

基于严重程度分层的瑞利珠单抗不良事件数据挖掘与风险图谱构建



欧 丹, 周 舟

广西医科大学第二附属医院药学部 (南宁 530007)

【摘要】目的 基于不良事件严重程度进行分层, 系统挖掘瑞利珠单抗在真实世界中的风险信号特征, 构建差异化风险图谱, 为临床实施分层安全管理提供参考。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2004 年第一季度至 2025 年第四季度数据, 收集其中瑞利珠单抗相关的药品不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比 (PRR) 法、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 法和多项伽马泊松分布缩减 (MGPS) 法进行信号挖掘。依据临床转归结局, 将 ADE 报告划分为严重与非严重报告亚组进行分层分析。**结果** 共纳入瑞利珠单抗相关 ADE 报告 10 500 例, 检出阳性信号 176 个, 共累及 27 个系统器官分类 (SOC)。亚组分析显示, 非严重报告亚组中治疗应答缩短、复视、上睑下垂的信号强度较高; 严重报告亚组中重症肌无力、溶血症信号最强。**结论** 本研究构建了瑞利珠单抗基于严重程度分层的双向风险图谱, 非严重报告中神经症状与疗效下降的聚集模式与严重报告中重症肌无力和溶血事件呈现出不同的分布特征, 为临床识别潜在风险提供了不同的观察视角。该分层策略有助于指导临床开展针对性的风险监测与个体化给药。

【关键词】 瑞利珠单抗; 严重不良事件; 信号挖掘; FAERS 数据库

【中图分类号】 R979

【文献标识码】 A

Data mining and risk profile construction of ravulizumab adverse events based on severity stratification

OU Dan, ZHOU Zhou

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

Corresponding author: ZHOU Zhou, Email: zzho3161@163.com

【Abstract】Objective To systematically explore the characteristics of risk signals of ravulizumab in real-world settings by stratifying adverse events according to severity, establish a differentiated risk map, and provide evidence for stratified clinical safety management. **Methods** Data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) covering the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2025 were extracted. Reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) were adopted for signal analysis. Reports were divided into severe and non-severe subgroups for stratified analysis based on clinical

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605015

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金项目 (2025GXNSFBA069212); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2025KY0145)

通信作者: 周舟, 硕士, 主管药师, Email: zzho3161@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

outcomes. **Results** A total of 10,500 ravulizumab-associated adverse event reports were included, among which 176 positive signals were detected, covering 27 system organ classes (SOCs). Subgroup analysis showed that, in the non-serious adverse event subgroup, the signal strength was highest for treatment response shortening, diplopia and ptosis; in the serious adverse event subgroup, the strongest signals were for myasthenia gravis and haemolytic anaemia. **Conclusion** This study constructed a bidirectional severity-stratified risk map for ravulizumab. The clustering pattern of neurological manifestations and diminished therapeutic response in non-severe reports differs distinctly from the distribution of myasthenia gravis and hemolytic events in severe reports, offering distinct perspectives for clinicians to identify potential risks. This stratified strategy facilitates targeted risk surveillance and individualized medication administration in clinical practice.

【Keywords】 Ravulizumab; Serious adverse events; Data mining; FAERS database

瑞利珠单抗 (ravulizumab) 是目前全球最长效的 C5 补体抑制剂, 最早于 2018 年 12 月获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2019 年 7 月在欧洲批准上市, 2025 年 4 月在我国获批^[1-2]。瑞利珠单抗目前用于治疗成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症^[3-4]、抗乙酰胆碱受体抗体阳性的成人全身型重症肌无力 (generalized myasthenia gravis, gMG)^[5] 及水通道蛋白抗体 4 阳性视神经脊髓炎^[6] 等疾病。药品说明书及关键注册研究显示, 瑞利珠单抗常见不良反应包括头痛、上呼吸道感染、发热等, 严重风险聚焦于脑膜炎球菌等侵袭性感染, 但受限于样本量、随访时间及严格入排标准, 难以全面识别罕见、迟发或特定亚群的药品不良事件 (adverse drug event, ADE)^[7]。

FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 包含美国上市药物的用药详细信息, 因其超大规模的用药人群与跨度数十年的随访时间, 为开展药物长期安全性挖掘提供了有力的真实世界证据^[8-9]。为补充上市后的真实世界安全性证据, 本研究利用 FAERS 数据库对瑞利珠单抗开展 ADE 信号挖掘与特征分析, 旨在系统评估其在真实世界中的安全风险, 重点关注说明书中未充分提示或可能被低估的严重 ADE 信号, 以期临床安全用药与监管决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

研究下载了 FAERS 数据库自 2004 年第 1 季度至 2025 年第 4 季度 (共 88 个季度) 的原始数据包作为分析背景数据。以瑞利珠单抗为目标药物, 为排除合并用药干扰, 仅纳入药物角色为主要怀

疑的报告, 其余报告作为背景对照。并基于世界卫生组织药物词典 (*WHODrug Global*) 2025 年 3 月版对药品名称进行标准化映射, 以确保目标药物识别的准确性。

1.2 数据处理

鉴于 FAERS 数据库存在同一病例多次报告及官方修订的情况, 本研究严格遵循 FDA 官方指南进行数据清洗。首先, 依据人口统计和管理信息 (demographic and administrative information, DEMO) 表中 CASEID 与 FDA_DT 字段进行去重处理, 保留每例病例的最新报告; 其次, 依据各季度附带的“删除报告列表”, 剔除已被官方标记为无效的病例记录, 最终构建高质量的背景分析数据库。

