11.42 (1.33)	2 741.27 (1 085.86)
大脑微出血	4	485.00 (180.26, 1304.95)	484.03 (1 893.99)	8.89 (1.00)	475.48 (176.72)
脑雾 ^a	9	46.00 (23.89, 88.59)	45.80 (393.75)	5.51 (2.15)	45.72 (23.74)
输液相关反应	66	35.25 (27.58, 45.07)	34.12 (2 120.98)	5.09 (4.15)	34.07 (26.66)
寒战	100	27.40 (22.40, 33.50)	26.07 (2 412.90)	4.70 (4.09)	26.04 (21.30)
脑水肿	11	27.24 (15.05, 49.28)	27.09 (276.17)	4.76 (2.26)	27.06 (14.96)
阿尔茨海默型痴呆	8	26.43 (13.20, 52.95)	26.33 (194.78)	4.72 (1.82)	26.31 (13.13)
感到寒冷	17	18.73 (11.62, 30.19)	18.58 (282.66)	4.21 (2.55)	18.56 (11.52)
尖叫 ^a	3	14.44 (4.65, 44.82)	14.42 (37.44)	3.85 (0.28)	14.41 (4.64)
脑炎 ^a	3	13.90 (4.48, 43.16)	13.88 (35.85)	3.79 (0.27)	13.88 (4.47)
蚁行感 ^a	3	12.66 (4.08, 39.28)	12.64 (32.14)	3.66 (0.25)	12.63 (4.07)
意识模糊状态	64	12.48 (9.73, 16.01)	12.11 (653.99)	3.60 (3.01)	12.11 (9.44)
呃逆 ^a	3	11.61 (3.74, 36.02)	11.59 (29.02)	3.53 (0.22)	11.58 (3.73)
失禁 ^a	4	11.51 (4.32, 30.71)	11.49 (38.31)	3.52 (0.60)	11.49 (4.31)
头痛	193	10.40 (8.97, 12.07)	9.49 (1 480.39)	3.25 (2.97)	9.49 (8.18)
大脑出血	12	10.26 (5.82, 18.10)	10.21 (99.67)	3.35 (1.78)	10.20 (5.78)
静脉通路不良	3	9.60 (3.09, 29.79)	9.58 (23.06)	3.26 (0.16)	9.58 (3.09)

续表5

PT	例次	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EFGM (EFGM ₀₅)
流感样疾病	26	9.46 (6.43, 13.93)	9.35 (194.11)	3.22 (2.28)	9.35 (6.35)
反应迟缓 ^a	3	8.99 (2.90, 27.91)	8.98 (21.27)	3.17 (0.14)	8.98 (2.89)
癫痫持续状态 ^a	3	8.37 (2.70, 25.97)	8.36 (19.43)	3.06 (0.11)	8.36 (2.69)
睡眠质量差 ^a	5	7.43 (3.09, 17.87)	7.41 (27.73)	2.89 (0.66)	7.41 (3.08)
体温升高	5	7.35 (3.06, 17.69)	7.34 (27.37)	2.87 (0.65)	7.34 (3.05)
头部不适	4	7.27 (2.73, 19.40)	7.26 (21.59)	2.86 (0.40)	7.26 (2.72)
震颤 ^a	37	6.84 (4.94, 9.47)	6.73 (181.13)	2.75 (2.08)	6.73 (4.86)
异常做梦 ^a	6	6.35 (2.85, 14.15)	6.33 (26.95)	2.66 (0.75)	6.33 (2.84)
定向力障碍 ^a	8	6.01 (3.00, 12.04)	5.99 (33.28)	2.58 (0.98)	5.99 (2.99)
发热	65	5.96 (4.65, 7.63)	5.79 (259.17)	2.53 (2.07)	5.79 (4.52)

