

## 基于 FAERS 数据库的伊普可泮不良事件信号挖掘与分析

张珍珍<sup>1</sup>, 李杨<sup>2\*</sup>

1. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院) 肿瘤内科, 江苏南京 210006

2. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院) 药学部, 江苏南京 210006

**摘要:** 目的 基于美国食品药品管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库挖掘伊普可泮不良事件信号, 以期为临床安全用药提供参考。方法 下载 FAERS 数据库 2023 年第 4 季度—2025 年第 3 季度的不良事件报告, 使用报告比值比(ROR)和贝叶斯可信传播神经网络法(BCPNN)对主要怀疑药品为伊普可泮的不良事件报告进行信号检测, 并使用韦伯分布检验评估不良事件的发生规律。结果 共检索到以伊普可泮为首要怀疑药物的不良事件报告 396 份, 其中结局严重的报告占比 35.1%。共涉及 23 个系统器官分类(SOC), 剔除药品适应证、疾病临床表现及与药品不良事件无关的信号后, 共挖掘到阳性信号 28 个, 其中 5 个信号未在说明书收录, 包括脑雾、口咽疼痛、耳部感染、眼充血和黑便。韦伯分布表明不良事件主要发生在用药后的早期, 尤其第 1 个月, 占比 44.6%。结论 患者治疗期间除关注伊普可泮常见的不良事件外, 应做好对新的不良事件的监测工作, 尤其在接受治疗的第 1 个月。

**关键词:** 伊普可泮; 阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 眼充血; 耳部感染; 黑便; 口咽疼痛; 脑雾

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3189-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.036

## Signal detection and analysis of adverse events associated with iptacopan based on the FAERS database

ZHANG Zhenzhen<sup>1</sup>, LI Yang<sup>2</sup>

1. Department of Oncology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China

2. Department of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China

**Abstract: Objective** To mine the adverse event signals of iptacopan based on the FAERS database, aiming to provide references for clinically safe medication. **Methods** Adverse event reports from the FAERS database (Q4 2023 to Q3 2025) were downloaded. Signal detection was performed on reports in which iptacopan was the primary suspected drug, using the ROR and BCPNN methods. The Weibull distribution test was used to evaluate the onset time of adverse events. **Results** A total of 396 adverse event reports with iptacopan as the primary suspected drug were retrieved, of which 35.1% had serious outcomes, involving 23 SOCs. After excluding signals related to drug indications, disease clinical manifestations, and unrelated adverse events, 28 positive signals were identified. Among these, five signals were not included in the drug label, including brain fog, oropharyngeal pain, ear infection, eye redness, and melena. The Weibull distribution showed that adverse events mainly occurred in the early stage after drug administration, particularly within the first month, accounting for 44.6%. **Conclusion** During patient treatment, in addition to monitoring common adverse events of iptacopan, attention should be paid to the monitoring of new adverse events, especially within the first month of treatment.

**Key words:** iptacopan; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; eye redness; ear infection; melena; oropharyngeal pain; brain fog

阵发性睡眠性血红蛋白尿症是一种罕见的疾病, 据统计阵发性睡眠性血红蛋白尿症全球年发病率率为(1~2)/100 万人, 患病率为(10~20)/100

万<sup>[1]</sup>。阵发性睡眠性血红蛋白尿症的特征为溶血、血栓形成和骨髓衰竭, 其治疗包括传统疗法和补体抑制剂靶向治疗。其中补体抑制剂又分为远端和近

收稿日期: 2025-11-10

作者简介: 张珍珍 E-mail: 1959805447@qq.com

\*通信作者: 李杨, 副主任药师, 硕士。E-mail: yangli2008pharma@163.com

端 2 种, 前者包括补体 C5 抑制剂如依库珠单抗, 后者包括 C3 抑制剂和补体旁路途径抑制剂等。补体旁路途径过度激活是阵发性睡眠性血红蛋白尿症的主要发病机制。伊普可泮是一种口服近端补体抑制剂, 靶向替代途径中的因子 B, 调节 C3 的裂解、下游效应物的产生和末端途径的放大发挥治疗作用<sup>[2]</sup>。2023 年 12 月伊普可泮在美国获批上市, 2024 年 4 月, 伊普可泮在我国上市用于治疗成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症。与其他末端补体抑制剂相比, 依普可泮可有效减少血管内外溶血, 解决现有静脉注射药物的主要缺点。临床研究显示, 伊普可泮疗效优于补体 C5 抑制剂, 可实现血红蛋白正常化, 减少突破性溶血的发生, 降低输血依赖并提高患者生活质量<sup>[3]</sup>。III 期临床试验表明, 伊普可泮最常见的不良反应包括头痛、腹泻、腹痛、感染和皮疹等<sup>[4]</sup>。鉴于阵发性睡眠性血红蛋白尿症为罕见病且伊普可泮上市时间短, 临床试验可能无法充分暴露潜在的不良事件。美国食品药品管理局不良事件报告系统 (FAERS) 为上报不良事件的公开数据库, 在药品上市后安全性监测中发挥重要作用。基于此, 本研究使用 FAERS 数据库对伊普可泮上市

