

中图分类号: R95; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2025)23 - 0115 - 07

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.23.024



基于 FAERS 的加卡奈珠单抗不良事件信号挖掘*

张玉洁¹, 徐春燕¹, 王洁英¹, 韩永丽¹, 赵志刚², 武明芬^{2△}

(1. 山西省临汾市中心医院, 山西 临汾 041000; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

摘要:目的 为加卡奈珠单抗的安全、合理用药提供参考。方法 收集 2018 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中关于加卡奈珠单抗的药品不良事件(ADE)报告,根据《国际监管活动医学词典(26.1 版)》(MedDRA 26.1)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)进行分类和描述,采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法、英国药品及保健品管理局(MHRA)综合标准法进行信号挖掘与分析。结果 共筛选出 21 368 份以加卡奈珠单抗为首要怀疑药物(PS)的 ADE 报告,除去未知性别和年龄的报告,男女性别比为 1:6.97,多发于年龄不超过 50 岁患者(17.32%);报告数以 2020 年最多(29.72%);上报者主要为消费者(83.83%);报告国家主要为美国(97.96%);除去未记录治疗结局的报告,治疗结局主要为其他严重的重要医疗事件(6.41%)和住院(2.43%)。筛选出 10 个 3 种检测方法均显阳性信号的 SOC,识别出 51 个以加卡奈珠单抗为 PS 的 ADE 风险信号,信号数和累计报告数最多的 SOC 均为全身性疾病及给药部位各种反应(28 个,11 674 例次)。报告数较多的药品不良反应(ADR)多发生于注射部位,如注射部位痛、出血、红斑、瘙痒、肿胀等;信号强度排名前 5 的 ADR 分别为治疗反应延迟($ROR = 9.55$)、注射部位变色($ROR = 8.87$)、全身瘙痒($ROR = 8.66$)、装置相关损伤($ROR = 7.65$)、注射部位血肿($ROR = 7.62$)。挖掘出 17 个药品说明书中未提及的 ADR,报告数排名前 2 的 ADR 分别为脱发(615 例次)、体质量增加(548 例次)。结论 加卡奈珠单抗治疗偏头痛时,除应注意药品说明书中提及的 ADR 外,还应特别关注药品说明书中未提及的听觉过敏、脱发、体质量增加、雷诺现象、月经不规律等 ADR。尤其是有上述异常反应的患者使用该药时应谨慎,以免因 ADR 而中断治疗,使病情进展或误诊。

关键词:加卡奈珠单抗;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;信号挖掘

Signal Mining of Adverse Drug Events Induced by Galcanezumab Based on the FAERS Database

ZHANG Yujie¹, XU Chunyan¹, WANG Jieying¹, HAN Yongli¹, ZHAO Zhigang², WU Mingfen²

(1. Linfen Central Hospital, Linfen, Shanxi, China 041000; 2. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe and rational use of galcanezumab. Methods Adverse drug event (ADE) reports induced by galcanezumab from the third quarter of 2018 to the fourth quarter of 2023 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved. The ADEs were classified and described based on the Preferred Term (PT) and System Organ Classification (SOC) of the MedDRA 26.1, and the signals were mined by the Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard methods. Results A total of 21 368 ADE reports with galcanezumab as the primary suspect (PS) drug were screened out. Excluding reports of unknown gender and age, the male - to - female ratio was 1:6.97, and ADEs were more common in patients aged < 50 years old (17.32%). The highest number of ADE reports was in 2020 (29.72%); the main reporters were consumers (83.83%); the main reporting country was the United States of America (97.96%). Excluding reports of unrecorded treatment outcomes, the treatment outcomes were mainly other serious and significant medical events (6.41%) and hospitalization (2.43%). Ten SOC with positive signals from three detection methods were screened, and 51 ADE risk signals were identified, with galcanezumab as the PS drug. The SOC with the highest number of signals and cumulative reports was systemic disease and various reactions at the site of administration (28 ADEs, 11 674 cases). Adverse drug reactions (ADRs) with a high number of reports often occurred at the site of administration, such as pain, bleeding, erythema, pruritus, swelling, etc. The top five ADRs in terms of signal intensity were treatment response delay ($ROR = 9.55$), injection site discoloration ($ROR = 8.87$), generalized pruritus ($ROR = 8.66$), device - related injury ($ROR = 7.65$), and injection site hematoma ($ROR = 7.62$). A total of 17 ADRs not mentioned in the drug package inserts were identified, with the top two reported ADRs being alopecia (615 cases) and increased weight gain (548 cases). Conclusion When using galcanezumab for the treatment of migraine, besides being aware of the ADRs listed in the drug package insert, special attention should be given to ADRs such as auditory hypersensitivity, alopecia, weight gain, Raynaud's phenomenon, and irregular menstruation not mentioned in the drug package insert. Particularly in patients with these abnormal responses, caution should be exercised when considering the use of this drug to avoid interrupting treatment, disease progression or misdiagnosis due to ADRs.

