

艾加莫德不良事件的患者亚组特征与发生时间模式研究

A study on patient subgroup characteristics and temporal patterns of adverse events associated with efgartigimod

梁欣¹, 刘伊阳¹, 杨翠翠²,
王佳庆²

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院 GCP 办公室, 北京 100000; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 临床试验中心, 北京 100000)

LIANG Xin¹, LIU Yi - yang¹,
YANG Cui - cui², WANG Jia - qing²

(1. Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, GCP Office, Beijing 10000, China; 2. Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Clinical Trial Center, Beijing 100000, China)

基金项目: 国家重点研发计划项目
(2021YFC2401103)

作者简介: 梁欣(1984 -), 女, 副主任药师, 主要从事药事管理工作

通信作者: 王佳庆, 副主任药师
Tel: (010)59975178

E - mail: jiaqingwang2013@163.com

摘要:目的 基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库,分析艾加莫德治疗全身性重症肌无力(gMG)的不良事件(AE)患者亚组特征与发生时间模式,为临床个体化用药与长期药物警戒提供依据。方法 提取2020年第1季度—2023年第4季度FAERS数据库中艾加莫德为首要怀疑药物的个例安全性报告(ICSRs),经去重与MedDRA标准化后,采用二元Logistic回归分析年龄、性别、体重对症状复发风险的影响;K-means聚类识别高风险患者亚组;描述性分析不良事件发生时间(TTO)分布特征。结果 共纳入788例ICSRs,321例具备完整时间信息。Logistic回归显示,低体重(OR=0.97, P=0.021)、低龄(OR=0.96, P=0.014)是症状复发的危险因素;聚类分析将患者分为3组:年长体重重组(心血管/操作相关AE为主)、年轻体重轻组(免疫/超敏反应为主)、异质组;AE总体TTO呈右偏分布,68%发生于30 d内,严重AE中位TTO(73 d)长于非严重AE(54 d),存在明确迟发风险(>180 d)。结论 艾加莫德AE风险存在人群异质性与时间依赖性,年轻低体重患者需重点监测免疫相关AE,年长高体重患者需关注心血管风险,临床应建立全周期长期监测策略。本研究构建的“风险分层—亚组识别—时间监测”一体化框架,可直接推广至其他FcRn靶向药物,为我国生物制剂上市后评价提供创新范式。

关键词:艾加莫德;FAERS数据库;全身性重症肌无力;不良事件;亚组分析;时间分布;药物警戒;个体化用药

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.016

中图分类号:R969 文献标志码:B

文章编号:1001-6821(2026)10-1451-06

Abstract: Objective To analyze the characteristics of patient subgroups and temporal patterns of adverse events (AE) associated with efgartigimod treatment for generalized myasthenia gravis (gMG), based on the U. S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, providing evidence for personalized clinical use and long-term drug safety monitoring. **Methods** Individual case safety reports (ICSRs) in which efgartigimod was the primary suspect drug were extracted from the FAERS database covering Q1 2020 to Q4 2023. After deduplication and MedDRA standardization, binary logistic regression was used to assess the impact of age, sex, and body weight on symptom recurrence risk; K-means clustering identified high-risk patient subgroups; and descriptive analysis characterized the distribution of AE onset times (TTO). **Results** A total of 788 ICSRs were included, of which 321 had complete time information. Logistic regression revealed that low body

weight ($OR = 0.97$, $P = 0.021$) and younger age ($OR = 0.96$, $P = 0.014$) were risk factors for symptom recurrence. Clustering analysis divided patients into three groups: older and heavier individuals (mainly cardiovascular or procedure related AEs), younger and lighter individuals (primarily immune or hypersensitivity related AEs), and a heterogeneous group. The overall TTO distribution of AEs was right-skewed, with 68% occurring within 30 days. Median TTO for serious AEs (73 days) was longer than for non-serious AEs (54 days), indicating a clear delayed risk (> 180 days). **Conclusion** Efgartigimod related AE risks exhibit heterogeneity across populations and time dependency. Younger, lower weight patients require close monitoring for immune related AEs, while older, higher weight patients should be monitored for cardiovascular risks. A comprehensive, long-term monitoring strategy throughout the treatment cycle is warranted clinically. The integrated framework proposed here "risk stratification-subgroup identification-temporal monitoring" can be directly applied to other neonatal Fc receptor (FcRn) targeted drugs, offering an innovative model for post-marketing evaluation of biologics in China.