后不良事件进行信号挖掘分析, 以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

从 FAERS 数据库下载 2023 年第 4 季度—2025 年第 3 季度的不良事件报告。FAERS 数据库包括患者信息、药品使用情况、不良事件描述和结局转归等信息。

### 1.2 数据处理

数据导入 RStudio 4.3.3 软件进行清洗、去重。方法参考 FDA 网站说明, 依据 DEMO 数据表中的 CASEID、FDA\_DT 和 PEIMARYID 字段进行筛选。

### 1.3 信号挖掘

以 “FABHALTA” “IPTACOPAN” 为关键词, 从去重后的数据挖掘以伊普可泮为首要怀疑药物的不良事件报告。联合使用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 挖掘伊普可泮相关的不良事件信号。当不良事件同时满足 2 种信号计算方法时视为产生 1 个有效信号。ROR 值越大, 表明目标药物与目标不良事件之间的关联性越强, 信号具体计算方法和阈值见表 1。

表 1 不良事件信号计算方法与阈值

Table 1 Methods and thresholds for adverse event signal calculation

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = ad/bc$ $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a \geq 3$ ; 95% CI 下限 $> 1$ 提示生成 1 个信号
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $95\% CI = E(IC) \pm 2 \times \sqrt{V(IC)}$	$a \geq 3$ ; $IC_{0.25} > 0$ 提示生成 1 个信号

### 1.4 不良事件发生时间分析

使用韦伯分布检验评估伊普可泮不良事件的发生时间。韦伯分布包含尺度参数  $\alpha$  和形状参数  $\beta$ 。当  $\beta$  值小于 1 且 95% 可信区间 (CI)  $< 1$  时, 为早期失败型曲线, 即随着用药时间的延长不良事件的发生率下降; 当  $\beta$  值在 1 附件且 95% CI 包含 1 时, 为随机失败型曲线, 即不良事件的发生率随着服药时间不断变化; 当  $\beta$  值  $>$  1 且 95% CI 不包含 1 时, 为磨损型曲线, 即不良事件的发生率随着服药时间的延长而增加。

## 2 结果

### 2.1 报告基线分析

共获得伊普可泮为主要怀疑药品的不良事件

报告 396 份, 美国位居报告数第 1 位, 占比 87.4%。女性患者报告数量占比 48.5%, 高于男性。年龄方面以 18~65 岁人群占比最高 (24.2%)。所有报告中, 严重不良事件报告占比 35.1%。结局转归方面, 以住院或住院时间延长、死亡和危及生命位居前 3 位, 见表 2。

### 2.2 基于 SOC 的不良事件信号

伊普可泮相关的不良事件报告涉及 23 个系统器官分类 (SOC), 其中 6 个 SOC 同时满足 2 种信号计算方法, 包括胃肠系统疾病、各类检查、神经系统疾病、感染及侵袭类疾病、血液和淋巴系统疾病、肾脏和泌尿系统疾病, 其中胃肠系统疾病挖掘 7 个信号, 位居各 SOC 首位, 见表 3。

表 2 伊普可泮不良事件报告

Table 2 Adverse event reports for iptacopan

	项目	n/例	占比/%
性别	男性	143	36.1
	女性	192	48.5
	缺失	61	15.4
年龄	<18 岁	3	0.8
	18~65 岁	96	24.2
	≥65 岁	30	7.6
	未知	267	67.4
上报国家	美国	346	87.4
	其他	50	12.6
上报人员	消费者	213	53.8
	医务人员	146	46.2
严重程度	严重报告	139	35.1
	非严重报告	257	64.9
结局转归	住院或住院时间延长	63	15.9
	死亡	18	4.5
	危及生命	2	0.5
	残疾	2	0.5
上报年份	缺失	311	78.5
	2024 年	200	50.5
	2025 年 Q1~Q3	196	49.5

