美泊利单抗相关不良事件信号的挖掘与分析Δ

陈耀鑫[1*]，伍绍星[2]，李浩轩[1]，许银姬[2#]（1.广州中医药大学第二临床医学院，广州 510405；2.广东省中医院呼吸与危重症医学科，广州 510120）

中图分类号 R969.3；R976 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）11-1374-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.17

摘 要 目的 为临床合理使用美泊利单抗提供参考。**方法** 采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法，对2016年第1季度至2022年第3季度美国FDA不良事件报告系统中有关美泊利单抗的药品不良事件（ADE）报告进行信号挖掘与分析。**结果** 共提取到以美泊利单抗为首要怀疑药物的ADE报告57 501份，涉及16 358例患者，其中男性所占比例（23.51%）低于女性（50.48%）；报告国家以美国（51.91%）和加拿大（29.94%）为主；消费者（71.18%）是主要上报人群。挖掘出172个ADE阳性信号，主要涉及呼吸系统、胸及纵隔疾病（41.63%），感染及侵染类疾病（14.16%）等13个系统器官分类。共有60个高风险信号，其中15个为美泊利单抗药品说明书明确提及或相关的药品不良反应，45个（如哮喘危象、痰变色、脓痰、一般性疾病引起的睡眠障碍等）为新的高风险信号；各有11个高风险信号有性别差异或年龄差异。**结论** 临床应用美泊利单抗时，除药品说明书中提及的不良反应外，还应重点关注痰液性质的改变、痛性呼吸、睡眠障碍等。

关键词 美泊利单抗；药品不良事件；信号挖掘；合理用药；药品不良反应

Mining and analysis of adverse drug event signals related to mepolizumab

CHEN Yaoxin[1], WU Shaoxing[2], LI Haoxuan[1], XU Yinji[2]（1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To provide reference for rational clinical use of mepolizumab. **METHODS** The reporting odds ratio method and Bayesian confidence propagation neural network method were used to conduct signal mining and analysis of adverse drug event (ADE) reports related to mepolizumab in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System from the first quarter of 2016 to the third quarter of 2022. **RESULTS** A total of 57 501 ADE reports were extracted with mepolizumab as the primary suspect drug, involving 16 358 patients. Among these reports, the proportion of males (23.51%) was lower than females (50.48%). The reporting countries were primarily the United States (51.91%) and Canada (29.94%). Consumers (71.18%) constituted the main reporting population. A total of 172 ADE-positive signals were identified, mainly involving 13 system organ classes such as the respiratory, thoracic and mediastinal disorders (41.63%), as well as infectious and parasitic diseases (14.16%). There were 60 high-risk signals, including 15 that were explicitly mentioned or related to adverse reactions in the drug instructions of mepolizumab and 45 signals (such as asthmatic crisis, sputum discoloured, purulent sputum, sleep disorder due to a general medical condition) were newly identified high-risk signals. Among them, 11 high-risk signals exhibited gender or age differences. **CONCLUSIONS** When clinically using mepolizumab, in addition to the adverse reactions mentioned in the drug instruction, special attention should also be given to changes in the nature of sputum, painful respiration, and sleep disorders.

KEYWORDS mepolizumab; adverse drug events; signal mining; rational drug use; adverse drug reaction

美泊利单抗源自中国仓鼠的卵巢细胞，是首个针对白细胞介素5（interleukin-5，IL-5）的人源化单克隆抗体，可特异性地结合人体IL-5，阻断IL-5的α链与嗜酸性粒细胞表面受体的特异性亚基结合，从而减少嗜酸性粒细胞介导的炎症反应[1]。美泊利单抗在2015年年底被美国FDA批准用于治疗12岁及以上人群的重症嗜酸性粒细胞哮喘（severe eosinophilic asthma，SEA）[2]，随后于2019年9月将适用人群扩大至6～11岁儿童，且相继在全球多个国家用于治疗成人嗜酸性肉芽肿性多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）、高嗜酸性粒细胞增多综合征（hypereosinophilic syndrome，HES）、慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉（chronic rhinosinusitis

