·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 对依洛尤单抗安全警戒信号的挖掘与评价

陈琪莹[1],陈添玉[2],李毅敏[1]

(1 福建医科大学附属第二医院药学部,泉州 362000;2 泉州医学高等专科学校,泉州 362000)

[摘要] **目的:**运用数据挖掘技术探讨依洛尤单抗上市后的安全警戒信号,为临床安全用药提供依据。**方法:**调取美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS),检索时限自该药获得 FDA 批准上市(2015 年第 3 季度)到 2020 年第 1 季度共 19 个季度,采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)同时进行 ADE 信号关联度的计算。**结果:**经过多重筛查,ROR 与 PRR 获得的信号完全重叠,合计 46 个,其中有 28 个不良事件说明书未收录。依洛尤单抗较强的信号主要集中在肌痛、注射部位反应、背痛等。系统器官分类(SOC)信号个数最多的主要集中在肌肉骨骼和结缔组织疾病、感染和传染性疾病及神经系统疾病等。同时也挖掘出该药可能引起神经感知功能障碍、血糖升高等。通过对性别、年龄差异的相关不良事件进一步分析,发现有性别差异的高危信号共 14 个,男性患者应警惕血肌酐磷酸激酶升高、听觉迟钝等;女性患者应警惕紧张、脸肿胀等。有年龄差异的高危信号共 15 个,非老年患者应警惕血肌酐磷酸激酶升高、肝酶升高等;老年患者应警惕听觉迟钝、关节炎等。**结论:**通过 FAERS 进行警戒信号的挖掘可较深入地分析依洛尤单抗上市后的安全性,进而有效地降低临床用药风险。

[关键词] 依洛尤单抗;瑞百安;比例失衡法;数据挖掘;不良事件

[中图分类号] R972 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2021)17 - 1627 - 06

Mining and evaluation of security alert signals of evolocumab based on FAERS

CHEN Qi-ying[1], CHEN Tian-yu[2], LI Yi-min[1]

(1 *Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou* 362000, *China*; 2 *Quanzhou Medical College, Quanzhou* 362000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the security alert signals of evolocumab after marketing using data mining technology in order to provide the basis for safe drug use in clinical. **Methods**: FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched for 19 quarters since the drug was approved for marketing (3rd quarter of 2015) by the FDA to the 1st quarter of 2020. The measure of disproportionality included the reporting odds ratio and the proportional reporting ratio, the correlation degree of the adverse drug event (ADE) signals was simultaneously calculated. **Results**: After multiple screenings, the signals obtained by ROR and PRR completely overlapped in a total of 46 cases, of which 28 adverse event specifications were not appear in the specification. The strong signals of evolocumab were mainly concentrated in myalgia, injection site reaction, and back pain, etc. The largest number of system organ classification (SOC) signals were mainly concentrated in musculoskeletal and connective tissue disorders, infection and infectious diseases, and perception dysfunction, etc. At the same time, it has been discovered that the drug may cause nerve perception dysfunction and increased blood glucose, etc. Through further analysis of

[基金项目] 泉州医学高等专科学校校级课题(XJS1625B)

[作者简介] 陈琪莹,男,药师,研究方向:医院药学。联系电话:(0595)26655230,E-mail:375602536@qq.com。

[通讯作者] 李毅敏,女,副主任药师,研究方向:医院药学。联系电话:(0595)26655071,E-mail:dada1ee@163.com。

the adverse events related to gender and age differences, a total of 14 high-risk signals with gender differences were found. Male patients should be alert to increased blood creatine phosphokinase, and hypoacusis, etc; female patients should be alert to nervousness and swelling face, etc. There were 15 high risk signals with age differences. Non-elderly patients should be alert to increased blood creatine phosphokinase, and increased hepatic enzyme, etc; elderly patients should be alert to hypoacusis, and arthritis, etc. **Conclusion**: The signal mining of adverse events through FAERS can deeply analyze the safety of evolocumab after it enters marketed, and then effectively reduce the risk of clinical medication.

