

基于美国 FAERS 数据库的度普利尤单抗 不良事件风险信号挖掘

Data mining of adverse event risk signals for dupilumab based on FAERS database

张冠东, 杨 钰, 赵瑞玲

(山西省儿童医院 临床试验机构办公室, 山西
太原 030013)

ZHANG Guan - dong, YANG Yu,
ZHAO Rui - ling

(Office of Clinical Trial Institution,
Children's Hospital of Shanxi, Taiyuan
030013, Shanxi Province, China)

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目
(NO. 2017ZX09304029 - 001 - 001)

作者简介: 张冠东(1982 -), 女, 副主任药师,
主要从事医院药学、临床试验质量控
制方面的工作

通信作者: 赵瑞玲, 主任药师

MP: 13633515615

E - mail: 794446155@ qq. com

摘要:目的 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘真实世界的度普利尤单抗不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2017 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度以度普利尤单抗为首要怀疑药物的 ADE 报告, 采用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯置信区间递进神经网络法 (BCPNN) 进行 ADE 信号挖掘。**结果** 经数据清洗后, 共收集到 669 761 例次与度普利尤单抗相关的 ADE 报告, 涉及患者 264 882 例, 2 种统计方法共识别出 461 个 ADE 信号, 涉及 18 个系统/器官分类 (SOC), 与度普利尤单抗现行版中英文药品说明书中药物不良反应重合度较好, 也发现了说明书未收录的新的低强度阳性信号, 包括眼充血、眼睑红斑、眼睑脱落、眶周刺激症状、皮肤皲裂、神经性皮炎、注射部位表皮剥脱、皮肤 T 细胞淋巴瘤等。ADE 报告诱发时间在 90 天内占比达 48.33%, <18 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 75 天, 18~65 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 98 天, ≥65 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 110.5 天 ($P < 0.0001$)。选择 20 个未载入说明书的 ADE 信号诱发时间进行韦伯分布检验, 发现皮肤 T 细胞淋巴瘤、嗅觉减退、嗅觉异常、窦性头痛随着时间的推移不断地发生, 其余 ADE 信号的发生率随着时间的推移逐渐下降。**结论** 临床使用度普利尤单抗时应控制适应证, 做好用药评估, 在不良事件发生的时间窗附近加强监测, 还应关注未被说明书记载的潜在 ADE, 以确保用药安全。

关键词: 度普利尤单抗; FAERS 数据库; 药品不良事件; 信号挖掘

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.014

中图分类号: R969 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2026)06-0840-10

Abstract: Objective To analyze adverse drug event (ADE) signals associated with dupilumab based on the data from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide insights for rational medication use in clinical settings.

Methods ADE reports of dupilumab as the primary suspected drug were obtained by collecting the data of FAERS database from the first quarter 2017 to the third quarter 2024. ADE signals were analyzed by joint reporting odds ratio (ROR) method and bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method. **Results** After data cleaning, 669 761 reports of dupilumab-related ADEs were collected, involving 264 882 patients. A total of 461 ADE signals were detected across 18 system-organ classes (SOC), which had a good coincidence with the adverse reactions in the current Chinese and English drug instructions, and also found some new high-intensity positive signals that were not included in the instructions. Including ocular hyperaemia,

erythema of eyelid, eyelid exfoliation, periorbital irritation, skin fissures, neurodermatitis, injection site exfoliation, cutaneous T-cell lymphoma, etc. The median time to onset of ADE reported by patients <18 years old, 18–65 years old, and ≥ 65 years old was 75 days, 98 days, and 110.5 days, respectively ($P < 0.0001$ according to Log-rank test). Weibull distribution test was performed on time to onset of 20 ADE signals that were not included in the manual. It was found that cutaneous T-cell lymphoma, hyposmia, parosmia, and sinus headache, occurred continuously over time, and the incidence of the others decreased gradually over time. **Conclusion** When clinically using duprimumab, it is essential to control the indications and conduct a thorough medication assessment. Monitoring should be strengthened near the time window of adverse events. The latent ADEs that are not mentioned in the instructions should be noticed to ensure safe medication.

Key words: duprimumab; FAERS database; adverse drug events; risk signals mining

度普利尤单抗是一种全人单克隆抗体(IgG4型),通过皮下注射的方式给药,可通过与白介素-4(interleukin-4, IL-4)和白介素-13(IL-13)受体复合物共享的IL-4R α 亚单位特异性结合而抑制IL-4和IL-13的信号传导。IL-4和IL-13介导的炎症是哮喘、特应性皮炎、结节性痒疹和慢性阻塞性肺疾病发病机理的重要组成部分。炎症涉及可表达IL-4R α 的多种细胞类型(如肥大细胞、嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、上皮细胞、杯状细胞)和炎症介质(如组胺、类花生酸、白三烯、细胞因子、趋化因子),度普利尤单抗的作用机制尚未完全阐明。

度普利尤单抗虽已开展了多项大规模不同目的不同设计的临床试验,但考虑到临床试验有相对严格的患者入排标准,用药疗程和观察时间也有限,因此难以发现一些迟发、罕见的ADR。另外,有些药物不良反应可能在临床试验中出现,但在实际使用中可能不常见,或者存在一些个体差异。

美国FDA不良事件报告系统(U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库,作为一个真实世界不良事件报告的存储库,为药品上市后各类不良事件的持续讨论提供了宝贵的临床数据资源,其公开提供FDA关于药品、治疗性生物制品安全报告和个案安全报告的真实世界原始数据,可有助于研究者深入挖掘药物警戒信息^[1]。基于此,本研究使用FAERS相关数据对度普利尤单抗的ADE信号进行挖掘,以期为该药的临床安全使用提供参考。

