

基于 FAERS 数据库对阿基仑赛 ADE 信号的挖掘与分析

杨芝芳, 李惠敏, 李凤超, 杨沙, 寇楠, 尹小娟, 何亚楠, 温慧敏*
四川省骨科医院 药学部, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS), 分析阿基仑赛相关不良事件的发生情况, 为临床安全用药提供参考。**方法** 挖掘 FAERS 数据库 2018 年 1 月—2023 年 9 月阿基仑赛的不良事件数据, 并使用报告比值法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR) 法对其相关不良事件进行分析和风险信号监测。**结果** 共收集到以阿基仑赛为首要怀疑药物的不良事件报告 2 352 例, 共挖掘出 331 个首选术语 (PT)。通过整理重复 PT, 阈值筛选最终生成 182 个 PT, 相关报告数共 3 686 份。对 182 个信号的 PT 进行分类, 共涉及到 19 个 SOC, 按照 PT 报告数排名, 前 5 名的依次是各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、社会环境、各类检查及血管与淋巴管疾病, 阿基仑赛发生最频繁的不良事件主要为神经毒性、热病及疾病进展等; 按照信号强度排名, 前 5 名的依次是各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病、各类检查、肾脏及泌尿系统疾病、良性恶性及性质不明的肿瘤, 与抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 相关性脑病综合征与神经毒性关联性强, 与说明书基本一致, 验证了本研究的可靠性。**结论** 阿基仑赛常见不良事件信号与说明书记载的无较大差异, 具有一致性, 但用药过程中还需警惕说明书中未提及的不良事件, 及时采取防治措施, 保证临床用药安全。

关键词: 阿基仑赛; 药品不良事件信号; 数据挖掘; 神经系统疾病; 抗原受体 T 细胞相关性脑病综合征

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)02 - 0490 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.039

Risk signal mining of adverse event related to axicabtagene ciloleucel based on FAERS database

YANG Zhifang, LI Huimin, LI Fengchao, YANG Sha, KOU Nan, YIN Xiaojuan, HE Yanan, WEN Huimin
Department of Pharmacy, Sichuan province Orthopedic Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence of axicabtagene ciloleucel-related adverse events through FAERS database, and provide reference for clinical safety of drug use. **Methods** The adverse event data of axicabtagene ciloleucel from January 2018 to September 2023 were mined in FAERS database, and the relevant adverse events were analyzed and risk signals monitored by ROR and PRR. **Results** A total of 2 352 adverse events reports with axicabtagene ciloleucel as the primary suspect drug were collected, and 331 preferred terms (PT) were mined. After sorting out the duplicate PT, the threshold filter finally generated 182 PT, and the number of related reports was 3 686. The PT of 182 signals is classified, involving a total of 19 SOCs. According to the number of PT reports, the top 5 were neurological diseases, systemic diseases and reactions at the site of administration, social environment, various examinations, and vascular and lymphatic diseases. The most frequent adverse events of axicabtagene ciloleucel were neurotoxicity, fever, and disease progression. According to the signal intensity ranking, the top 5 are various neurological diseases, diseases of the blood and lymphatic system, various examinations, kidney and urinary system diseases, benign and malignant tumors of unknown nature. Antigen receptor T cell (CAR-T) -associated encephalopathy syndrome was strongly associated with neurotoxicity, which was basically consistent with the instructions, verifying the reliability of this study. **Conclusion** The common adverse event signals of axicabtagene ciloleucel are consistent with those recorded in the instructions, but it is necessary to be alert to adverse events not mentioned in the instructions and take preventive measures in time to ensure the safety of clinical use.