注：^a药品说明书未记载。

系统 ADE 的统计学相关性不足。

3.3 ARIA相关风险

ARIA 是与仑卡奈单抗相关性最强的 ADE 信号，包括 ARIA-E 和 ARIA-H。美国 FDA 已在仑卡奈单抗说明书中增加黑框警告，警示 ARIA 相关 ADR。一项纳入 3 108 例 AD 患者的 Meta 分析研究^[18]表明，ARIA 发生率在仑卡奈单抗治疗组中较高，但大多数病例为轻度至中度且可逆。尽管仑卡奈单抗的 ARIA 发生率低于同类药物（如 aducanumab 和 gantenerumab）^[7]，欧洲药品管理局基于安全性考量仍拒绝其用于早期 AD^[20]。

临床试验^[21-23]数据显示，ARIA-H 发生率和仑卡奈单抗剂量增加无相关性，而 ARIA-E 发生率与剂量呈正相关，且在 ApoE ϵ 4 纯合子患者中风险显著升高^[2, 18, 23]。机制研究^[3, 23-24]提示，ARIA-E 可能与淀粉样蛋白清除引发的血管周围炎症及脑血管淀粉样病变（cerebral amyloid angiopathy, CAA）相关，建议治疗前进行 ApoE ϵ 4 基因检测，并通过定期磁共振检查监测心血管疾病患者的影像学改变^[25-26]。

3.4 输液相关反应

除神经系统 ADE 外，本研究还发现输注相关反应与仑卡奈单抗的相关性也较强，在 III 期的 Clarity AD 试验^[22-23]中，输注相关反应发生率高达 24.5%，该反应具有首剂特异性，即通常发生在首次输注时（占 73%），主要表现为发热、流感样症状及胃肠道反应等。尽管症状多呈自限性且复发率低，仍建议临床在首次给药时加强监护，建立标准化的预处理方案和输注后观察流程。

3.5 新发现的可疑 ADE

除已知 ADE 外，本研究还挖掘到现行药品说明书中未记载且尚无文献报道的 ADE（表 3、表 5）。值得注意的是，认知障碍呈现矛盾性特征，尽管仑卡奈单抗可以减缓认知功能下降，但长期使用可能会导致认知功能的波动^[6]；神经系统症状（震颤、癫痫等）可能与谷氨酸受体调节异常相关^[27]；自主神经相关症状（失禁、呃逆等）及精神症状（愤怒、异常做梦等）则提示仑卡奈单抗对中枢神经递质系统的广泛影响^[28-30]。其中脑炎风险需特别关注，可能与免疫调节引发的局部或全身性炎症炎症相关^[31]。这些新发现的 ADE 在临床使用中需要特别关注。

3.6 研究局限性

本研究也存在以下局限性：① FAERS 数据库作为 FDA 的自愿报告系统，其数据的完整性受到报告者对 ADE 认知程度和上报意愿的影响，这可能导致某些 ADE 未被充分记录；② 仑卡奈单抗上市时间较短，收集到的数据相对有限，可能影响分析结果准确性；③ 由于报告人群主要来自美国，数据是否适用于中国人群尚不确定，仍然需要通过在中国人群中进行的大规模随机对照试验来进一步验证。

综上所述，本研究依托 FAERS 数据库开展仑卡奈单抗 ADE 信号的挖掘研究，发现仑卡奈单抗在真实世界中发生的常见 ADE 与说明书有一致性，主要包括 ARIA-E、ARIA-H 和输液相关反应等，也存在部分新发现可疑的 ADE。建议临床使用仑卡奈单抗前应做好患者用药风险评估，包括影像学检查和必要的遗传学检测等，充分告知和预防 ADE 的发生风险。虽然仑卡奈单