[**Key words**] evolocumab; Repatha; measure of disproportionality; data mining; adverse events

依洛尤单抗(evolocumab)注射液是一种人源单克隆抗体,商品名:瑞百安。临床用于成人动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗,以降低心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建的风险或用于成人及12岁以上青少年纯合子型家族性高胆固醇血症的治疗,以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平。该药为全球首款前蛋白转化酶枯草溶菌9(PCSK9)抑制剂,主要通过抑制PCSK9水平而发挥调节血脂的作用[1]。降低LDL-C的药物目前主要依赖于他汀类,但该类药物即使强化剂量降脂效果仅增加6%,这是他汀的"瓶颈效应"[2];另一方面,该类药物在降低LDL-C的同时也会激活PCSK9高表达,导致LDL-C升高,这是他汀类的"矛盾效应"[3],这些因素进一步限制了他汀的疗效。依洛尤单抗作为一种新型的降低LDL-C药物,因具有靶向性好、降脂显著且耐受性良好的优点而受到广泛关注,单独使用或联合他汀可降低患者LDL-C水平55%~65%,特别适合于对他汀不耐受以及强化他汀LDL-C仍不达标的患者[4]。

目前由于各类新药的不断研发及上市,使得药品上市后的安全监测变得越来越重要了,在该监测领域,自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)是主要的数据来源,通过挖掘技术对SRS的数据进行分析研究,可较早地发现潜在的不良事件[5](adverse drug event, ADE),其中FDA药品不良事件报告系统数据库(FAERS)因数据量大且更新速度快而让越来越多的研究人员对其进行相关的报道[5-10]。依洛尤单抗于2015年8月27日获得FDA批准上市,由于上市时间较短,相关研究相对较少且目前尚无关于该药大型性的安全报道。因此,本文旨在通过数据挖掘技术,对FAERS中依洛尤单抗自上市后的不良事件进行分析,进一步探讨该药在临床中的合理应用。

资料与方法

1 数据来源

提取FAERS数据库2015年第3季度至2020年第1季度共19个季度的数据,将这些数据中的DEMO(患者信息)、REAC(不良反应)及DRUG(药物信息)全部导入MYSQL软件并进行数据整理和清洗。为保证数据的完整性,通过搜索依洛尤单抗上市前的代码"AMG 145"、通用名"EVOLOCUMAB"及商品名"REPATHA",筛选获得以该药为首要怀疑药物(prime suspected drug, PS)的记录86 725例。通过文档共有的primaryid字段建立映射关系,获取首要怀疑(preferred terms, PT)不良事件数据194 199例及性别和年龄的相关数据。

2 方法

比例失衡法(measure of disproportionality)是目前国内外用于检测ADE信号的方法,该方法基于四表格法。其中频数法有报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)及英国药品和保健品管理局综合法(Medicilnes and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)。为了确保所得信号的一致性,本研究采用ROR法和PRR法同时进行检测[6]。当目标ADE出现频率高于整个数据库背景频率的阈值,则代表出现了一个信号,且信号值越强代表目标药物与可疑ADE的相关性越大[7]。详见表1和表2。

表1 比例失衡法四表格

药品品种	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药品	a	b	a+b
其他药品	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表 2 ROR 与 PRR 法的计算公式和阈值

检测方法	公式计算	阈值
ROR	$ROR=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc}$	
	$SE(lnROR)=\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}$	a≥3 且 95% CI(下限)>1 代表生成一个信号
	$95\%\ CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96)}\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}$	
PRR	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	
	$SE=(lnPRR)=\sqrt{\left(\frac{1}{a}-\frac{1}{(a+b)}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}\right)}$	a≥3 且 95% CI(下限)>1 代表生成一个信号
	$95\%\ CI=e^{\ln(PRR)\pm1.96}\sqrt{\left(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}\right)}$	

3 数据处理

ROR 与 PRR 法灵敏度高,在报告数量较少时易出现假阳性信号[8]。为了得到信号较强、频次较高且具有参考价值的 ADE[9],本研究通过合并同名、排除无参考价值 ADE 如剂量遗漏、产品储存错误等,筛选 a≥200 的 PT,合计 105 个。最后排除无法判断的 ADE 如心脏疾病、试验检查异常等、与原发疾病相关的 ADE 如低密度脂蛋白胆固醇升高、血脂升高等以及 95% CI(下限)≤1 的 ADE 如失眠、触觉减退等共获得 46 个信号。

结　果

1 ADE 信号基本信息

将挖掘的 46 个信号按《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)的系统器官分类(system organ class,SOC)进行分类排序。基本信息见表 3。