Key words: axicabtagene ciloleucel; adverse drug event signaling; data mining; neurological disorders; antigen receptor T cell associated encephalopathy syndrome

收稿日期: 2024-01-02

作者简介: 杨芝芳, 女, 主管中药师, 硕士, 主要从事临床药学工作。E-mail: 573112143@qq.com

*通信作者: 温慧敏, 女, 副主任中药师, 主要从事临床药学工作。E-mail: 13401502@qq.com

非霍奇金淋巴瘤是一类淋巴造血系统常见的恶性肿瘤，通过检索全球健康交换数据 (<https://ghdx.healthdata.org/>) 显示，1990—2019 年中国非霍奇金淋巴瘤发病率呈现逐年增加趋势，不同年份发病率的增幅不同，男性群体发病率始终高于女性群体，老年群体为非霍奇金淋巴瘤高危人群^[1]，B 细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤最常见的亚型，占 85%^[2]。B 细胞淋巴瘤是一组分子遗传学变异显著和临床表现多样性的肿瘤^[3-4]。

阿基仑赛注射液于 2017 年 10 月 18 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市，是第 1 个治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者 (包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)。阿基仑赛注射液是一种自体免疫细胞注射剂，由携带 *CD19 CAR* 基因的逆转录病毒载体进行基因修饰的自体靶向人 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 制备。2021 年 6 月，阿基仑赛注射液在中国上市，嵌合 CAR-T 治疗进入了一个全新阶段，双靶点、基因编辑等新研究方向也在不断推进。该品种的上市为既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者提供了新的治疗选择^[5]。阿基仑赛是我国首个批准上市的细胞治疗类产品，目前针对其不良反应缺乏相关报道，缺乏广泛系统性研究。美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是全球最大的药物不良事件数据库，其涵盖了美国所有上市后药品和治疗性生物制品，数据量较大且来源广泛，囊括了美国以外的其他国家数据，适合发生率极低且不良事件报告较少的研究挖掘^[6]。本研究通过 FAERS 数据库，对阿基仑赛的不良事件进行挖掘，以期为该药临床应用的安全性提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“阿基仑赛”“axicabtagene ciloleucel”“yescarta”为关键词，检索 FAERS 中 2018 年 1 月—2023 年 9 月共 23 个季度的数据，包括患者性别、年龄、药物不良反应名称及报告类型等信息，并且进行了回顾性药物警戒研究。

1.2 数据处理

FAERS 数据库的上报机构为医疗机构、药品制造商及患者本人等，因此存在多个版本的重复病例以及部分非标准化数据，故在分析数据前，删除报告病例中重复数据。药物在不良事件报告中角色代码 (role code) 为“首要怀疑药品”，排除“次要怀疑药品”“伴随的”相关不良事件报告。

基于《国际医学用语词典》(MedDRA) 药物不良反应术语集中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对纳入的阿基仑赛相关不良事件报告进行分类和描述，其中 SOC 为不良事件的类别，PT 为不良事件的标准名称，将属于同名不良反应 PT 进行合并，剔除重复数据和无关报告后，共得到以阿基仑赛为首要怀疑药物的不良事件。

1.3 信号挖掘

本研究采用报告比值法 (ROR) 与比例报告比值法 (PRR) 检测阿基仑赛风险信号，在比例平衡法四格表的基础上 (表 1)，结合公式 (表 2) 计算 ROR、PRR 值和 χ^2 ^[7]。

表 1 比例平衡法四格表

药品种类	目标不良反应 报告数	其他不良反应 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>N=a+b+c+d</i>

表 2 ROR 法与 PRR 法公式及阈值

Table 2 Formulae and thresholds for ROR and PRR methods

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = (a/c) / (b/d)$ $95\%CI = \exp(\ln ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 > 1 ，则提示生成 1 个药品不良事件信号
PRR	$PRR = a / (a+b) / [c / (c+d)]$ $\chi^2 = \frac{(ab - cd - \frac{N}{2})^2 \times N}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$ $N = a + b + c + d$	$a \geq 3$; PRR 值 > 2 ; $\chi^2 > 4$ ，则提示生成 1 个药品不良事件信号

ROR 法与 PRR 法是使用该种药物个体报告不良事件的频率，ROR 与 PRR 值越大，则表示信号越强，目标药物与目标不良时间的相关性就越大。

2 结果

2.1 药物不良事件报告的基本情况

共检索到 9 346 例阿基仑赛相关不良事件，其中以阿基仑赛为主要怀疑对象共有 2 352 例。性别构成上，男性患者较女性患者多；上报患者年龄中位数为 70 岁；上报例数排名前 5 名的国家依次是美国 1 465 例（62.29%）、西班牙 140 例（5.95%）、法国 118 例（5.02%）、意大利 113 例（4.80%）、中国 103 例（4.38%）。2018—2023 年上报数量整体呈现增加趋势，见表 3。

