

基于 FAERS 数据库的非格司亭不良事件信号挖掘与分析

杨丽圆¹, 吴丹珠², 刘瀛隆¹, 闫钰¹, 王慧¹, 俞新爽^{1*}

1. 山东第一医科大学第一附属医院 (山东省千佛山医院) 肿瘤科, 山东 济南 250000

2. 济宁医学院, 山东 济南 272000

摘要: **目的** 挖掘并分析非格司亭相关不良事件的信号, 为该药的临床安全使用提供参考依据。**方法** 收集 FAERS 中的 2013 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日关于非格司亭的不良事件数据, 采用比例失衡法中的 ROR、PRR 和 BCPNN 法进行信号挖掘, 对报告频数和信号强度排名前 20 位以及各系统器官分类的不良事件进行统计分析。**结果** 共收集非格司亭相关的不良事件报告数 4 434 份, 挖掘到相关信号 328 个, 以发热、骨痛、白细胞计数降低等较为常见; 共涉及 22 个系统器官, 主要集中在血液及淋巴系统疾病、感染及侵袭类疾病、各类检查等。挖掘到 78 个说明书未记录的新发现可疑不良反应, 以脓毒症、恶性肿瘤、骨整合不充分为主。**结论** 非格司亭在真实世界中发生的常见不良反应与说明书有一致性, 但存在部分新发现可疑的不良反应, 临床用药宜密切关注, 做好患者用药前风险评估, 用药后及时监测, 以保证患者用药安全。

关键词: 非格司亭; FAERS 数据库; 药物不良事件; 信号挖掘; 比例失衡法; 血液及淋巴系统疾病

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1598-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.038

Signal mining and analysis of filgrastim adverse events based on FAERS database

YANG Liyuan¹, WU Danzhu², LIU Yinglong¹, YAN Yu¹, WANG Hui¹, YU Xinshuang¹

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250000, China

2. Jining Medical College, Jinan 272000, China

Abstract: Objective To excavate and analyze the safety signals of filgrastim related adverse events, and to provide reference for the safe clinical use of filgrastim. **Methods** To collected adverse events of filgrastim from FAERS from January 1, 2013 to December 31, 2023. Subsequently signals mining were carried out by using the ROR, PRR and BCPNN methods. Statistical analysis was carried out to reveal the top 20 frequent reports and intensive signals, and adverse events classified by various systems and organs. **Results** A total of 4 434 adverse event reports related to filgrastim were collected, and 328 related signals were found. Fever, bone pain and decreased white blood cell count were common. A total of 22 systemic organs are involved, mainly focusing on diseases of the blood and lymphatic system, infections and infectious diseases, and various examinations. 78 new suspected adverse reactions not recorded in the instructions were found, mainly sepsis, malignant tumor and inadequate bone integration. **Conclusion** The common adverse reactions of fegelestim in the real world are consistent with the instructions, but there are some newly found suspicious adverse reactions. It is recommended to pay close attention to clinical drug use, do a good job of risk assessment before drug use, and timely monitoring after drug use to ensure the safety of drug use for patients.

Key words: filgrastim; FAERS database; adverse drug events; signal mining; proportional imbalance method; diseases of blood and lymphatic system

非格司亭是一种用于预防中性粒细胞减少相关感染和广泛用于动员造血干细胞的重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF)^[1], 通过刺激中性粒细胞祖细胞的增殖和分化, 并将中性粒细胞从骨髓释放到血

收稿日期: 2024-03-25

基金项目: 山东省医学会临床科研资金-齐鲁专项项目 (YXH2022ZX02199); 白求恩·肿瘤放疗转化医学研究基金资助项目 (YXZL-2023-B-001)

作者简介: 杨丽圆, 女, 研究方向为肿瘤学。E-mail: 2309330341@qq.com

*通信作者: 俞新爽, 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为肿瘤学。E-mail: xinshuangyu@hotmail.com