FAERS 数据库中的 ADE 依据《监管活动医学词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 28.1 版对所有首选术语 (preferred term, PT) 进行标准化编码, 并获取其对应的系统器官分类 (system organ class, SOC)。同时, 本研究依据 FAERS 数据库中的“严重性 (seriousness)” 字段对报告进行亚组划分。严重报告亚组定义为符合以下任一标准的病例: ①导致死亡; ②危及生命; ③导致住院或住院时间延长; ④导致永久或显著残疾/功能丧失; ⑤先天性异常/出生缺陷; ⑥需要医疗干预以防止上述结局的事件 (如急诊处理、特殊治疗等); ⑦其他重要医学事件 (即虽未直接满足①~⑥条标准, 但临床认为具有重要意义的严重 ADE, 如导致停药、换药或延长随访等)。不符合上述任何标准的报告则归入非严重报告亚组。

对纳入分析的目标药物 (瑞利珠单抗) 相关报告, 分析指标包括患者人口学特征 (性别、年龄、体重)、报告信息 (报告年份、报告者职业、

报告国家)、ADE严重程度(转归,如死亡、住院等)以及ADE发生时间与用药日期的间隔。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,分类变量以 $n(\%)$ 描述。

1.3 信号检测分析

本研究采用报告比值比 (reported odds ratio, ROR) 法、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 法、贝叶斯置信传播神经网络

(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法和多项伽马泊松分布缩减 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法进行ADE信号挖掘^[10-14]。以同时满足4种检测方法的阳性判定阈值,提示生成1个信号(表1)。其中ROR值95%置信区间(confidence interval, CI)下限值越高,提示信号强度越强,表明目标药物与ADE之间存在统计学显著关联的可能性越大。

表1 信号检测方法和筛选标准
Table 1. Signal detection methods and screening criteria

算法	公式	筛选标准
ROR	$ROR = (a/b) / (c/d)$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, $95\%CI > 1$
PRR	$PRR = [a / (a+b) / (c / (c+d))]$ $\chi^2 = (a+b+c+d) (ad+bc)^2 / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$
BCPNN	$IC = \log_2 a (a+b+c+d) / [(a+c)(a+b)]$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - \sqrt{1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}}$	$IC_{025} > 0$
MGPS	$EBGM = a (a+b+c+d) / [(a+b) / (b+c)]$ $EBGM_{05} = e^{\ln(EBGM) - \sqrt{1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}}$	$EBGM_{05} > 2$

注: a. 目标药物的目标ADE例次; b. 目标药物的其他ADE例次; c. 其他药物的目标ADE例次; d. 其他药物的其他ADE例次; IC. 信息得分; IC₀₂₅. IC值的95%CI下限; EBG_M. 经验贝叶斯几何均数; EBG_{M05}. EBG_M值的95%CI下限。

1.4 多维位移分析

为进一步揭示瑞利珠单抗相关ADE在严重与非严重报告间的信号差异,本研究引入多维位移分析法。基于前述计算的ROR值及其95%CI,分别提取各SOC在严重报告与非严重报告中的ROR值与目标药物报告数(a值)。仅保留同时在2种严重程度中出现的SOC,并通过宽格式转换,以非严重报告ROR对数值为横轴,严重报告ROR对数值为纵轴构建二维坐标系。用虚线连接同一SOC的两点形成位移向量,红点表示严重报告,蓝三角表示非严重报告,以ggrepel自动标注SOC名称,参考线设为ROR = 1。向量方向与长度直观反映信号强度从非严重到严重的变化趋势,结合报告数的对数尺度,可快速识别需重点监测的高危信号与相对温和的ADE。该分析采用SAS 9.4软件进行数据整理,图形输出采用R语言软件的tidyverse、ggplot2、ggrepel包实现。

2 结果

2.1 一般情况

FAERS数据库检索得到瑞利珠单抗相关ADE报告共涉及10 500例患者。患者以女性为主(4 806例, 45.77%), 中位年龄为61.0岁, 其中

65岁以上患者占比最高(1 111例, 10.58%)。报告者主要为患者(4 726例, 45.01%)和医师(2 177例, 20.73%), 报告地高度集中在美国(8 715例, 83.00%)。在ADE转归方面, 严重报告占比较高(6 578例, 62.65%)。其中, 住院的报告最多(1 770例, 16.86%), 被归类为“其他严重的重要医疗事件”的报告4 081例(38.87%)。在1 143例ADE发生时间与用药日期间隔的报告中, 间隔时间分布范围广(0~4 679) d, 平均时间为254.26 d, 中位时间为72.00 (6.00, 294.00) d, 表明大部分报告的ADE发生在开始用药后的相对早期阶段(表2)。

2.2 SOC分布

瑞利珠单抗相关ADE共累及27个SOC, ADE谱广泛, 但主要集中在少数几个SOC。全身性疾病及给药部位各种反应最为常见(6 793例次, 23.66%)。其次为各类神经系统疾病(3 153例次, 10.98%)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(2 504例次, 8.72%)。此外, 感染及侵染类疾病(2 441例次, 8.50%)、各类检查(2 405例次, 8.38%)及胃肠系统疾病(1 702例次, 5.93%)为占比较高的类别, 其余SOC的单类构成比均低于5%(表3)。

表2 瑞利珠单抗相关ADE报告的基本信息
Table 2. Baseline characteristics of ravulizumab-related ADE reports