抗在已有研究中展现出可接受的安全性特征，但仍需要更长期的随访和更广泛的人群数据来全面评估其安全性^[32-33]。此外，如何优化给药策略，如何与其他治疗方法结合以达到最佳效果，如何在不同阶段的患者中进行个体化应用^[34-35]，以及仑卡奈单抗相关的经济学研究^[36]，都是未来需要关注的方向。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024[J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256. [Wang G, Qi JL, Liu XY, et al. China Alzheimer report 2024[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2024, 23(3): 219-256.] DOI: [10.16150/j.1671-2870.2024.03.001](https://doi.org/10.16150/j.1671-2870.2024.03.001).
- 2 Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21. DOI: [10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948).
- 3 Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab-binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. Neurotherapeutics, 2023, 20(1): 195-206. DOI: [10.1007/s13311-022-01308-6](https://doi.org/10.1007/s13311-022-01308-6).
- 4 Zhang J. Commentaries: Lecanemab: pioneering the way as the first approved drug for Alzheimer's disease treatment[J]. Inflamm Res, 2023, 72(9): 1873-1876. DOI: [10.1007/s00011-023-01788-y](https://doi.org/10.1007/s00011-023-01788-y).
- 5 Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, et al. A path to improved Alzheimer's care: simulating long-term health outcomes of lecanemab in early Alzheimer's disease from the CLARITY AD trial[J]. Neurol Ther, 2023, 12(3): 863-881. DOI: [10.1007/s40120-023-00473-w](https://doi.org/10.1007/s40120-023-00473-w).
- 6 Knopman DS. Lecanemab reduces brain amyloid-β and delays cognitive worsening[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(3): 100982. DOI: [10.1016/j.xcrm.2023.100982](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100982).
- 7 Silvestro L, Vita FD, Vogel A, et al. Safety of ramucirumab in patients with advanced gastric cancer in Europe and North America: a prospective observational registry[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): 341-341. DOI: [10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.341](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.341).
- 8 Zheng Y, Guo X, Chen C, et al. Cardiovascular toxicities of ibrutinib: a pharmacovigilance study based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(1): 98. DOI: [10.3390/ph16010098](https://doi.org/10.3390/ph16010098).
- 9 靳盼盼, 刘洋, 邱博, 等. 仑卡奈单抗在早期阿尔兹海默病治疗中的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 207-214. [Jin PP, Liu Y, Qiu B, et al. Research progress in the treatment of early Alzheimer's disease with lecanemab[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2024, 29(2): 207-214.] DOI: [10.12092/j.issn.1009-2501.2024.02.011](https://doi.org/10.12092/j.issn.1009-2501.2024.02.011).
- 10 Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401—a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective Aβ antibody[J]. Alzheimers Res Ther, 2016, 8(1): 14. DOI: [10.1186/s13195-016-0181-2](https://doi.org/10.1186/s13195-016-0181-2).
- 11 Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41: 1375-1385. DOI: [10.1007/s40264-018-0706-7](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0706-7).
- 12 Breder CD. A method for retrieval of adverse event terms in clinical trial databases using standardised MedDRA queries[J]. Pharmaceut Med, 2016, 30: 103-108. DOI: [10.1007/s40290-016-0136-8](https://doi.org/10.1007/s40290-016-0136-8).
- 13 Gosho M, Ishii R, Ohigashi T, et al. Multivariate generalized mixed-effects models for screening multiple adverse drug reactions in spontaneous reporting systems[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1312803. DOI: [10.3389/fphar.2024.1312803](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1312803).
- 14 Hou Y, Ye X, Wu G, et al. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(7): 853-857. DOI: [10.1517/14740338.2014.915938](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.915938).
- 15 Xia L, Li K, Li Y, et al. Comparison of statistical signal detection methods in adverse events following immunization—China, 2011–2015[J]. China CDC Wkly, 2024, 6(16): 350-356. DOI: [10.46234/ccdcw2024.066](https://doi.org/10.46234/ccdcw2024.066).
- 16 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).
- 17 Guo M, Shu Y, Chen G, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for niraparib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20601. DOI: [10.1038/s41598-022-23726-4](https://doi.org/10.1038/s41598-022-23726-4).
- 18 Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, et al. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1169499. DOI: [10.3389/fnagi.2023.1169499](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1169499).
- 19 Hoy SM. Lecanemab: first approval[J]. Drugs, 2023, 83(4): 359-365. DOI: [10.1007/s40265-023-01851-2](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01851-2).
- 20 Martorana A, Bonomi CG, Di Donna MG, et al. Lecanemab's path forward: navigating the future of Alzheimer's treatment in Europe amidst the EMA's rejection[J]. Neurol Ther, 2024: 1-5. DOI: [10.1007/s40120-024-00675-w](https://doi.org/10.1007/s40120-024-00675-w).
- 21 Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 80. DOI: [10.1186/s13195-021-00813-8](https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8).
- 22 Cohen S, Van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab clarity AD: quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(4): 771-777. DOI: [10.14283/jpad.2023.123](https://doi.org/10.14283/jpad.2023.123).