Key words: galcanezumab; FAERS; adverse drug event; signal mining

* 基金项目:北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目[BHTPP2022079]。

第一作者:张玉洁,女,硕士,主管药师,研究方向为药理学,(电子信箱)1443328419@qq.com。

△通信作者:武明芬,硕士,副主任药师,研究方向为脑血管病药物治疗管理,(电子信箱)wmfling@163.com。

偏头痛为临床常见慢性神经血管性疾病,常反复发作性疼痛,双侧较单侧常见,运动时症状加重^[1]。目前已成为世界卫生组织(WHO)公认的致人衰弱的疾病之一^[2],我国每年偏头痛发病率约为9.3%^[3]。降钙素基因相关肽(CGRP)是大脑神经系统释放的一种血管扩张神经肽,广泛表达于中枢及外周神经系统。研究表明,头部血管周围组织中CGRP含量改变会导致偏头痛发作^[4]。CGRP单克隆抗体因其特定的靶向拮抗作用,不会引起心血管疾病患者血管收缩,发挥预防性治疗偏头痛的作用时相对安全^[5]。加卡奈珠单抗(galcanezumab,商品名Emgality®)是一种人源化免疫球蛋白G₄(IgG₄)型单克隆抗体,为CGRP的拮抗剂。研究显示,加卡奈珠单抗可显著减少每月偏头痛的天数^[6]。美国食品和药物管理局(FDA)于2018年9月27日批准加卡奈珠单抗用于成人预防性治疗偏头痛,并于2019年6月4日增加了发作性丛集性头痛的适应证,成为首个FDA批准用于治疗此病的药物。2024年1月9日,我国国家药品监督管理局(NMPA)正式批准加卡奈珠单抗(商品名恩加乐®)用于成人偏头痛的预防性治疗。由于该药的上市时间较短,且前期临床试验的样本量不大,部分特殊人群及罕见、迟发的药品不良事件(ADE)可能并未被关注到。FDA不良事件报告系统(FAERS)汇集了大量的ADE相关数据和丰富的信息,可用于ADE信号挖掘^[7]。故本研究从FAERS中提取信息,挖掘了加卡奈珠单抗潜在的ADE信号,为该药的临床安全使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据处理与标准化

从FAERS中获取2018年第3季度至2023年第4季度共22个季度的ASCII数据^[8],导入R version 4.3.3软件分析。删除重复报告,并按患者个人信息表中字段CASEID,FDADT,PRIMARYID排序,保留最高值。根据《国际监管活动医学词典(26.1版)》(MedDRA 26.1)中的首选语(PT),对加卡奈珠单抗相关ADE报告进行编码及语言汉化,并进行系统器官分类(SOC)。本研究中依据标准化后的药品通用名“galcanezumab”及商品名“Emgality”作为首要怀疑药物(PS)进行数据检索,提取PT,并映射至SOC。采用Microsoft Excel 2019软件分析数据。

1.2 信号分析方法

采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和英国药品及保健品管理局(MHRA)综合标准法挖掘ADE信号,以减少结果的偏差^[9-12]。基于比例失衡法四格表(表1)计算ROR值和PRR值,计算公式与检测阈值^[13]见表2。为减少适应证偏倚^[14],剔除与适应证相关的ADE信号。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method			
药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表2 ROR法、PRR法、MHRA综合标准法计算公式与检测阈值

Tab. 2 Calculation formulas and thresholds of the ROR, PRR, MHRA comprehensive standard methods		
分析方法	计算公式	检测阈值
ROR法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, ROR的95%置信区间(95%CI)下限 > 1, 则提示生成1个ADE信号
PRR法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $95\%CI = e^{\ln PRR \pm 1.96\sqrt{(1/a) - [1/(a + b) + (1/c) - [1/(c + d)]]}}$	$a \geq 3$, PRR的95%CI下限 > 1, 则提示生成1个ADE信号
MHRA综合标准法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, 则提示生成1个ADE信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到以加卡奈珠单抗为PS的ADE报告21 368份,共涉及ADE 40 446例次。除去未知性别和年龄的报告,男女性别比为1:6.97,多发于50岁及以下患者(3 702份,17.32%);报告数以2020年最多(29.72%);上报者主要为消费者(83.83%);报告国家主要为美国(97.96%);除去未记录治疗结局的报告,治疗结局主要为其他严重的重要医疗事件(6.41%)和住院(2.43%)。详见表3。