表 3 阿基仑赛不良事件报告的基本情况
Table 3 Basic information of adverse drug event of axicabtagene ciloleucel

项目	分类	报告数/例	占比/%
性别	女	688	29.25
	男	1 138	48.38
	数据缺失	526	22.36
年龄	≤18 岁	9	0.38
	>18~≤40 岁	158	6.72
	>40~≤60 岁	514	21.85
	>60~≤80 岁	793	33.72
	>80 岁	17	0.72
	数据缺失	861	36.61
上报国家	美国	1 465	62.29
	西班牙	140	5.95
	法国	118	5.02
	意大利	113	4.80
	中国	103	4.38
	其他国家	413	17.56
上报年限	2018 年	146	6.21
	2019 年	203	8.63
	2020 年	120	5.10
	2021 年	190	8.08
	2022 年	794	33.76
	2023 年	899	38.22

2.2 信号监测结果

2.2.1 药物不良事件信号挖掘结果 以阿基仑赛为目标药物，从 FAERS 数据库中共挖掘出 331 个 PT。通过整理重复 PT，最终生成 182 个 PT，相关报告数共 3 686 份。依据 MedDRA 对该 182 个信号

的 PT 进行分类，共涉及到 19 个 SOC，按照 PT 报告数排名，前 5 名的为依次是各类神经系统疾病、各类检查、血液及淋巴系统疾病、全身疾病及给药部位各种反应与社会环境，其 PT 报告数占总报告数的 69.02%，见表 4。

表 4 阿基仑赛不良事件 PT 的器官分类结果
Table 4 Organ classification results of the adverse event PT of axicabtagene ciloleucel

SOC	PT 信号数	PT 报告数	构成比/%
各类神经系统疾病	22	814	22.08
各类检查	18	545	14.79
血液及淋巴系统疾病	20	479	13.00
全身性疾病及给药部位各种反应	8	365	9.90
社会环境	7	285	7.73
良性、恶性及性质不明的肿瘤	21	248	6.73
感染及侵染类	27	242	6.57
心脏器官病症	10	134	3.64
精神病类	8	110	2.98
血管与淋巴管类疾病	4	110	2.98
代谢及营养类疾病	8	90	2.44
肝胆系统疾病	7	85	2.30
呼吸系统、胸及纵隔疾病	6	67	1.82
肾脏及泌尿系统疾病	5	41	1.11
胃肠系统疾病	5	32	0.87
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	21	0.57
皮肤及皮下组织类疾病	2	10	0.27
眼器官疾病	1	5	0.14
免疫系统疾病	1	3	0.08

2.2.2 不良事件风险信号 182 个不良事件信号按报告数和信号强度（以 ROR 的 95%CI 下限）分别进行排序，筛选出排列前 30 位的 PT，发生频次较高的 PT 主要包括神经毒性、热病、疾病进展、中性粒细胞减少、全血细胞减少等，见表 5。

182 个不良事件信号按信号强度（以 ROR 的 95% CI 下限）分别进行排序，筛选出排列前 30 位的 PT，信号强度较高的 PT 主要包括 T 细胞相关脑病综合征、淋巴细胞采用疗法、细胞因子增加、恶性泌尿生殖系统肿瘤、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤等，见表 6。

表 5 阿基仑赛不良事件报告数排序 (按报告数前 30 位)

Table 5 Sequencing of adverse event reports of axicabtagene ciloleucel (top 30 by number of reports)