Key words: efgartigimod; FAERS database; generalized myasthenia gravis; adverse events; subgroup analysis; temporal distribution; pharmacovigilance; personalized medicine

艾加莫德(efgartigimod)作为治疗全身性重症肌无力(generalized myasthenia gravis, gMG)的突破性疗法,其总体安全性已在我们前期研究中通过系统信号挖掘得以初步阐明,识别出其在神经系统、肿瘤等领域的潜在风险信号^[1]。然而,药物安全性研究不应止步于识别“有什么风险”,更需深入探究“谁”的风险更高以及“何时”发生这些关键问题。

个体间差异,如年龄、体重、共病等,常通过影响药代动力学、药效学及免疫状态,导致药物安全性和有效性的显著不同^[2-5]。对于艾加莫德这类通过调节免疫系统发挥作用的生物制剂,理解患者因素对不良事件(adverse events, AE)风险的影响尤为重要。此外,不良事件的发生时间(Time-to-Onset, TTO)模式蕴含重要信息,急性反应与迟发性反应可能对应不同的病理生理机制,这对于确定临床监测策略的时长和重点至关重要^[6-7]。

目前,国内外针对艾加莫德的亚组风险分层与全周期时间分布系统研究尚不充分,更缺少可推广至FcRn同类靶点药物的普适性研究框架。基于此,本研究在既往信号挖掘基础上^[8],利用美国FDA不良事件报告系统(U. S. FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)真实世界数据,开展患者亚组特征、风险因素与时间分布规律分析,既为艾加莫德临床个体化风险管理提供直接证据,更为全球新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)靶向生物制剂上市后安全性研究提供标准化方法学参考,推动从“一刀切”泛化管理向“精准药物警戒”升级。

资料与方法

1.1 数据来源

研究数据来源于美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)。该数据库为全球公开的自发报告系统,包含来自医务人员、患者及生产企业提交的不良事件报告。检索范围为2020年第1季度至2023年第4季度。以艾加莫德为“主要疑似药物”(primary suspect drug)提取个例安全性报告(Individual Case Safety Reports, ICSRs)。根据FDA推荐的基于病例ID(CASEID)和报告编号(PRIMARYID)的去重策略进行数据清洗。对于同一CASEID存在多个版本报告的情况,保留最新版本(即FDA最新更新记录),以避免同一病例重复纳入分析。该方法能够最大程度保留后续补充或修订后的安全性信息,提高数据完整性与准确性,筛选出其中艾加莫德被记录为“首要怀疑(primary suspicion, ps)”药物的所有报告。不良事件术语采用国际医学用语词典(MedDRA, 版本27.0)进行系统器官分类(system organs classification, SOC)和首选术语(preferred term, PT)的编码与标准化。

本研究所用数据均来源于FAERS这一公开数据库。作者未参与艾加莫德的研发、生产或上市后药物警戒工作,亦未掌握除FAERS以外的任何企业内部或非公开不良反应数据。

1.2 统计分析

所有统计分析均使用Python 3.10和R 4.2.0完成。

1.2.1 逻辑回归分析

为评估患者因素对特定AE的影响,建立二元逻辑回归模型。以“症状复发”作为因变量(是为1,否为0)。自变量包括年龄(连续变量)、性别(男性=1,女性=0)和

体重(连续变量)。计算各变量的比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。

1.2.2 聚类分析

为探索潜在的患病人群亚组,采用无监督K-means聚类算法。仅纳入同时具有年龄和体重完整数据的病例。通过计算不同聚类数($k=2\sim6$)的平均轮廓系数(silhouette score)并结合肘部法则(elbow method)进行综合评估。结果显示,当 $k=3$ 时模型获得相对较优的聚类效果(平均轮廓系数为0.52),同时组内平方和下降趋势开始趋于平缓,因此确定最优聚类数量为3。随后对各聚类亚组的人口统计学特征和AE谱进行描述性分析^[2]。

1.2.3 TTO 分析

本研究共纳入FAERS数据库中报告艾加莫德相关不良事件的病例共788例。其中,具备用药起始时间和不良事件发生时间等完整时间信息的病例为321例,纳入发生时间(time to onset, TTO)分析。TTO定义为从艾加莫德治疗开始日期到首次AE发生日期之间的天数。仅分析同时具备这两个日期的病例。采用中位数和四分位距(interquartile range, IQR)描述TTO的集中趋势和离散程度,并使用箱线图可视化严重AE与非严重AE的TTO分布差异。同时,绘制所有可用病例的TTO分布直方图,以观察整体时间模式。