资料与方法

1 数据来源

选取FAERS数据库2017年第1季度至2024年第3季度共31个季度的数据,数据集来自

FAERS网站(<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>),均以ASCII数据包的形式可公开访问,通过MeSH主题词查全药品名称,以“DUPILUMAB、DUPIXENT、SAR231893”为关键词进行检索,筛选与度普利尤单抗相关的ADE报告,药物效应限于首要怀疑(primary suspect, PS)。

2 数据处理

根据FDA推荐的去除重复报告方法,选取DEMO表唯一编号(PRIMARYID)、报告编号(CASEID)和接受报告日期(FDA_DT)的字段,按照CASEID、FDA_DT以及PRIMARYID顺序排序,对于具有相同CASEID的报告,保留FDA_DT值最大的;其次,对于CASEID和FDA_DT均相同的报告,保留PRIMARYID值最大的记录。2019年第1季度起,每个季度的数据包中均包含一个删除报告列表,依据该列表中的CASEID去除相关报告。

采用《国际医学用语词典》(medical dictionary for regular activities, MedDRA)26.1版的系统/器官分类及首选术语(preferred terms, PT)对ADE进行标准化处理和分类。剔除与目标药物明显无关的不良事件,当度普利尤单抗被记录为PS药物时作为目标ADE纳入分析,为减少“适应证偏倚”^[2-3](即将目标药物的适应证报告为ADE)的影响,将与度普利尤单抗适应证相关的PT从分析中删除,以完成数据清洗工作。

3 信号挖掘方法

本研究采用比例失衡法中的ROR法和BCPNN法筛选度普利尤单抗ADE报告的阳性信号。不良事件阳性信号定义为分别满足以上2种检测方法阈值条件且同时被检测到,生成信号则提示目标药物与目标ADE之间有统计学关联,即目标不良事件的发生是目标药物潜在的不良反应,信号的强弱反映药物与ADE之间的关联性^[3]。

ROR 属于频数法,优点在于计算简单和高灵敏度;BCPNN 属于贝叶斯法,基于先验信息,利用样本数据进行总体参数的统计推断,两种方法建立在不同的统计学思想上,能够快速、定量反应目标药物与目标不良事件的关联度,有效降低依赖单一方法可能产生的偏差,提升信号的可靠性^[4-5]。

在信号挖掘时剔除如装置使用不当、产品问题、社会环境、COVID-19、SARS-COV-2 等无效信号进行分析,ROR 法阳性信号的判定标准:目标药物目标事件报告数 ≥ 3 ,ROR 值的 95% 置信区间(confidence interval, CI)下限($ROR_{0.025}$) > 1 ,其中,ROR 值越大,表示信号强度越高,意味着目标药物和目标 ADE 之间的统计学关联越强。BCPNN 法阳性信号判定标准: $0 < IC_{0.025} \leq 1.5$ 判定为弱信号, $1.5 < IC_{0.025} \leq 3.0$ 判定为中等强度信号, $IC_{0.025} > 3.0$ 判定为高强度信号,所有统计分析均使用 Rstudio 2024.12.0 + 467 进行处理和深入分析。

结 果

1 度普利尤单抗 ADE 报告的基本情况

经过数据去重后,共获得 669 761 例次以度普利尤单抗为 PS 药物的 ADE 报告,涉及 264 882 例患者,女性多于男性,年龄集中在 18~65 岁,上报人员医师

占 62.75%,报告数最多的国家为美国,从报告年份来看,ADE 报告数呈上升趋势,见表 1。

2 度普利尤单抗相关 ADE 报告例次排名前 30 位 PT

汇总度普利尤单抗 ADE 报告上报频数(按照例次计算排序)排名前 30 位的 PT 信号,发现 ADE 报告例次中瘙痒、皮疹、注射部位痛、皮肤干燥、关节痛等排名靠前,与度普利尤单抗现行版中文说明书一致,报告例次前 30 位的 PT 未在中英文说明书中出现的信号有 6 个(皮肤剥脱、呼吸困难、眼充血、睡眠障碍、咳嗽、皮肤皲裂),具体见图 1。

3 度普利尤单抗相关 ADE 报告信号强度排名前 30 位 PT

汇总度普利尤单抗 ADE 报告信号强度(按照 $IC_{0.025}$ 排序)排名前 30 位的 PT 信号,发现反弹性湿疹、眶周刺激症状、神经性皮炎、湿疹、注射部位干燥、眼睑皮肤干燥与度普利尤单抗报告相关度较强,具体见表 2。

4 度普利尤单抗相关 ADE 报告累积 SOC 分布

共挖掘到 461 个以度普利尤单抗为 PS 药物的 ADE 信号,涉及 18 个 SOC(319 150 例次),ADE 信号主要集中在皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、眼器官疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病、感染及侵染类疾病,各 SOC 具体报告例次及信号数见表 3。

表 1 度普利尤单抗 ADE 报告基本情况

Table 1 Basic information of duprimumab-related ADE reports

项目	例数	构成比(%)	项目	例数	构成比(%)
性别			上报人员		
女性	150 119	56.67	医师	166 220	62.75
男性	94 761	35.78	消费者	77 565	29.29
未知	20 002	7.55	健康专家	17 524	6.62
年龄			药师	3 363	1.27
<18 岁	26 392	10.00	律师	12	0.00
18~65 岁	111 721	42.20	未知	198	0.07
65~85 岁	29 997	11.30	上报国家(前 10 位)		
>85 岁	2 212	0.80	美国	260 008	98.20
未知	94 560	35.70	日本	920	0.30
上报年份			德国	605	0.20
2017 年	866	0.33	法国	544	0.20
2018 年	5 899	2.23	英国	484	0.20
2019 年	12 626	4.77	加拿大	264	0.10
2020 年	20 112	7.59	意大利	211	0.10
2021 年	38 104	14.38	澳大利亚	209	0.10
2022 年	55 912	21.11	中国	171	0.10
2023 年	63 288	23.89	哥伦比亚	167	0.10
2024 年	68 075	25.70	-	-	-