Δ **基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.82174313）；广州市校（院）联合资助项目基础与应用基础研究项目（No.202201020306）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail：20201120430@stu.gzucm.edu.cn

＃ **通信作者** 主任医师，硕士生导师，硕士。研究方向：中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail：xuyinji@163.com

with nasal polyps，CRSwNP）[3－4]。2021年11月，美泊利单抗在我国正式获批上市，适用于EGPA成人患者的附加治疗，而SEA、HES、CRSwNP等适应证在我国仍处于临床前阶段[5]。

美泊利单抗具有广阔的临床应用前景，但其上市时间较短，相关药品不良事件（adverse drug event，ADE）报道少见。同时，药物临床试验因存在样本量少、入组标准严格及研究时间不足等因素，使得用其进行药物安全性评价存在一定局限。近年来，数据挖掘技术逐渐应用于药物警戒领域，可用于发掘新的、罕见的ADE信号以识别药物潜在风险因素。本研究拟采用比例失衡法对美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）中美泊利单抗的ADE信号进行检测与分析，通过上市后大样本数据来发现和评价该药在真实世界中的安全性特征，以期为临床安全用药提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据的来源与提取

数据来源于美国FAERS数据库，提取时间段为2016年第1季度至2022年第3季度。美国FAERS数据库包含7个ASCII格式的子数据库，分别为人口学信息（DEMO）、药品信息（DRUG）、不良事件信息（REAC）、患者结局（OUTC）、报告来源（RPSR）、治疗时间（THER）和用药指征（INDI），均用于本研究。目标药物检索名称限定为通用名“mepolizumab”和商品名“Nucala”，根据美国FDA建议[6]进行重复数据筛查与存疑数据去除，最终得到以美泊利单抗为首要怀疑药物（primary suspect drug，PS）的ADE报告纳入本研究。

1.2 数据清洗

根据《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）中的“首选术语”（preferred term，PT）对涉及的ADE名称进行规范化编码。ADE分类描述按照MedDRA系统器官分类（system organ class，SOC），将需要汉化的SOC和PT的英文名导入MedDRA 25.1软件中完成对应中英文的映射。

1.3 数据挖掘

本研究采用的数据挖掘方法为比例失衡法中的报告比值（reporting odds ratio，ROR）法联合贝叶斯可信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法。其中，ROR法属于频数法，计算简单、灵敏度高，但特异度较低[7]；而BCPNN法属于贝叶斯法，计算复杂、灵敏度一般，但特异度高、信号稳定[8]。因此，本研究将上述两种方法结合，以期有效降低单用一种算法引起的结果偏倚。

ADE阳性信号判断标准制定如下：ROR法双侧检验95%置信区间下限（ROR025）＞1且报告例数≥3表示阳性信号；BCPNN法以信息成分（information component，IC）的95%置信区间下限（IC025）＞0且报告例数≥3表示阳性信号；两种算法均呈阳性，则可判定为ADE阳性信号。最后，剔除与美国FDA批准的适应证相关的PT以减少“适应证偏倚”，确定最终纳入分析的ADE阳性信号。

阳性信号即表示药物与目标ADE有统计学关联，95%置信区间下限越大表示目标药物与目标ADE间的联系越强，提示临床应优先考虑这是由美泊利单抗所引发的ADE。ROR法、BCPNN法的具体计算公式[9－10]及信号强弱分级标准[11]参照相关文献。

1.4 统计描述与分析

对纳入研究的ADE报告中的患者基本信息、严重ADE等信息进行描述性分析。计数资料采用例数和构成比表示。采用SAS 9.4软件和Microsoft Excel 2021软件对数据进行处理和分析。