结 果

1 患者因素与症状复发风险的关联

逻辑回归分析结果(表1)显示,体重和年龄与症状复发的风险显著相关。体重每增加1单位(kg),复发风险略有下降($OR=0.97, P<0.05$);年龄每增加1岁,复发风险也呈现下降趋势($OR=0.96, P<0.05$)。性别在该模型中未显示出显著关联($OR=1.21, P>0.05$)。图1进一步直观展示了在10个最常报告的AE中,患者的体重分布存在广泛差异。提示年轻、低体重患者为症状复发高风险人群。

2 基于人口统计学与AE特征的患者亚组识别

K-means聚类分析基于年龄和体重,将患者清晰地划分为3个亚组(图2):

表1 症状复发相关因素的逻辑回归分析

Table 1 Logistic regression analysis of factors associated with symptom recurrence

Factors	Coefficient	P
Body weight	-0.032 9	0.021
Sex (mail = 1)	0.190 3	0.796
Age	-0.038 5	0.014

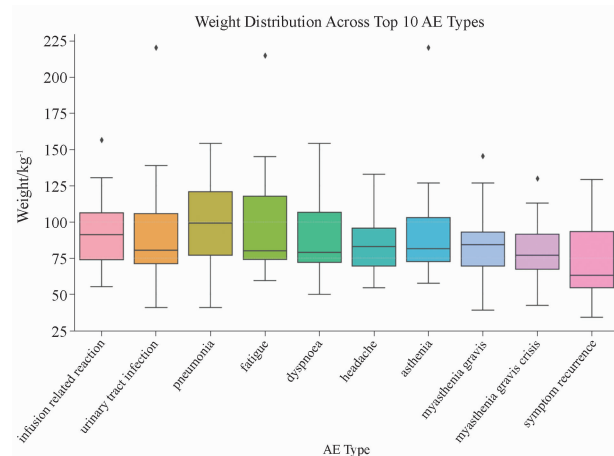


图1 前10位最常见不良事件的患者体重分布箱线图。箱线图展示了每种不良事件(AE)患者的体重分布情况,基于报告频率最高的前10位首选术语(PTs)。纵轴表示体重(千克);每个箱体代表一个不良事件类别。单个点表示统计异常值,定义为超出上四分位数或下四分位数1.5倍四分位距的数据点。这些可能表明患者体重异常高或异常低。

Figure 1 Body weight distribution across the 10 most frequently reported adverse events. Boxplots display the distribution of patient body weight for each adverse event (AE), based on the ten most frequently reported PTs. Vertical axis indicates weight in kilograms; each box represents an AE category. Individual dots represent statistical outliers, defined as data points beyond 1.5 times the interquartile range from the upper or lower quartile. These may indicate patients with atypically high or low body weight.

Cluster 1(年长体重重组):该组患者年龄较大、体重较高。其报告的AE以心血管事件和各类操作相关并发症为主导,可能反映了该人群年龄相关的共病负担和医疗干预需求。Cluster 2(年轻体重轻组):该组患者年龄较轻、体重较低。其AE谱中,免疫介导反应或超敏反应(如特定皮疹、输液反应)的报告频率显著更高,提示该亚组可能具有独特的免疫易感性。Cluster 0(异质组):该组患者在年龄和体重上分布较广,未表现出单一主导的AE类型,代表了临床中更常见的一般性患者群体。

年龄分层分析为此提供了佐证:老年患者(≥ 65 岁)更易报告呼吸困难、死亡等呼吸系统和全身性严重事件;而年轻患者(<65 岁)则更常经历疲劳、输液相关反应和症状复发,见图3。

3 不良事件发生时间模式

对321例具备完整时间信息的病例进行分析。AE的总体TTO分布呈明显的右偏态(图4),大部分事件(约68%)集中发生在治疗开始后的前30d内,但存在一个长尾,部分事件迟发于180d之后。比较