液中, 具有调节骨髓造血功能的作用^[2]。

非格司亭说明书中现有的药物不良反应大部分来自临床研究, 随着非格司亭在临床上的不断推广和应用, 国内外陆续出现该类药物致患者不良反应的报道, 虽然有学者对其药物不良反应进行过相关研究^[3], 但由于临床研究涉及的患者有严格的纳入标准, 且用药疗程和观察时间较短, 难以发现一些迟发、罕见的药物不良反应, 目前仍缺乏基于大量真实世界数据的研究。为保证临床用药安全, 规避患者不良反应, 本研究通过信号挖掘及分析方法对美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件呈报系统 (FAERS) 数据库^[4]中非格司亭不良反应事件进行检测, 关注该药物在真实世界中的不良反应, 加强药学监护, 提前预防, 及早治疗, 保障患者用药安全, 提高患者生存质量, 为临床医师提供药物指导和参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究来源于 FAERS 数据库, 利用 OpenVigil 2.1 平台对数据进行提取和筛选^[5], 为确保数据完整性, 限定检索词为目标药物的通用名“filgrastim”及商品名“neupogen”, 收集 2013 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日非格司亭上报的不良事件报告。

1.2 数据整理

FAERS 数据库采用国际医学科学组织理事会《国际医学用语词典》(MedDRA) 26.0 版进行编码, MedDRA 26.0 分为 5 个层次结构, 即系统/器官分类 (SOC)、高位组语 (HLGT)、高位语 (HLT)、首选语 (PT) 和低位语 (LLT)^[6]。采用 MedDRA 药品不良反应术语集的 SOC 和 PT 层级, 对不良事件描述用语进行映射和翻译。将属于同一个 PT 的不良事件报告合并, 按照 SOC 对 PT 进行分类整理^[7]。

1.3 数据挖掘分析

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 (ROR)、比例报告比值比 (PRR) 和贝叶斯置信区间神经网络传播法 (BCPNN) 等方法^[8], 对非格司亭引起的不良事件进行信号挖掘, 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不良事件之间的相关性越强。随后根据公式 (表 2) 筛选出报告数和信号强度均大于阈值的不良事件信号。为了减少适应证偏倚, 最终纳入分析的不良事件信号剔除了与 FDA 批准的适应

表 1 比例失衡法的四格表

Table 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药物种类	目标不良事件 报告数	目标不良事件 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>

证相关的 PT。

2 结果

2.1 不良事件报告基本信息

2013 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日, FAERS 共收到与非格司亭相关的不良事件报告 4 434 份。根据报告年度分布情况可以看出, 非格司亭不良事件报告数量整体呈增多趋势, 尤其是 2021 年报告数急剧上升, 具体基本信息参见图 1、表 3。

2.2 不良事件信号的 SOC 分类

挖掘到以非格司亭为首要怀疑药物 (PS) 的 328 个不良事件信号涉及到 22 个 SOC。主要包括感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病和全身性疾病及给药部位各种反应等, 见图 2。

2.3 不良事件风险信号

按照阈值标准, 共筛选风险信号 328 个, 非格司亭按报告数和信号强度 (按 PRR 值降序排列) 排名前 20 位的 PT 见表 4、5。从表中可发现发生频次排前 3 位的 PT 是发热、骨痛和白细胞计数降低; 信号强度排前 3 位的是骨整合不充分、滤泡性淋巴瘤 IV 期和纤毛菌感染。

2.4 各 SOC 的不良事件报告及信号情况

利用 MedDRA V26.0 对非格司亭产生高危信号的 PT 进行 SOC 映射分类, 排除与药物本身不良反应无关的信号, 共累及器官系统 22 个, 其中报告例数位居前 3 的器官系统包括血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病和各类检查等, 见表 6。

3 讨论

3.1 不良事件报告基本信息分析

在 FAERS 数据库中, 共纳入了 4 434 例与非格司亭相关的不良事件报告, 研究发现在性别构成上 (性别信息缺失除外), 报告男女比例相近, 女性略多于男性 (32.36% vs 30.20%); 患者年龄主要分布在 18~65 岁 (32.93%) 的人群; 在呈报国家分布上主要以美国 (39.08%) 为主, 中国 (5.91%) 占比较少, 这可能与 FAERS 数据库的数据大部分通过欧美国家上报有关; 在严重不良事件方面, 死亡最为

表 2 信号检测的主要算法

Table 2 Main algorithms of signal detection

检测方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, ROR 95%CI 下限 > 1 , 则生成 1 个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$a \geq 3$, PRR 95%CI 下限 > 1 , 则生成 1 个信号
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+a)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+a)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2} \right)^2 \left[\frac{N-a+\gamma-\gamma_{ij}}{(\alpha+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right]$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC_{025} = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$, 且 BCPNN 95%CI 下限 > 0 , 则提示生成 1 个信号