表 3 伊普可泮不良事件信号 SOC 分布

Table 3 Distribution of adverse event signals for iptacopan by SOC

SOC	报告数	信号数	ROR (95% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
全身性疾病及给药部位各种反应	161	3	0.89 (0.75~1.05)	-0.15 (-0.39)
胃肠系统疾病 <sup>#</sup>	161	7	2.04 (1.73~2.42)	0.91 (0.66)
各类检查 <sup>#</sup>	132	5	2.42 (2.01~2.90)	1.16 (0.88)
神经系统疾病 <sup>#</sup>	107	3	1.51 (1.23~1.84)	0.54 (0.24)
感染及侵袭类疾病 <sup>#</sup>	92	3	1.50 (1.21~1.86)	0.54 (0.22)
各类损伤、中毒及操作并发症	66	0	0.42 (0.33~0.54)	-1.14 (-1.49)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	46	0	0.88 (0.66~1.19)	-0.17 (-0.60)
血液和淋巴系统疾病 <sup>#</sup>	45	2	2.56 (1.90~3.44)	1.31 (0.83)
皮肤及皮下组织类疾病	41	1	0.69 (0.50~0.94)	-0.52 (-0.96)
肾脏和泌尿系统疾病 <sup>#</sup>	40	2	2.64 (1.92~3.62)	1.36 (0.85)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	33	1	0.67 (0.47~0.94)	-0.56 (-1.05)
精神病类	22	0	0.45 (0.30~0.69)	-1.10 (-1.68)
眼器官疾病	18	1	0.83 (0.52~1.33)	-0.26 (-0.91)
血管与淋巴管类疾病	16	0	0.85 (0.52~1.39)	-0.23 (-0.93)
代谢及营养类疾病	15	0	0.71 (0.43~1.18)	-0.48 (-1.19)
免疫系统疾病	9	0	0.72 (0.37~1.38)	-0.48 (-1.35)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	6	0	0.33 (0.15~0.74)	-1.58 (-2.53)
产品问题	5	0	0.21 (0.09~0.51)	-2.21 (-3.19)
心脏器官疾病	5	0	0.26 (0.11~0.62)	-1.94 (-2.93)
肝胆系统疾病	4	0	0.41 (0.15~1.09)	-1.28 (-2.39)
生殖系统及乳腺疾病	4	0	0.65 (0.24~1.72)	-0.63 (-1.82)
耳及迷路类疾病	2	0	0.47 (0.12~1.87)	-1.09 (-2.48)
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	0	0.31 (0.04~2.21)	-1.68 (-3.12)

#代表同时符合 2 种信号计算方法的 SOC。

# represents a SOC that simultaneously conforms to two signal calculation methods.

### 2.3 基于 PT 的不良事件信号

排除药品适应证、疾病临床表现等非药品不良事件后, 同时满足 2 种信号挖掘方法的首选术语 (PT) 共 28 个, 涉及 10 个 SOC。挖掘到药品说明书常见的不良事件如头痛、疲劳、腹泻、恶心和皮疹等。同时发现 5 个新的不良事件信号, 包括脑雾、口咽疼痛、耳部感染、眼充血和黑便, 见表 4。

### 2.4 不良事件发生时间分析

74 份报告包含完整的服药时间, 用于分析不良事件的时间发生规律。结果显示, 服药后第 1 个月发生不良事件的占比最高, 为 44.6%。韦伯分布表明, 形状参数  $\beta$  值为 0.80 (95% CI: 0.67~0.93) 为早期失败型曲线, 提示伊普可泮不良事件的发生随用药时间的延长而降低。

### 3 讨论

本研究报告阵发性睡眠性血红蛋白尿症女性多于男性, 年龄组成以中青年人群为主, 与国内外文献报道相符合<sup>[5-6]</sup>。报告国家以美国占比最高, 可

