

## 基于 FAERS 数据库的布罗索尤单抗安全信号挖掘与分析

黄敏仪<sup>1</sup>, 胡润凯<sup>2</sup>, 韩伟超<sup>2</sup>, 谢保城<sup>2\*</sup>

1. 东莞东华医院 药学部, 广东 东莞 523000

2. 东莞市人民医院 药学部, 广东 东莞 523000

**摘要:** **目的** 挖掘并分析布罗索尤单抗相关不良事件 (ADE) 的信号, 为该药的临床安全使用提供参考依据。**方法** 收集 FAERS 中的 2004 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日关于布罗索尤单抗的 ADE 数据, 采用比例失衡法中的报告比值比法、比例报告比值比法和贝叶斯置信区间神经网络传播法进行信号挖掘, 对报告频数排名前 20 位、信号强度排名前 20 位以及各系统器官分类的 ADE 进行统计分析。**结果** 共收集布罗索尤单抗相关的 ADE 报告数 4 852 份, 其中严重 ADE 报告有 996 份 (占比 20.53%)。挖掘到相关信号 110 个, 以肌肉骨骼痛、不宁腿综合征、注射部位反应等较为常见, 共涉及 8 个系统器官, 主要集中在肌肉骨骼系统疾病、给药部位各种反应、神经系统疾病和各类检查等。本研究发现说明书中未提示的不良事件/事件共 28 个, 以甲状旁腺功能亢进、骨畸形、骨折为主, 并发现 1 个较罕见警戒信号为不安手综合症。**结论** 在临床上使用布罗索尤单抗时, 除该药说明书中已收录的不良事件外, 还需密切关注药品说明书未提及的风险信号 (如不安手综合症) 以及患者原有疾病的进展情况。

**关键词:** 布罗索尤单抗; X 连锁低磷性佝偻病; 比例失衡法; 不良事件; 肌肉骨骼痛; 不宁腿综合征; 注射部位反应

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)12-3106-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.035

## Mining and analysis of burosumab safety signal based on FAERS database

HUANG Min-Yi<sup>1</sup>, HU Run-kai<sup>2</sup>, HAN Wei-chao<sup>2</sup>, XIE Bao-cheng<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan 523000, China

2. Department of Pharmacy, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China

**Abstract: Objective** To excavate and analyze the safety signals of burosumab related adverse events (ADE), and to provide reference for the safe clinical use of burosumab. **Methods** ADE data of burosumab were collected from FAERS from January 1, 2004 to June 30, 2023. Subsequently signals mining were carried out by using the reported odds ratio method, the reported odds ratio method and Bayes confidence interval neural network propagation method. Statistical analysis was carried out to reveal the top 20 frequent reports, top 20 intensive signals, and ADE classified by various systems and organs. **Results** A total of 4 852 reports of burosumab related ADE were collected, including 996 reports of serious adverse events (20.53%). A total of 110 signals were found, including musculoskeletal pain, restless leg syndrome, injection site reaction, and other common signals. These signals were mainly from 8 system organs, resulting in musculoskeletal system diseases, various reactions at the administration site, nervous system diseases etc. Current study has also revealed a total of 28 adverse reactions/events which was not disclosed in the instruction of burosumab, including hyperparathyroidism, bone deformity and fracture. In addition, a relatively rare warning signal of burosumab treatment, restless hand syndrome, was discovered and directed the attention in the future clinical use of burosumab. **Conclusions** The present study has demonstrated not only the adverse reactions of burosumab listed in the medication notice, but also other new risk signals (such as restless hand syndrome) that claim attention for the future use of burosumab in clinic.