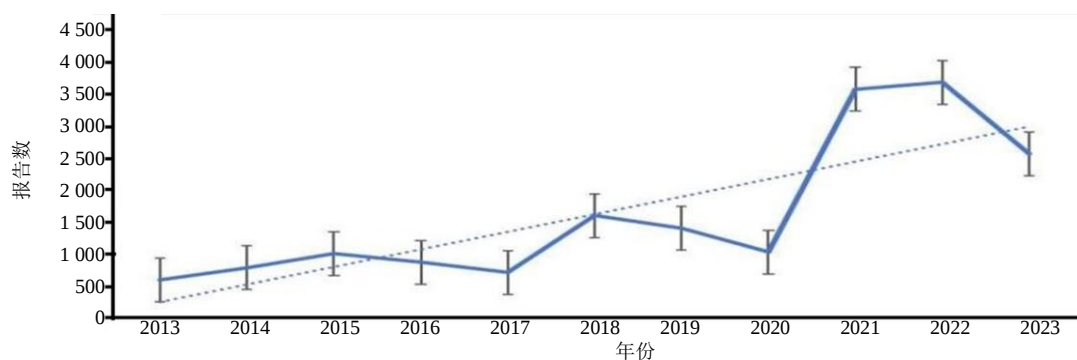


图 1 非格司亭不良事件上报数量

Fig. 1 Number of reported filgrastim adverse events

常见 (38.27%), 其次是住院或住院时间延长 (32.75%), 这警示在临床用药期间应给予重视。

3.2 不良事件信号累及的 SOC 分析

本次挖掘到的 328 个不良事件信号共累及 22 个 SOC 分类, 其中信号数及报告数比较多的包括感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病和各类检查等, 与非格司亭药物说明书的描述具有一致性, 一

定程度上说明了本次研究方法的可行性和结果的可靠性。其中血液及淋巴系统疾病的信号及报告数均位居第 1 位, 明显高于其他 SOC, 提示该药物不良反应在临床实际中最为常见, 在对患者的治疗过程中需要高度重视此类不良反应。值得注意的是, 感染及侵染类疾病和全身性疾病及给药部位各种反应包含的信号及报告数均排名前 5 位, 说明该类不良

表 3 非格司亭相关不良事件报告的基本情况
Table 3 Basic information about adverse events reports associated with filgrastim

	项目	报告数	构成比/%
性别	男	1 339	30.20
	女	1 435	32.36
年龄	未知	1 660	37.44
	<18 岁	387	8.73
	≥18~≤65 岁	1 460	32.93
	>65 岁	485	10.93
严重不良事件	未知	2 102	47.41
	死亡	1 697	38.27
	危及生命	723	16.31
	残疾	33	0.74
	住院或住院时间延长	1 452	32.75
上报国家	其他	529	11.93
	美国	1 733	39.08
	中国	262	5.91
	日本	195	4.40
	法国	144	3.25
	德国	168	3.79
	英国	164	3.70
	其他	1 768	39.87

反应在临床上也十分常见，且与非格司亭有较强的相关性，这需要临床上在药物的给药过程中加强安全意识，提高药物使用的规范化。

3.3 不良事件信号分析

3.3.1 说明书有记录的不良事件信号 本研究将非格司亭说明书中所记载的不良事件与本次所挖掘到的不良事件信号匹配，发现大多数不良事件在本次研究中被包含，与文献报道的常见不良反应具有一致性^[9]，如血液及淋巴系统疾病和感染及侵染类疾病等系统的不良反应。考虑这些不良事件主要与非格司亭药理作用相关，这就需要在用药期间树立高度的安全意识，减少药物不良反应的发生。同时在本研究中，包含了该药物说明书提及的不良事件信号和 SOC，如血液及淋巴系统疾病中的血小板减少症、脾肿大等；全身性疾病及给药部位各种反应中的发热、毛细血管渗漏综合征等；肌肉骨骼及结缔组织疾病中的骨痛、髌股疼痛综合征等，均与说明书有一致性。发热和骨痛的发生频次较高，且明显