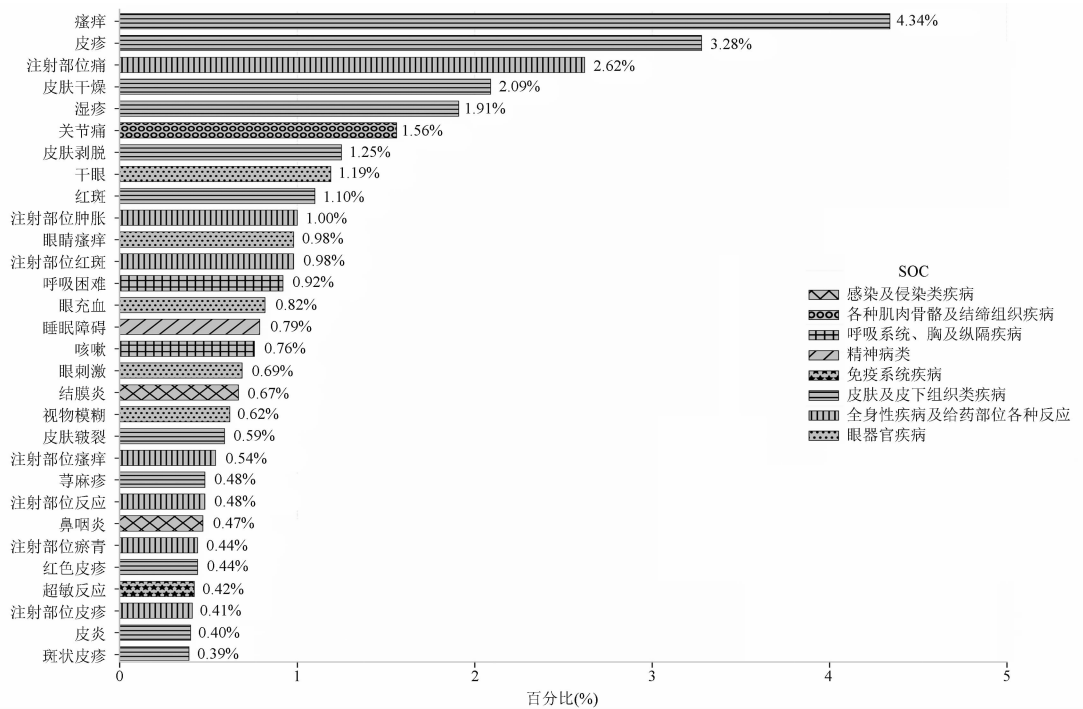


图 1 SOC 层级下报告频数前 30 PT 信号种类及 ADE 报告占比

Figure 1 Proportion of top 30 PT signal types and ADE reporting frequency under SOC

表 2 度普利尤单抗相关 ADE 报告信号强度排名前 30 位 PT(按照 IC₀₂₅从大到小排序)

Table 2 Top 30 PTs in signal intensity of dupilumab ADE reports (sorted by IC₀₂₅ from large to small)

序号	PT	报告例次	ROR(95% CI)	IC ₀₂₅
1	反弹性湿疹	498	951.44(636.67 – 1421.84)	5.36
2	眶周刺激症状	137	84.94(64.25 – 112.29)	4.65
3	神经性皮炎	546	62.54(55.06 – 71.05)	4.63
4	湿疹	12 781	48.189(47.01 – 49.38)	4.57
5	注射部位干燥	297	57.65(48.68 – 68.26)	4.53
6	眼睑皮肤干燥	408	54.73(47.48 – 63.09)	4.52
7	皮肤渗液	1 064	48.86(44.86 – 53.22)	4.51
8	眼睑湿疹	164	60.69(48.19 – 76.44)	4.49
9	注射部位表皮剥脱	214	54.06(44.45 – 65.74)	4.45
10	结膜炎	4 464	33.22(31.97 – 34.51)	4.26
11	眼睑瘙痒	644	34.88(31.51 – 38.61)	4.23
12	注射部位湿疹	58	53.24(36.62 – 77.41)	4.22
13	结膜乳头	11	175(48.82 – 627.31)	4.14
14	眼睛瘙痒	6 592	27.07(26.27 – 27.91)	4.09
15	眶周炎症	71	39.41(28.78 – 53.96)	4.05
16	皮肤皲裂	3 937	25.31(24.35 – 26.31)	4.02
17	眼表疾病	74	32.11(23.92 – 43.12)	3.9
18	眼睑皮疹	216	26.37(22.34 – 31.14)	3.89
19	皮肤 T 细胞淋巴瘤Ⅳ期	14	66.82(29.68 – 150.43)	3.89
20	眼睑缘结痂	567	23.39(21.15 – 25.86)	3.86
21	干眼	7 984	20.31(19.78 – 20.85)	3.81
22	特应性角膜结膜炎	15	55.07(26.2 – 115.74)	3.81
23	眼睑脱落	156	24.58(20.26 – 29.82)	3.78
24	皮肤出血	2 414	19.33(18.44 – 20.27)	3.74
25	睑缘炎	646	20.44(18.64 – 22.41)	3.74
26	皮肤 T 细胞淋巴瘤Ⅲ期	9	53.69(20.72 – 139.17)	3.55
27	眼睑红斑	669	16.27(14.91 – 17.77)	3.51
28	手部湿疹	101	18.4(14.63 – 23.15)	3.44
29	皮炎	2 680	14.29(13.69 – 14.92)	3.42
30	眼充血	5 496	13.9(13.49 – 14.32)	3.41