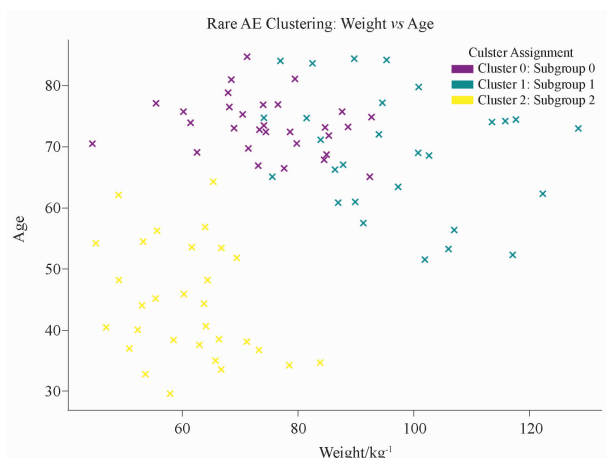


图2 基于年龄和体重的患者 K - means 聚类散点图。

散点图显示使用标准化年龄和体重变量衍生出的 3 个簇。每个点代表一位患者;颜色表示簇成员身份:Cluster 1(青色):年龄较大且体重较重的患者,主要与心血管和 procedural 不良事件相关;Cluster 2(黄色):年龄较小且体重较轻的患者,经常报告免疫介导或超敏反应;Cluster 0(紫色):一个异质性群体,没有占主导地位的不良事件类型。坐标轴表示原始未标准化值。

Figure 2 K - means clustering of patients based on age and body weight. Scatterplot shows three clusters derived using standardized age and weight variables. Each point represents an individual patient; colors indicate cluster membership: Cluster 1 (teal): Older and heavier patients, predominantly associated with cardiovascular and procedural adverse events; Cluster 2 (yellow): Younger and lighter patients, frequently reporting immune - mediated or hypersensitivity reactions; Cluster 0 (purple): A heterogeneous group with no dominant AE type. Axes represent original, unstandardized values.

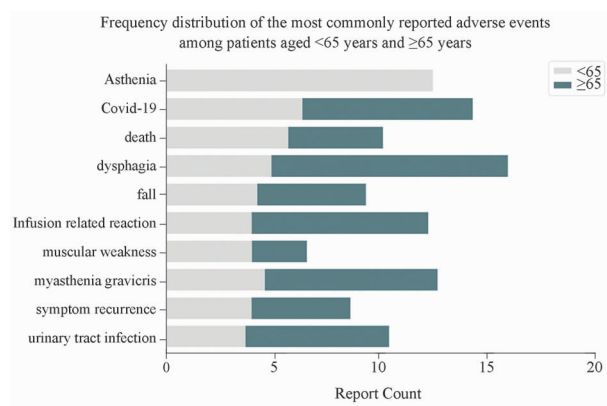


图3 最常见不良事件的年龄分层频率分布图。

堆叠条形图展示了 65 岁以下和 65 岁及以上患者中报告最多的不良事件 (AEs) 的分布情况。每条条形代表一个不同的年龄组。

Figure 3 Age - stratified frequency of the most common AEs. Stacked bars depict the distribution of top - reported AEs among patients aged < 65 and ≥ 65 years. Each bar represents a distinct age group.

严重与非严重 AE(图 5),发现严重 AE 的中位 TTO (73 d)长于非严重 AE(54 d),提示更严重的后果可能出现在相对较晚的治疗阶段。

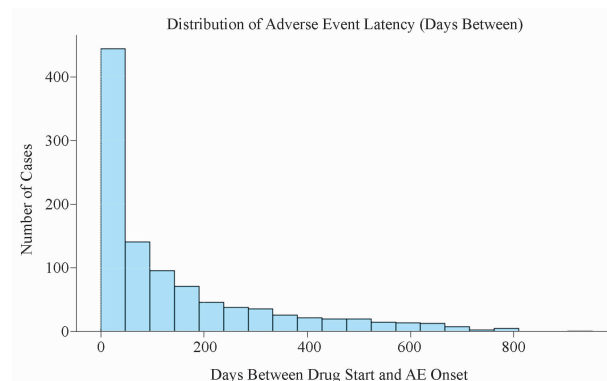


图4 艾加莫德治疗后不良事件总体发生时间(TTO)分布直方图。

观察到右偏分布,大多数事件发生在前 30 天内,而长尾延伸至 180 天以上,这可能反映了延迟发作或累积反应的情况。

Figure 4 Overall latency distribution of adverse events post - initiation of efgartigimod.