2.2 ADE 相关 SOC 分布

排除产品问题、用药错误等各类损伤、中毒及操作并发症相关ADE等与药物治疗无关的信号后,经ROR法、PRR法、MHRA综合标准法组合筛选出ADE报告9 810份,共涉及ADE 14 222例次。根据MedDRA 26.1对满足阈值标准的信号进行SOC分类,共涉及10个SOC,识别出51个以加卡奈珠单抗为PS的ADE风险信号,信号数和累计报告数最多的SOC均为全身性疾病及给药部位各种反应(28个,11 674例次)。详见表4。

将51个ADE信号按报告数排序发现,报告数较多的ADR多发生于注射部位,如注射部位痛、出血、红斑、瘙痒、肿胀等,发生频次排名前30的ADR见表5;再按信号强度排序(当ROR法与PRR法、MHRA综合标准法信号强度排序不一致时,按ROR法信号强度排序)发现,信号强度较强的ADR主要为治疗反应延迟($ROR = 9.55$)、注射部位变色($ROR = 8.87$)、全身瘙痒($ROR = 8.66$)、装置相关损伤($ROR = 7.65$)、注射部位血肿($ROR = 7.62$)

表 3 2018 年至 2023 年加卡奈珠单抗相关 ADE 报告的基本信息
(*n* = 21 368)

Tab. 3 Basic information for ADE reports related to galcanezumab from 2018 to 2023 (*n* = 21 368)

项目	报告数(份/%)	项目	报告数(份/%)
性别 女	16 397/76.74	律师	1/0
男	2 354/11.02	未知	48/0.22
未知	2 617/12.25	报告国家 美国	20 932/97.96
年龄 <18 岁	92/0.43	(前 5 名) 加拿大	44/0.21
18~50 岁	3 610/16.89	澳大利亚	39/0.18
51~65 岁	2 034/9.52	日本	39/0.18
>65 岁	696/3.26	西班牙	37/0.17
未知	14 936/69.90	治疗结局 其他严重的重	1 370/6.41
年份 2018 年第 3,	218/1.02	要医疗事件	
4 季度		住院	519/2.43
2019 年	4 499/21.05	残疾	175/0.82
2020 年	6 350/29.72	死亡	48/0.22
2021 年	4 404/20.61	生命危险	46/0.22
2022 年	3 287/15.38	需干预措施防	39/0.18
2023 年	2 610/12.21	永久性损伤	
上报者 消费者	17 913/83.83	先天性畸形	8/0.04
职业 卫生专业人员	3 406/15.94	无记录	19 163/89.68

等,信号强度排名前 30 的 ADR 见表 6。

2.3 药品说明书未提及安全警戒信号

将 51 个 ADE 信号与加卡奈珠单抗药品说明书对比,共挖掘出 17 个药品说明书中未提及的 ADR,报告数较多的 ADR 主要为脱发(615 例次)和体质量增加(548 例次)。详见表 7。

3 讨论

3.1 偏头痛好发于女性群体

本研究结果显示,在以加卡奈珠单抗为 PS 的 ADE 报告中,女性患者明显多于男性患者,且年龄多不超过

50 岁(17.32%)。研究表明,偏头痛是因残疾而损失健康寿命年的第二大原因,也是这类人群 50 岁以下女性死亡的主要原因^[15-16],这与偏头痛好发于 50 岁以下女性的流行病学特征吻合。研究显示,较高水平的雌激素与偏头痛的发生有关,其可能通过抑制硝酸甘油,进而抑制三叉神经节中的细胞活化,降低了 CGRP 的蛋白表达水平,这一发现意味着雌激素在偏头痛的预防及治疗中发挥重要作用^[17-18]。加卡奈珠单抗相关 ADE 涉及 SOC 生殖系统及乳腺疾病中,PT 阳性信号有月经频发、月经不调、月经不规律等,这可能与雌激素含量变化所致三叉神经节中 CGRP 蛋白表达水平变化有关。