SOC	PT	报告数	ROR	ROR95%CI 下限	PRR	χ^2 (PRR)
各类神经系统疾病	神经毒性	389	317.094	283.679	263.934	96 545.870
	脑炎	70	31.154	24.541	30.241	1 940.153
	摇晃	68	4.071	3.198	3.981	149.811
	昏迷状态	62	3.908	3.036	3.830	127.626
	失语症	60	20.702	16.012	20.191	1 072.349
	T 细胞相关脑病综合征	41	68 799.160	21 289.082	67 579.650	184 330.480
全身性疾病及给药部位	热病	219	7.821	6.804	7.175	1 171.541
各种反应	发热性中性粒细胞减少症	55	10.804	8.266	10.571	467.153
	COVID-19	37	2.163	1.534	2.147	19.205
社会环境	疾病进展	218	18.976	16.502	17.282	3 334.465
	发作	23	2.129	1.412	2.118	12.529
各类检查	中性粒细胞减少	146	9.744	8.095	9.298	868.719
	全血细胞减少	108	40.875	29.864	40.186	1 478.116
	血小板减少	93	6.025	4.652	5.896	235.760
	低氧	38	12.839	9.314	12.645	395.455
	白细胞计数减少	33	3.235	2.294	3.203	47.997
	天冬氨酸氨基转移酶升高	32	6.583	4.643	6.505	143.751
	C 反应蛋白增加	27	10.037	6.865	9.932	207.859
血管与淋巴管类疾病	低血压	97	5.309	4.332	5.128	320.543
	骨髓增生异常综合征	77	54.745	43.569	52.956	3 834.667
	贫血	59	3.586	2.769	3.520	104.640
	淋巴细胞减少症	50	19.313	12.908	19.123	392.971
	低丙种球蛋白血症	44	99.350	73.512	97.479	4 027.021
	低蛋白血症	43	66.436	47.909	65.389	2 252.788
	淋巴细胞采用疗法	33	7 882.935	4 554.144	7 770.482	96 696.805
	嗜血淋巴细胞增多症	30	64.741	45.057	63.915	1 772.963
急性髓性白血病	28	18.107	12.466	17.900	428.758	
良性、恶性及性质不明 的肿瘤	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	71	116.997	92.136	113.436	7 627.703
	恶性肿瘤	30	3.471	2.421	3.439	49.636
心脏器官病症	心悸	50	5.968	4.509	5.861	197.239
感染及侵染类	感染	38	2.953	2.143	2.921	46.328

2.3 新发现可疑不良事件

本研究将筛选出的 182 个阳性信号与阿基仑赛说明书进行对比,共筛选出 20 例新的不良事件,如低镁血症、固定综合征、移植综合征等,见表 7。

3 讨论

3.1 不良事件发生的基本情况分析

我国药物警戒工作开展起步时间相对较晚,2016 年国家药品不良反应监测中心开发并且建立

了中国医院药物警戒系统,开展药品上市后安全监测工作。鉴于该系统尚未公开,无法查阅到全国范围内上报的相关药物信息。

本次研究挖掘到的关于阿基仑赛不良事件中,男性患者比例略微高于女性患者,目前针对于阿基仑赛的不良反应的发生是否有性别特异性还未见具体的相关研究,考虑更多的应该是疾病男女发生的概率,提示了男性患者在使用阿基仑赛时,应密

表 6 阿基仑赛不良事件报告数排序 (按 ROR 的 95%CI 下限前 30 位)

Table 6 Sequencing of signal intensity of adverse events to axicabtagene ciloleucel (top 30 in range lower limit order of ROR 95% CI)