**Key words:** burosumab; X-linked hypophosphatemic rickets; proportional imbalance method; adverse event; musculoskeletal pain; restless leg syndrome; injection site reaction

收稿日期: 2023-06-27

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82000842); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021B1515140054); 东莞市社会发展科技面上项目 (20211800903072); 广东省医院药师青年托举研究基金 (晴粤药学基金) (2023QNTJ39)

作者简介: 黄敏仪, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: hmy20212023@163.com

\*通信作者: 谢保城, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 1417649203@qq.com

X 连锁低磷性佝偻病是以磷代谢失衡的骨矿化障碍性罕见疾病, 发病率为 (3.9~5.0) /10 万<sup>[1]</sup>。2018 年 5 月, 低磷性佝偻病被纳入《第一批罕见病目录》第 51 号罕见病<sup>[2]</sup>, X 连锁低磷性佝偻病是低磷性佝偻病最常见的一种, 约占遗传性低磷性佝偻病 80%, 其主要累及骨骼系统、肌肉系统、牙齿发育等方面, 且致残率高<sup>[3]</sup>。传统的治疗方案主要为补充磷酸盐制剂和活性维生素 D 等对症治疗, 国内 1 项调查分析显示, 使用传统疗法的患者中治疗效果不理想率达 76.42%<sup>[4]</sup>。

布罗索尤单抗作为治疗 X 连锁低磷性佝偻病的最新代替疗法, 是一种全人源性抗 FGF23 单克隆抗体, 该药与 FGF23 结合并抑制其生物活性, 通过增加肾脏对磷酸盐的吸收并升高血清 1,25-二羟基维生素 D 的浓度, 改善患者的骨骼矿化和减少相关的骨骼疾病<sup>[5]</sup>。布罗索尤单抗用于成人和 1 岁及以上儿童患者 X 连锁低磷性佝偻病的治疗, 于 2018 年在美国获批上市<sup>[6]</sup>, 2019 年被列入中国《第二批临床急需境外新药名单》, 并于 2021 年 1 月在中国获批上市。多项研究显示, 布罗索尤单抗疗效明显优于传统治疗<sup>[7]</sup>, 但由于其上市的时间较短, 目前对该药的相关安全性研究报道较少, 有必要加强对其的用药安全性研究。因此, 本研究通过以访问美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS) 数据库为基础<sup>[8]</sup>, 收集布罗索尤单抗上市后的可疑药品不良事件 (adverse drug events, ADE) 数据并对其进行整理与分析, 挖掘该药在真实世界中的药物警戒信号, 从而为临床用药的安全性提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与整理

本研究收集的数据来源于美国食品药品监督管理局公共数据开放项目 (openFDA), 其原始数据由 FAERS 数据库导入。所收集的药品 ADE 均采用 MedDRA 25.1 中不良反应术语集进行编码。

研究数据收集于 FAERS 收到的自 2004 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日布罗索尤单抗 ADE 上报数据, 利用 Open Vigil FDA 分析工具提取数据<sup>[9]</sup>。为确保数据完整性, 限定检索词为目标药物的通用名 “burosumab” 及商品名 “crysvita”, 将获得的数据导入 Microsoft Office Excel 2019 进行筛选、整理及分析等, 排除药物说明书适应证、操作或产品管理错误等 ADE 信号的报告, 以减少偏倚。

### 1.2 方法

在本研究中, 基于比例失衡测量法 (表 1), 通过采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 和贝叶斯置信区间神经网络传播法 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 等方法对布罗索尤单抗进行 ADE 信号挖掘<sup>[10-11]</sup>。BCPNN 法计算信息成分 (information component, IC) 值。当 ROR、PRR 和 BCPNN 的计算结果均符合标准时, 则代表生成了 1 个信号, 且计算值越大代表目标药物与可疑 ADE 之间的相关性越强。各信号挖掘方法的计算与标准见表 2。

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告的基本情况

数据结果显示, 从 2004 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日 FAERS 共收到 ADE 报告 16 697 425 份, 其中与布罗索尤单抗相关的 ADE 报告有 4 852 份, 占总 ADE 报告数量的 0.029 1%。其中严重 ADE 报告 (死亡、危及生命、住院、致残及先天畸形等) 共 996 份, 约占布罗索尤单抗报告总数的 20.53%;

表 1 信号检测列联表

Table 1 Combination table of signal detection

药品	目标 ADR	其他 ADR	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<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 信号检测的主要算法