3.2 听觉过敏

本研究中发现,加卡奈珠单抗涉及耳及迷路类疾病 SOC 中听觉过敏在药品说明书中并未提及,其文献报道也较少。学术界普遍认为橄榄耳蜗束是关键听觉传出通路,当对其施加刺激时,能显著抑制听觉神经的动作电位,有效改变耳蜗的生物力学特性。研究发现,CGRP 能提升终极电位的频率,并促进运动神经末梢释放乙酰胆碱(ACh),表明 CGRP 可能多层面参与橄榄耳蜗束对听觉传入通路的精细调节过程;CGRP 神经纤维可使外毛细胞间的协调性下降,减弱对内毛细胞及传入神经的调节,导致对有害刺激的反应下降^[19]。在低等哺乳动物种属中获得的人耳蜗数据显示,ACh、 γ -氨基丁酸(GABA)、CGRP 和脑啡肽是传出神经递质或调节剂^[20],同样,ACh,GABA,CGRP 在感觉上皮细胞中也具有传出神经活性功能。脑啡肽与 ACh 和 CGRP 在外侧橄榄耳蜗系统中共定位,表明它们可能作为共递质发挥作用,调节 ACh 的作用^[21]。ACh、GABA、外毛细胞是传出神经支配的主要神经递质,被认为通过拉伸诱导耳蜗放大器侧壁硬度的变化来调节耳蜗放大器的功效。加卡奈珠单抗作为 CGRP 拮抗剂,其导致的听觉

表 4 2018 年至 2023 年加卡奈珠单抗相关 ADE 阳性信号的 SOC 分布

Tab. 4 SOC distribution of ADE positive signals related to galcanezumab from 2018 to 2023

SOC	PT	阳性信号(<i>n</i> = 51)		ADE 报告(<i>n</i> = 14 222)	
		数量(个)	占比(%)	数量(例次)	占比(%)
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛,注射部位出血,注射部位红斑,注射部位瘙痒,注射部位肿胀	28	54.90	11674	82.08
各类神经系统疾病	头部不适,先兆,药物过度使用性头痛,枕神经痛,痛觉异常,撤药后头痛,椎动脉夹层	7	13.73	145	1.02
皮肤及皮下组织类疾病	脱发,荨麻疹,全身瘙痒,脆发	4	7.84	976	6.86
生殖系统及乳腺疾病	月经不规律,月经不调,月经频发	3	5.88	58	0.41
精神病类	注射恐惧,惊恐反应	2	3.92	79	0.56
感染及浸染类疾病	注射部位蜂窝织炎,注射部位脓肿	2	3.92	13	0.09
耳及迷路类疾病	眩晕,听觉过敏	2	3.92	169	1.19
血管与淋巴管类疾病	雷诺现象	1	1.96	39	0.27
胃肠道系统疾病	便秘	1	1.96	521	3.66
各类检查	体质量增加	1	1.96	548	3.85

表 5 2018 年至 2023 年加卡奈珠单抗相关 ADE 发生频次排名
前 30 的 ADR

Tab. 5 Top 30 ADRs in terms of the frequency of ADEs related
togalcanezumab from 2018 to 2023

排序	PT	报告数 (例次)	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	PRR (χ^2 值)
1	注射部位痛	4 727	34.73(3.52,3.58)	30.79(4.30,4.57)	30.79(169 840.23)
2	注射部位出血	981	21.11(2.99,3.11)	20.62(3.49,3.97)	20.62(23 153.64)
3	注射部位红斑	939	19.90(2.93,3.06)	19.46(3.40,3.88)	19.46(20 834.57)
4	注射部位瘙痒	709	24.71(3.13,3.28)	24.29(3.70,4.31)	24.29(19 886.59)
5	注射部位肿胀	699	19.69(2.90,3.06)	19.36(3.36,3.91)	19.36(15 418.39)
6	注射部位反应	621	20.36(2.93,3.09)	20.06(3.39,3.99)	20.06(14 226.54)
7	脱发*	615	4.29(1.38,1.54)	4.24(1.73,2.03)	4.24(1 983.65)
8	体质量增加*	548	4.17(1.34,1.51)	4.12(1.70,2.01)	4.12(1 688.60)
9	便秘	521	3.84(1.26,1.43)	3.80(1.64,1.95)	3.80(1 400.41)
10	治疗应答缩短	496	18.02(2.80,2.98)	17.81(3.19,3.82)	17.81(9 989.17)
11	注射部位瘀青	473	12.31(2.42,2.60)	12.18(2.70,3.25)	12.18(6 222.61)
12	注射部位荨麻疹	412	33.67(3.42,3.62)	33.34(4.15,5.07)	33.34(15 984.73)
13	注射部位肿块	372	14.80(2.59,2.80)	14.67(2.90,3.56)	14.67(6 048.79)
14	荨麻疹	313	3.15(1.04,1.26)	3.14(1.47,1.84)	3.14(593.57)
15	注射部位皮疹	283	19.19(2.84,3.07)	19.06(3.19,4.05)	19.06(6 132.93)
16	注射部位发热	186	28.57(3.20,3.50)	28.44(3.69,4.96)	28.44(6 139.08)
17	眩晕	156	4.61(1.37,1.69)	4.60(1.66,2.27)	4.60(569.87)
18	注射部位不适	130	21.12(2.87,3.23)	21.05(3.15,4.48)	21.05(3 133.76)
19	注射部位损伤	122	35.94(3.40,3.76)	35.83(3.94,5.68)	35.83(5 086.99)
20	装置相关损伤	120	7.65(1.85,2.22)	7.63(2.02,2.90)	7.63(892.98)
21	注射部位硬结	89	16.20(2.57,3.00)	16.17(2.71,4.14)	16.17(1 611.37)
22	头部不适	77	6.21(1.60,2.05)	6.20(1.76,2.77)	6.20(434.94)
23	注射部位刺激	70	17.00(2.60,3.07)	16.98(2.70,4.34)	16.98(1 337.26)
24	注射恐惧*	56	11.59(2.19,2.71)	11.57(2.22,3.77)	11.57(693.70)
25	注射部位变色	53	8.87(1.91,2.45)	8.86(1.97,3.38)	8.86(476.02)
26	注射部位超敏	46	26.21(2.97,3.56)	26.18(3.07,5.55)	26.18(1 393.86)
27	雷诺现象*	39	13.19(2.26,2.90)	13.18(2.23,4.21)	13.18(561.47)
28	全身瘙痒	39	8.66(1.84,2.47)	8.65(1.86,3.50)	8.65(339.95)
29	注射部位炎症	34	12.54(2.19,2.87)	12.53(2.13,4.21)	12.53(461.96)
30	注射部位囊泡	34	10.41(2.00,2.68)	10.40(1.97,3.88)	10.40(371.27)