SOC	PT	报告数	ROR	ROR 95%CI 下限	PRR	χ^2 (PRR)
各类神经系统疾病	T 细胞相关脑病综合征	41	68 799.160	21 289.082	67 579.650	184 330.480
	神经毒性	389	317.094	283.679	263.934	96 545.870
	脑脊髓膜炎疱疹	3	742.690	220.540	741.728	1 339.260
	脑钠肽 N 端前体增加	7	74.501	35.281	74.279	428.981
血液及淋巴系统疾病	淋巴细胞采用疗法	33	7 882.935	4 554.144	7 770.482	96 696.805
	B 淋巴细胞增生症	7	482.206	221.697	480.750	2 632.658
	低丙种球蛋白血症	44	99.350	73.512	97.479	4 027.021
	低蛋白血症	43	66.436	47.909	65.389	2 252.788
	嗜血淋巴细胞增多症	30	64.741	45.057	63.915	1 772.963
	骨髓增生异常综合征	77	54.745	43.569	52.956	3 834.667
	转移性淋巴瘤	4	101.607	37.723	101.433	297.561
	各类检查	细胞因子增加	16	3 621.299	1 899.421	3 596.256
	细胞因子风暴	17	369.796	225.553	367.085	5 441.878
	血纤维蛋白原降低	7	80.739	38.217	80.498	465.375
	全血细胞减少	108	40.875	29.864	40.186	1 478.116
肾脏及泌尿系统疾病	恶性泌尿生殖系统肿瘤	3	2 970.763	709.536	2 966.911	3 859.732
良性、恶性及性质不明的肿瘤	原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	5	774.305	301.433	772.633	2 698.413
	复发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	16	111.574	67.866	110.809	1 597.300
	非霍奇金淋巴瘤复发	6	131.618	58.449	131.279	634.067
	弥漫大 B 细胞淋巴瘤 IV 期	3	113.387	36.075	113.241	225.759
感染及侵染类	人类疱疹病毒 6 型脑炎	10	511.988	266.680	509.779	4 153.519
	巨细胞病毒脑炎	5	211.774	86.446	211.318	812.128
	巨细胞病毒感染再活化	20	107.956	69.190	107.031	1 953.972
	带状疱疹再活化	3	166.896	52.780	166.680	331.084
心脏器官病症	心肾综合征	11	223.070	121.756	222.014	2 109.526
代谢及营养类疾病	低纤维蛋白原血症	5	96.786	39.905	96.579	374.867

切关注药物不良反应, 必要时应进行药物不良反应监测。在报告的年龄分布中, 主要集中在 60~80 岁, 未成年人的占比仅有 0.38%, 主要原因考虑与该疾病在不同年龄段的发生率有关。此外, 在上报国家中, 以美国占比最大, 达到了 62.29%, 中国位居第 5 位, 仅占 4.38%, 除了上市地域方面的区别, 是否与软件开发商所在国家、各国上市时间、各国人民对药品不良反应的认识及重视程度等有关。2018—2023 年上报数量整体呈现增加趋势, 其中 2019 年较 2020 年、2021 年多, 可能是与该年使用量有关, 2023 年由于只提取到第 3 季度的数据, 所以数据相对不全。

3.2 不良事件信号分析

3.2.1 说明书有记录的不良事件信号 根据阿基仑赛说明书中所记载的不良事件与本次所挖掘到的信号所匹配, 发现大多数不良事件在本次研究中被包含, 查阅相关文献, 与文献报道的常见不良反应具有一致性。如全身性疾病、各类检查、血液及淋巴等。

3.2.2 新的/可疑的不良事件 本研究还发现了一系列阿基仑赛说明书中未记载新的不良反应事件, 如代谢及营养类疾病 (低镁血症)、各类检查 (炎症标记物增加) 等, 本研究中说明书未提及的大部分不良事件信号强度不高, 可能由于临床使用经验有