指标	例数 (%)
性别	
女	4 806 (45.77)
男	4 146 (39.49)
未知	1 548 (14.74)
年龄 (岁)	
< 18	148 (1.41)
18~44	587 (5.59)
45~64	700 (6.67)
≥ 65	1 111 (10.58)
未知	7 954 (75.75)
报告者	
患者	4 726 (45.01)
未知	2 823 (26.89)
其他健康专业人员	7 (0.07)
药师	767 (7.30)
医师	2 177 (20.73)
报告国家/地区 (前5位)	
美国	8 715 (83.00)
日本	573 (5.46)
欧盟	244 (2.32)
英国	212 (2.02)
加拿大	192 (1.83)
严重报告结局	
危及生命	87 (0.83)
住院	1 770 (16.86)
残疾	27 (0.26)
死亡	604 (5.75)
致畸	3 (0.03)
需要干预措施	6 (0.06)
其他严重报告	4 081 (38.87)

2.3 信号检测结果

2.3.1 阳性信号总体分布

检测到176个阳性信号，主要集中在“各类检查”(33个，18.75%)、“感染及感染类疾病”(21个11.93%)、“全身性疾病及给药部位各种反应”(19个，10.80%)和“各类神经系统疾病”(17个，9.66%)(表3)。

2.3.2 高频与高强度ADE信号

虽然“疲劳”(1 472例次)和“虚弱”(747例次)频次最高，但其信号强度(ROR分别为4.29和4.38)属中等水平；在高频信号中，观察到部分数值极高的统计关联。如“重症肌无力”(ROR=111.45)与“溶血症”(ROR=66.02)显示出超高的点估计值。需注意的是，自发报告系统

中的极端ROR值(如>100)常受报告聚集性或数据过离散影响，可能不完全代表真实的临床风险强度。因此，此类信号应被视为“需关注的统计学异常值”，提示潜在的罕见事件风险，需结合临床背景审慎解读。此外，“头痛”(ROR=2.24)、“背痛”(ROR=2.94)等常见事件的信号强度较弱(表4)。

按ROR值降序排列的信号强度前30个PT主要集中在血液及淋巴系统疾病、感染及感染类疾病和各类神经系统疾病三大SOC(表5)。其中，溶血相关事件信号强度最为突出，“突破性溶血”(ROR=1 143.14)和“血管外溶血”(ROR=765.67)位列前2位。感染类信号同样强度极高，“播散性淋球菌感染”(ROR=475.46)、“脑膜炎球菌性脑膜炎”(ROR=219.28)及“脑膜炎球菌感染”(ROR=187.41)等信号密集出现。神经系统方面，“重症肌无力危象”(ROR=167.74)和“重症肌无力”(ROR=111.45)信号强烈，报告例数分别为85例和344例。此外，眼部症状“上睑下垂”(ROR=51.45，报告232例)和“复视”(ROR=26.01，报告303例)报告频率较高。各类检查指标方面，“总补体活性降低”(ROR=198.12)、“结合珠蛋白降低”(ROR=84.29)、“网织红细胞计数升高”(ROR=113.08)等信号亦较为显著。

2.3.3 严重报告与非严重报告亚组分层分析

结果显示，不同严重程度报告中的阳性信号分布呈现异质性，或提示该药物潜在的免疫学风险谱。

在非严重ADE亚组中，信号主要集中于全身性及早期神经系统症状。除“疲劳”(ROR=4.52)和“虚弱”(ROR=6.81)等高发背景信号外，神经肌肉接头相关ADE表现出极高的信号频数，包括“复视”(ROR=3.45)、“下颌下垂”(ROR=55.47)及“肌无力”(ROR=12.66)。此外，反映疗效波动的“症状反复”(ROR=93.64)提示可能存在早期免疫原性反应(表6)。

在严重ADE亚组中，风险性质呈现双重特征。一方面，检测到了数值极高的统计学异常值，如“突破性溶血”(ROR=1 923.50)和“血管外溶血”(ROR=1 033.91)。鉴于自发报告系统中极端ROR值常受报告聚集性影响，此类信号应视

表 3 瑞利珠单抗相关 ADE 阳性信号及报告例数在不同 SOC 的分布

Table 3. Distribution of positive signals and case counts by SOC for ravulizumab-related ADE

SOC	阳性信号数	阳性信号占比 (%)	例数	例数占比 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应	19	10.80	6 793	23.66
各类神经系统疾病	17	9.66	3 153	10.98
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	12	6.82	2 504	8.72
感染及侵染类疾病	21	11.93	2 441	8.50
各类检查	33	18.75	2 405	8.38
胃肠系统疾病	4	2.27	1 702	5.93
各类损伤、中毒及操作并发症	8	4.55	1 619	5.64
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	3.98	1 388	4.83
眼器官疾病	12	6.82	1 271	4.43
血液及淋巴系统疾病	8	4.55	871	3.03
精神病类	4	2.27	804	2.80
皮肤及皮下组织类疾病	0	0.00	638	2.22
血管与淋巴管类疾病	3	1.70	479	1.67
肾脏及泌尿系统疾病	4	2.27	453	1.58
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	4	2.27	375	1.31
代谢及营养类疾病	3	1.70	333	1.16
心脏器官疾病	0	0.00	315	1.10
免疫系统疾病	5	2.84	282	0.98
各种手术及医疗操作	3	1.70	224	0.78
社会环境	3	1.70	166	0.58
肝胆系统疾病	3	1.70	154	0.54
耳及迷路类疾病	0	0.00	123	0.43
生殖系统及乳腺疾病	0	0.00	64	0.22
产品问题	1	0.57	53	0.18
内分泌系统疾病	1	0.57	44	0.15
妊娠期、产褥期及围产期状况	0	0.00	36	0.13
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.57	21	0.07
总计	176	100.00	28 711	100.00