表 4 伊普可泮不良事件信号 PT 分布

Table 4 Distribution of adverse event signals for iptacopan by PT

PT	例数	ROR (95% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
头痛	49	5.75 (4.31~7.66)	2.46 (1.92)
疲劳	36	2.77 (1.99~3.87)	1.44 (0.89)
腹泻	28	2.60 (1.79~3.79)	1.36 (0.74)
恶心	24	2.12 (1.41~3.17)	1.06 (0.42)
皮疹	17	2.32 (1.44~3.74)	1.20 (0.41)
血小板计数降低	17	9.92 (6.14~16.03)	3.29 (2.03)
鼻咽炎	15	3.93 (2.36~6.54)	1.96 (0.99)
头晕	15	2.19 (1.31~3.64)	1.12 (0.29)
腹部不适	14	5.02 (2.96~8.51)	2.31 (1.22)
血胆固醇升高	14	17.20 (10.15~29.17)	4.08 (2.29)
发热	13	2.41 (1.40~4.17)	1.26 (0.35)
腹痛	11	3.14 (1.73~5.69)	1.64 (0.57)
上腹痛	9	2.82 (1.46~5.43)	1.48 (0.33)
感受异常	8	2.90 (1.45~5.82)	1.53 (0.29)
突破性溶血	8	414.59 (203.00~846.73)	8.61 (2.15)
腹胀	6	3.64 (1.63~8.12)	1.86 (0.30)
脑雾*	5	4.89 (2.03~11.78)	2.28 (0.38)
口咽疼痛*	5	3.08 (1.28~7.41)	1.62 (0.01)
色素尿	4	15.13 (5.66~40.42)	3.91 (0.69)
耳部感染*	4	6.39 (2.39~17.07)	2.67 (0.32)
眼充血*	4	4.62 (1.73~12.35)	2.20 (0.13)
血红蛋白异常	4	34.37 (12.85~91.96)	5.09 (0.86)
黑便*	3	11.80 (3.80~36.68)	3.55 (0.22)
白细胞增多症	3	11.33 (3.64~35.21)	3.50 (0.21)
细菌性感染	3	8.68 (2.79~26.97)	3.11 (0.12)
尿气味异常	3	38.16 (12.25~118.85)	5.24 (0.44)
全血细胞计数异常	3	8.10 (2.61~25.16)	3.01 (0.10)
血甘油三酯升高	3	14.69 (4.73~45.69)	3.87 (0.28)

\*表示药品说明书未记载的不良事件。

\* indicates adverse events that are not recorded in the drug instructions.

能与该药最先在美国上市有关。不良事件严重结局的发生率高于临床试验报道的 0%~20%，推测可能与临床试验患者入组条件、样本量大小、患者合并疾病及随访时间等有关<sup>[3]</sup>。

挖掘出的 28 个不良事件信号涉及 10 个 SOC，主要累及胃肠系统疾病、各类检查、神经系统疾病、感染及侵袭类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、血液及淋巴系统疾病和眼器官疾病等。与伊普可泮药品说明书和临床试验报道相一致，本研究挖掘出腹泻、腹痛、恶心、腹部不适和腹胀等不良事件，均为胃肠系统疾病较为常见的不良事件<sup>[7]</sup>。临床试验中上述不良事件严重程度多为轻、中度，通过对症治疗多可缓解。

各类检查挖掘出血小板计数降低、全血细胞计数异常、血胆固醇升高和血三酰甘油升高等信号。伊普可泮相关的血小板减少通常为轻度和一过性，但对于治疗前存在血小板基线减低的患者需要加强监测血常规。血胆固醇升高与治疗后贫血改善相关，临床试验报道约 2% 的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者需启动降脂治疗。因此，治疗前做好基线检测，治疗期间监测血脂水平尤为重要<sup>[7]</sup>。

神经系统疾病主要涉及头痛、头晕和脑雾。头痛和头晕为伊普可泮治疗常见的不良事件，临床试验报道前者发生率为 19%~28%，后者 3%~6%，症状多不严重，通常发病后 1 周内消退<sup>[7]</sup>。脑雾为新发现的不良事件信号，检索数据库未见相关报

道, 具体机制可能与神经递质相关, 有待进一步研究验证。

感染及侵袭类疾病挖掘出鼻咽炎、耳部感染和细菌性感染不良事件。关于感染不良事件, FDA 发布了黑框警告。临床报道接受伊普可泮治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者约 11.5%发生鼻咽炎<sup>[8]</sup>。鼻咽炎的治疗以鼻腔局部用药为主, 必要时使用全身治疗药物作为辅助治疗。耳部感染为药品说明书未收录的不良事件, 补体系统为天然免疫的组成部分, 推测伊普可泮阻断上游补体级联增加了感染风险<sup>[9]</sup>。考虑伊普可泮等补体抑制剂会引起荚膜细菌感染的风险, 建议患者在初次治疗前至少 2 周接种针对荚膜细菌的疫苗, 如脑膜炎球菌和肺炎链球菌疫苗, 降低严重感染的发生风险。对于存在感染并发症患者不建议停药, 尽快启动抗生素治疗。