表 3 依洛尤单抗不良事件的基本信息

SOC 分类	PT	频次(a)	ROR	95% CI 下限(ROR)	PRR	95% CI 下限(PRR)	说明书是否标注
肌肉骨骼和结缔组织疾病	肌痛	4 777	9.15	8.88	9.00	8.75	是
	背痛	5 231	6.82	6.63	6.70	6.52	是
	肌肉痉挛	2 864	4.52	4.35	4.49	4.32	是
	肌肉骨骼失调症	254	3.46	3.06	3.49	3.08	否
	肢体疼痛	3 051	2.92	2.82	2.90	2.80	否
	关节痛	3 304	2.59	2.50	2.56	2.48	是
	肌无力	938	2.51	2.35	2.52	2.36	否
	肌肉骨骼疼痛	1 206	2.54	2.40	2.55	2.40	是
	颈痛	446	2.36	2.15	2.37	2.16	否
	关节炎	434	1.66	1.51	1.68	1.52	否
	肌肉骨骼僵硬	436	1.48	1.34	1.49	1.35	否
	胸部疼痛	738	1.33	1.24	1.34	1.25	否
神经系统疾病	记忆障碍	1 219	1.72	1.63	1.73	1.63	否
	感觉异常	2 092	1.55	1.48	1.55	1.48	否
	言语障碍	478	1.53	1.40	1.54	1.41	否
	头痛	2 441	1.11	1.07	1.11	1.07	是
	头晕	1 847	1.11	1.06	1.11	1.06	是
	嗜睡	281	1.53	1.36	1.54	1.37	否

续表 3

SOC 分类	PT	频次(a)	ROR	95% CI 下限(ROR)	PRR	95% CI 下限(PRR)	说明书是否标注
皮肤和皮下组织疾病	瘙痒	2 012	1.54	1.47	1.54	1.48	否
	脸肿胀	309	1.57	1.40	1.58	1.41	否
	荨麻疹	572	1.14	1.05	1.15	1.06	否
	皮疹	1 418	1.07	1.02	1.07	1.02	否
感染和传染性疾病	流感	5 041	5.53	5.38	5.44	5.29	是
	鼻咽炎	2 444	3.42	3.28	3.40	3.27	是
	鼻窦炎	991	2.24	2.11	2.23	2.10	是
	喉咙发炎	320	2.33	2.08	2.34	2.10	否
	上呼吸道感染	386	2.14	1.93	2.15	1.95	是
	支气管炎	446	1.43	1.30	1.43	1.31	否
血管疾病	血压升高	594	1.13	1.04	1.13	1.05	是
胃肠系统疾病	上腹痛	733	1.11	1.03	1.11	1.03	是
	腹部不适	633	1.08	1.01	1.09	1.01	是
医学检查	血肌酸磷酸激酶升高	233	2.94	2.58	2.96	2.60	否
	肝酶升高	236	1.25	1.10	1.26	1.11	否
免疫系统疾病	超敏反应	914	1.52	1.43	1.53	1.43	否
精神疾病	紧张	254	1.44	1.27	1.45	1.28	否
呼吸道、胸部和纵膈腔疾病	口咽痛	1 437	4.77	4.24	4.48	4.25	否
	咳嗽	2 382	1.81	1.74	1.80	1.73	是
耳和迷路疾病	听觉迟钝	455	1.14	1.04	1.15	1.05	否
代谢和营养失调疾病	血糖升高	1 894	2.20	2.10	2.20	2.10	否
	体重增加	900	1.20	1.13	1.21	1.13	否
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位反应[e]	21 134	8.28	8.16	7.44	7.34	是
	疼痛	2 634	1.44	1.39	1.44	1.38	否
	乏力	3 222	1.18	1.14	1.17	1.13	是
	步态障碍	894	1.27	1.19	1.27	1.19	否
	胸部不适	374	1.20	1.09	1.21	1.09	否
	衰弱	1 420	1.14	1.08	1.14	1.09	否

e:注射部位反应包括红斑、淤青、出血、肿痛

2 性别与年龄差异

目前多数药物临床试验均以男性为主,因此缺乏女性的相关数据,而由于生理结构的区别,药物对性别不同的患者所产生的药动学和药效学可能不同,相关的 ADE 也可能存在差异。因此,了解 ADE 的性别差异对用药安全具有重要意义[10]。同时老年患者随着生理功能的减退有可能改变药物代谢、药物疗效,与非老年患者出现的 ADE 也可能存在不同。鉴于此,本研究对具有性别、年龄差异的 ADE 进一步分析研究,以便能更科学地指导合理用药,保障用药安全。

2.1 性别差异 通过排除缺失的报告,获得男性患者上报的 ADE 数据 75 589 例,女性上报 113 416 例,采用 ROR 法将上述的 46 个 ADE 信号分别进行性别相关的信号值计算。当男性信号值风险比(男性信号值比女性信号值)在 1.5 倍以上或者男性有产生信号而女性未产生信号则被认为这些信号为男性的高危信号[10-11];而当女性信号值风险比在 1.5 倍以上或者女性有产生信号而男性未产生信号则被认为这些信号为女性的高危信号。通过计算所得性别差异的高危信号合计 14 个,其中男性 6 个,女性 8 个。男性患者应注意血肌酐磷酸激酶升高、听觉迟钝、肝酶升高等;女性患者应注意紧张、脸肿胀、支气管炎等,女性患者紧张的出现可能与 PCSK9 跟雌激素的相互调节作用而导致雌激素的紊乱有关[12]。详见表 4。