表 4 目标药物阳性信号频数排名前 30 的 PT

Table 4. Top 30 PT ranked by case frequency for ravulizumab

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
疲劳	1 472	4.29 (4.07, 4.52)	4.12 (3 520.44)	2.04 (1.96)	4.12 (3.91)
虚弱	747	4.38 (4.07, 4.71)	4.29 (1 893.69)	2.10 (1.99)	4.29 (3.98)
头痛	639	2.24 (2.07, 2.42)	2.21 (426.64)	1.14 (1.02)	2.21 (2.04)
肌无力	419	8.11 (7.36, 8.93)	8.00 (2 562.11)	3.00 (2.83)	7.98 (7.24)
重症肌无力	344	111.45 (99.93, 124.30)	110.13 (35 316.0)	6.71 (6.17)	104.59 (93.78)
血红蛋白降低	325	6.86 (6.14, 7.65)	6.79 (1 601.93)	2.76 (2.57)	6.77 (6.07)
背痛	315	2.94 (2.63, 3.29)	2.92 (398.78)	1.54 (1.37)	2.92 (2.61)
感受异常	312	2.79 (2.50, 3.12)	2.77 (354.56)	1.47 (1.30)	2.77 (2.48)
治疗应答缩短	305	22.69 (20.25, 25.41)	22.46 (6 188.64)	4.47 (4.21)	22.23 (19.84)
复视	303	26.01 (23.21, 29.14)	25.74 (7 119.93)	4.67 (4.39)	25.44 (22.70)
上睑下垂	232	51.45 (45.15, 58.64)	51.05 (11 109.9)	5.64 (5.17)	49.84 (43.73)
步态障碍	229	2.53 (2.22, 2.89)	2.52 (210.62)	1.33 (1.13)	2.52 (2.21)
症状反复	228	92.72 (81.16, 105.93)	91.99 (19 645.1)	6.46 (5.80)	88.10 (77.12)
溶血症	227	66.02 (57.82, 75.39)	65.51 (13 976.7)	5.99 (5.44)	63.52 (55.63)
吞咽困难	226	4.98 (4.37, 5.67)	4.95 (711.02)	2.30 (2.09)	4.94 (4.33)
新型冠状病毒肺炎	216	2.61 (2.29, 2.99)	2.60 (213.45)	1.38 (1.17)	2.60 (2.27)

续表4

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
患病	199	4.58 (3.98, 5.26)	4.55 (551.37)	2.18 (1.95)	4.55 (3.95)
鼻咽炎	198	2.35 (2.04, 2.70)	2.34 (152.55)	1.23 (1.01)	2.34 (2.04)
感染	166	2.54 (2.18, 2.96)	2.53 (154.09)	1.34 (1.10)	2.53 (2.17)
平衡障碍	127	3.17 (2.67, 3.78)	3.16 (188.03)	1.66 (1.38)	3.16 (2.66)
血小板计数降低	123	2.50 (2.09, 2.99)	2.49 (110.20)	1.32 (1.04)	2.49 (2.09)
血乳酸脱氢酶升高	114	15.24 (12.67, 18.33)	15.19 (1 500.18)	3.91 (3.48)	15.08 (12.54)
应激	114	3.43 (2.85, 4.12)	3.42 (195.29)	1.77 (1.47)	3.42 (2.84)
突破性溶血	110	1143.14 (905.40, 1 443.30)	1138.76 (80 530.3)	9.52 (6.27)	733.73 (581.14)
言语障碍	106	4.36 (3.61, 5.28)	4.35 (273.29)	2.12 (1.79)	4.34 (3.59)
血管外溶血	100	765.67 (608.51, 963.42)	763.01 (55 533.5)	9.12 (6.10)	557.06 (442.72)
颈痛	98	3.80 (3.11, 4.63)	3.79 (200.73)	1.92 (1.59)	3.78 (3.10)
静脉通路不良	97	20.78 (17.01, 25.39)	20.71 (1 801.96)	4.36 (3.80)	20.52 (16.79)
输液相关反应	86	2.95 (2.39, 3.65)	2.95 (110.68)	1.56 (1.22)	2.95 (2.38)
重症肌无力危象	85	167.74 (134.43, 209.30)	167.25 (12 992.2)	7.27 (5.47)	154.77 (124.03)