2 结果

2.1 信号挖掘结果

经数据清洗后得到美国FAERS中2016年第1季度至2022年第3季度以美泊利单抗为PS的ADE报告57 501份，共涉及16 358例患者。排除4 256例患者未注明性别外，其余报告中女性患者为8 257例（占50.48%），男性患者为3 845例（占23.51%）；主要上报人群为消费者（占71.18%）；主要上报国家为美国（占51.91%）和加拿大（占29.94%）。结果见表1。

表1 美泊利单抗ADE报告基本信息

项目	分类	例数	构成比/%
性别	男性	3 845	23.51
	女性	8 257	50.48
	不明或缺失	4 256	26.02
年龄	＜18岁	109	0.67
	18～65岁	3 359	20.53
	＞65岁	1 570	9.60
	缺失	11 320	69.20
上报人群	消费者	11 644	71.18
	医师	2 256	13.79
	健康专家	1 204	7.36
	药师	622	3.80
	其他健康专家	456	2.79
	未知	176	1.08
报告国家（前3名）	美国	8 491	51.91
	加拿大	4 898	29.94
	英国	463	2.83
严重不良事件	死亡	957	5.85
	住院或住院时间延长	4 534	27.72
	先天异常	6	0.04
	致残	102	0.62
	危及生命	138	0.84

2.2 ADE阳性信号的SOC结果

按照上述ADE阳性信号判断标准挖掘出176个美泊利单抗ADE阳性信号，并利用MedDRA 25.1软件完成PT中英文映射，剔除EGPA、SEA、HES、CRSwNP等已获美国FDA批准的适应证的PT，最终获得172个美泊利单抗ADE阳性信号，合计18 106份ADE报告。按MedDRA累及系统/器官进行分类，美泊利单抗相关的

ADE信号共涉及13个SOC。其中，ADE阳性信号数前3位依次为：呼吸系统、胸及纵隔疾病，各类检查，感染及侵染类疾病；报告数前3位依次为：呼吸系统、胸及纵隔疾病（41.36%），感染及侵染类疾病（14.16%），各类损伤、中毒及操作并发症（7.95%）。结果见表2。

表2　美泊利单抗ADE阳性信号累及系统/器官

SOC	信号数/个	报告数/份	报告数构成比/%
呼吸系统、胸及纵隔疾病	58	7 538	41.63
各类检查	31	660	3.65
感染及侵染类疾病	30	2 563	14.16
各种手术及医疗操作	16	780	4.31
全身性疾病及给药部位各种反应	10	1 275	7.04
各类损伤、中毒及操作并发症	7	1 439	7.95
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	1 301	7.19
社会环境	4	582	3.21
免疫系统疾病	4	394	2.18
皮肤及皮下组织类疾病	3	720	3.98
精神病类	2	323	1.78
产品问题	1	494	2.73
内分泌系统疾病	1	37	0.20

2.3　ADE高风险信号的挖掘结果

将美泊利单抗172个ADE阳性信号按照信号强弱分级标准[11]分级，去除产品问题，社会环境，各类损伤、中毒及操作并发症，各种手术及医疗操作等与ADE无关的信号后，最终得到144个ADE阳性信号。为得到信号较强且有参考价值的ADE，在中等强度及以上的ADE阳性信号中，排除表述不明确的及无参考价值的ADE如生命机能异常等，并排除如嗜酸粒细胞计数增多、嗜酸粒细胞计数异常等与靶向治疗相关的ADE阳性信号，最终获得41个高风险信号，详见表3。同时，按ADE报告数将各SOC项下排序前3位（“内分泌系统疾病”“精神病类”分别只有1、2个ADE阳性信号）的PT列举出来，并对其进行信号强度等级判断[11]，结果见表4。结合表3和表4，共挖掘出60个ADE高风险信号，其中15个为美泊利单抗药品说明书明确提及或相关的药品不良反应，45个为新的高风险信号。

