

基于 FAERS 数据库的佩索利单抗注射液不良反应信号挖掘与分析

吴爱林¹, 狄 伟^{2*}

1. 贵州中医药大学 第一临床医学院, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳 550001

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘佩索利单抗注射液的药品不良事件信号, 为临床用药提供依据。**方法** 通过开放性 OpenVigil 2.1 数据平台, 收集 2022 年 9 月 1 日—2024 年 9 月 30 日 FAERS 数据库中佩索利单抗注射液的药品不良事件报告。采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 和比例报告比 (PRR) 进行信号挖掘。**结果** 共检索到以佩索利单抗注射液为主要怀疑对象的相关不良事件报告 93 份, 经过二次筛选得到 7 个不良事件信号。其中红斑、皮疹、心力衰竭、脓毒症、呼吸衰竭等 37 个不良事件信号在药品说明书中未提及。信号数或累积例数较多的系统器官分类包含皮肤及皮下组织类疾病、感染及浸染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类损伤、中毒及操作并发症、呼吸系统、胸及纵隔疾病、各类神经系统疾病、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病等。**结论** 除说明书提示的常见不良事件外, 本研究发现了佩索利单抗注射液新的不良事件风险信号。建议临床在关注感染、瘙痒和荨麻疹、菌血症、呼吸困难等已知常见不良事件的同时, 予以红斑、皮疹、心力衰竭、脓毒症、呼吸衰竭等新的风险信号更多关注。

关键词: 佩索利单抗注射液; 泛发性脓疱型银屑病; 药物不良事件; 信号挖掘; 红斑; 皮疹; 心力衰竭; 脓毒症

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)01-0194-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.032

Signals mining and analysis of adverse drug reaction for spesolimab based on FAERS database

WU Ailin¹, DI Wei²

1. First Clinical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

2. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Abstract: Objective Mining the adverse drug event signals of spesolimab based on the FAERS, to provide a basis for clinical medication. **Methods** The open OpenVigil 2.1 data platform was used to collect adverse drug event reports of spesolimab in FAERS database from September 1, 2022 to September 30, 2024. The ROR and PRR in the proportional imbalance method were used for signal mining. **Results** A total of 93 reports of adverse events related to spesolimab were retrieved, and 7 adverse drug event signals were obtained after secondary screening. Among them, 37 adverse drug event signals such as erythema, rash, heart failure, sepsis and respiratory failure were not mentioned in the drug package insert. The system organ categories with high signal number or cumulative number of cases included skin and subcutaneous tissue diseases, infection and infectious diseases, systemic diseases and various reactions at the drug administration site, various types of injury, poisoning and operational complications, respiratory system, chest and mediastinal disorders, nervous system disorders, cardiac disorders, and vascular and lymphatic disorders. **Conclusion** In addition to the common adverse drug event indicated by the package insert, this study identify new risk signals for adverse events with spesolimab. It is recommended to pay more attention to the known common adverse drug event such as infection, pruritus and urticaria, bacteremia, and dyspnea events, and to the new risk signals such as erythema, rash, heart failure, sepsis, and respiratory failure.

Key words: Spesolimab Injection; generalized pustular psoriasis; adverse drug events; signal mining; erythema; rash; heart failure; sepsis

收稿日期: 2024-10-02

基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题 (QZYY-2021-099); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj2022-330); 贵州中医药大学研究生教育创新计划自然科学项目 (YCXZR2021002)

作者简介: 吴爱林, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医外科学皮肤性病。E-mail: 1466022913@qq.com

*通信作者: 狄伟, 男, 医学博士, 硕士生导师, 研究方向为中医皮肤性病。E-mail: diwei203@163.com

泛发性脓疱型银屑病是一种罕见的危及生命的炎性皮肤病，其特征是反复、广泛暴发富含中性粒细胞的无菌脓疱，可伴发热和全身炎症^[1]。泛发性脓疱型银屑病在不同地理区域的患病率各不相同，更常见于女性和 40~50 岁人群^[2]。在泛发性脓疱型银屑病患者中，*IL36RN* 基因突变发生率占 23%~37%，且与更严重的临床表型、更早的发病年龄相关^[2-4]。