A right - skewed distribution is observed, with the majority of events occurring within the first 30 days and a long tail extending beyond 180 days, possibly reflecting delayed - onset or cumulative reactions.

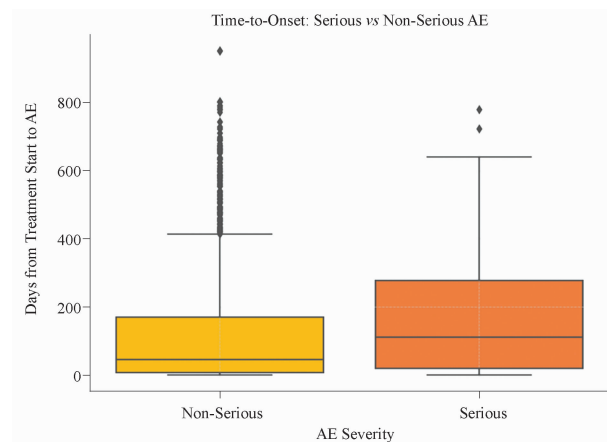


图5 严重与非严重不良事件发生时间(TTO)分布比较箱线图。

箱线图比较了从用药开始到不良事件发生的时间(以天为单位),涵盖了严重和非严重病例。图中显示了中位数和四分位数范围。

Figure 5 Time - to - onset distribution for serious versus non - serious adverse events.

Boxplots compare the time (in days) from drug initiation to AE onset across serious and non - serious cases. Median and interquartile ranges are shown.

讨 论

本研究突破传统安全性研究局限,首次系统揭示艾加莫德风险异质性、亚组特异性、时间依赖性三大特征,并建立可推广的 FcRn 靶向药物安全性研究框架,具有重要理论与临床价值。

风险因素的临床启示 本研究发现年轻、低体重为复发与免疫相关 AE 高风险因素,与传统“老年高风险”认知不同。这一发现可能源于药代动力学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 差异。单抗类药物的分布容积常与体重相关,体重较轻者可能达到更高的有效药物浓度,从而导致效应 (包括疗效和不良反应) 增强^[3]。年轻人通常拥有更为活跃和健全的免疫系统,对免疫调节药物的反应可能更为剧烈,从而表现出更高的免疫相关 AE 风险^[2]。这颠覆了传统上认为老年患者风险更高的观念,提示临床需优先关注年轻低体重患者,强化免疫相关 AE 筛查。

亚组识别:推动精准药物警戒 聚类分析成功识别出 3 个具有临床意义的亚组。Cluster 2 (年轻体重轻、免疫高敏型) 的发现尤为重要,它为“哪些患者更容易发生免疫相关 AE”提供了数据驱动的画像。针对此亚组,临床预防和监测策略应更具针对性,例如加强输注前后的观察,教育患者识别早期超敏或免疫激活症状。Cluster 1 (年长体重高、心血管/操作型) 则代表了另一极端的危险谱,其管理重点应放在围术期评估和心血管风险控制上。该分型方法不依赖单一药物特性,可直接应用于其他 FcRn 靶向药物,有助于实现从“一刀切”的监测向“精准药物警戒”的转变。

发生时间模式的启示 TTO 分析揭示了双峰型分布。早期事件高峰可能代表了药物的急性药理作用或输注相关反应。而迟发性事件 (>180 天) 的存在则强烈提示,艾加莫德的某些安全性影响 (特别是与长期免疫调节相关的) 可能需要数月才会显现。此外,严重 AE 发生更晚的趋势表明,一些严重的药物效应可能是累积性的,或源于免疫系统的长期改变。这直接挑战了仅在治疗初期进行密集监测的传统做法,论证了对接受艾加莫德治疗的患者进行长期、甚至超越治疗周期的安全性随访的必要性^[4-5]。

需要指出的是,本研究观察到的年龄及体重相关不良事件差异,可能部分反映患者人群自身的基础风险特征,而非完全由艾加莫德所致。受 FAERS 数据结构及缺乏对照人群的限制,本研究难以区分药物特异性风险与人群固有风险。

基于本研究观察到的 AE 时间分布特征,建议建立分阶段长期安全性监测策略。在治疗初期 (前 1~3 个月),应重点关注输液相关反应、疲劳、皮疹等急性免疫相关 AE,建议每 2~4 周随访 1 次,并监测血常规、感染指标及临床症状变化。对于持续治疗超过 6 个月的患者,尤其是既往存在感染史、免疫异常或高龄共病患者,建议延长随访周期并重点监测迟发性感染、呼吸系统事件及严重全身性 AE。对于年轻低体重高风险亚组,可考虑强化早期免疫相关事件筛查与患者教育,以实现 AE 的早发现与早干预。