2.4　美泊利单抗ADE高风险信号与患者性别、年龄的关系

2.4.1　与患者性别的关系　本研究剔除了缺失性别信息的报告后，采用ROR法将上述挖掘到的60个ADE高风险信号进行了与性别相关的信号计算。当男性信号风险比（男性ROR值/女性ROR值）大于等于1.5或男性产生了阳性信号而女性未产生阳性信号则该信号被认为是男性的高风险信号；同样，当女性信号风险比（女性ROR值/男性ROR值）大于等于1.5或女性产生了阳性信号而男性未产生阳性信号则该信号被认为是女性的高风险信号[12]。通过计算，可得到有性别差异的高风险信号共计11个。其中，使用美泊利单抗的男性患者更有可能发生瘙痒性皮疹、混合性过敏、血免疫球蛋白E升高等不良反应；而女性患者更有可能发生速发严重过敏反应、支气管痉挛、气管软化等不良反应。结果见表5。

表3　美泊利单抗中等强度及以上的ADE高风险信号（BCPNN法）

SOC	PT（报告数/份）	信号数/个
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难（2 310）、哮鸣（1 009）、哮喘危象（383）、痰变色（196）、支气管痉挛[a]（86）、支气管阻塞[a]（40）、支气管分泌物增多（39）、痰增多（23）、支气管分泌物黏性增加（13）、肺充气过度（12）、可逆性气道阻塞（11）、声带功能障碍（9）、上呼吸道分泌物黏度增加（13）、痰液潴留（9）、哮喘持续状态（7）、使用辅助呼吸机（6）、气管软化（5）、呼气延长（4）、肺疼痛（25）	19
感染及侵染类疾病	脓痰（20）、下呼吸道细菌感染[a]（7）、真菌性咽炎（6）、下呼吸道病毒感染[a]（6）、呼吸道真菌感染（6）、带状疱疹[a]（253）	6
各类检查	呼吸音异常（41）、最大呼气流速降低（21）、冠状病毒检测阳性（38）、肺总容量降低（4）、肺活量降低（9）、用力呼气量异常（7）、最大呼气流速异常（4）、肺总容量异常（13）、血氧饱和度降低（137）、血免疫球蛋白E升高（33）	10
全身性疾病及给药部位各种反应	黏膜褪色（17）、特发性环境不耐受（3）、穿刺部位疼痛[a]（3）	3
免疫系统疾病	Ⅲ型免疫复合物介导的反应（5）	1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	嗜酸粒细胞增多性筋膜炎（4）	1
精神病类	一般性疾病引起的睡眠障碍（289）	1

a：美泊利单抗的药品说明书已有记载

表4　各SOC项下报告数居前3位的ADE高风险信号

SOC	PT	报告数/份	构成比/%	信号强度等级
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	2 310	12.76	++
	咳嗽	1 172	6.47	+
	哮鸣	1 009	5.57	++
全身性疾病及给药部位各种反应	发热[a]	441	2.44	+
	胸部不适	382	2.11	+
	黏液性分泌物	107	0.59	+
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛[a]	540	2.98	+
	关节痛	428	2.36	+
	肌痛[a]	217	1.20	+
内分泌系统疾病	肾上腺功能不全	37	0.20	+
免疫系统疾病	超敏反应[a]	219	1.21	+
	速发严重过敏反应	127	0.70	+
	混合性过敏	43	0.24	+
各类检查	血压升高[a]	215	1.19	+
	血氧饱和度降低	137	0.76	++
	心率升高	126	0.70	+
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒[a]	394	2.18	+
	荨麻疹	252	1.39	+
	瘙痒性皮疹[a]	74	0.41	+
感染及侵染类疾病	感染性肺炎[a]	1 571	8.68	+
	鼻咽炎[a]	418	2.31	+
	带状疱疹[a]	253	1.40	++
精神病类	一般性疾病引起的睡眠障碍	289	1.60	++
	中间易醒型失眠	34	0.19	+