佩索利单抗注射液作为首个靶向 IL-36 通路治疗泛发性脓疱型银屑病发作的单克隆抗体，2022 年 12 月 13 日，佩索利单抗注射液通过了国家食品药品监督管理局批准，可用于成人泛发性脓疱型银屑病患者的治疗。本研究通过检索美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中的数据，对佩索利单抗注射液不良事件进行信号挖掘，分析其在真实世界中不良事件发生情况，以期为临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究来源于 FAERS 数据库，利用在线药物警戒工具 Open Vigil 2.1 对数据进行提取和筛选，为确保数据完整性，限定检索词为目标药物的通用名“spesolimab”及商品名“spevigo”，收集 2022 年 9 月 1 日—2024 年 9 月 30 日佩索利单抗注射液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》(Med DRA) 26.0 版进行编码。采用 Med DRA 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。

1.3 数据挖掘分析

本研究采用了比例失衡法挖掘佩索利单抗注射液药物的不良事件信号，其原理基于表 1 所呈现的比例失衡四格表架构，旨在对比分析目标药物及其对应事件的发生率与背景频率之间的差异^[5]。采用比例失衡法中 2 种常用的方法：ROR 及 PRR 这 2 种指标共同构成了本研究中不良事件信号识别与分析的关键工具。计算公式分别为：

$$ROR = (a/c) / (b/d)$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$$

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Proportional imbalance method four grid table

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	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>a+b+c+d</i>

其中当 $a \geq 3$ 并且 ROR 值的 95%CI 下限 > 1 时，表示生成 1 个有效不良事件信号。

$$PRR = [a / (a+b)] / [c / (c+d)], \chi^2 = (ad-bc)^2 / (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$$

当 $a \geq 3$ ， $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时，表示生成 1 个有效不良事件信号。信号的数值越大表示信号越强，即目标药物与该不良事件之间的联系越强^[6-7]。本研究联用 ROR 和 PRR 2 种方法，即以不良事件报告数 ≥ 3 、ROR 值的 95%CI 下限 > 1 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 作为确定不良事件有效信号的判定条件。

2 结果

2.1 不良事件报告基本信息

2022 年 9 月 1 日—2024 年 9 月 30 日，通过 FAERS 检索到主要怀疑与佩索利单抗注射液相关的不良事件报告 93 份。佩索利单抗注射液相关不良事件报告基本情况如表 2 所示，女性 (63.44%) 高于男性 (20.43%)；年龄主要分布于 18~64 岁 (39.78%) 和 > 65 岁 (21.51%)；由于佩索利单抗注射液获批上市时间为 2022 年 9 月，所以报告时间以 2023 年 1 月以后为主，上报国家以美国为主 (56.90%)。

2.2 不良事件累及 SOC 分析

将得到的信号进行 SOC 分类，涉及 20 个 SOC。报告量最多的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病、感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类损伤中毒及操作并发症、呼吸系统胸及纵隔疾病，见表 3。

2.3 不良事件信号分析

对以佩索利单抗注射液为主要怀疑对象的 93 份报告进行 ROR 法和 PRR 法筛选，共挖掘到 7 个有效不良事件信号。按照发生频次及信号强度分别进行排列，如表 4、5 所示，佩索利单抗注射液的有效不良事件信号中，孕期母体暴露、心力衰竭说明书未记载，脓疱型银屑病及牛皮癣为其适应证。

2.4 新发现可疑不良事件

如表 6 所示，依据不良事件信号的发生频率分级准则，对 93 项不良事件信号进行系统分类。剔

表 2 佩索利单抗注射液不良事件报告的基本情况

Table 2 Basic information of adverse event reports of Spesolimab Injection

项目	分类	报告数量	构成比/%	
性别	男	19	20.43	
	女	59	63.44	
	未报告	15	16.13	
年龄	<18	1	1.08	
	18~64	37	39.78	
	≥65	20	21.51	
	未报告	35	37.63	
报告国家 (前 5 位)	美国	53	56.99	
	日本	11	11.83	
	中国	7	7.53	
	德国	5	5.38	
	西班牙	4	4.30	
	报告时间	2022-09-01—2022-12-31	0	0.00
		2023-01-01—2023-03-31	21	22.58
2023-04-01—2024-06-30		20	21.51	
2023-07-01—2023-09-30		14	15.05	
2023-10-01—2023-12-31		11	11.83	
2024-01-01—2024-03-31		4	4.30	
2024-04-01—2024-06-30		22	23.66	
2024-07-01—2024-09-30		0	0.00	
未报告	1	1.08		