注:*指药品说明书中未提及的安全警戒信号。表 6 同。

Note: * refers to safety warning signals not mentioned in the drug package insert (for Tab. 5 - 6).

敏感可能与其拮抗 CGRP 对耳蜗传入传出神经产生影响相关。故临床应用加卡奈珠单抗前,可对患者进行听力检查,有听力异常患者应慎用该药,以减少 ADR。

3.3 雷诺现象

本研究中发现,雷诺现象信号强度较强,但加卡奈珠单抗药品说明书中并未提及。雷诺现象是对冷暴露或情绪应激的过度生理反应,其特征为由于血液循环受损而导致四肢的三相颜色变化,可导致溃疡、瘢痕形

表 6 2018 年至 2023 年加卡奈珠单抗相关 ADE 信号强度
排名前 30 的 ADR

Tab. 6 Top 30 ADRs in terms of the signal intensity of ADEs
related togalcanezumab from 2018 to 2023

排序	PT	报告数 (例次)	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	PRR (χ^2 值)
1	治疗反应延迟	13	9.55(1.71,2.80)	9.54(1.54,4.61)	9.54(127.90)
2	注射部位变色	53	8.87(1.91,2.45)	8.86(1.97,3.38)	8.86(476.02)
3	全身瘙痒	39	8.66(1.84,2.47)	8.65(1.86,3.50)	8.65(339.95)
4	装置相关损伤	120	7.65(1.85,2.22)	7.63(2.02,2.90)	7.63(892.98)
5	注射部位血肿	16	7.62(1.54,2.52)	7.61(1.47,3.95)	7.61(118.65)
6	头部不适	77	6.21(1.60,2.05)	6.20(1.76,2.77)	6.20(434.94)
7	听觉过敏*	13	6.20(1.28,2.37)	6.20(1.28,3.82)	6.20(73.39)
8	注射部位斑疹	8	53.13(3.25,4.70)	53.12(2.72,11.58)	53.12(489.98)
9	惊恐反应*	23	5.93(1.37,2.19)	5.92(1.44,3.27)	5.92(121.86)
10	脱发*	9	5.60(1.07,2.38)	5.60(1.10,4.08)	5.60(44.08)
11	月经频发*	8	5.51(1.01,2.40)	5.51(1.05,4.21)	5.51(38.24)
12	月经不调*	20	4.74(1.12,2.00)	4.74(1.27,3.05)	4.74(76.44)
13	眩晕	156	4.61(1.37,1.69)	4.60(1.66,2.27)	4.60(569.87)
14	脱发*	615	4.29(1.38,1.54)	4.24(1.73,2.03)	4.24(1 983.65)
15	月经不规律*	30	4.26(1.09,1.81)	4.26(1.31,2.69)	4.26(97.03)
16	体质量增加*	548	4.17(1.34,1.51)	4.12(1.70,2.01)	4.12(1 688.60)
17	注射部位损伤	122	35.94(3.40,3.76)	35.83(3.94,5.68)	35.83(5 086.99)
18	注射部位痛	4 727	34.73(3.52,3.58)	30.79(4.30,4.57)	30.79(169 840.23)
19	注射部位划痕	3	34.66(2.38,4.71)	34.66(1.45,14.95)	34.66(120.99)
20	注射部位荨麻疹	412	33.67(3.42,3.62)	33.34(4.15,5.07)	33.34(15 984.73)
21	先兆	30	32.30(3.11,3.84)	32.27(3.13,6.53)	32.27(1 126.05)
22	便秘	521	3.84(1.26,1.43)	3.80(1.64,1.95)	3.80(1 400.41)
23	荨麻疹	313	3.15(1.04,1.26)	3.14(1.47,1.84)	3.14(593.57)
24	注射部位发热	186	28.57(3.20,3.50)	28.44(3.69,4.96)	28.44(6 139.08)
25	药物过度使用性头痛	17	27.37(2.82,3.80)	27.36(2.59,6.85)	27.36(539.01)
26	注射部位超敏	46	26.21(2.97,3.56)	26.18(3.07,5.55)	26.18(1 393.86)
27	注射部位瘙痒	709	24.71(3.13,3.28)	24.29(3.70,4.31)	24.29(19 886.59)
28	注射部位脓疱	4	21.60(2.07,4.07)	21.60(1.40,10.30)	21.60(99.05)
29	注射部位不适	130	21.12(2.87,3.23)	21.05(3.15,4.48)	21.05(3 133.76)
30	注射部位出血	981	21.11(2.99,3.11)	20.62(3.49,3.97)	20.62(23 153.64)