表 7 阿基仑赛可疑不良事件

Table 7 Suspected adverse events to axicabtagene ciloleuce

SOC	PT (报告数)
代谢及营养类疾病	低纤维蛋白原血症 (5)、低磷血症 (14)、高血钾 (4)、低镁血症* (10)、低钾血症 (23)、代谢性脑病 (3)、低钙血症 (11)、低钠血症 (20)
肝胆系统疾病	丙氨酸氨基转移酶异常 (9)、高胆红素血症 (7)、丙氨酸氨基转移酶升高 (13)、天冬氨酸氨基转移酶升高 (32)、血碱性磷酸酶升高 (7)、 γ -谷氨酰转氨酶增高 (9)、转氨酶升高 (8)
感染及侵袭类	人类疱疹病毒型脑炎 (10)、巨细胞病毒脑炎 (5)、巨细胞病毒感染再活化 (20)、带状疱疹再活化 (3)、系统性念珠菌 (8)、人类疱疹病毒感染 (7)、弯曲杆菌感染 (3)、JC 病毒感染 (4)、系统性真菌病 (3)、巨细胞病毒血症 (6)、曲霉菌感染 (9)、埃希氏菌血症* (9)、假单胞菌感染 (9)、病毒感染 (4)、细菌性传染病 (11)、真菌性肺炎 (5)、梭状芽孢杆菌检测呈阳性 (3)、败血性休克 (25)、肠球菌感染 (4)、败血症 (25)、鼻腔病毒感染 (3)、巨细胞病毒感染 (9)、血管装置感染 (3)、脊髓灰质炎肺炎 (5)、感染 (38)、细菌性肺炎 (3)、葡萄球菌感染 (8)
各类检查	细胞因子增加 (16)、细胞因子风暴 (17)、血纤维蛋白原降低 (7)、全血细胞减少 (108)、血免疫球蛋白 G 下降 (9)、血清铁蛋白增加 (15)、T 淋巴细胞计数减少 (3)、丙种球蛋白增加 (3)、B 淋巴细胞计数减少 (3)、低氧 (38)、中性粒细胞减少 (146)、C 反应蛋白增加 (27)、血小板减少 (93)、炎症标记物增加* (3)、血乳酸脱氢酶升高 (8)、白细胞计数减少 (33)、粒细胞减少症 (7)、氧饱和度降低 (9)
各类神经系统疾病	T 细胞相关脑病综合征 (41)、神经毒性 (389)、脑脊髓膜炎疱疹 (3)、脑钠肽 N 端前体增加 (7)、肢端脑炎 (3)、脑炎 (70)、非感染性脑炎 (3)、失语症 (60)、进行性多灶性白质脑病 (17)、神经衰弱 (6)、神经症状 (10)、脑水肿 (17)、白质脑病 (6)、无菌性脑膜炎 (4)、中毒性脑病 (4)、摇晃* (68)、昏迷状态 (62)、脑电图异常 (3)、震动 (9)、反应迟钝 (9)、意识恍惚 (12)、神经系统紊乱 (11)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	输液反应 (767)、固定综合征* (2)、移植综合征* (4)、身体形态失调症* (4)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸急促 (14)、支气管肺曲霉病 (8)、气管插管 (4)、胸腔积液 (20)、组织化肺炎 (3)、呼吸衰竭 (18)
精神病类	阅读障碍 (15)、精神状态改变 (25)、癫痫状态 (9)、失落感 (23)、急性精神病 (3)、沟通障碍 (3)、躁动 (23)、谵语 (9)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、(5) 复发性 B 细胞淋巴瘤 (8)、高级别 B 细胞淋巴瘤 (4)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (71)、复发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (16)、非霍奇金淋巴瘤复发、(6) 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 IV 期 (3)、滤泡淋巴瘤 (3)、骨髓增生性肿瘤 (3)、难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (3)、肿瘤溶解综合征 (16)、淋巴瘤 (24)、肿瘤 (13)、脑膜瘤 (3)、皮肤鳞状细胞癌 (4)、卡波西氏肉瘤 (3)、恶性肿瘤 (30)、第二原发性恶性肿瘤 (5)、基底细胞癌 (5)、非霍奇金淋巴瘤 (3)、恶性肿瘤进展 (20)
免疫系统疾病	免疫抑制* (3)
皮肤及皮下组织类疾病	水肿 (7)、浮肿* (3)
全身性疾病及给药部位各种反应	高热 (11)、发热性中性粒细胞减少症 (55)、多器官功能障碍综合征 (26)、热病 (219)、全身炎症反应综合征 (3)、体液超负荷* (5)、COVID-19 (37)、输液相关反应 (9)
社会环境	疾病进展 (218)、设备相关败血症 (4)、疾病复发 (17)、治疗部分应答者 (6)、发作 (23)、疗效降低 (8)、治疗无反应 (9)
肾脏及泌尿系统疾病	恶性泌尿生殖系统肿瘤 (3)、大小便失禁* (16)、肾小管坏死 (13)、出血性膀胱炎* (4)、双肾病 (5)
胃肠道系统疾病	小肠穿孔* (8)、胃肠道穿孔* (4)、艰难梭菌结肠炎 (11)、肠穿孔* (5)、回肠炎 (4)
心脏器官病征	心肾综合征 (11)、心悸 (50)、心肌梗塞 (4)、室上性心动过速 (15)、心肺衰竭 (3)、心脏病 (7)、心房扑动 (4)、房颤 (22)、心包积液 (7)、心跳呼吸骤停 (11)
血管与淋巴管类疾病	毛细血管渗漏综合征 (3)、低血压 (97)、弥散性血管内凝血* (5)、正压性低血压 (5)
血液及淋巴系统疾病	淋巴细胞采用疗法 (33)、B 淋巴细胞增生症 (7)、低丙种球蛋白血症 (44)、低蛋白血症 (43)、嗜血淋巴细胞增多症 (30)、骨髓增生异常综合征 (77)、转移性淋巴瘤 (4)、B 细胞淋巴瘤 (9)、淋巴细胞减少症 (50)、急性髓性白血病 (28)、骨髓抑制 (25)、血液毒性 (13)、中枢神经系统淋巴瘤 (3)、移植后淋巴组织增生性疾病 (5)、骨髓衰竭* (15)、淋巴结肿大 (16)、凝血功能障碍* (9)、贫血 (59)、血流动力学不稳定* (4)、脾肿大* (5)
眼器官疾病	巨细胞病毒脉络膜视网膜炎* (5)