注：按报告例数降序排列。

表5 目标药物阳性信号强度排名前30的PT

Table 5. Top 30 PT ranked by ROR value for ravulizumab

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
突破性溶血	110	1 143.14 (905.40, 1 443.30)	1 138.76 (80 530.3)	9.52 (6.27)	733.73 (581.14)
血管外溶血	100	765.67 (608.51, 963.42)	763.01 (55 533.5)	9.12 (6.10)	557.06 (442.72)
播散性淋球菌感染	3	475.46 (135.48, 1 668.61)	475.41 (1 153.95)	8.59 (0.38)	386.46 (110.12)
淋球菌感染	7	288.49 (130.79, 636.32)	288.42 (1 758.73)	7.98 (1.87)	253.12 (114.76)
脑膜炎球菌性脑膜炎	15	219.28 (128.75, 373.44)	219.16 (2 944.29)	7.63 (3.14)	198.18 (116.37)
总补体活性降低	5	198.12 (79.13, 496.05)	198.09 (894.46)	7.50 (1.31)	180.80 (72.21)
脑膜炎球菌感染	20	187.41 (118.56, 296.26)	187.28 (3 396.98)	7.42 (3.58)	171.76 (108.66)
脑膜炎球菌性脓毒症	14	180.35 (104.43, 311.46)	180.26 (2 294.93)	7.37 (3.01)	165.84 (96.03)
重症肌无力危象	85	167.74 (134.43, 209.30)	167.25 (12 992.2)	7.27 (5.47)	154.77 (124.03)
阵发性夜间血红蛋白尿	32	167.08 (116.52, 239.59)	166.90 (4 881.45)	7.27 (4.25)	154.46 (107.72)
恶性胸腺瘤	5	149.31 (60.23, 370.13)	149.28 (686.70)	7.12 (1.31)	139.27 (56.18)
结合珠蛋白异常	5	124.13 (50.33, 306.10)	124.10 (575.87)	6.87 (1.31)	117.11 (47.49)
网织红细胞计数升高	41	113.08 (82.56, 154.89)	112.92 (4 311.85)	6.74 (4.47)	107.11 (78.20)
重症肌无力	344	111.45 (99.93, 124.30)	110.13 (35 316.0)	6.71 (6.17)	104.59 (93.78)
补体因子升高	4	101.75 (37.28, 277.68)	101.73 (380.20)	6.60 (0.94)	96.99 (35.54)
症状重复出现	228	92.72 (81.16, 105.93)	91.99 (19 645.1)	6.46 (5.80)	88.10 (77.12)
结合珠蛋白降低	30	84.29 (58.50, 121.45)	84.20 (2 369.58)	6.34 (3.97)	80.93 (56.17)
疫苗接种部位肿胀	6	83.54 (36.93, 188.97)	83.52 (470.13)	6.33 (1.59)	80.30 (35.50)
延髓性麻痹	9	76.32 (39.24, 148.47)	76.30 (644.94)	6.20 (2.22)	73.61 (37.84)
奈瑟菌感染	4	74.25 (27.38, 201.34)	74.24 (278.96)	6.16 (0.92)	71.69 (26.44)
血管内溶血	18	71.49 (44.68, 114.40)	71.45 (1 208.44)	6.11 (3.24)	69.09 (43.18)
非典型溶血尿毒症综合征	23	66.88 (44.15, 101.33)	66.83 (1 444.60)	6.02 (3.55)	64.76 (42.75)
溶血症	227	66.02 (57.82, 75.39)	65.51 (13 976.7)	5.99 (5.44)	63.52 (55.63)
视神经脊髓炎谱系疾病	46	65.69 (48.96, 88.12)	65.58 (2 835.28)	5.99 (4.34)	63.59 (47.40)
头颅下垂综合征	11	65.52 (35.94, 119.43)	65.50 (677.09)	5.99 (2.51)	63.51 (34.84)
补体因子异常	3	65.06 (20.61, 205.36)	65.06 (183.42)	5.98 (0.46)	63.10 (19.99)
疫苗接种部位红斑	5	53.11 (21.86, 129.04)	53.10 (249.15)	5.69 (1.26)	51.79 (21.31)
上睑下垂	232	51.45 (45.15, 58.64)	51.05 (11 109.9)	5.64 (5.17)	49.84 (43.73)
疫苗接种部位疼痛	13	49.99 (28.83, 86.67)	49.97 (609.05)	5.61 (2.69)	48.81 (28.15)
咀嚼疾病	67	48.78 (38.28, 62.17)	48.67 (3 056.22)	5.57 (4.46)	47.57 (37.32)

注：按ROR值降序排列。

为需重点关注的异常值，提示潜在的补体抑制失效风险，而非线性递增的毒性强度。另一方面，“重症肌无力危象”（ROR=209.40）和“重症肌无力”（ROR=143.47）虽信号强烈，但需谨慎解读，由于该药主要用于难治性或重度 gMG 患者，此类

信号极有可能反映了患者基线疾病的严重程度及疾病本身的进展，而非单纯的药物诱导毒性，需结合临床进一步核实（表 7）。此外，“血乳酸脱氢酶升高”（ROR=15.40）作为细胞破坏标志物，进一步佐证了严重的病理进程。

表 6 非严重报告组中瑞利珠单抗相关 ADE 信号频数排名前 20 的 PT

Table 6. Top 20 PT for the frequency of signals of ravulizumab-related ADE in the non-serious reports group