5 度普利尤单抗相关 ADE 中英文说明书中未载入的部分特定信号诱发时间时序分析

对挖掘到的未在中英文说明书中记载的 20 个特定 PT 的诱发时间时序进行韦伯分布检验,发现皮肤 T 细胞淋巴瘤、嗅觉减退、嗅觉异常、窦性头痛共 4 个 PT 随着时间的推移不断地发生,其余 16 个 PT 的发生率随着时间的推移逐渐下降,该结果为度普利尤单抗使用过程中的风险评估和使用安全提供参考,见表 4。

6 度普利尤单抗相关 ADE 报告诱发时间

成人单次皮下注射 75 ~ 600 mg 度普利尤单抗

后,达到血清峰浓度的中位时间为 3 ~ 7 天。本研究中度普利尤单抗相关 ADE 报告诱发时间在 90 天内占比达 48.33% (9 815 例次/22 309 例次),不同诱发时间段的报告数量及占比具体见图 2。

7 不同年龄段患者度普利尤单抗相关 ADE 报告诱发时间曲线

本研究中度普利尤单抗相关 ADE 报告 < 18 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 75 天,18 ~ 65 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 98 天,≥65 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 110.5 天,根据 *Log - rank* 检验, $P < 0.0001$,见图 3。

表 3 度普利尤单抗各 SOC 下例次排名前 5 位的 ADE 信号(按照报告例次从多到少排序)

Table 3 The top 5 ADE signals of dupilumab for each SOC (sorted by reported cases from more to less)

序号	SOC	PT 排名前 5 位的信号(例次)	信号数	例次
1	皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒 ^{★△} (29082)、皮疹 ^{★△} (21945)、皮肤干燥(13974)、湿疹(12781)、皮肤剥脱(8389)	102	132 579
2	全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛 ^{★△} (17542)、注射部位肿胀 ^{★△} (6716)、注射部位红斑 ^{★△} (6537)、注射部位瘙痒 ^{★△} (3629)、注射部位反应 ^{★△} (3189)	51	57 588
3	眼器官疾病	干眼 ^{★△} (7984)、眼睛瘙痒 ^{★△} (6592)、眼充血(5496)、眼刺激 [△] (4590)、视物模糊 [△] (4171)	95	50 120
4	呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难(6142)、咳嗽(5085)、咽喉疼痛 [△] (1763)、鼻充血(1730)、流涕(1621)	45	22 394
5	感染及侵染类疾病	结膜炎 ^{★△} (4464)、鼻咽炎(3139)、口腔疱疹 ^{★△} (2309)、鼻窦炎 [△] (2056)、支气管炎(886)	69	19 595
6	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛 ^{★△} (10441)、肌痛 [△] (1998)、关节僵硬(479)、肌肉骨骼不适 [△] (252)、髌部畸形(9)	5	13 179
7	精神病类	睡眠障碍(5278)、一般性疾病引起的睡眠障碍(1820)、应激(1108)、中间易醒型失眠(541)、入睡困难 [△] (356)	7	9 275
8	免疫系统疾病	超敏反应 ^{★△} (2838)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎 [△] (193)、血清病 ^{★△} (94)、血清病样反应 ^{★△} (34)	4	3 159
9	各类检查	体重增加 [★] (2427)、嗜酸粒细胞计数增多 ^{★△} (535)、嗜酸粒细胞计数异常 ^{★△} (46)、嗜酸粒细胞百分比升高 ^{★△} (10)、血免疫球蛋白 E 低(7)	6	3 028
10	各类神经系统疾病	烧灼感 [△] (1164)、嗅觉丧失 [△] (615)、嗅觉异常(174)、嗅觉减退(118)、窦性头痛(114)	14	2 466
11	胃肠系统疾病	牙疼 [△] (400)、唇部干燥(189)、阿弗他溃疡(170)、嘴唇皸裂(147)、唇炎(127)	25	1 922
12	各类损伤、中毒及操作并发症	抓伤(1231)、瘢痕(256)、眼部浅表损伤(86)、角膜擦伤(36)、眼异物(35)	11	1 713
13	血液及淋巴系统疾病	淋巴结病 [△] (586)、嗜酸性粒细胞增多症 ^{★△} (308)、淋巴细胞浸润 [△] (42)、淋巴结疼痛 [△] (35)、高嗜酸粒细胞增多综合征 [△] (28)	5	999
14	耳及迷路类疾病	耳痛(268)、耳部不适(188)、耳瘙痒(70)、中耳渗出(51)、耳肿(46)	10	700
15	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	皮肤 T 细胞淋巴瘤(159)、皮肤乳头状瘤(110)、T 细胞淋巴瘤(40)、软垂疣(26)、皮肤淋巴瘤(20)	9	393
16	生殖系统及乳腺疾病	生殖器皮疹(22)	1	22
17	血管与淋巴管类疾病	蜘蛛样静脉(11)	1	11
18	各种先天性家族性遗传性疾病	鱼鳞病(7)	1	7

★△:现行版中英文说明书均载入的不良反应;★:现行版中文说明书载入的不良反应;△:仅在现行版英文说明书载入的不良反应;未角标标识的为中英文说明书均未提及的 ADE