研究优势与局限性 本研究的优势在于整合多维分析方法,应用于真实世界药物警戒,提供了超越简单信号检测的深度洞察。建立普适性研究框架,可外推至 FcRn 同类药物。局限性包括 FAERS 为自发报告系统,固有的缺失和不完整性,特别是 TTO 和体重数据存在较高缺失率。其中,仅 40.7% (321 例/788 例) 的病例具备完整时间信息并纳入 TTO 分析,可能导致选择性偏倚。具有完整时间记录的病例可能更倾向于来自报告质量较高或临床过程更完整的患者,从而影响结果的外推性。因此,本研究关于 AE 时间模式的结论应谨慎解释,未来仍需在前瞻性真实世界研究中进一步验证。此外,本研究聚类分析仅纳入年龄和体重两个变量,虽有助于提高模型可解释性并减少缺失数据带来的影响,但可能未能充分考虑疾病严重程度、合并用药、基础共病及既往免疫状态等潜在重要协变量。因此,本研究所得亚组结果更适用于探索性风险分层,而非严格意义上的临床表型定义,未来仍需结合更多临床变量开展多维聚类验证。

本研究证实,艾加莫德不良事件风险呈显著异质性,年龄、体重为关键影响因素,可划分出具有明确临床意义的高风险亚组;同时,其 AE 发生时间具有早期集中和晚期迟发的双峰特征,且严重事件更倾向于晚发。因此,我们强烈建议在临床实践中:第一,实施风险分层管理,对年轻、低体重患者加强免疫相关 AE 的筛查与预防,对年长、高体重患者关注其心血管和操作相关风险;第二,建立长

期监测机制,将药物警戒延伸至整个治疗过程及结束后的一段时间,以确保迟发性 AE 能被及时发现和处理。第三,推广普适性研究范式,本研究构建的“风险分层—亚组识别—时间监测”一体化方法,可作为我国 FcRn 靶向生物制剂上市后评价的标准化参考。综上所述,本研究既实现艾加莫德临床用药的精准安全管理,又为罕见病生物制剂药物警戒体系建设提供创新路径,具有重要临床与公共卫生价值。

参考文献:

- [1] JU Y, QIN X. Postmarketing adverse events of efgartigimod alfa: A real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database [J]. *BMJ Open*, 2025, 15(7): e095652.
- [2] MANGONI A A, JACKSON S H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(1): 6—14.
- [3] RYMAN J T, MEIBOHM B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(9): 576—588.
- [4] SINGH J A, CAMERON C, NOORBALOOCHI S, et al. Risk of serious infections associated with biological therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and Meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 258—265.
- [5] ASSMANN G, KUECK O, KIRCHHOFF T, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: An interventional study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): R140.
- [6] SCHOLL JHG, VAN HUNSEL FPAM, HAK E, et al. Time to onset in statistical signal detection revisited: A follow-up study in long-term onset adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(10): 1283—1289.
- [7] INGRASCIOTTA Y, CUTRONEO PM, MARCIANÒ I, et al. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(11): 1013—1022.
- [8] 王佳庆, 杨翠翠, 丁兴欢, 等. 基于 FAERS 数据库的艾加莫德不良事件信号挖掘与评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 14(23): 145—152.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-04-26)

· 信息动态 ·

国家药监局发布《关于“人工智能+药品监管”的实施意见》 (国药监综〔2026〕6号)

2026年4月2日,国家药监局发布《关于“人工智能+药品监管”的实施意见》,包括总体要求、数智赋能重点监管场景、“人工智能+药品监管”基础支撑、组织实施四个部分。聚焦药品监管改革的重点任务,以药品监管现代化为目标,提出下一阶段监管数智化的七大重点方向。结合人工智能技术发展新趋势,提出筑牢“人工智能+药品监管”基础支撑的五项重点任务。

《关于“人工智能+药品监管”的实施意见》的发布将有效推进人工智能在“两品一械”全生命周期监管中的创新应用,为保障公众用药安全、促进产业高质量发展注入强大动能。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026-04-02