表 7 加卡奈珠单抗药品说明书中未提及的 ADR

Tab. 7 ADRs not mentioned in the drug package insert of galcanezumab

SOC	PT	报告数 (例次)	SOC	PT	报告数 (例次)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发	615	各类神经系统疾病	药物过度使用性头痛	17
各类检查	体质量增加	548	耳及迷路类疾病	听觉过敏	13
各类神经系统疾病	头部不适	77	皮肤及皮下组织类疾病	脱发	9
精神病类	注射恐惧	56	各类神经系统疾病	枕神经痛	8
血管与淋巴管类疾病	雷诺现象	39	生殖系统及乳腺疾病	月经频发	8
各类神经系统疾病	先兆	30	各类神经系统疾病	痛觉异常	7
生殖系统及乳腺疾病	月经不规律	30	各类神经系统疾病	椎动脉夹层	3
精神病类	惊恐反应	23	各类神经系统疾病	撤药后头痛	3
生殖系统及乳腺疾病	月经不调	20			

成或坏疽^[22]。EVANS 等^[23]报道了 1 例 45 岁有 20 年偏头痛病史的女性患者,接受负荷剂量(240 mg)加卡奈珠单抗治疗 1 个月后,出现频繁且严重的雷诺现象(拇指未受累),包括轻度手指溃疡(在 3 个月访视时已愈合),随后未再注射加卡奈珠单抗,也未再发生雷诺现象。研究表明,雷诺现象患者的表皮和表皮下 CGRP 免疫反应纤维显著减少,提示阻断 CGRP 可引起雷诺现象^[24]。虽然抗 CGRP 药物可减少 CGRP 的释放,减轻偏头痛发作,但在某些情况下也可诱导雷诺现象,可能由 CGRP 拮抗所致血管痉挛引起。医师认为,雷诺现象与加卡奈珠单抗拮抗 CGRP 导致血管痉挛相关。故在原发性雷诺现象、可能导致雷诺现象如结缔组织疾病(硬皮病、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织疾病和干燥综合征)及血管疾病(动脉粥样硬化、锁骨下动脉狭窄)、可诱发或加重雷诺现象的药物使用患者中应慎用,以防加重 ADR。

3.4 体质量增加

加卡奈珠单抗药品说明书中也未提及体质量增加这一阳性信号。CGRP 的释放可能在脂肪细胞脂质代谢,并因此在全身代谢中发挥重要作用^[25]。抗 CGRP 单克隆抗体可能抑制 CGRP 的释放,从而影响代谢,导致体质量增加。研究显示,18.8% 的患者在用抗 CGRP 单克隆抗体治疗 3 个月后的体质量增加^[26]。目前尚不清楚抗 CGRP 药物引起体质量增加的严重程度,但对于需要或正在接受体质量控制的患者,尤其是育龄期妇女,加卡奈珠单抗有体质量控制失败的风险。