表 4 性别差异高危不良事件信号

男性高危不良事件信号			女性高危不良事件信号		
不良事件	频次(a)	信号风险比	不良事件	频次(a)	信号风险比
血肌酸磷酸激酶升高	140	3.47	紧张[b]	185	2.21
听觉迟钝[a]	251	1.91	脸肿胀[b]	224	1.99
肝酶升高[a]	117	1.61	支气管炎[b]	310	1.73
肌肉骨骼僵硬	221	1.56	体重增加[b]	583	1.54
衰弱[a]	633	1.26	上腹痛[b]	481	1.44
皮疹[a]	578	1.13	荨麻疹[b]	366	1.40
			头疼[b]	1 582	1.33
			血压上升[b]	356	1.06

a:男性产生信号而女性未产生信号,b:女性产生信号而男性未产生信号

2.2 年龄差异 通过排除缺失报告,获得非老年人(<65 岁)上报的 ADE 数据 61 808 例,老年人(≥65 岁)上报 88 737 例,采用 ROR 法将上述的 46 个 ADE 信号分别进行年龄相关的信号计算。年龄高危信号的判定参照性别高危信号的标准。通过计算所得年龄差异的高危信号合计 15 个,其中非老年人 7 个,老年人 8 个。非老年人患者应注意血肌酐磷酸激酶升高、肝酶升高、头痛等;老年人患者则应注意听觉迟钝、关节炎、步态障碍等。详见表 5。

表 5 年龄差异高危不良事件信号

非老年人高危不良事件信号			老年人高危不良事件信号		
不良事件	频次(a)	信号风险比	不良事件	频次(a)	信号风险比
血肌酸磷酸激酶升高	89	2.70	听觉迟钝[d]	287	6.13
肝酶升高[c]	90	2.09	关节炎[d]	250	2.34
头痛[c]	888	1.20	步态障碍[d]	517	2.01
体重增加[c]	307	1.42	肌肉无力[d]	507	2.01
荨麻疹[c]	195	1.16	言语障碍	274	1.67
腹部不适[c]	214	1.06	衰弱[d]	770	1.56
上腹痛[c]	245	1.03	肌肉骨骼失调症	127	1.50
			头晕[d]	901	1.19

c:非老年人产生信号而老年人未产生信号,d:老年人产生信号而非老年人未产生信号

讨 论

通过本研究获得的依洛尤单抗 ADE 信号除尿路感染(a=455,95% CI 下限 ROR=0.71,95% CI 下限 PRR=0.72)外基本涵盖了说明书提供的信息,进一步说明了本研究的可靠性,其中肌肉骨骼疾病、注射部位反应、上呼吸道疾病出现的频次较高且信号较强,因此临床使用时应特别注意。药品上市前由于研究的局限性,如样本量少,随访时间短等,因此一些迟发或罕见的 ADE 不易被发现,因此说明书可能由于没有及时收录而使医务工作者及患者未能引起足够的重视,通过对 SRS 数据库的挖掘,可以弥补药物安全性信息的不足[13]。

本研究共挖掘了说明书未收录的 ADE 信号有 28 个,其中皮肤和皮下组织疾病有 3 个(瘙痒、荨麻疹、皮疹)、免疫系统疾病 1 个(超敏反应)则有收录在同为 PCSK9 抑制剂的阿利西单抗(商品名:波立达)的说明书里,但这是否为类反应需进一步验证。值得注意的是,通过本研究还挖掘了依洛尤单抗可能引起语言障碍、记忆障碍、感觉异常等神经感知功能障碍。目前研究表明,PCSK9 又称神经细胞凋亡调节转化酶 1(neural apoptosis regulated convertase,NARC-1),虽然它主要在肝脏表达,但在脑中也有部分表达,可促进神经元凋亡,在轻度认知障碍和阿尔