Table 2 Main algorithms of signal detection

算法	公式	标准
ROR	$ROR = (a/b) / (c/d)$	95% CI 下限 > 1, $n \geq 3$
PRR	$PRR = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, n \geq 3$
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	$IC - 2SD > 0$

布罗索尤单抗上市第 1 年（2018 年）的 ADE 报告数有 117 份，并呈逐年上升的趋势；上报人职业主要为卫生专业人员（包括医生和药剂师），占总数的 89.26%；报告主要呈报国家为美国、英国及德国等发达国家，占总数的 96.74%；用于治疗遗传性低磷性佝偻病的报告占 75.91%，见表 3。

表 3 布罗索尤单抗相关 ADE 报告的基本情况

Table 3 Basic information about ADE reports associated with burosumab

项目	子项目	n/例	构成比/%
上报年份	2018 年	117	2.41
	2019 年	801	16.51
	2020 年	1 135	23.39
	2021 年	1 266	26.09
	2022 年	1 336	27.54
	2023 年	197	4.06
上报人职业	医师	118	2.43
	其他卫生专业人员	4 139	85.31
	消费者或非卫生专业人员	519	10.70
	药剂师	74	1.53
	数据缺失	2	0.04
上报国家	美国	4 522	93.20
	英国	115	2.37
	德国	57	1.17
	中国	3	0.06
	其他国家	155	3.19
主要上报适应证	遗传性低磷性佝偻病	3 683	75.91
	未知适应证	677	13.95
	低磷血症	106	2.18
	低血磷性骨软化症	74	1.53
	磷代谢紊乱	66	1.36
ADE 类型	严重 ADE（包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他 ADE）	996	20.53
	其他 ADE	3 856	79.47

## 2.2 各 SOC 的 ADE 报告及信号情况

根据 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 等方法中的信号检测标准，共获得与布罗索尤单抗相关的信号 110 个，其中说明书未提及的有 28 个，较为常见的有甲亢、骨畸形、骨折、感染等。将筛选出的信号按照 SOC 进行分类统计后，发现共涉及 8 个系统器官，主要累及的系统器官有肌肉骨骼系统疾病（1 220 份报告）、给药部位各种反应（834 份报告）、神经系统疾病（311 份报告）和各类检查（281 份报告）等，见表 4。

## 2.3 警戒信号排名情况

根据 ADE 发生频次（ $a$  值）和信号强度（IC-2SD）分别对前 20 个 PT 进行排序，见表 5、6。在警戒信号中，较常见的 ADR 为肌肉骨骼痛、不宁腿综合征、注射液部位反应等，均为说明书提及的；而在相关性较高中，说明书未提及的有颅骨缝合延迟闭合、三发性甲状旁腺功能亢进和不安手综合征等，而发生频次较多的 ADE 有不宁腿综合征、牙龈肿、维生素 D 减少、膝关节畸形和血磷升高。

## 3 讨论

### 3.1 ADE 报告基本情况分析

本研究通过检索 FARES 数据库自 2004 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日收集的数据，发现布罗索尤单抗相关的 ADE 报告最早出现在 2018 年，符合该药上市的时间相关性。ADE 数量呈逐年增长的趋势，且上报人群主要为卫生专业技术人员，而 FAERS 数据库中所有药物的 ADE 报告上报人总体情况是以非卫生专业人员为主，可能原因是本品的使用环境导致，由于布罗索尤单抗只有注射剂型，需由卫生专业人员操作对患者进行注射。而报告中