全身性疾病及给药部位反应挖掘出疲劳和发热不良事件, 均为药品说明书收录。疲劳通常与贫血症状相关, 治疗过程中患者出现疲劳加重需警惕发生突破性溶血的可能, 建议复查血常规和乳酸脱氢酶水平明确诊断, 必要时调整用药剂量或联用其他补体抑制剂。发热多为伴随症状, 需除外发生感染和或突破性溶血, 应在明确病因的基础上进行治疗。由于停用伊普可泮可能导致严重溶血, 停药后宜在医生指导下至少监测 2 周, 以减少出现严重不良事件的风险。

血液及淋巴系统疾病的不良事件包括突破性溶血和白细胞增多症。临床研究报道伊普可泮相关的突破性溶血发生率为 5%~7%<sup>[10]</sup>。突破性溶血为患者治疗症状获得缓解后血红蛋白尿等症再次出现, 多伴有乳酸脱氢酶显著增加及血红蛋白水平的急速下降, 可见于所有补体抑制剂。原因包括剂量不足或炎症状态引起的补体强烈激活, 突破药物的阻断所致。目前提高患者治疗依从性、优化给药计划及患者和医生的教育仍是预防突破性溶血及其并发症的重要因素。白细胞增多症多为感染的体现, 用药期间需注意感染相关指标的检查及患者感染症状的监测, 及时进行干预处置。

眼部器官疾病不良事件未被伊普可泮药品说明书记载, 本研究挖掘到眼充血信号。临床试验报道伊普可泮治疗相关的结膜炎, 发生率为 2%~5%<sup>[11]</sup>。眼充血可能为结膜炎的临床表现, 具体机制有待进一步研究。此外, 呼吸系统、胸及纵隔疾病挖掘出口咽疼痛信号, 临床试验报道伊普可泮治疗

相关的口咽疼痛发生率约 15.4%<sup>[4]</sup>。对于治疗过程出现该症状的患者建议参照咽痛处理原则进行评估和治疗。

伊普可泮治疗相关的不良事件以用药后第 1 个月发生率最高。韦伯分布结果进一步验证了伊普可泮治疗相关的不良事件随着用药时间的延长而降低的规律。因此, 对于接受伊普可泮治疗的患者初始即应常规监测血液学和生化指标等, 及时评估疗效及发现潜在不良事件, 降低其带来的潜在危害。

#### 4 结论

本研究对真实世界的伊普可泮不良事件报告进行了全面分析, 发现了新的潜在不良事件, 完善了伊普可泮的安全性信息, 可为临床安全用药提供参考。鉴于伊普可泮需长期甚至终身服用, 因此, 在伊普可泮治疗期间建议加强对潜在不良事件的监测, 以保障患者治疗的安全性和有效性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Cançado R D, Araújo A, Sandes A F, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2021, 43(3): 341-348.
- [2] 许改香, 佟红艳. 补体抑制剂治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症浙江省专家共识(2025 版) [J]. 浙江医学, 2025, 47(6): 561-565.
- [3] Dighriri I M, Al-Qahtani R M, Almutairi A O, et al. Iptacopan efficacy and safety to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e67830.
- [4] Jang J H, Wong L, Ko B S, et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A 2-cohort open-label proof-of-concept study [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(15): 4450-4460.
- [5] Yu F, Du Y L, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103 (6): 649-654.
- [6] 许改香, 金伟媚, 叶宝东, 等. 浙江省 289 例阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者的临床特征 [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(6): 549-555.
- [7] Risitano A M, Kulasekararaj A G, Scheinberg P, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3

- APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors [J]. *Lancet Haematol*, 2025, 12(6): e414-e430.
- [8] Kulasekararaj A, de Fontbrune F Si, Gaya A, et al. MDS-1141: APPULSE-PNH: Oral iptacopan monotherapy demonstrates clinically meaningful hemoglobin (Hb) increases in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and Hb $\geq$ 10 g/dL on anti-C5 therapy [J]. *Clin Lymph Myelom Leuk*, 2025, 25(S1): 631-632.
- [9] Oliver M, Patriquin C J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Current management, unmet needs, and recommendations [J]. *J Blood Med*, 2023, 14: 613-628.
- [10] Fattizzo B, Versino F, Barcellini W. Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: From definition to clinical practice [J]. *Blood*, 2025, 146(4): 411-421.
- [11] Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj A G, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(11): 994-1008.

[责任编辑 高源]