3.5 脱发、脆发

加卡奈珠单抗相关 ADE 涉及 SOC 中,皮肤及皮下组织类疾病较药品说明书增加了脱发、脆发。最近的一项研究观察到偏头痛患者使用 CGRP 抑制剂与脱发间存在相关性^[27]。CGRP 在维持毛囊的免疫特权中起重要作用。CGRP 水平的降低可导致对毛囊的血液供应减少。偏头痛中 C 纤维的重复激活也可使 P 物质和 CGRP 耗竭,导致毛发生长促进作用的丧失和流向毛囊的微血管血流减少^[28]。因此,抑制 CGRP 活性的药物可导致脱发,须关注长期用药产生的脱发 ADE。脱发虽并非最严重的 ADR,但在生活中对患者的身体、心理会造成极大负担,尤其偏头痛的女性患者明显多于男性患者,且年龄多不超过 50 岁。故临床用药时,应提示患者如发现脱发、脆发现象严重时,应及时向医师或药师报告。

3.6 眩晕、头部不适、枕神经痛

本研究中发现,加卡奈珠单抗相关 ADE 涉及各类神经系统疾病中,眩晕、头部不适、枕神经痛等 ADR 较常见。这些症状与偏头痛本身的临床表现存在重叠,故正确区分 ADR 与偏头痛的自然病程对患者的治疗和管理至关重要。1)眩晕的区分。偏头痛相关眩晕表现为患

者发作前或发作时可能出现眩晕症状,同时可能伴随头痛、畏光、畏声、恶心、呕吐等其他偏头痛的典型症状。而 ADR 导致的眩晕通常发生在用药后,这种眩晕可能不伴随偏头痛的其他典型症状,而表现为独立的、与药物使用直接相关的症状。其严重程度和持续时间可能存在个体差异,但通常会在药物代谢后逐渐缓解。2)头部不适的区分。偏头痛患者的头部不适通常表现为搏动性头痛,多位于一侧前额部或头顶,可扩展至全头部,同时可能伴随恶心、呕吐、畏光、畏声等自主神经症状。而 ADR 导致的头部不适一般出现在用药后,与偏头痛的头痛模式不完全一致,且可能不伴随偏头痛的其他典型症状。3)枕神经痛的区分。偏头痛患者枕神经痛可能表现为后枕部阵发性剧痛,疼痛呈刀割样、针刺样等,且可能向头顶、乳突及外耳道放射。ADR 导致的枕神经痛通常与用药直接相关,且可能在药物代谢后逐渐缓解。

为准确区分加卡奈珠单抗的 ADE 与偏头痛的自然病程,可采取以下策略。1)详细询问病史。了解患者的偏头痛病史、用药史和 ADR 史,有助于识别 ADR。2)观察症状。注意症状的出现时间、持续时间、严重程度和伴随症状,以区分 ADR 与偏头痛的自然病程。3)药物试验性停用。在疑似 ADR 的情况下,可尝试暂时停用加卡奈珠单抗,观察症状是否缓解。

3.7 其他

本研究结果显示,加卡奈珠单抗相关 ADE 涉及最常见的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应,这与药品说明书中提及常见 ADR 为注射部位反应一致,但其注射部位各种反应较药品说明书中的描述更多样化,表现为注射部位出血、感觉减退、疼痛、瘀青、不适、刺激、皮疹等。其次,加卡奈珠单抗相关 ADE 涉及 SOC 还有精神病类,如注射恐惧、惊恐反应等阳性信号。注射部位的反应通常是轻度且暂时的,多数患者能在几天内自行缓解。但这些不适感会对患者的日常活动造成一定影响,还可直接导致患者产生恐惧等心理因素,降低其用药依从性,从而降低疗效。因此,提供适当的药学监护尤为重要。1)在首次使用加卡奈珠单抗前,药师应向患者详细说明药物的用法用量及可能出现的 ADR,并对患者及家属进行适当培训;2)用药前将加卡奈珠单抗在室温下静置 30 min,禁止使用热水或微波炉等加热;3)强调注射部位反应的可能性,应指导患者正确的注射技巧,包括正确握持注射器,选择合适的注射部位(如腹部、大腿、上臂背侧或臀部),避免在皮肤柔软、擦伤、红色、较硬等的地方注射;4)强调注射时应保持注射部位干燥,并避免在肚脐周围 2 英寸内注射;5)提醒患者不要摩擦注射部位,以免加重不适感。这些

措施将有助于减少患者的不适感,也可提高患者的用药依从性,从而提高药物的疗效和安全性。同时,药师应建议患者在使用加卡奈珠单抗后密切观察注射部位的反应,如有不适或异常,应立即向医师或药师报告。