表 4 布罗索尤单抗警戒信号累及系统/器官

Table 4 Burosumab safety signal involvement system/organ

SOC 分类	PT（报告数）	信号数	报告数
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛（280）、四肢疼痛（247）、骨痛（153）、背部疼痛（144）、膝关节畸形*（60）、肌肉骨骼僵硬（50）、牙疼（42）、关节僵硬（32）、牙齿疾病（24）、龋齿（20）、脊椎痛（18）、牙齿骨折*（17）、足部畸形*（14）、关节脱位（13）、肢体畸形*（11）、颅缝早闭*（10）、肌肉骨骼不适（9）、应力性骨折*（8）、半月板损伤（7）、韧带扭伤（7）、牙齿敏感（6）、脊柱侧弯*（6）、生长痛（5）、脊椎韧带骨化*（4）、颅骨缝合延迟闭合*（4）、牙瘻管（4）、骨软化症（4）、颈椎管狭窄（3）、舌隆突（3）、牙齿不适（3）、颅骨畸形*（3）、软骨损伤（3）、颈椎骨折*（3）、锁骨骨折*（3）	34	1 220

续表 4

SOC 分类	PT (报告数)	信号数	报告数
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位疼痛 (195)、注射部位瘙痒 (136)、注射部位红斑 (119)、注射部位肿胀 (76)、注射部位瘀斑 (63)、注射部位反应 (62)、注射部位肿块 (49)、注射部位荨麻疹 (44)、注射部位皮疹 (40)、注射部位温暖感 (16)、注射部位刺激 (15)、注射部位过敏 (8)、注射部位囊泡 (7)、注射部位溢液 (4)	14	834
各类神经系统疾病	不宁腿综合征 (215)、偏头痛 (46)、椎管狭窄 (13)、不安手综合征* (7)、行走障碍 (7)、注意力缺陷多动障碍 (7)、小脑扁桃体下疝畸形* (6)、梅尼埃病 (4)、特发性颅内高压 (3)、迟钝症 (3)	10	311
各类检查	维生素 D 减少 (82)、血磷升高 (48)、血甲状旁腺激素升高 (40)、血碱性磷酸酶升高 (29)、血磷异常 (27)、血钙增加 (19)、血 25-羟基胆钙化醇降低 (11)、维生素 D 异常 (5)、血肌酐下降 (4)、血清碱性磷酸酶异常 (4)、尿钙增加 (3)、血钙异常 (3)、二氧化碳分压降低* (3)、高密度脂蛋白下降* (3)	14	281
感染及侵染类疾病	牙脓肿 (95)、耳朵感染* (39)、牙齿感染 (20)、病毒性胃肠炎* (18)、链球菌性咽炎* (17)、牙龈疾病 (13)、呼吸道合胞病毒感染* (7)、链球菌感染* (6)、皮肤肿块 (5)、牙龈肿胀 (5)、口腔脓肿 (4)、根管感染 (4)、扁桃腺炎* (4)、牙龈脓肿 (3)、臀部感染* (3)	15	243
代谢及营养类疾病	肾钙质沉着症 (23)、佝偻病 (18)、生长障碍 (14)、身体高度低于正常值 (12)、体质量异常 (12)、高钙血症 (12)、高磷血症 (11)、维生素 D 缺乏症 (11)、生长迟缓 (8)、能量增加 (7)、体质量波动 (6)、成长不良 (5)、高钙尿症 (5)、增长加速 (4)、钙质沉着症 (4)、血色素沉着症* (3)	16	155
内分泌系统疾病	甲状旁腺功能亢进症* (9)、三发性甲状旁腺功能亢进* (5)、继发性甲状旁腺功能亢进* (4)、突眼性甲状腺肿* (3)	4	21
精神病类	注射恐惧症 (5)、程序性焦虑 (3)、睡眠障碍 (3)	3	11