表 4 中英文说明书中未载入的部分特定信号诱发时间时序分析

Table 4 Weibull distribution test of time to onset for some specific signals not included in the Chinese and English instructions

序号	PT 名称	报告 例次	诱发时间(天)		韦伯分布检验	
			中位数(25% - 75%)	最小 - 最大	α (95% CI)	β (95% CI)
1	眶周刺激症状 [▲]	137	352 (45 - 645)	2 - 2 922	487.16 (108.29 - 866.03)	0.73 (0.41 - 1.05)
2	眼充血 [▲]	5496	66.50 (19.25 - 203.75)	1 - 2 861	127.73 (111.35 - 144.11)	0.68 (0.63 - 0.72)
3	眼睑脱落 [▲]	156	61 (52 - 221)	7 - 2 042	283.37 (-68.96 - 635.70)	0.56 (0.29 - 0.83)
4	神经性皮炎 [▲]	546	111.50 (24.00 - 390.75)	1 - 1 679	193.99 (118.93 - 269.06)	0.67 (0.53 - 0.80)
5	注射部位表皮剥脱 [▲]	214	62 (14 - 142)	3 - 995	130.69 (14.63 - 246.75)	0.65 (0.38 - 0.92)
6	皮肤剥脱 [▲]	8389	82 (17 - 268)	1 - 2 331	155.86 (134.51 - 177.21)	0.64 (0.60 - 0.68)
7	皮肤 T 细胞淋巴瘤 [○]	257	138.0 (39.5 - 336.5)	3 - 1 274	200.22 (107.21 - 293.22)	0.80 (0.58 - 1.02)
8	鼻充血 [▲]	1730	75 (28 - 163)	1 - 1 837	131.81 (107.96 - 155.67)	0.74 (0.67 - 0.81)
9	鼻咽炎 [▲]	3139	79.5 (28.0 - 255.5)	1 - 2 861	163.54 (138.29 - 188.79)	0.70 (0.65 - 0.76)
10	关节僵硬 [▲]	479	42 (11 - 125)	1 - 462	76.10 (40.03 - 112.17)	0.65 (0.50 - 0.80)
11	睡眠障碍 [▲]	5278	245 (62 - 555)	1 - 2 129	332.07 (297.39 - 366.76)	0.83 (0.78 - 0.89)
12	一般性疾病引起的睡眠障碍 [▲]	1820	240.5 (86.0 - 668.5)	2 - 2 137	402.80 (330.49 - 475.11)	0.84 (0.75 - 0.94)
13	应激 [▲]	1108	212.50 (72.75 - 635.50)	1 - 2 861	370.19 (273.26 - 467.11)	0.80 (0.68 - 0.93)
14	中间易醒型失眠 [▲]	541	72 (11 - 269)	1 - 1 723	133.47 (49.37 - 217.57)	0.55 (0.41 - 0.70)
15	嗅觉减退 [○]	118	75.5 (41.00 - 128.25)	3 - 448	113.84 (21.52 - 206.16)	0.90 (0.42 - 1.38)
16	嗅觉异常 [○]	174	45.0 (17.5 - 96.5)	14 - 309	75.71 (37.38 - 114.05)	1.06 (0.66 - 1.46)
17	体重增加 [▲]	2427	112 (41.25 - 318.25)	1 - 3 650	197.54 (149.80 - 245.28)	0.70 (0.62 - 0.79)
18	窦性头痛 [○]	114	111.50 (67.25 - 196.00)	1 - 397	138.28 (52.84 - 223.72)	0.88 (0.49 - 1.28)
19	呼吸困难 [▲]	6142	90.5 (22.0 - 272.5)	1 - 2 388	162.74 (139.97 - 185.50)	0.65 (0.60 - 0.69)
20	咳嗽 [▲]	5085	84 (24 - 228)	1 - 2 025	154.68 (135.05 - 174.32)	0.67 (0.63 - 0.71)

▲: 当 $\beta < 1$ 时, 其 95% CI 值 < 1 , AE 发生率被认为是随着时间的推移而下降的; ○: 当 β 等于或接近于 1, 且其 95% CI 值包括 1, AE 发生率随时间不断发生; *: 当 $\beta > 1$ 且 95% CI 值不包括 1 时, AE 发生率被认为是随着时间的推移而增加的。