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
疲劳	1 025	4.52 (4.25, 4.82)	4.25 (2 385.87)	2.08 (1.99)	4.24 (3.98)
虚弱	481	6.81 (6.17, 7.50)	6.60 (2 001.34)	2.72 (2.57)	6.57 (6.00)
肌无力	292	12.66 (11.26, 14.22)	12.40 (3 038.78)	3.62 (3.39)	12.30 (10.95)
背痛	221	6.65 (5.82, 7.60)	6.60 (416.86)	1.85 (2.63)	3.60 (5.15)
复视	214	3.45 (3.02, 3.94)	3.48 (299.13)	5.55 (1.73)	46.76 (3.40)
感觉异常	208	2.45 (2.14, 2.81)	2.43 (175.86)	1.28 (1.07)	2.43 (2.12)
治疗应答缩短	204	16.54 (14.39, 19.00)	16.28 (3 888.59)	4.01 (3.70)	16.12 (14.03)
疾病康复出现	190	93.64 (80.79, 108.54)	92.29 (10 411.21)	6.44 (6.09)	86.87 (74.95)
下颌下垂	184	55.47 (47.42, 64.89)	54.79 (6 938.78)	5.72 (5.28)	52.84 (45.17)
步态障碍	133	2.97 (2.50, 3.52)	2.95 (171.12)	1.56 (1.10)	2.94 (2.48)
吞咽困难	129	7.09 (5.96, 8.43)	7.03 (661.61)	2.81 (2.49)	7.00 (5.88)
患病	98	2.02 (1.65, 2.46)	2.01 (33.27)	1.59 (1.27)	3.00 (2.46)
血红蛋白降低	91	11.54 (9.38, 14.19)	11.47 (863.15)	3.51 (3.05)	11.38 (9.26)
言语障碍	81	10.01 (8.04, 12.46)	9.95 (648.01)	3.31 (2.84)	9.89 (7.94)
平衡障碍	76	3.52 (2.81, 4.42)	3.51 (186.29)	1.81 (1.43)	3.50 (2.80)
头痛	72	5.22 (4.14, 6.59)	5.20 (243.58)	2.37 (1.95)	5.18 (4.11)
全身状况恶化	71	7.98 (6.28, 10.14)	7.95 (360.07)	2.79 (2.73)	6.92 (5.48)
应激	62	3.33 (2.60, 4.28)	3.32 (104.65)	1.73 (1.31)	3.32 (2.20)
静脉通路不良	62	26.29 (20.44, 33.81)	26.17 (417.62)	4.69 (3.84)	25.72 (18.00)
肌肉骨骼僵硬	62	2.77 (2.16, 3.56)	2.76 (69.68)	1.46 (1.06)	2.76 (2.15)

注：按报告例数降序排列。

表 7 严重报告组中瑞利珠单抗相关 ADE 信号频数排名前 20 的 PT

Table 7. The top 20 PT by frequency of signals of ravulizumab-related ADE in the serious reports groups

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
疲劳	447	3.05 (2.77, 3.35)	2.99 (596.07)	1.58 (1.43)	2.99 (2.72)
重症肌无力	344	143.47 (128.57, 160.10)	140.35 (41 523.60)	7.06 (6.43)	133.10 (119.27)
虚弱	263	2.70 (2.38, 3.06)	2.67 (277.30)	1.42 (1.23)	2.67 (2.37)
血红蛋白降低	234	6.97 (6.12, 7.93)	6.88 (1 175.12)	2.78 (2.53)	6.86 (6.03)
溶血症	228	88.30 (77.26, 100.91)	87.04 (8 992.20)	6.40 (5.75)	84.21 (73.68)
肌无力	127	4.45 (3.74, 5.30)	4.42 (36.50)	2.14 (1.83)	4.42 (3.71)
感染	126	2.03 (1.70, 2.41)	2.02 (170.02)	1.59 (1.31)	3.01 (2.53)
尿路感染	123	3.58 (2.98, 4.06)	3.57 (218.04)	1.36 (1.08)	2.57 (2.15)
突破性溶血	110	1 923.50 (202.90, 1 929.54)	1 512.82 (81 044.30)	9.89 (6.31)	950.99 (750.87)
COVID-19	105	2.82 (2.33, 3.41)	2.82 (122.91)	1.49 (1.18)	2.80 (2.31)
感觉异常	101	2.50 (2.06, 3.04)	2.49 (103.13)	1.32 (1.11)	2.49 (2.05)
治疗应答缩短	101	26.85 (22.06, 32.68)	26.68 (3 471.50)	4.72 (4.01)	26.42 (21.70)
患病	101	6.12 (5.04, 7.43)	6.09 (429.20)	2.60 (2.25)	6.08 (5.00)
血管外溶血	100	1 033.91 (819.37, 1 304.64)	1 072.32 (7 354.98)	9.52 (6.13)	733.25 (581.09)
吞咽困难	97	3.70 (3.04, 4.52)	3.69 (198.20)	1.88 (1.53)	3.68 (3.02)

续表7

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
复视	89	12.88 (10.45, 15.87)	12.81 (864.73)	3.67 (3.19)	12.75 (10.35)
血乳酸脱氢酶升高	87	15.40 (12.47, 19.02)	15.32 (1 157.89)	3.93 (3.40)	15.23 (12.33)
血小板计数降低	87	2.73 (2.21, 3.37)	2.72 (64.62)	1.44 (1.11)	2.72 (2.20)
重症肌无力危象	85	209.40 (167.77, 261.35)	208.27 (7 423.71)	7.59 (5.58)	192.66 (154.36)
流行性感冒	72	2.96 (2.35, 3.74)	2.95 (93.13)	1.56 (1.18)	2.95 (2.31)