a：美泊利单抗的药品说明书已有记载；+：弱信号；++：中等强度信号

表5　具有性别差异的ADE高风险信号

男性高风险信号			女性高风险信号		
PT	报告数/份	信号风险比	PT	报告数/份	信号风险比
瘙痒性皮疹	15	3.15	速发严重过敏反应	52	1.75
痰变色	12	2.19	支气管痉挛	32	3.27
混合性过敏	12	1.54	最大呼气流速降低[a]	8	2.52
血免疫球蛋白E升高[b]	9	3.81	肾上腺功能不全[a]	7	2.56
脓痰	3	1.65	气管软化[a]	4	无法比较
			声带功能障碍[a]	3	无法比较

a：女性产生而男性未产生的阳性信号；b：男性产生而女性未产生的阳性信号

2.4.2　与患者年龄的关系　本研究剔除了缺失年龄信息的报告后，按非老年人（18～65岁）和老年人（＞65岁）分层，采用ROR法对上述60个ADE高风险信号进行了与年龄相关的信号计算。年龄高风险信号判断标准参照性别高风险信号判断标准执行。通过计算，最终得到有年龄差异的高风险信号共计11个。其中，使用美泊利单抗的老年患者更有可能发生呼吸困难、哮鸣、一般性疾病引起的睡眠障碍等不良反应；而非老年患者更有可能发生荨麻疹、超敏反应、速发严重过敏反应等不良反应。结果见表6。

表6　具有年龄差异的ADE高风险信号

非老年人高风险信号			老年人高风险信号		
PT	报告数/份	信号风险比	PT	报告数/份	信号风险比
荨麻疹	50	1.60	呼吸困难	262	1.62
超敏反应	37	1.75	哮鸣	93	1.93
速发严重过敏反应	30	2.58	感染性肺炎	88	1.63
瘙痒性皮疹	9	1.57	血氧饱和度降低	22	2.42
支气管痉挛[a]	15	无法比较	一般性疾病引起的睡眠障碍	18	2.85
呼吸音异常[a]	8	无法比较			

a：非老年人产生而老年人未产生的阳性信号

3　讨论

药物上市后，持续关注药物ADE信号，有助于识别和评估药物风险和潜在危害。美泊利单抗在一系列嗜酸性粒细胞驱动的疾病中显示出治疗益处，具有广阔的临床应用前景[13]。本研究结果显示，美泊利单抗ADE阳性信号大多集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病，感染及侵染类疾病等方面，包含了发热、支气管痉挛、背痛、带状疱疹、鼻咽炎、超敏反应等药品说明书提及的不良反应，与既往临床试验结果相似[14－16]。除此之外，临床应用美泊利单抗时，还应重点关注痛性呼吸、痰液性质的改变、睡眠障碍等。其中老年患者可能更需要关注呼吸道症状的恶化和睡眠障碍，而对于男性和非老年患者可能更需要关注该药的免疫原性。

3.1　美泊利单抗致ADE发生的人群特点

本研究通过美国FAERS数据库搜集到美泊利单抗上市后的ADE报告共计57 501份，涉及16 358例患者。在这些报告中，尽管年龄和性别缺失的比重较大，但女性发生ADE的例数仍远多于男性，且成年人发生ADE的例数远多于未成年人。流行病学数据表明，女性哮喘的发病率高于男性[17]，因此女性使用美泊利单抗治疗的机会增加，发生ADE的概率也就随之升高。未成年人ADE发生例数占比较低的原因主要是美泊利单抗在未成年人中仅被批准用于6岁以上的SEA患者，而其他适应证暂未获批。ADE报告的上报人群主要来自消费者，一方面说明大多数患者具备安全用药常识，另一方面也提示来自非专业人士的报告质量可能参差不齐，会对数据挖掘结果造成一定影响。美泊利单抗最先在美国和加拿大上市，这两个国家药物警戒体系相对健全，因此报告来源主要来自这两个国家。