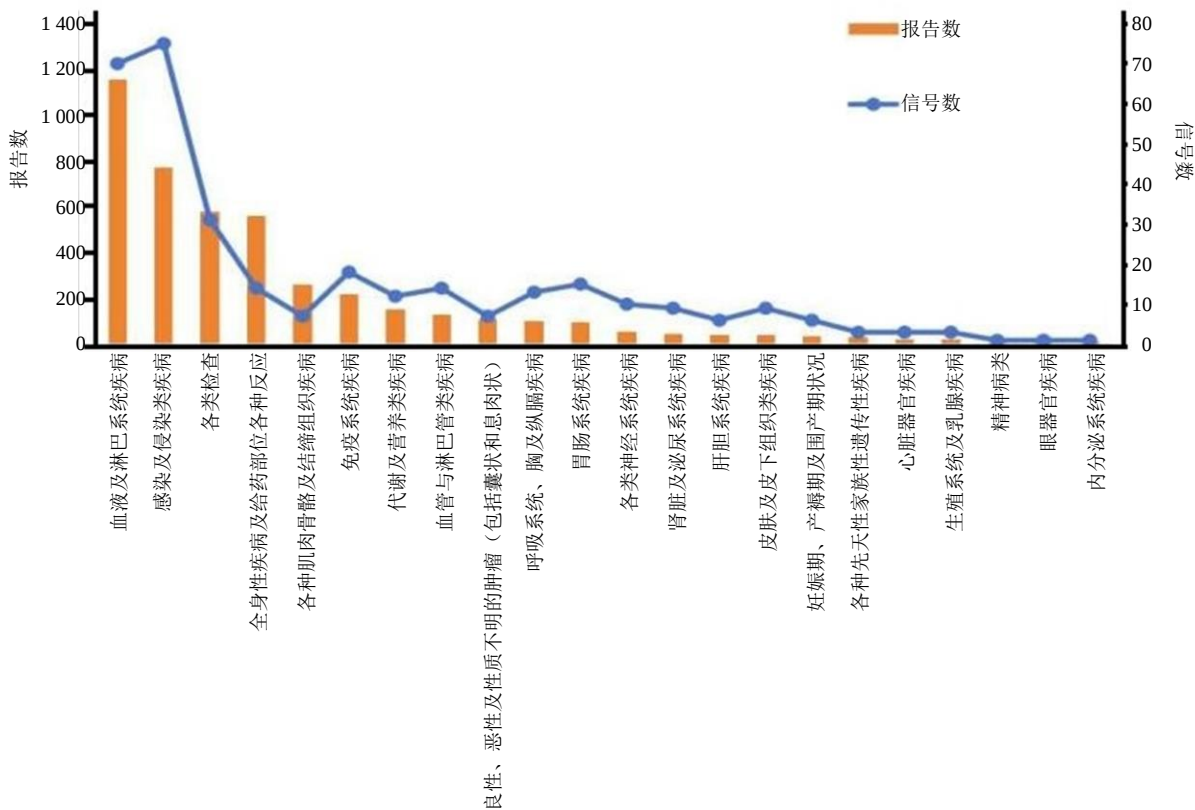


图 2 非格司亭不良事件的 SOC 分布
Fig. 2 SOC distribution of adverse events with filgrastim

表 4 非格司亭报告频数排名前 20 位的不良事件信号
Table 4 Top 20 adverse events signals with the reported frequency of filgrastim

PT	SOC	频数	PRR	95%CI 下限	χ^2
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	261	3.81	3.38	544.89
骨痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	243	18.02	15.92	3 869.69
白细胞计数降低	各类检查	166	6.32	5.44	744.32
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	158	6.79	5.82	779.60
感染	感染及侵染类疾病	138	4.16	3.52	331.62
贫血	血液及淋巴系统疾病	132	3.35	2.83	218.17
脓毒症	感染及侵染类疾病	111	4.96	4.12	351.09
急性髓系白血病	血液及淋巴系统疾病	90	25.76	20.95	2 108.83
恶性肿瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	78	3.48	2.79	138.34
黏膜炎症	全身性疾病及给药部位各种反应	70	13.37	10.58	795.03
多器官功能不全综合征	全身性疾病及给药部位各种反应	68	7.67	6.05	393.17
白细胞计数升高	各类检查	64	9.22	7.22	466.63
白细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	54	5.32	4.08	189.15
骨髓功能衰竭	血液及淋巴系统疾病	53	10.51	8.03	453.19
骨髓异常增生综合征	血液及淋巴系统疾病	50	16.19	12.26	705.43
低钾血症	代谢及营养类疾病	49	5.34	4.04	172.43
免疫重建炎性综合征	免疫系统疾病	48	35.31	26.55	1 565.17
全血细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	48	4.26	3.21	119.57
浆细胞骨髓瘤	血液及淋巴系统疾病	46	3.61	2.70	86.70
治疗无反应者	全身性疾病及给药部位各种反应	45	3.59	2.69	84.23