\*表示在药品说明书未提及的不良反应

\* indicates adverse reactions not mentioned in the instructions

表 5 布罗索尤单抗报告频数排名前 20 位的 ADE 信号

Table 5 Top 20 ADE signals with the highest reported frequency of burosumab

排序	PT	频数	ROR (95%CI 下限)	PRR ( $\chi^2$ )	IC (IC-2SD)
1	关节痛	280	3.10 (2.75)	2.98 (374.77)	1.58 (1.40)
2	四肢疼痛	247	3.55 (3.12)	3.42 (429.21)	1.78 (1.59)
3	不宁腿综合征	215	51.37 (44.77)	49.14 (10 006.11)	5.61 (5.40)
4	注射部位疼痛	195	3.08 (2.67)	3.00 (262.70)	1.59 (1.38)
5	骨痛	153	11.23 (9.56)	10.90 (1 376.10)	3.45 (3.22)
6	背部疼痛	144	2.63 (2.23)	2.58 (141.21)	1.38 (1.13)
7	注射部位瘙痒	136	8.99 (7.58)	8.77 (936.58)	3.14 (2.89)
8	注射部位红斑	119	4.17 (3.48)	4.09 (279.31)	2.04 (1.78)
9	牙脓肿	95	38.40 (31.31)	37.67 (3 355.89)	5.23 (4.94)
10	维生素 D 减少	82	40.44 (32.47)	39.77 (3 065.33)	5.31 (4.99)
11	注射部位肿胀	76	4.58 (3.65)	4.53 (209.22)	2.20 (1.86)
12	注射部位瘀斑	63	3.59 (2.80)	3.56 (116.15)	1.85 (1.49)
13	注射部位反应	62	3.85 (3.00)	3.82 (129.12)	1.95 (1.59)
14	膝关节畸形	60	169.77 (130.82)	167.69 (9 480.19)	7.34 (6.96)
15	肌肉骨骼僵硬	50	2.42 (1.83)	2.40 (41.09)	1.29 (0.89)
16	注射部位肿块	49	5.97 (4.51)	5.92 (200.52)	2.59 (2.18)
17	血磷升高	48	80.56 (60.43)	79.78 (3 649.70)	6.31 (5.90)
18	偏头痛	46	2.06 (1.54)	2.05 (24.98)	1.07 (0.65)
19	注射部位荨麻疹	44	8.48 (6.30)	8.42 (287.11)	3.10 (2.67)
20	牙疼	42	9.90 (7.30)	9.82 (332.02)	3.33 (2.88)

表 6 布罗索尤单抗报告强度排名前 20 位的 ADE 信号

Table 6 The top 20 ADE signals of burosumab reported strength

排序	PT	频数	ROR (95%CI 下限)	PRR ( $\chi^2$ )	IC (IC-2SD)
1	颅骨缝合延迟闭合	4	4 590.92 (1 027.20)	4 587.13 (7 860.23)	11.07 (9.42)
2	生长障碍	14	412.85 (237.01)	411.67 (5 122.46)	8.61 (7.82)
3	佝偻病	18	337.81 (208.01)	336.56 (5 485.51)	8.33 (7.64)
4	血磷异常	27	279.66 (188.75)	278.11 (6 897.69)	8.06 (7.49)
5	三发性甲状旁腺功能亢进	5	374.34 (148.68)	373.95 (1 677.44)	8.63 (7.39)
6	不安手综合征	7	301.46 (139.16)	301.03 (1 924.83)	8.29 (7.22)
7	膝关节畸形	60	169.77 (130.82)	167.69 (9 480.19)	7.34 (6.96)
8	血 25-羟基胆钙化醇降低	11	171.63 (93.61)	171.24 (1 773.45)	7.47 (6.61)
9	脊椎韧带骨化	4	193.98 (70.82)	193.82 (726.39)	7.82 (6.49)
10	血磷升高	48	80.56 (60.43)	79.78 (3 649.70)	6.31 (5.90)
11	肾钙质沉着症	23	83.51 (55.17)	83.12 (1 822.07)	6.40 (5.81)
12	不宁腿综合征	215	51.37 (44.77)	49.14 (10 006.11)	5.61 (5.40)
13	生长痛	5	81.61 (33.60)	81.52 (388.48)	6.57 (5.38)
14	身体高度低于正常值	12	68.63 (38.73)	68.46 (782.21)	6.18 (5.37)
15	血甲状旁腺激素升高	40	56.31 (41.15)	55.85 (2 120.61)	5.82 (5.36)
16	增长加速	4	72.87 (27.06)	72.81 (277.43)	6.47 (5.16)
17	成长不良	5	67.26 (27.75)	67.19 (319.80)	6.30 (5.11)
18	维生素 D 减少	82	40.44 (32.47)	39.77 (3 065.33)	5.31 (4.99)
19	牙脓肿	95	38.40 (31.31)	37.67 (3 355.89)	5.23 (4.94)
20	维生素 D 异常	5	54.32 (22.44)	54.26 (257.36)	6.00 (4.81)