此外,加卡奈珠单抗相关ADE涉及SOC各类损伤、中毒及操作中,包括用药剂量不足、漏服、剂量不正确等。这些都提示对于需长期使用加卡奈珠单抗的患者,临床药师应做好用药宣教,使患者充分了解皮下注射的注意事项和注射部位反应的防治。

3.8 小结

偏头痛好发于女性群体,加卡奈珠单抗可能引起听觉过敏、雷诺现象、体质量增加、脱发、脆发、注射部位反应等,这些高信号强度提示临床应用中应加强患者的用药教育,并重视其相关ADR。但本研究中非医疗专业人员未被排除在外,而加卡奈珠单抗相关ADE如眩晕、头部不适、枕神经痛等症状与偏头痛本身的临床表现存在重叠,非医疗专业人员存在无法正确区分ADR与偏头痛的自然病程的案例。故数据的准确性、客观性、专业性均存在缺陷。本研究中采用3种方法进行信号挖掘,但并不能完全排除假阳性信号的可能性;且该数据库来自美国,ADR的发生率可能与亚洲人群(如中国)不同。鉴于该药的上市时间相对较短,必须不断监测其安全性,利用其在中国市场的真实世界数据研究在人群中的用药安全性。

参考文献

- [1] 赵俊轶,钟小燕,刘珈侃,等. Fremanezumab 预防性治疗偏头痛有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(4): 244 - 249.
- [2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990 - 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1211 - 1259.
- [3] 于生元. 从宏观到微观认识头痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(1): 2 - 4.
- [4] 刘鑫,钟小燕,李梦雅,等. CGRP 单克隆抗体预防性治疗偏头痛疗效和安全性的贝叶斯网状 Meta 分析[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2275 - 2282.
- [5] 贝丝以色列女执事医疗中心. 选择针对降钙素基因相关肽的抗体有反应的头痛患者: CN201880029375. 7[P]. 2019 - 12 - 27.
- [6] SKLJAREVSKI V, OAKES TM, ZHANG Q, et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Neurol, 2018, 75(2): 187 - 193.
- [7] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel Adverse Events of Iloperidone: A Disproportionality Analysis in US Food

and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21 - 26.

- [8] Food & Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [EB/OL]. (2020 - 02 - 06) [2024 - 07 - 29]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPDQDE-FAERS.html>.
- [9] 王懿怡,陈力. 基于FDA疫苗不良事件报告系统数据的人乳头状瘤病毒四价疫苗不良反应信号监测[J]. 医药导报, 2020, 39(1): 17 - 21.
- [10] 陈乾,陈力,程艺. 基于美国FAERS数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J]. 医药导报, 2020, 39(10): 1366 - 1374.
- [11] CANDORE G, JUHLIN K, MANLIK K, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases[J]. Drug Saf, 2015, 38(6): 577 - 587.
- [12] 夏秀娟,梁津宁,金外淑,等. 报告比值比法对化妆品不良反应信号的挖掘研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(2): 89 - 92.
- [13] 吴攀,亚民,何绪成,等. 基于FAERS数据库的司维拉姆和碳酸镧不良事件信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2022, 20(2): 435 - 440.
- [14] 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.
- [15] ASHINA M, KATSARAVA Z, DO TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care [J]. Lancet, 2021, 397(10283): 1485 - 1495.
- [16] STEINER TJ, STOVNER LJ, JENSEN R, et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. 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.
- [17] 王淑华,武胜昔,周亮,等. 雌激素对偏头痛大鼠三叉神经节内降钙素相关基因肽 mRNA 表达的影响[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(16): 1488 - 1491.
- [18] LU B, FU WM, GREENGARD P, et al. Calcitonin gene-related peptide potentiates synaptic responses at developing neuromuscular junction [J]. Nature, 1993, 363(6424): 76 - 79.
- [19] 张术,黄维国,邱建华,等. 慢性次声暴露对豚鼠听觉传出通路 CGRP 免疫反应的影响[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(22): 2057 - 2060.
- [20] EYBALIN M. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea [J]. Physiol Rev, 1993, 73(2): 309 - 373.
- [21] SAFIEDDINE S, EYBALIN M. Triple Immunofluorescence Evidence for the Coexistence of Acetylcholine, Enkephalins and Calcitonin Gene-related Peptide Within Efferent (Olivocochlear) Neurons of Rats and Guinea-pigs [J]. Eur J Neurosci, 1992, 4(10): 981 - 992.
- [22] GOUNDRY B, BELL L, LANGTREE M, et al. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon [J]. BMJ, 2012, 344: e289.