*：说明书中未出现的不良事件。

*：Adverse events that do not appear in the instructions.

限, 部分不良事件尚待挖掘, 这也提示临床药师在药物使用中加强用药教育, 在治疗过程中, 需要警惕上述说明书中未提及到的风险信号。

3.2.3 阿基仑赛与神经毒性 本研究结果表明, 阿基仑赛报告数最多的为神经毒性。ZUMA-1 研究中, 87% 的患者发生神经系统毒性, 31% 的患者发生 3 级或以上 (严重或危及生命) 不良反应。93% 的神经系统毒性发生在输注阿基仑赛后的 7 d 内, 发生的中位时间为 5 d。神经系统毒性持续的中位时间为 17 d。除 4 例患者死亡时仍存在神经系统不良反应外, 大多数患者的神经系统不良反应已痊愈^[8]。

3.2.4 阿基仑赛与 CAR-T 细胞相关性脑病综合征 本研究结果表明, 与阿基仑赛信号强度最强的为脑病综合征。阿基仑赛是一种导入了抗 CD19CAR 基因的 T 细胞药物, 能够长期表达抗 CD19CAR 分子, 它将抗体的亲和力与 T 细胞的杀伤力结合在一起, 靶向作用于表达 CD19 的 B 细胞。CAR-T 细胞相关性脑病综合征是 CAR-T 细胞治疗后出现的一种神经系统功能失调及相关病理性变化。本研究结果进一步提示阿基仑赛与 CAR-T 细胞相关性脑病综合征具有统计学上的关联性, 使用中应警惕该不良事件。

综上所述, 阿基仑赛作为难治/复发性 B 细胞淋巴瘤成人患者的二线或二线以上的治疗药物, 本研究通过 FAERS 数据库分析其上市后的安全性情况, 发现阿基仑赛发生最频繁的不良事件主要为神经毒性、热病及中性粒细胞减少等, 与 CAR-T 细胞相关性脑病综合征与神经毒性关联性强, 与说明书基本一致, 验证了本研究的可靠性。本研究有助于提高我国临床医师及药师对阿基仑赛药物相关风

险信号的认识, 及时采取防治措施, 保障患者用药安全。建议采取预防措施, 加强药学监护, 且有必要进行持续的药物警戒监测。因此研究阿基仑赛安全性对其日后的临床应用具有极大的参考价值, 为其以后的临床使用奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Cheson B D, Leonard J P. Monoclonal antibody therapy for cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 613-626.
- [3] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10 002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- [4] Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 251-262.
- [5] 国家药监局批准阿基仑赛注射液上市 [J]. *上海医药*, 2021, 42(13): 1.
- [6] FDA. Questions and answers on FDA's adverse event reporting system (FAERS) [EB/OL]. (2018-04-06) [2023-10-01]. <https://www.fda.gov/vdrugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reportingsystem-faers>.
- [7] 杨芝芳, 尹小娟, 杨沙, 等. 基于 FAERS 数据库的厄达替尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(3): 709-713.
- [8] Kite, A Gilead Company. A phase 1-2 multi-center study evaluating axicabtagene ciloleucel in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1) [EB/OL]. (2017-11-14) [2018-01-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216?term=Axicabtagene+ciloleucel&rank=4>.

[责任编辑 高源]