严重 ADE 占 20.53%，美国安全用药规范研究院 (ISMP) 将布罗索尤单抗定为高警示药物，提示使用不当会造成严重危害<sup>[12]</sup>，因此，对于布罗索尤单抗的临床使用应加强对不良反应的监测。

报告中最主要的适应证为遗传性低磷性佝偻病，这与说明书适应证相符；上报国家主要为美国 (4 522 份报告)，而中国的报告只有 3 份，可能与 FAERS 的 ADE 报告上报要求有关。目前，国内对于布罗索尤单抗的安全性研究报道较少，其 ADE 风险可能在不同人种会存在差异，对中国人群的安全性仍需更多临床数据证明。

### 3.2 警戒信号分析

为避免单一算法导致结果偏倚或假阳性，本研究同时采用了比例失衡法中的频数法 (ROR、PRR) 和贝叶斯法 (BCPNN) 对布罗索尤单抗的安全警戒信号进行挖掘，其中，BCPNN 法相比 ROR 法和 PRR 法灵敏度一般，但是特异度高，且结果随着报告数量的增加而稳定<sup>[13]</sup>，因此采用 BCPNN 信号对报告信号强度进行排序。而通过本研究获得的布罗索尤单抗警戒信号主要分布在肌肉骨骼系统、给药部位各种反应、神经系统疾病和相关的检查指标等方面，这与药品说明书中的不良反应种类大致相同，证实了本研究方法的可信度。

本研究挖掘到的说明书未记载警戒信号有 28 个，涉及较多的是甲状旁腺功能亢进、骨畸形、骨

折等。相关研究报道<sup>[14]</sup>，X 连锁低磷性佝偻病患者在不同时期会呈现出稍不同的症状，如儿童时期会引发骨骼畸形，成年期则出现骨折等表现，并且传统治疗药物中的磷酸盐制剂如剂量过高会引起继发性甲状旁腺功能亢进<sup>[15]</sup>。另外，本研究还发现 1 个较罕见的警戒信号不安手综合征 ( $a=7$ ；ROR 的 95% CI 下限=139.16；PRR=301.03、 $\chi^2=1 924.83$ ；IC-2SD=7.22)，目前并无相关研究报道布罗索尤单抗会引起该 ADE，其与不安腿综合症的发病机制一样，可以出现双手麻木等症状<sup>[16]</sup>，与布罗索尤单抗的相关性还需进一步的临床研究验证，但其警戒信号强度较高，在临床上应加以关注。

不宁腿综合征、牙脓肿、维生素 D 减少、膝关节畸形和血磷升高等警戒信号无论在报告数还是信号强度均排在前列，除膝关节畸形可能由于原疾病进展造成的，其余均为说明书提及的不良反应，国外相关研究报道<sup>[17]</sup>，上述不良反应均可能发生在成人，但对于儿童并无发生不宁腿综合征的报道。另外，在布罗索尤单抗 ADE 报告频数排名前 20 位的 PT 中，出现频率最多的 PT 为注射部位反应。1 项来自美国关于成人的研究结果显示<sup>[18]</sup>，布罗索尤单抗治疗组中 11.8% 患者出现注射部位疼痛、瘙痒、红斑、皮疹、淤伤和血肿等反应；另外 1 项关于儿童的研究结果显示<sup>[19]</sup>，布罗索尤单抗治疗组出现注射液部位反应的发生率为 52%，2 项研究均为严重

程度较轻,多在数天内基本痊愈。由于布罗索尤单抗为注射剂型,需皮下注射,如操作不当容易发生不良反应。因此,应注意加强对医务人员和患者的药物注射知识教育和宣讲,且该药的使用应由医务人员进行操作,保证患者用药安全。