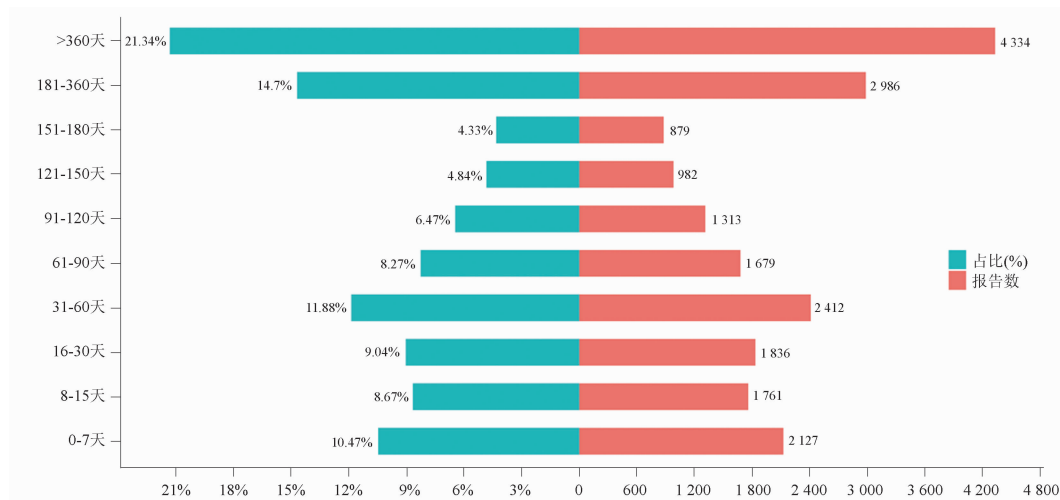


图2 度普利尤单抗相关 ADE 报告诱发时间图

Figure 2 Time to onset plot for duprimumab ADE reports

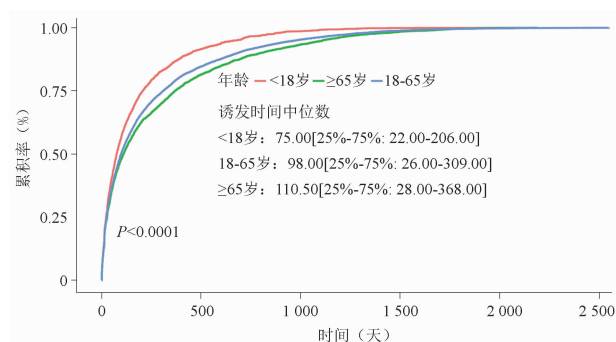


图3 不同年龄段患者度普利尤单抗相关 ADE 报告诱发时间曲线

Figure 3 Time to onset curve in patients of different ages for duprimumab ADE reports

讨 论

1 度普利尤单抗报告基本特征分析

本研究收集的度普利尤单抗 ADE 报告,年龄主要集中在 18~65 岁,女性患者数量多于男性。ADE 上报者主要来自医师、健康专家,表明大部分医疗专业人士关注全新作用机制的生物制剂,对安全用药有深刻的了解,可以对 ADE 报告的数据质量提供一定的保障,对信号挖掘的结果提供积极作用。度普利尤单抗已于 2017 年 3 月最先在美国上市,美国是报告的主要来源,且每年的报告数量不断增加,来自亚洲人群的 ADE 报告数量很有限,可能与数据库的开发地以及度普利尤单抗首次上市地有关。

2 度普利尤单抗相关的高强度 ADE 信号分析

本研究挖掘出的 ADE 信号涉及 18 个 SOC,显示

出度普利尤单抗可能导致的 ADE 可累及全身多个系统,提示临床在使用度普利尤单抗时应全面监测患者 ADE 发生情况,并及时采取干预措施。

2.1 度普利尤单抗与眼器官疾病

眼表疾病是度普利尤单抗公认的药物不良反应,除了说明书记载的眼部不良反应外,本研究还发现了一些未被说明书记载的高强度 ADE 信号,如眶周刺激症状、结膜乳头、眼睑脱落、眼充血。对眶周刺激症状、眼睑脱落、眼充血不良反应诱发时间进行韦伯分布检验(眶周刺激症状 $\beta = 0.73$ 、眼睑脱落 $\beta = 0.56$ 、眼充血 $\beta = 0.68$),发现这 3 个 PT 发生率均随着时间的推移逐渐下降。目前,度普利尤单抗致眼部相关 ADE 的发病机制尚不明确,推测可能与眼部黏膜免疫调节异常或眼部黏膜上皮屏障功能损坏相关,不同类别的眼部不良事件发生机制仍需进一步研究^[6]。

2.2 度普利尤单抗与皮肤及皮下组织类疾病

皮肤及皮下组织类疾病是 ADE 信号数最多和报告例次最多的 SOC,在该层级下发现了一些未被说明书记载的中高强度 ADE 信号,如皮疹、神经性皮炎、皮肤干燥、皮肤剥脱等信号。对神经性皮炎、注射部位表皮剥脱、皮肤剥脱不良反应诱发时间进行韦伯分布检验(神经性皮炎 $\beta = 0.67$ 、注射部位表皮剥脱 $\beta = 0.65$ 、皮肤剥脱 $\beta = 0.64$),发现 3 个 PT 发生率均随着时间的推移逐渐下降。针对该 SOC,仍需长期的药物不良反应监测和科学设计的前瞻性试验加以验证。

2.3 度普利尤单抗与感染及侵染类疾病

由于度普利尤单抗抑制免疫反应,阻断

IL-4 α 可能削弱免疫系统的某些防御机制,降低对病原体的反应能力。患者可能更容易发生感染,已知结膜炎、口腔疱疹、睑腺炎是常见的不良反应。本研究在感染及侵染类疾病 SOC 层级有 69 个信号,检测到鼻咽炎、支气管炎是报告例次较多的 ADE,与 BECK 等^[7]开展的一项度普利尤单抗治疗成人中度至重度特应性皮炎为期 5 年的开放标签扩展研究结果一致,该研究发现常见的不良反应(发病率 $\geq 5\%$)包括鼻咽炎、加重性 AD、上呼吸道感染、结膜炎、过敏性结膜炎、头痛、口腔疱疹和注射部位反应。

2.4 度普利尤单抗与良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)

本研究发现皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphomas, CTCL)为具有高强度信号的 PT。HASAN 等^[8]使用 TrinetX 数据库进行研究,结果发现使用度普利尤单抗的特应性皮炎患者队列中 CTCL 风险增加。NGUYEN 等^[9]就该研究发表评论:既往已有充分的证据表明,特应性皮炎的严重程度和 CTCL 风险是高度相关的。HASAN 等未能选择与度普利尤单抗治疗组疾病严重程度相似的对照人群,不仅仅是局限性的问题,而是使分析无效,结论缺乏依据。