茨海默病患者的血浆及脑脊液中 PCSK9 均有表达，说明了 PCSK9 与神经感知功能障碍有一定的关联[14-15]。虽然 LDL-C 过高对心血管系统会产生危害，但脑中的神经细胞生长亦需该胆固醇的能量代谢，PCSK9 抑制剂在降低血浆胆固醇的同时也会降低脑中的胆固醇，可能由于脑中胆固醇的过度缺乏而出现神经功能缺损，因此依洛尤单抗有可能会导致神经感知功能障碍相关的 ADE。最新研究发现他汀类药物会引糖尿病的发生且降脂效果越强风险越高，但作用机制目前仍不明确。因此本研究密切关注依洛尤单抗是否有血糖升高的风险，通过挖掘发现该药也有可能会引起血糖升高。有临床报道表明 PCSK9 与 2 型糖尿病发病有关[16]，同时孟德尔随机化分析也提供了一些证据，指出 PCSK9 与糖尿病风险增加相关[17]。因此，该药可能参与了糖尿病的发生与发展，导致血糖的升高。

截至 2020 年第 1 季度 FAERS 收集的 ADE 已超千万，信息量庞大，可有效用于药品上市后安全性风险监测及评价，是值得进一步深入开展的新思路，但该方法也存在以下局限性：① FAERS 数据上可能存在重报及漏报的特点。② 患者有可能存在合并用药的情况，所以无法明确区分这些 ADE 是来自目标药物还是合并用药的共同结果[5]。③ 虽然比例失衡法计算得到的信号值代表目标药物与目标 ADE 在统计学上存在相关性，但并不能明确目标药物与目标 ADE 在生物学的因果关系[6]，其关联性还需进一步评估。

综上所述，本文通过 FAERS 数据库，采用比例失衡法深入地分析研究依洛尤单抗上市 4 年多的安全情况，补充了药品说明书之外临床使用过程中一些可能需要注意的不良事件，同时还需依靠多种研究方法进行互补，方能获得相对充分的证据，进一步评估分析明确该药新的不良反应。

[参 考 文 献]

[1] SABATINE MS, GIUGLIANO RP, WIVIOTT SD, *et al*. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.

[2] STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, *et al*. 2013 ACC/AHA guidelineon the trea-tment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a re-port of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 129: S1-45.

[3] CHOI HK, HWANG JT, NAM TG, *et al*. Welsh onion extract inhibits PCSK9 expressio-ncontributing to the maintenance of the LDLR level under lipid depletion conditions of HepG2 cells[J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4582-4591.

[4] 张伟，周冰洋，郭远林，等. PCSK9 与降脂药研究进展[J]. 中国新药杂志，2017，26(9)：1016-1023.

[5] 蒙龙，唐学文，季欢欢，等. 他汀类药物相关不良反应的信号挖掘与评价——基于美国 OpenFDA 公共数据开放项目的数据挖掘研究[J]. 中国新药杂志，2019，28(2)：120-124.

[6] 彭媛，周玥，冯婧，等. 利格列汀上市后皮肤和皮下组织不良反应信号的挖掘与评价[J]. 中国新药杂志，2020，29(5)：95-600.

[7] 张婧媛，白羽霞，韩晟，等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志，2016，18(6)：412-416.

[8] 潘玲云，唐学文，季欢欢，等. 基于数据挖掘技术对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂相关 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速信号的分析研究[J]. 中国药学杂志，2019，54(10)：828-833.

[9] 赵霞，陈瑶，廖俊，等. 基于医药大数据的药品不良反应信号挖掘探讨[J]. 中华医院管理杂志，2017，33(5)：373-376.

[10] 田晓江，唐学文，季欢欢，等. 基于 FDA 不良事件数据库对 5 种他汀类药物肌肉不良事件性别差异的数据挖掘和分析[J]. 中国医院药学志，2019，39(14)：1480-1484.

[11] 魏敏吉，赵德恒，王水强，等. 新药临床开发过程中性别差异影响的考虑和研究策略[J]. 中国新药杂志，2017，26(3)：309-313.

[12] 催传珏. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 及其影响因素的研究进展[J]. 中国循环杂志，2017，32(4)：411-1483.

[13] 吴邦华，闫康，陈力. 达沙替尼和伊马替尼的不良反应信号检测研究[J]. 中国药房，2018，29(20)：2840-2844.

[14] ZIMETTI F, CARRAP P, RONDA N, *et al*. Increased PCSK9 cerebrospinal fluid concentrations in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(1): 315-320.

[15] KANG S, JEONE H, BAEK JH, *et al*. Pi B-PET imaging-based serum proteome profilespredict mild cognitive impairment and alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(4): 1563-1576.

[16] 郭雯，欣冰，杨涛，等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平的变化及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志，2016，24(4)：296-300.

[17] MEFFORD MT, ROSENSON RS, CUSHMAN M, *et al*. PCSK9 variants, low-density lipoprot-eincholesterol, and neurocognitive impairment: reasons for geographic and racial differences in stroke study CREGARDS)[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): 1260-1269.

编辑：王宇梅/接受日期：2021-02-03