### 3.3 局限性

本研究是基于 FAERS 布罗索尤单抗上市后的警戒信号研究,其数据样本量大,但也存在一定的局限性<sup>[20]</sup>: FAERS 属于自发呈报数据库,是由不同人员进行上报,容易出现漏报、错报和重复上报等问题;此外患者可能出现基础疾病进展、合并用药等情况,会导致结果出现一定的偏倚;尽管本次采用了 ROR、PRR 和 BCPNN 3 种方法同时检测警戒信号,但只能说明在统计学上存在相关性,无法确定因果关系;另外,本研究的 ADE 报告数据主要来自欧美等国家,而我国的相关报告数据少,对于研究结果是否符合我国人群实际情况,有待进一步临床研究加以验证。

### 4 结论

本研究基于 FAERS 信号挖掘方法,首次对布罗索尤单抗的警戒信号进行较为全面的分析,结果显示,共挖掘出 28 个布罗索尤单抗说明书未收录的警戒信号,其中发现不安手综合征等罕见信号。因此,在临床上使用布罗索尤单抗时,除该药说明书收录的不良反应外,还需密切关注患者原有疾病进展情况以及说明书未收录的警戒信号,保证患者用药安全。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中国罕见病联盟,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童 X 连锁低磷性佝偻病诊治与管理专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(6): 501-506.
- [2] 刘雯,杨玲,白雪峰,等. 中国罕见病研究和诊治—突飞猛进的 10 年 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(10): 1695-1698.
- [3] 陈晶,吴蔚,杨艳玲,等. X 连锁显性遗传性低磷血症性佝偻病诊治专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(1): 1-6.
- [4] 朱琳,马静,李晓丹,等. 我国低磷性佝偻病患者生存状况调查分析 [J]. 中国卫生经济, 2022, 41(6): 67-71.
- [5] Lyseng-Williamson K A. Burosumab in X-linked

- hypophosphatemia: A profile of its use in the USA [J]. *Drugs Ther Perspect*, 2018, 34(11): 497-506.
- [6] Lamb Y N. Burosumab: First global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(6): 707-714.
- [7] 屈扬扬,白秋江. X 连锁低磷血症治疗新药 Burosumab 研究进展 [J]. 中国药业, 2021, 30(23): 124-128.
- [8] 迟立杰,陈晨鑫,郑轶,等. 国外主要自发呈报系统数据库分析及应用 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1144-1147.
- [9] Böhm R, von Hehn L, Herdegen T, et al. OpenVigil FDA - inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157753.
- [10] Huang L, Guo T, Zalkikar, J N et al. A review of statistical methods for safety surveillance [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2014, 48(1): 98-108.
- [11] Tian X, Yao Y, He G, et al. Systematic analysis of safety profile for darunavir and its boosted agents using data mining in the FDA Adverse Event Reporting System database [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12438.
- [12] Imel E A. Burosumab for pediatric X-linked hypophosphatemia [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(3): 271-277.
- [13] 陈友生,缪健,梁义敏,等. 常用药品不良反应信号检测方法研究进展 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 23(2): 89-92.
- [14] 李文鑫,任立红. X-连锁低血磷性佝偻病的治疗现状及展望 [J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(11): 1223-1227.
- [15] Haffner D, Emma F, Eastwood D M, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(7): 435-455.
- [16] 朱潇颖,方侃,张小瑾,等. 以“不安手综合征”起病的急性脑梗死 1 例报道 [J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 353-354.
- [17] Schindeler A, Biggin A, Munns C F. Clinical evidence for the benefits of burosumab therapy for X-linked hypophosphatemia (XLH) and other conditions in adults and children [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 338.
- [18] Inogna K L, Briot K, Imel E A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: Week 24 primary analysis [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(8): 1383-1393.
- [19] Imel E A, Glorieux F H, Whyte M P, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: A randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2416-2427.
- [20] 郭明星,侯文婧,赵莹,等. 基于美国 FDA 不良事件报告数据库的贝拉西普不良反应数据挖掘 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(1): 95-101.

[责任编辑 高源]