MANDEL 等^[10]使用 TriNetX 数据库(一个包括超过 1.07 亿患者的去识别化病历数据库)对有特应性皮炎诊断记录的所有年龄的患者进行回顾性队列研究,评估治疗组和对照组的 CTCL 发展情况,该研究发现使用度普利尤单抗治疗特应性皮炎与发生 CTCL 的相对风险增加有关。这种风险在治疗的第一年和成年患者中最高。CABRERA-PEREZ 等^[11]综合了流行病学和免疫转录组学研究度普利尤单抗与皮肤淋巴瘤暴露或进展的风险和潜在机制,发现度普利尤单抗可能通过与改善特应性皮炎的相同机制导致 CTCL 的暴露或进展:IL-13 受体阻断,导致局部环境中 IL-13 增加,从而驱动 CTCL 刺激和进展。GUO 等^[12]研究认为度普利尤单抗对 CTCL 的影响是有争议的。度普利尤单抗的使用需要个体评估和密切监测。当疗效不佳时,有必要重新评估诊断,尤其是 CTCL 和相关疾病。度普利尤单抗可能并非导致 CTCL 产生的原因,但其与免疫系统之间的相互作用可能加速 CTCL 的进展,两者之间的免疫学联系仍有待探索^[13]。

2.5 度普利尤单抗与各类检查

本研究发现体重增加是一个阳性信号。TAYEFI

等^[14]使用从瑞典国家质量登记处 SwedAD 前瞻性收集的数据,以研究体重增加是度普利尤单抗治疗特应性皮炎的可能副作用。该研究结果发现,度普利尤单抗与其他全身治疗相比,体重增加更高(3.3 kg, $P=0.005$ [95% CI 1.0-5.6])。ROSSO 等^[15]开展了一项接受度普利尤单抗治疗的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的体重变化,并探讨与嗅觉改善的潜在相关性的研究。对 96 例慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者进行了至少 12 个月的随访,评估包括 BMI(体重指数)、嗅觉功能和疾病严重程度。该研究观察到使用度普利尤单抗治疗 1 年后 BMI 和嗅觉感知显著增加($P<0.001$)。

2.6 度普利尤单抗与其他系统疾病

张晓兰等^[16]研究指出,挖掘到的信号既包括有害的(不良事件)也包括有益的;是信号促发了后续的对信号的验证过程,信号评价过程是渐进深入甚至往复的过程,对信号的正确认识,信号检测、筛选、评价的过程,是一个系统综合的过程。

本研究发现睡眠障碍、一般性疾病引起的睡眠障碍、应激、中间易醒型失眠、入睡困难是阳性信号。ANASTASI 等^[17]进行的一项 IV 期、随机、安慰剂对照研究表明,与安慰剂相比,度普利尤单抗可以显著改善睡眠质量和生活质量。本研究还检测到嗅觉丧失、嗅觉异常、嗅觉减退是阳性信号。LANE 等^[18]研究发现大多数重度慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者在基线时存在嗅觉丧失,这是该病主要症状,显著影响与健康相关的生活质量。度普利尤单抗能显著改善嗅觉结局,与安慰剂相比,度普利尤单抗治疗后 14.9% 的患者在第 24 周时达到正常嗅觉。嗅觉改善较大的患者有更好的临床结局趋势。ROSSO 等^[15]的研究也提示度普利尤单抗治疗 1 年后观察到嗅觉感知显著增加($P<0.001$),这表明以上的阳性信号是有益的。

3 度普利尤单抗相关 ADE 报告诱发时间

度普利尤单抗相关 ADE 报告不良反应诱发时间在 90 天内占比达 48.33%, <18 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 75 天,18~65 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 98 天, ≥ 65 岁患者 ADE 报告诱发时间中位数为 110.5 天($P<0.0001$),提示医护人员关注不良事件发生的时间窗,在患者用药后 4 个月以内应加强监测。一旦发现异常情况,及时提醒患者就医处理。本研究对 20 个特定 PT 的诱发时间时序进行韦伯分布检验,发现皮肤 T 细胞淋巴瘤、嗅觉减退、嗅觉异常、窦性头痛共 4 个 PT 随着时间的推移

不断地发生,其余16个PT的发生率随着时间的推移逐渐下降,这些阳性信号仍有待真实世界的药物不良反应长期监测或相应设计的临床试验加以证实。

4 现行版中英文说明书未记载的 ADE 信号

本研究发现的结果与度普利尤单抗现行版中英文药品说明书中药物不良反应重合度较高,也发现了说明书未收录的新的 ADE 高强度阳性信号。新的高强度阳性信号集中于眼器官疾病、皮肤及皮下组织疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)。

现行版英文说明书批准的适应症有6项,分别是特应性皮炎、瘙痒性结节、慢性阻塞性肺病、哮喘、伴有鼻窦炎的慢性鼻窦炎、嗜酸性食管炎,并且药物不良反应根据不同适应症分别记录,累及12个SOC,更为直观和全面。现行版中文说明书批准的适应症只有4项(未包含伴有鼻窦炎的慢性鼻窦炎、嗜酸性食管炎适应症),药物不良反应累及7个SOC。本研究挖掘出的 ADE 信号涉及18个SOC,现行版中英文说明书均未收录的新的阳性信号累及6个SOC,包含各类损伤、中毒及操作并发症、良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)、耳及迷路类疾病、生殖系统及乳腺疾病、血管与淋巴管类疾病、各种先天性家族性遗传性疾病。除各类损伤、中毒及操作并发症、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)信号强度高以外,其余SOC在本研究中的报告次数和信号强度不高。