3.2　目标风险信号分析

3.2.1　呼吸系统疾病　在144个ADE阳性信号中，有关呼吸系统疾病的信号数最多，有56个。这是因为美泊利单抗作为抗IL-5靶向药物，首个被批准的适应证即是SEA，呼吸系统损害的信号数多不排除与原发疾病的进展及其治疗有关，尚待进一步研究。其中，信号最强的是哮喘危象；而各类检查项下信号较强的呼吸音异常、最大呼气流速降低、血氧饱和度降低等，均与呼吸道症状恶化密切相关。因此，临床在使用美泊利单抗时应严格掌握适应证与禁忌证，切勿将其用于治疗哮喘的急性发作或加重[4]；同时，需对患者进行相关实验室指标的检查，重点关注用药后各种实验室检查数据的异常情况，尤其是针对老年群体，以免其发生呼吸困难等危及生命的严重ADE。此外，虽然关于“气管软化”“声带功能障碍”“肺疼痛”的ADE报告例数不多，但信号强度较高，说明这些信号与美泊利单抗的相关性较大。临床应用时若患者出现此类ADE，应考虑与美泊利单抗有关。

值得一提的是，多个中强信号描述痰液性质发生改变，如脓痰、支气管分泌物增多、痰增多、支气管分泌物黏性增加、痰变色等。美泊利单抗可显著降低SEA患者痰中嗜酸性粒细胞水平[18]。有研究表明，2型气道炎症的多重后果导致嗜酸性粒细胞-黏蛋白相互作用，从而促进哮喘患者气道中黏液栓的形成[19]。黏液栓的黏蛋白和血浆蛋白浓度较高，可导致严重哮喘患者的气道清除障碍[20]。因此，痰液性质的改变无法明确是气道炎症进展还是美泊利单抗的药物作用所致，仍需进一步探讨。

3.2.2　免疫系统疾病　美泊利单抗作为生物制剂，需要关注其免疫原性。免疫原性是治疗性蛋白和/或其代谢物诱发自身或相关蛋白免疫应答或免疫相关事件的能力，可能会导致患者产生免疫反应、过敏反应等[21－22]。本研究挖掘的高风险信号包含了超敏反应、速发严重过敏反应、瘙痒性皮疹等，且进行年龄与性别差异分析后发现这类不良反应可能更易发生在男性和非老年人身上。美泊利单抗的药品说明书注明超敏反应一般发生在给药后几小时内，但在有些情况下可能延迟发病，如出现超敏性反应事件应立即停用该药[3]。既往研究发现，少数患者的抗药抗体（anti-drug antibody，ADA）为阳性，但滴度低且持续时间短暂，没有证据表明随着该药治疗时间的延长而增加免疫原性，且没有迹象表明该药ADE或超敏反应的发生频率与ADA之间存在关联性[13]。作为一种新型靶向药物，美泊利单抗虽可抑制IL-5在体外的高亲和性与特异性，但不能完全排除其在体内通过作用于其他靶点而引发功能紊乱或相关疾病。因此，建议临床用药时应关注患者是否出现免疫系统损害相关临床表现（如关节炎、皮疹、红斑），并监测免疫指标（包括阳性抗核抗体、抗双链DNA抗体及C3/C4水平等）。