表 3 不良事件信号的 SOC 分类结果

Table 3 SOC classification of adverse event signals

SOC	信号数	报告数	构成比/%
皮肤及皮下组织类疾病	12	29	25.89
感染及侵袭类疾病	12	15	13.39
全身性疾病及给药部位各种反应	8	13	11.61
各类损伤、中毒及操作并发症	7	11	9.82
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	6	5.36
各类神经系统疾病	6	6	5.36
心脏器官疾病	3	5	4.46
血管与淋巴管类疾病	4	4	3.57
胃肠系统疾病	4	4	3.57
代谢及营养类疾病	4	4	3.57
肾脏及泌尿系统疾病	3	3	2.68
血液及淋巴系统疾病	2	2	1.79
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	2	1.79
各类检查	2	2	1.79
免疫系统疾病	1	1	0.89
良性、恶性及性质不明的肿瘤	1	1	0.89
精神病类	1	1	0.89
各种先天性家族性遗传性疾病	1	1	0.89
各种手术及医疗操作	1	1	0.89
肝胆系统疾病	1	1	0.89

表 4 佩索利单抗注射液发生频次排名的不良事件

Table 4 Adverse events with the frequency of Spesolimab Injection

不良事件	PRR	ROR (95%CI 下限)	频次
脓疱型银屑病	927.688	444.623	7
孕期母体暴露	17.291	7.573	5
瘙痒	4.822	2.081	5
心力衰竭	16.947	5.588	3
红斑	7.468	2.452	3
牛皮癣	7.378	2.422	3
皮肤病变	38.992	12.878	3

表 5 佩索利单抗注射液信号强度排名的不良事件

Table 5 Adverse events ranked by Spesolimab Injection signal strength

不良事件	PRR	ROR (95%CI 下限)	频次
脓疱型银屑病	927.688	444.623	7
皮肤病变	38.992	12.878	3
孕期母体暴露	17.291	7.573	5
心力衰竭	16.947	5.588	3
红斑	7.468	2.452	3
牛皮癣	7.378	2.422	3
瘙痒	4.822	2.081	5

除了与药物不良反应无关的信号，包括产品缺陷、中毒事件、操作诱导的并发症及社会环境因素等。记录前 50 个不良事件，并将此与药品说明书进行比对。对比结果显示，除已收录于说明书中的已知不良反应外，本研究还挖掘出 37 项新的可疑药物不良反应。

3 讨论

3.1 不良事件报告基本信息分析

本研究调取到的 93 份不良事件报告中，发现女性患者发生比例高于男性 (63.44% vs 20.43%)，可能由于脓疱型银屑病女性患病率高于男性导致此现象。瑞典国家注册表研究发现，泛发性脓疱型银屑病的总体患病率为 9.1/10 万，2015 年泛发性脓疱型银屑病的发病率为 0.82/10 万^[8]。不同国家所报道的发病率大致相同，在 1/10 万人至 20/10 万人，但我国所报道的发病率略低于亚洲和欧洲其他国家。在报告来源国家中，美国上报 53 例，占比高达 56.90%，成为最主要的报告国。相比之下，中国提

表 6 佩索利单抗注射液可疑不良反应

Table 6 Suspected adverse reactions of Spesolimab Injection

SOC	PT (报告数)
皮肤及皮下组织类疾病	脓疱性银屑病 (7)、瘙痒 (5)、红斑 (3)*、银屑病 (3)、皮肤病损 (3)、皮疹 (2)*、皮肤剥脱 (2)*、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状 (1)、皮肤萎缩 (1)*、皮肤病变 (1)、皮肤出血 (1)*
全身性疾病及给药部位各种反应	药物无效 (5)*、疲劳 (2)
各类检查	血钾降低 (1)*、肝酶升高 (1)*
胃肠道系统疾病	腹泻 (1)*、吞咽困难 (1)*、唇病变 (1)*、口腔不适 (1)*
精神病类	谵妄 (1)*
感染及侵染类疾病	脓疱 (2)、脓毒症 (2)*、上呼吸道感染 (2)、菌血症 (1)、装置相关性菌血症 (1)、医疗器械施用部位脓肿 (1)、耶氏肺孢子虫肺炎 (1)*、感染性肺炎 (1)*、感染吸入性肺炎 (1)*、肺脓毒症 (1)*
呼吸系统、胸及纵隔疾病	急性呼吸窘迫综合征 (2)、呼吸衰竭 (2)*
各类神经系统疾病	脑血管意外 (1)*、头晕 (1)*、头痛 (1)*、困倦 (1)*、异常感觉 (1)*、刺激反应消失 (1)*
血管与淋巴管类疾病	深静脉血栓形成 (1)*、潮红 (1)*、血栓性静脉炎 (1)*、静脉疾病 (1)*
代谢及营养类疾病	食欲减退 (1)*、电解质失衡 (1)*、液体潴留 (1)*、高钙血症 (1)*
良性、恶性及性质不明的肿瘤	肝细胞癌 (1)*
心脏器官疾病	心力衰竭 (3)*
肝胆系统疾病	药物诱导的肝损伤 (1)*
各种先天性家族性遗传性疾病	良性家族性血尿 (1)*

*为说明书未报告的不良反应。

* For adverse reactions not reported in the instructions.