注：按报告例数降序排列。

2.3.4 位移分析

多维位移分析进一步验证了上述风险演变轨迹（图1）。感染及感染类疾病与血液及淋巴系统疾病的信号显著右移且上扬，确认为核心高发严重

重风险；而眼器官疾病亦呈现类似高危趋势。相比之下，损伤、中毒及皮肤类疾病多呈水平或下降趋势（ROR值多接近或低于1），提示其多为轻度伴随反应。

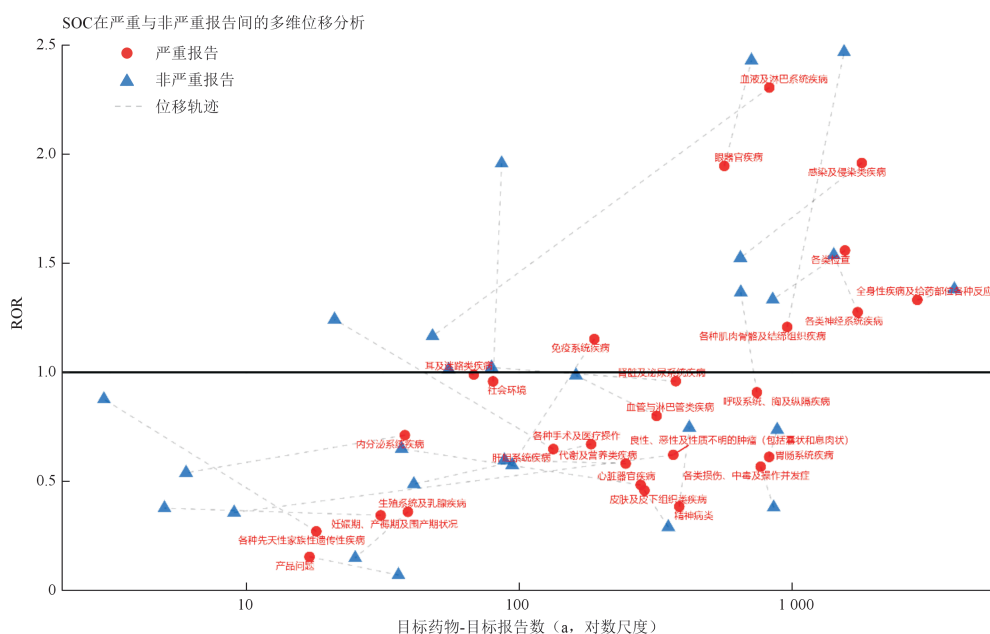


图1 非严重与严重报告亚组间的多维位移分析：瑞利珠单抗相关ADE（SOC）分布特征

Figure 1. Multidimensional displacement analysis between non-severe and severe reporting subgroups: distribution characteristics of ravulizumab-related ADE (SOC) profiles

3 讨论

本研究基于FAERS数据库自发报告数据，系统评估了瑞利珠单抗的上市后安全性特征。瑞利珠单抗ADE报告来源主要集中在美国，患者群体以中老年女性为主，且严重报告比例较高，这与既往基于FAERS的研究趋势一致^[15-16]。从累及系统来看，ADE广泛分布于全身性反应、神经系统及肌肉骨骼系统，其中疲劳、头痛、复视等高强度信号与说明书及文献报道相符。值得注意的是，亚组分析揭示了风险分布的异质性。在非严重报告中，神经肌肉接头事件及疗效问题信号显著；而在严重报告中，重症肌无力危象与各类溶

血事件呈现出极高的统计关联。但需强调，尤其是溶血相关的极端ROR值，应谨慎解读为“统计学上的异常信号”，其临床意义在于提示需关注特定病理状态下的药物表现，而非简单的毒性强弱排序。

本研究结果在验证已知风险的同时，拓展了瑞利珠单抗的安全性图谱。一方面，药品说明书及CHAMPION MG试验^[5]记载的常见不良反应（如头痛、腹泻、恶心）和上市后监测数据在本研究中得到了确认，且信号强度多为低至中度，符合预期风险特征^[16]。另一方面，本研究通过大样本量量化了部分标签外ADE的统计关联强度，如肌肉疾病^[15]、吞咽困难^[17]、银屑病关节

炎^[18]等。这些真实世界数据提示的高强度信号,为动态更新的参考安全性信息提供了有力的数据支撑,提示监管机构与企业应关注这些潜在的、未被充分认识的不良反应。

瑞利珠单抗的安全信号解读需紧密结合其抗 C5 药理机制与适应证背景^[2]。由于该药获批用于治疗 gMG, FAERS 数据库中大量神经肌肉信号的报告很可能源于适应证混杂,反映了患者的基础疾病活动度或病情波动,而非单纯的药物治疗效应。针对“肌无力危象”这一强信号,需从以下 2 个维度进行归因鉴别:首先,区分疾病进展与治疗失败。gMG 危象发作常由感染、电解质紊乱或骤停胆碱酯酶抑制剂等外部诱因触发,属于疾病自然史的一部分。鉴于 FAERS 缺乏详细的原始病历,本研究无法逐一核实诱因,该信号因而混杂了大量疾病自发性波动。此外,临床上观察到的肌无力加重,可能源于药物谷浓度不足(突破性症状)或原发性无应答,这在药效学上属于“治疗失败”,而非传统毒理学意义上的器官损伤,尤其在药物浓度尚未达稳态的诱导期更为常见。其次,关于溶血信号与感染风险。尽管瑞利珠单抗旨在抑制补体介导的溶血,但在谷浓度不足或特定病理状态下,仍可能出现突破性溶血或血管外溶血,这是 C5 抑制剂机制下的已知现象^[19-21]。此外,脑膜炎球菌感染作为补体抑制剂的类效应^[19, 22], C5 补体通路阻断影响杀菌能力,强调了疫苗接种和预防性抗生素在临床应用中的必要性^[22]。