- 23 Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 105. DOI: [10.1186/s13195-024-01441-8](https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8).
- 24 Roytman M, Mashriqi F, Al-Tawil K, et al. Amyloid-related imaging abnormalities: an update[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2023, 220(4): 562-574. DOI: [10.2214/AJR.22.28461](https://doi.org/10.2214/AJR.22.28461).
- 25 AlQuzi F, Bowers A, Alexander K, et al. Assessment of symptoms and adverse events related to immunotherapy in patients with cancer: an integrative review[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2023, 66(1): e69-e84. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2023.02.316](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.02.316).
- 26 Carvalho da Silva SP, Jesus M, Roque F, et al. Active pharmacovigilance study: a follow-up model of oral anti-cancer drugs under additional monitoring[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(4): 4139-4152. DOI: [10.3390/curroncol30040315](https://doi.org/10.3390/curroncol30040315).
- 27 Liu R, Liu C, Feng D, et al. Pharmacovigilance of esketamine nasal spray: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1414703. DOI: [10.3389/fphar.2024.1414703](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1414703).
- 28 Rosenberg R, Thorpy MJ, Doghramji K, et al. Brain fog in central disorders of hypersomnolence: a review[J]. *J Clin Sleep Med*, 2024, 20(4): 643-651. DOI: [10.5664/jcsm.11014](https://doi.org/10.5664/jcsm.11014).
- 29 Jin L, Gu J, Wu Y, et al. Safety assessment of asenapine in the FAERS database: real adverse event analysis and discussion on neurological and psychiatric side effects[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 49. DOI: [10.1186/s40360-024-00772-4](https://doi.org/10.1186/s40360-024-00772-4).
- 30 Yang X, Chen D. Comparing the adverse effects of ketamine and esketamine between genders using FAERS data[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1329436. DOI: [10.3389/fphar.2024.1329436](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1329436).
- 31 Liu P, Zhang Y, Xu X, et al. Mining and analysis of adverse drug reactions associated with perampanel based on FAERS database[J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 145: 109283. DOI: [10.1016/j.yebeh.2023.109283](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109283).
- 32 Neuhaus S, Tamburri PA, Weaver MA, et al. Design and outcome measures for a phase 1/2 dose-finding study to evaluate systemic administration of an AAV9-based gene therapy for peripheral manifestations of Gaucher disease[J]. *Mol Genet Metab*, 2023, 138(2): 107239. DOI: [10.1016/j.ymgme.2022.107239](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107239).
- 33 Lee NE, Sutherland RK. Lenacapavir and the novel HIV-1 capsid inhibitors: an emerging therapy in the management of multidrug-resistant HIV-1 virus[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2023, 36(1): 15-19. DOI: [10.1097/qco.0000000000000896](https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000896).
- 34 Berry DA, Dhadda S, Kanekiyo M, et al. Lecanemab for patients with early Alzheimer disease: Bayesian analysis of a phase 2b dose-finding randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(4): e237230-e237230. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2023.7230](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7230).
- 35 Rafii MS, Sperling RA, Donohue MC, et al. The AHEAD 3-45 Study: design of a prevention trial for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1227-1233. DOI: [10.1002/alz.12748](https://doi.org/10.1002/alz.12748).
- 36 Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, et al. Estimated societal value of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(3): 795-814. DOI: [10.1007/s40120-023-00460-1](https://doi.org/10.1007/s40120-023-00460-1).

收稿日期: 2024 年 11 月 14 日 修回日期: 2025 年 01 月 29 日
本文编辑: 冼静怡 杨燕