交的报告数量仅为 7 例，这一现象可能归因于佩索利单抗注射液药物在我国上市时间相对滞后、其高昂的价格以及国内对 FAERS 数据库应用的不普遍等多重因素的综合影响。

3.2 不良事件信号累及的 SOC 分析

在不良事件信号累及的 20 个 SOC。最常报告和最显著的信号是皮肤及皮下组织类疾病、感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类损伤中毒及操作并发症、呼吸系统胸及纵隔疾病等，与说明书描述有一致性，说明本研究的可靠性。SOC 的报告中，皮肤及其附属皮下组织疾病类别以信号数 12、报告数 29 份居榜首，显著超出其他 SOC 分类，凸显了该类疾病相关不良事件在临床实践中的普遍性与重要性。因此，在临床用药过程中，对这类不良事件应给予特别重视与密切关注。

3.3 新的不良事件风险信号

佩索利单抗注射液最常见的不良反应为感染、瘙痒、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状、医疗器械施用部位脓肿等，妊娠女性使用本品数据

有限，不足以获知药物相关的不良妊娠结局风险。目前尚无有关佩索利单抗注射液是否会在人乳汁中分泌以及佩索利单抗注射液对母乳喂养婴儿的影响或佩索利单抗注射液对乳汁分泌的影响的数据，应权衡哺乳对婴儿的发育和健康获益和母亲对本品的临床需求。在信号强度方面，出现了较多说明书所提及的不良事件信号，因此本研究中“新的不良事件风险信号”排除了这部分不良事件，侧重关注说明书未提及且无法从已知不良事件进行预判的风险信号。

本研究发现“新的不良事件风险信号”涉及皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、胃肠道系统疾病、精神病类、感染及侵染类疾病等 14 个 SOC 分类。感染及侵染类疾病是泛发性脓疱型银屑病的常见不良反应，祝琳琳等^[9]回顾了 176 例泛发性脓疱型银屑病患者临床资料，发现其感染因素常见于上呼吸道感染、肺炎，余感染种类包括支气管炎、腮腺炎、化脓性中耳炎、感染性心内膜炎、心肌炎、急性胃肠炎、

泌尿系感染、寄生虫感染、脑膜炎、手足口病和丹毒等。全身性疾病及给药部位各种反应中药物无效有 5 例, 考虑与患者病情较重、或给药剂量不足等相关。其中血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病、心脏器官疾病等在说明书中暂未提及, 临床使用该药物时需注意。

4 结论

佩索利单抗注射液作为首个靶向 IL-36 通路治疗泛发性脓疱型银屑病发作的单克隆抗体, 可用于泛发性脓疱型银屑病患者的治疗。本研究基于 FAERS 数据库对佩索利单抗注射液上市后的不良事件信号进行了回顾性分析, 为其临床安全管理补充了基于真实世界数据的证据。佩索利单抗注射液的不良事件发生频次与药品说明书报道较为一致, 但不良事件信号强度提示了较多新的不良事件风险信号。建议临床在关注感染、瘙痒和痒疹、菌血症、呼吸困难等已知常见不良事件的同时, 予以红斑、皮疹、心力衰竭、脓毒症、呼吸衰竭等新的风险信号更多关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Young K Z, Sarkar M K, Gudjonsson J E. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2023, 32(8): 1194-1203.
[2] Gooderham M J, Van Voorhees A S, Lebwohl M G. An

update on generalized pustular psoriasis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(9): 907-919.

[3] Twelves S, Mostafa A, Dand N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1021-1026.
[4] Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(11): 2514-2521.
[5] 高鹞, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(3): 337-340.
[6] 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.
[7] 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.
[8] Löfvendahl S, Norlin J M, Schmitt-Egenolf M. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: A population-based register study [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(6): 970-976.
[9] 祝琳琳, 孙晓冬, 张婷婷, 等. 感染相关性泛发性脓疱型银屑病临床分析 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2021, 20(4): 353-357.

[责任编辑 高源]