本研究还存在一定的局限性,主要受制于 FAERS 数据库的固有缺陷。首先,缺乏原始病历的详细信息,使得本研究难以完全排除合并用药、并发症或其他混杂因素对信号的干扰,也无法在个体水平核实“肌无力危象”等事件的具体诱因(如感染、停药等)。其次,报告偏倚及信息缺失影响真实发生率的计算。特别是针对 gMG 适应症的适应证混杂问题,使得统计信号不等于因果关联。因此,本研究结果仅作为信号探测与假设生成,不能直接用于指导临床停药或换药决策,任何医疗干预必须基于完整的临床评估与个体化判断。

综上,基于本研究的风险分层与归因分析,建议临床实践采取精准的鉴别诊断策略,切忌对信号进行简单归因。对于非严重神经肌肉症状

(如复视、上睑下垂或治疗应答缩短),临床医生或可将其视为疾病控制不佳或药效学失败的预警,而非盲目归因于药物毒性而贸然停药,建议重点评估血药浓度、感染指标及潜在诱因,必要时加强随访或优化给药剂量。面对严重 ADE,需依据性质采取差异化干预:溶血事件多指向药物特异性的严重安全风险,应予以及时评估并高度重视;而肌无力危象更多需优先排查感染、电解质紊乱等诱因,若证实为谷浓度不足,应侧重于快速免疫调节治疗及剂量调整,而非单纯停药。此外,鉴于补体抑制剂固有的感染风险,严格执行脑膜炎球菌疫苗接种及感染预防措施是保障患者安全的底线。

参考文献

- 1 Kang C. Ravulizumab: a review in generalised myasthenia gravis[J]. *Drugs*, 2023, 83(6): 717–723. DOI: [10.1007/s40265-023-01877-6](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01877-6).
- 2 McKeage K. Ravulizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 347–352. DOI: [10.1007/s40265-019-01068-2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01068-2).
- 3 Lee JW, Fontbrune FSD, Lee LWL, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 530–539. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136).
- 4 Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs. eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study[J]. *Blood*, 2019 133(6): 540–549. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805).
- 5 Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension[J]. *J Neurol*, 2023, 270(8): 3862–3875. DOI: [10.1007/s00415-023-11699-x](https://doi.org/10.1007/s00415-023-11699-x).
- 6 Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(6): 1053–1068. DOI: [10.1002/ana.26626](https://doi.org/10.1002/ana.26626).
- 7 Bennett JL, Bhattacharyya S, Zabeti A, et al. Safety and efficacy of ravulizumab in patients with NMOSD previously treated with rituximab: a post hoc analysis of the CHAMPION-NMOSD trial[J]. *Mult Scler*, 2026, 32(4): 396–408. DOI: [10.1177/13524585261425076](https://doi.org/10.1177/13524585261425076).
- 8 高鹏, 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. [Gao K, Cheng F. Research progress in drug safety study based on FAERS data-mining[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2023, 43(3): 337–340.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.03.18](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.03.18).
- 9 焦敏, 滕威, 沈皓, 等. 基于 FAERS 数据库的达雷妥尤单抗相关药品不良反应信号挖掘[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(12): 1528–1531, 1536. [Jiao M, Teng W, Shen H, et al. Signal mining of adverse drug reactions of daratumumab based on FAERS database[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2023, 23(12): 1528–1531, 1536.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.12.18](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.12.18).

- 14009/j.issn.1672-2124.2023.12.025.
- 10 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519–523. DOI: [10.1002/pds.1001](#).
 - 11 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483–486. DOI: [10.1002/pds.677](#).
 - 12 Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 381–392. DOI: [10.2165/00002018-200225060-00001](#).
 - 13 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](#).
 - 14 赵君, 赵振营, 王美飒, 等. 基于FAERS数据库对图卡替尼不良事件信号的挖掘与分析[J]. *药学前沿*, 2026, 30(4): 649–656. [Zhao J, Zhao ZY, Wang MS, et al. Mining and analysis of adverse event signals of tucatinib based on the FAERS database[J]. *Front Pharm Sci*, 2026, 30(4): 649–656.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202512105](#).
 - 15 Wang Y, Guo Q, Bai J, et al. Evaluating the real-world safety of Ravulizumab in generalized myasthenia gravis: insights from a detailed analysis of FAERS data[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2026, 2026: 6688602. DOI: [10.1155/jcpt/6688602](#).
 - 16 Zhou Y, Wu Y, Su Y, et al. Analysis of adverse drug reactions associated with ravulizumab: a retrospective pharmacovigilance study utilizing the FAERS database[J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1736692. DOI: [10.3389/fimmu.2026.1736692](#).
 - 17 Usuki K, Ikezoe T, Ishiyama K, et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of ravulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2023, 118(3): 311–322. DOI: [10.1007/s12185-023-03625-8](#).
 - 18 Wang L, Chen J, Li H, et al. Safety profile of complement C5 inhibitors and FcRn inhibitors in the treatment of myasthenia gravis: analysis of the FAERS database and disease-gene interaction network[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1667249. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1667249](#).
 - 19 Lee SE, Lee JW. Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 20(2): 171–179. DOI: [10.1080/14740338.2021.1857723](#).
 - 20 Lee JW, Kulasekararaj AG. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(3): 227–237. DOI: [10.1080/14712598.2020.1725468](#).
 - 21 Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(17): 2176–2185. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](#).
 - 22 Infante CC, Mujeebuddin A. Eculizumab and ravulizumab clinical trial and real-world pharmacovigilance of meningococcal infections across indications[J]. *PLoS One*, 2025, 20(9): e0332073. DOI: [10.1371/journal.pone.0332073](#).

收稿日期: 2026 年 05 月 08 日 修回日期: 2026 年 06 月 26 日
 本文编辑: 李 阳 冼静怡