5 局限性

本研究通过 FAERS 数据库进行分析,能快速从海量真实世界下的用药数据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。但仍存在一定的局限性:①由于 FAERS 数据库的报告来源几乎都是美国,可能存在种族、地域等差异,故本研究分析结果不能准确反映中国患者用药后的 ADE 发生情况;②由于 FAERS 是 ADE 自发上报系统,即使本研究关于度普利尤单抗上报者主要是医师(占比62.75%),但仍不可避免其他报告群体会出现随意性、漏报、错报和报告不准确等现象,都可能使研究结果产生偏差;③由于缺乏接受度普利尤单抗治疗的总人数和发生 AE 的总人数,无法直接计算度普利尤单抗相关 ADE 发病率,只能计算报

告率^[19];④混杂偏移与合并用药偏移^[2]:既往病史、伴随治疗、不同适应症目标药物给药的剂量、频率与合并用药相互作用等可能影响药品与 ADE 的关系,信号检测结果存在偏移。⑤ROR、BCPNN 检测方法联合使用检测出的信号仅提示目标药物与 ADE 之间的关联强度,不代表目标药物与 ADE 之间存在必然的因果联系^[19],信号评价的结果往往不是100%的确认或否认,大多数情况下会介于其中,而有一定的倾向性。而且信号评价过程也不是一蹴而就的,往往是渐进、深入甚至往复的过程^[16]。还需临床医师和药师应用循证药学证据或开展进一步的临床研究验证 ADE 的因果关系,以获得充分证据评估度普利尤单抗新的 ADE,为临床决策提供参考。

参考文献:

- [1] 王青宇,陈壮.四大国际药物警戒数据库概述及其应用[J].药物不良反应杂志,2023,25(8):497—503.
- [2] 赵彬.关注药物不良反应信号检测研究中的常见问题[J].药物不良反应杂志,2023,25(8):449—453.
- [3] 戴睿,张青霞,胡扬,等.国内药品不良反应信号检测文献研究设计问题的调查和分析[J].药物不良反应杂志,2023,25(8):475—481.
- [4] 代菲,舒丽芯,储藏,等.简述分析几种信号监测方法在药物不良事件中的应用[J].药学实践杂志,2012,30(5):380—383.
- [5] 周瑞珊,卢佩雯,陈君恒,等.药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J].中国现代应用药学,2024,41(6):864—870.
- [6] 陈玮,马黎,林伟青.度普利尤单抗治疗特应性皮炎患者过程中眼表不良事件研究现状[J].中华实验眼科杂志,2022,40(3):276—279.
- [7] BECK LA, BISSONNETTE R, DELEURAN M, et al. Dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A 5-year open-label extension study [J]. *JAMA Dermatol*, 2024, 160(8):805—812.
- [8] HASAN I, PARSONS L, DURAN S, et al. Dupilumab therapy for atopic dermatitis is associated with increased risk of cutaneous T cell lymphoma: A retrospective cohort study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 91(2):255—258.
- [9] NGUYEN TV, MARCUS AF, SINNOTT SJ, et al. Commentary: Response to “dupilumab therapy for atopic dermatitis is associated with increased risk of cutaneous T cell lymphoma: A retrospective cohort study” [J]. *J Am Acad Dermatol*. 2025, 92(2):e41—e42.
- [10] MANDEL J, MEHTA J, HAFER R, et al. Increased risk of cutaneous T-cell lymphoma development after dupilumab use for atopic dermatitis [J]. *Dermatol Ther*, 2024, 2024:9924306.
- [11] CABRERA-PEREZ J S, CAREY V J, ODEJIDE O O, et al. Integrative epidemiology and immunotranscriptomics uncover a risk and potential mechanism for cutaneous lymphoma unmasking or

- progression with dupilumab therapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2025, 155(5):1584—1594.
- [12] GUO S, WANG L, BU D, *et al.* Tumors in the setting of dupilumab use: A review of the literature [J]. *World Allergy Organ J*, 2024, 18(1):101006.
- [13] 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]. 第二军医大学学报, 2021, 42(7):770—777.
- [14] TAYEFI M, SVEDBOM A, IVERT L, *et al.* Risk factors associated with weight gain during treatment with dupilumab among patients with moderate to severe atopic dermatitis [J]. *Acta Derm Venereol*, 2024, 104: adv40796.
- [15] ROSSO C, DE CORSO E, URBANELLI A, *et al.* Changes in weight secondary to improved odor perception in chronic rhinosinusitis with nasal polyps' patients treated with dupilumab [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2025, 282(1):251—256.
- [16] 张晓兰, 夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(2):90—94.
- [17] ANASTASI F, CANEVARI FRM, GALLO S, *et al.* Olfactory impairment in Italian patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A patient - centered survey [J/OL]. *Front Allergy*, 2025, 5:1519069.
- [18] LANE A P, MULLOL J, HOPKINS C, *et al.* Dupilumab improves sense of smell and clinical outcomes in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps with anosmia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2025, 41(1):53—59.
- [19] 刘彦会, 阮文懿, 陈慧颖, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的儿童患者应用孟鲁司特风险信号挖掘 [J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(8):469—474.
- (本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-03-17)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《罕见病用化学 药物药学研究指导原则(试行)》的 通告(2026 年第 16 号)

罕见病具有发病率/患病率低的重要特征,是重要的公共健康问题之一。为落实《国务院办公厅关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》(国办发〔2024〕53 号),加大对罕见病药物研发的支持力度,进一步完善罕见病药物技术指导原则体系,鼓励和加速推动罕见病药物研发上市,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《罕见病用化学药物药学研究指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9 号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026-02-09