表 5 非格司亭报告强度排名前 20 位的不良事件信号（按 PRR 值排序）
Table 5 The top 20 adverse events signals of filgrastim reported strength (Sort by PRR value)

PT	SOC	n/例	PRR	95%CI 下限	χ^2
骨整合不充分	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	1 175.04	263.04	2 010.92
滤泡性淋巴瘤 IV 期	血液及淋巴系统疾病	3	261.12	76.94	666.32
纤毛菌感染	感染及侵染类疾病	3	235.01	69.85	607.86
选择性 IgG 亚类缺乏	免疫系统疾病	3	174.08	52.82	464.63
解鸟氨酸拉乌尔菌感染	感染及侵染类疾病	3	167.86	51.05	449.45
莫拉菌性肺炎	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	146.88	44.99	397.40
肝脾念珠菌病	感染及侵染类疾病	4	130.56	47.09	474.71
梭杆菌血症	感染及侵染类疾病	6	125.34	54.59	685.26
难治性急性髓系白血病	血液及淋巴系统疾病	5	108.80	43.97	499.37
骨髓坏死	血液及淋巴系统疾病	5	108.80	43.97	499.37
人类博卡病毒感染	感染及侵染类疾病	3	95.92	29.91	265.54
口腔球菌感染	感染及侵染类疾病	3	90.39	28.24	250.73
堪萨斯分枝杆菌感染	感染及侵染类疾病	3	87.04	27.22	241.73
（移植体）植入综合征	血液及淋巴系统疾病	7	86.35	40.36	559.72
主动脉炎	血管与淋巴管类疾病	12	72.59	40.72	809.74
粒细胞增多症	血液及淋巴系统疾病	3	72.31	22.73	201.67
急性髓系白血病复发	血液及淋巴系统疾病	29	69.69	48.08	1 879.82
肠球菌检测阳性	各类检查	6	58.39	25.86	326.27
复发性非霍奇金淋巴瘤	血液及淋巴系统疾病	6	58.39	25.86	326.27