3.2.3　精神病类　美泊利单抗与一般性疾病引起的睡眠障碍、中间易醒型失眠的相关性较高；且进行年龄差

异分析后可知，接受美泊利单抗治疗的老年患者更有可能发生睡眠障碍。建议临床使用该药时应注意类似风险信号，尤其是针对老年患者。

3.3 局限性

尽管本研究是基于真实世界大样本数据，但仍存在一定局限。首先，作为自发呈报系统，美国FAERS的数据存在漏报、错报及信息缺失等问题，且不同来源上报人群（如制药公司、患者、医师等）存在一定的报告偏倚。其次，虽然本研究采用ROR法联合BCPNN法，选取两种方法都呈阳性信号的PT作为研究对象，再通过信号强度分级进行二次筛选，但仍无法完全避免假阳性信号的产生，因为通过定量信号检测出的ADE信号仅是基于报告的统计学关联而非生物学关联，始终无法明确药物与药品不良反应之间的因果联系，仍需进一步的前瞻性研究加以评价。最后，美国FAERS中的数据来源于亚洲人群的较少，因此本研究结果可能与我国实际情况存在一定偏差，国内药物警戒体系的不断完善或可助力获得更多国内真实世界研究数据。

参考文献

[1] CAVALIERE C, FRATI F, RIDOLO E, et al. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(9): 959-967.

[2] THOMPSON C A. Mepolizumab approved as add-on long-term therapy for severe asthma[J]. Am J Health Syst Pharm, 2015, 72(24): 2125.

[3] U.S. FDA. Mepolizumab (NUCALA) highlights of prescribing information[EB/OL]. [2022-10-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-infor-mation_en.pdf.

[4] European Medicines Agency. Nucala, mepolizumab. Summary of product characteristics[EB/OL]. [2022-10-25]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala.

[5] 钟思雨，田燕，肖桂荣，等. 美泊利单抗适应证研究进展[J]. 中国药业，2022，31(13)：128，Ⅰ0001-Ⅰ0005.

[6] U. S. FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) quarterly data extract files[EB/OL]. [2022-12-05]. https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html.

[7] 罗宝章，钱轶峰，叶小飞，等. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J]. 药学服务与研究，2009，9(4)：255-260.

[8] NORÉN G N, BATE A, ORRE R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. Stat Med, 2006, 25(21): 3740-3757.

[9] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 315-321.

[10] VAN PUIJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3-10.

[11] GUAN Y Y, JI L, ZHENG L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 892503.

[12] 陈琪莹，陈添玉，李毅敏. 基于FAERS对依洛尤单抗安全警戒信号的挖掘与评价[J]. 中国新药杂志，2021，30(17)：1627-1632.

[13] PAVORD I D, BEL E H, BOURDIN A, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases[J]. Allergy, 2022, 77(3): 778-797.

[14] KHATRI S, MOORE W, GIBSON P G, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(5): 1742-1751.

[15] CHAPMAN K R, ALBERS F C, CHIPPS B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma[J]. Allergy, 2019, 74(9): 1716-1726.

[16] DOMINGO RIBAS C, CARRILLO DÍAZ T, BLANCO APARICIO M, et al. Real world effectiveness and safety of mepolizumab in a multicentric Spanish cohort of asthma patients stratified by eosinophils: the REDES study [J]. Drugs, 2021, 81(15): 1763-1774.

[17] XIE M, LIU X, CAO X, et al. Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017 [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 49.

[18] 杨蓉. 美泊利单抗治疗重症嗜酸性粒细胞哮喘的疗效及安全性的Meta分析[D]. 太原：山西医科大学，2022.

[19] DUNICAN E M, ELICKER B M, GIERADA D S, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction[J]. J Clin Invest, 2018, 128(3): 997-1009.

[20] FAHY J V, DICKEY B F. Airway mucus function and dysfunction[J]. N Engl J Med, 2010, 363(23): 2233-2247.

[21] VAHLE J L. Immunogenicity and immune complex disease in preclinical safety studies[J]. Toxicol Pathol, 2018, 46(8): 1013-1019.

[22] U.S. FDA. Immunogenicity testing of therapeutic protein products: developing and validating assays for antidrug antibody detection[EB/OL]. [2022-10-25]. https://www.fda.gov/media/119788/download.

（收稿日期：2022-11-02　修回日期：2023-05-18）
（编辑：胡晓霖）