表 6 非格司亭可疑不良反应

Table 6 Suspected adverse reaction of filgrastim

累及系统/器官	临床表现 (例数)
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症 (158)、贫血 (132)、急性髓系白血病 (90)、白细胞减少症 (54)*、骨髓功能衰竭 (53)、骨髓异常增生综合征 (50)、全血细胞减少症 (48)*、浆细胞骨髓瘤 (46)、脾肿大 (37)、白细胞增多症 (37)、急性髓系白血病复发 (29)、淋巴瘤 (18)、中性粒细胞减少性脓毒症 (17)*、再生障碍性贫血 (12)、中性粒细胞增多症 (11)、脾破裂 (11)、淋巴细胞减少症 (10)*、血小板增多症 (4)*、单核细胞增多症 (3)、滤泡性淋巴瘤 IV 期 (3)、难治性急性髓系白血病 (5)、骨髓坏死 (5)、(移植) 植入综合征 (7)*、粒细胞增多症 (3)、复发性非霍奇金淋巴瘤 (6)
感染及感染类疾病	感染 (138)、脓毒症 (111)*、细菌性感染 (33)、真菌感染 (26)、巨细胞病毒感染 (26)、菌血症 (24)、真菌性肺炎 (21)、细菌性肺炎 (10)、皮肤感染 (8)、真菌血症 (6)、胃肠感染 (6)、伤口感染 (5)、全身感染 (5)、皮下脓肿 (5)、单纯疱疹 (5)、病毒性肺炎 (5)、皮肤细菌感染 (4)、腹部感染 (4)、呼吸道病毒感染 (3)、感染性皮肤溃疡 (3)、纤毛菌感染 (3)*、解鸟氨酸拉乌尔菌感染 (3)*、肝脾念珠菌病 (4)*、梭菌血症 (6)、人类博卡病毒感染 (3)*、口腔球菌感染 (3)、堪萨斯分枝杆菌感染 (3)*
各类检查	白细胞计数降低 (166)*、白细胞计数升高 (64)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (38)、丙氨酸氨基转移酶升高 (38)、中性粒细胞计数异常 (29)、白细胞计数异常 (29)、中性粒细胞计数升高 (28)、血碱性磷酸酶升高 (22)、血胆红素升高 (18)、血小板计数异常 (12)、血红蛋白异常 (8)、血乳酸脱氢酶升高 (12)、 γ -谷氨酰转移酶升高 (16)、单核细胞计数升高 (3)、肠球菌检测阳性 (6)*
免疫系统疾病	免疫重建炎症综合征 (48)*、急性呼吸窘迫综合征 (27)、细胞因子释放综合征 (24)*、急性移植抗宿主病 (22)*、慢性移植抗宿主病 (18)*、皮肤移植抗宿主病 (14)*、移植抗宿主病 (13)*、面部水肿 (13)、免疫性血小板减少症 (4)、选择性 IgG 亚类缺乏 (3)*
胃肠系统疾病	胃肠炎 (12)、盆腔疼痛 (11)、中性粒细胞减少性结肠炎 (10)*、肠炎 (8)、胃肠道内移植抗宿主病 (8)*、肠穿孔 (7)
血管与淋巴管类疾病	感染性休克 (45)、肺出血 (14)、主动脉炎 (12)、静脉闭塞性肝病 (8)、脾梗死 (7)、类过敏反应 (4)、血管病 (4)*、栓塞 (5)、脾血肿 (3)、血栓性静脉炎 (3)
全身性疾病及给药部位各种反应	发热 (261)、黏膜炎症 (70)、多器官功能不全综合征 (68)、治疗无反应者 (45)、治疗部分应答者 (38)、毛细血管渗漏综合征 (14)、体力状态下降 (7)、器官衰竭 (5)、插管部位疼痛 (3)、全身性水肿 (7)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	缺氧 (30)、肺部炎症 (22)、肺毒性 (13)、非心源性胸痛 (5)、肺浸润 (5)、扁桃体炎 (4)、闭塞性细支气管炎 (4)、莫拉菌性肺炎 (3)
代谢及营养类疾病	低钾血症 (49)*、低镁血症 (18)*、低磷血症 (15)*、低钙血症 (15)*、急性呼吸衰竭 (14)、电解质失衡 (9)、肿瘤溶解综合征 (8)*、营养不良 (7)、高尿酸血症 (5)、代谢紊乱 (5)
各类神经系统疾病*	视神经脊髓炎谱系疾病 (3)*、急性播散性脑脊髓炎 (3)*、结核性脑膜炎 (3)*、巨细胞动脉炎 (3)*、进行性多灶性脑白质病 (16)*、外周感觉神经病 (9)*、肛门失禁 (3)*、颅脑损伤 (4)*、格林巴利综合征 (4)*、颅内压力增高 (4)*
肾脏及泌尿系统疾病	增殖性肾小球肾炎 (3)、急进性肾小球肾炎 (8)、结节性多动脉炎 (3)*、肾小球肾炎 (5)、出血性膀胱炎 (6)*、排尿障碍 (3)*、肾细胞癌 (4)*、中毒性肾病 (8)*、无尿 (5)*
皮肤及皮下组织类疾病	急性发热性中性粒细胞增多性 (11)*、皮肤水肿 (3)、登革热 (3)*、皮肤肥厚 (3)、皮肤血管炎 (3)、皮肤毒性 (5)、睑缘炎 (3)*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨痛 (243)、骨整合不充分 (3)*、骶股疼痛综合征 (3)、滑膜病变 (3)*、肌肉脓肿 (3)*、软组织感染 (3)、狼疮肾炎 (3)*
良性、恶性及性质不明的难治性癌 (3)*、肿瘤疼痛 (3)*、转移性肿瘤 (6)*、转移 (11)*、坏疽性脓皮病 (4)*、恶性肿瘤 (包括囊状和息肉状)*	性肿瘤 (78)*、复发癌 (4)*
肝胆系统疾病	低白蛋白血症 (18)、肝脏移植抗宿主病 (7)*、肝肿大 (5)、肝脾肿大 (4)、门静脉高压症 (4)、肝纤维化 (3)
妊娠期、产褥期及围产期状况*	出生体重偏轻的婴儿 (10)*、孕产妇在妊娠前的暴露 (9)*、羊水过少 (4)*、早产 (4)*、经母乳的暴露 (4)*、小样儿 (4)*
心脏器官疾病*	心脏毒性 (13)*、三尖瓣关闭不全 (6)*、心肺衰竭 (3)*
生殖系统及乳腺疾病*	转移性乳腺癌 (10)*、复发性乳腺癌 (7)*、尿道下裂 (3)*
各种先天性家族性遗传性疾病*	基因突变 (17)*、发育不全 (8)*、细胞遗传异常 (7)*
眼器官疾病*	眼震 (6)*
内分泌系统疾病*	妊娠糖尿病 (4)*
精神类*	免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (9)*

“☆”为药品说明书未提及的 SOC, “*”为药品说明书未收录的不良反应。

“☆”is the SOC not mentioned in the instructions, “*” refers to adverse reactions not reported in the instructions.

高于其他不良事件信号,提示这是真实世界中非格司亭最常见的不良反应。在不良事件信号强度排序中,虽然骨整合不充分的报告数只有 3 例,但信号强度在不良事件信号中却排名第 1 位,提示与非格司亭相关性最强。然而目前关于该不良反应的相关研究较少,不能确定是否由患者使用非格司亭后引起,当出现此类不良反应时,应及时上报并密切关注患者身体状况,采取积极的干预措施或停止用药。

本研究结果也与说明书存在部分差异,说明书中胃肠系统疾病中的呕吐、腹泻、食欲减退等以及皮肤系统中的皮疹、荨麻疹、瘙痒等均为常见,而本研究均未挖掘到相关不良事件信号。这也可能是由于该部分不良反应与非格司亭药物二者之间并无较强的相关性,若在临床给药过程中出现此类不良反应,需要仔细鉴别是否与非格司亭药物本身有关,亦或是由其他原因导致。其次,说明书中血液及淋巴系统疾病分类下的脾肿大为偶见或罕见,但本研究中相关不良事件信号的报告数量并不少,提示在临床若出现该部分不良反应,需要及时处理。

3.3.2 新的可疑不良反应 根据比例失衡法联合检测到的 328 个阳性信号 PT 中有 78 个说明书中未记载。排除与非格司亭适应证等相关的报告,在报告频数前 20 位的 PT 中有 6 个未记载,包括脓毒症、恶性肿瘤、白细胞减少症、低钾血症、免疫重建炎症综合征、全血细胞减少症;在信号强度前 20 位的 PT 中有 9 个未记载,包括骨整合不充分、纤毛菌感染、选择性 IgG 亚类缺乏、解鸟氨酸拉乌尔菌感染、肝脾念珠菌病、人类博卡病毒感染、堪萨斯分枝杆菌感染、(移植物)植入综合征、肠球菌检测阳性。

本研究还挖掘到一些说明书中未记载新的 SOC,如心脏器官疾病(心脏毒性)、各种先天性家族性遗传性疾病(基因突变)和眼器官疾病(眼震)等。该部分不良反应虽未被非格司亭药品说明书收录,但在真实世界均有发生,且与非格司亭有较强的相关性。临床医师在开处非格司亭处方时应考虑到该部分不良反应的发生风险。然而,在非格司亭药物说明书中明确提出当患者存在以下情况时禁用该药物:(1) 对非格司亭或其成分过敏;(2) 严重的脾脏肿大或脾脏破裂风险;(3) 急性或慢性白血病或其他恶性血液病;(4) 严重的肾功能不全或肝功能不全;(5) 严重的心血管疾病或高血压;(6) 孕妇和哺乳期妇女。因此本研究基于 FAERS 数据库中挖掘得到的关于说明书中未记载的新的 SOC,

并不能排除是否是患者忽略说明书提及的禁忌证,依然服用该药物后而导致不良反应事件的发生。同时非格司亭也发现了粒细胞集落刺激因子(G-CSF)受体在肿瘤细胞系上发挥作用^[10],G-CSF 作为造血干细胞动员的驱动因子,导致其在预防和治疗接受骨髓抑制化疗的癌症患者中性粒细胞减少方面的高效应用^[11]。许多研究已经确定了 G-CSF 的肿瘤促进作用^[12],肿瘤来源的 G-CSF 也与多种人类癌症的不良预后相关^[13],而该药物在肿瘤疾病发生发展中的安全性尚未确定,因此本研究不能排除非格司亭作为任何肿瘤类型的生长因子的可能性,这提示在临床治疗过程中有关非格司亭引起的相关肿瘤方面的疾病需要予以高度重视。

3.4 严重不良事件分析

通过研究发现,在非格司亭严重不良事件方面,死亡报告数所占比例最高,这可能是该药物在临床上常见的严重不良事件。由于目前关于非格司亭死亡不良事件的报道较少,因此在有关死亡的不良事件报告中,不排除与患者合并其他基础疾病有关;其次,由于 FAERS 数据库缺乏患者用药后的随访数据,仍需要进一步研究并验证患者死亡原因是否与直接使用非格司亭该类药物存在一定的相关性。同时,这也提示在临床用药过程中,提高药物安全意识,尤其是患者本身合并其他基础疾病,更需要引起密切关注,一旦患者在给药过程中出现不适症状,应立即减量或停止用药。

在非格司亭不良事件信号强度排序前 20 位中,关于感染及侵染类疾病共有 7 个 PT,需要在临床上重视该类不良反应的发生,加强对医务人员和患者的用药知识教育和宣讲,避免不良事件的发生。此外,关于非格司亭引起的血液及淋巴系统疾病不良反应如白细胞增多,造成血液黏稠度增加,增加血栓形成的风险^[14]。因此,在使用非格司亭期间要定期监测血液常规和血小板计数,并根据医生的建议调整剂量或停止使用。同时,毛细血管渗漏综合征作为非格司亭说明书中已提及的严重不良反应,一般以低血压、低白蛋白血症和水肿为特征,发作的频率、严重程度各不相同,如果延迟治疗,可能会危及生命。出现毛细血管渗漏综合征症状的患者应得到密切监测,并接受标准的对症治疗,其中可能包括需要重症监护。

4 结论

非格司亭作为一种安全且常用的预防或治疗癌

症患者化疗相关中性粒细胞减少的药物, 已经显示出良好的临床疗效。随着该类药物应用增加, 不良反应的发生率也相应增加, 因此该药的安全性备受关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mastanabad M V, Nooraei A, Hassan Zadeh Tabatabaei M S, *et al.* Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF): An emerging therapeutic approach for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(3): 763-771.
- [2] Campbell K, Chadha N, Dimri S, *et al.* G-CSF primary prophylaxis use and outcomes in patients receiving chemotherapy at intermediate risk for febrile neutropenia: A scoping review [J]. *Expert Rev Hematol*, 2022, 15(7): 619-633.
- [3] Kango G, Haroun F. Filgrastim induced thrombocytopenia [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(6): e234584.
- [4] Zhou C Z, Peng S K, Lin A Q, *et al.* Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 59: 101967.
- [5] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, *et al.* Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [6] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [7] Breder C D. A Method for retrieval of adverse event terms in clinical trial databases using standardised MedDRA queries [J]. *Pharmaceut Med*, 2016, 30(2): 103-108.
- [8] 雷静, 刘耀, 熊瑞, 等. 基于 FAERS 数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(1): 224-230.
- [9] Dale D C, Crawford J, Klippel Z, *et al.* A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(1): 7-20.
- [10] Cornes P, Krendyukov A. The evolution of value with filgrastim in oncology [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(13): 1525-1533.
- [11] Mouchemore K A, Anderson R L. Immunomodulatory effects of G-CSF in cancer: Therapeutic implications [J]. *Semin Immunol*, 2021, 54: 101512.
- [12] Kim I S, Gao Y, Welte T, *et al.* Immuno-subtyping of breast cancer reveals distinct myeloid cell profiles and immunotherapy resistance mechanisms [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(9): 1113-1126.
- [13] Yeo B, Redfern A D, Mouchemore K A, *et al.* The dark side of granulocyte-colony stimulating factor: A supportive therapy with potential to promote tumour progression [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(4): 255-267.
- [14] Botteri E, Krendyukov A, Curigliano G. Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 89: 49-55.

【责任编辑 高源】