# 基于真实世界坎格列净上市后不良反应信号的挖掘与分析

彭媛[1,2]，周玥[1]，杨明[1]，李胜前[1]，钟燕[3*]（1.川北医学院附属医院药剂科，四川 南充 637000；2.川北医学院药学院，四川 南充 637100；3.西藏自治区人民政府驻成都办事处医院药剂科，成都 610041）

**摘要：目的** 挖掘和分析坎格列净上市后的不良反应信号，为临床合理用药提供参考。**方法** 利用报告比值比法和多项伽玛泊松分布缩减法对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统进行坎格列净的不良反应信号挖掘，统计分析纳入研究信号的相关用药信息。**结果** 纳入 2013 年第 1 季度—2018 年第 4 季度的不良反应报告 20 961 611 份，其中首要怀疑药物为坎格列净的报告 28 474 份，2 种方法挖掘出相同信号 231 个，其中外科和医疗操作不良反应信号 16 个。在发生外科和医疗操作不良反应的患者中，男性多于女性；年龄集中在 41~65 岁；用药剂量多为 100 mg·d$^{-1}$ 和 300 mg·d$^{-1}$；上报数随着用药时间的延长而增多。**结论** 坎格列净有致患者发生截肢等医疗操作的风险，临床用药时应注意监测，避免这类严重不良反应的发生。

**关键词：**坎格列净；信号；数据挖掘；真实世界研究；美国食品药品监督管理局

**中图分类号：**R969.3　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2020)20-2521-05

**DOI:** 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.016

**引用本文：**彭媛, 周玥, 杨明, 等. 基于真实世界坎格列净上市后不良反应信号的挖掘与分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2521-2525.

## Mining and Analysis of the Adverse Drug Reaction Signals Induced by Canagliflozin in Post-marketing Experience Based on Real World Research

PENG Yuan[1,2], ZHOU Yue[1], YANG Ming[1], LI Shengqian[1], ZHONG Yan[3*] (*1.Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2.School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong 637100, China; 3.Department of Pharmacy, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Tibetan Autonomous Region, Chengdu 610041, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To provide reference for rational drug use in clinic by mining and analysis the adverse drug reaction(ADR) signals induced by canagliflozin in post-marketing experience. **METHODS** Reporting odd ratio method and multi-item gamma possion shrinke method were used to mine the adverse reaction signals induced by canagliflozin from the U.S. Food & Drug Administration adverse event reporting system, the medication information of signal included in the study was counted and analyzed. **RESULTS** Totally 20 961 611 ADR reports from the first quarter of 2013 to the fourth quarter of 2018 were included in the analysis, among which 28 474 were mainly induced by canagliflozin. A total of 231 ADR signals related to canagliflozin were mined in two ways, with 16 surgical and medical procedure ADR signals. Among the patients with surgical and medical procedure adverse reactions, males were more than females, the patients aged 41–65 years old, daily dose of 100 mg·d$^{-1}$ and 300 mg·d$^{-1}$ were the most, the number of ADRs were increased along with the long time use of canagliflozin. **CONCLUSION** Cangliflozin can lead to the risk of medical procedure such as amputation in patients, it shall be monitored during clinical medication to avoid these serious ADRs.

**KEYWORDS:** canagliflozin; signal; data mining; real world research; FDA

药品除了治疗作用，也可能导致不良反应而加重患者病情，带给家庭和社会沉重负担。因此，严密监测上市后药物的安全性，准确及时发现药物不良反应至关重要。

自发呈报系统(spontaneous reporting system，SRS)作为药品安全监测的主要基础，是世界各国监测药品不良反应信号的主要数据来源[1-3]。国际上主要采用数据挖掘技术对 SRS 进行不良反应信号检测[4]，我国药监部门将不良反应信号定义为：从发展的趋势来看，有可能发展为药品不良反应的药品不良事件[5]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2，SGLT2)抑制剂是一类具有新型作用靶点的口服降糖药物，该类药物通过抑

**基金项目：**2019 年川北医学院附属医院院级科研课题(2019JC031)

**作者简介：**彭媛，女，硕士，主管药师　Tel: (0817)2262049　E-mail: ccyhl07@126.com　*通信作者：钟燕，女，硕士，主管药师　Tel: (028)85537965　E-mail: 1179349180@qq.com

制 SGLT2 的转运作用使肾脏近曲小管对葡萄糖重吸收减少，尿糖排出增加，由此降低血糖浓度，降糖作用不依赖胰岛素分泌，因此低血糖发生风险低[6-7]。坎格列净于 2013 年 3 月通过美国食品药品监督管理局(U.S. Food & Drug Administration，FDA)批准，为美国首个上市的 SGLT2 抑制剂，2018 年在我国上市[8-9]。坎格列净作为新型的降糖药具有巨大的应用潜力，但由于该药上市时间短，安全性研究较少，有必要对其进行重点研究。本研究拟通过数据挖掘技术探索坎格列净上市后相关安全性问题，以期为临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

FDA不良事件报告系统(adverse event reporting system，AERS)中下载 2013 年第 1 季度—2018 年第 4 季度的不良反应报告。AERS 为 FDA 收集包括药物、食品、医疗器械、化妆品等的 SRS，其中的不良事件采用《国际人用药品注册技术协调会(ICH)国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)的首选语进行编码。AERS 从 2004 年开始对外公开，按季度更新，不良反应报告以美国为主，兼有来自欧洲及其他国家的不良反应报告，信息量大，数据丰富[10-12]。

### 1.2 数据处理

去除重复、非药物及名称不确定的报告，统计总的药物不良反应报告。检索药物名称包括“Invokana”“Canagliflozin”的报告，纳入坎格列净为首要怀疑药物的不良反应报告。

### 1.3 研究方法

国际上现主要采用比值失衡测量法挖掘不良反应信号，该方法分为频数法和贝叶斯法 2 大类。频数法包括报告比值比法(reporting odd ratio，ROR)、比例报告比值比法(proportional reportingratio，PRR)等；贝叶斯法包括多项伽玛—泊松缩量估计法(multi-item gamma possion shrinke，MGPS)、贝叶斯可信传播神经网络法(bayesian confidence propagation neural network，BCPNN)等[13]。目前无挖掘方法的金标准，各国机构采取不同的方法。ROR 法应用于荷兰药物警戒中心，该方法计算简单、灵敏度高、结果偏倚少。MGPS 法为 FDA 采用，该法计算复杂，采取分层处理控制混杂因素，可有效避免假阳性结果[14]，因此本研究采取这 2 种方法挖掘坎格列净的不良反应信号。计算方法见表 1~2。

**表 1** 比值失衡测量法所需的四格表

**Tab. 1** Contingency table used in measure of disproportionality

| 项目 | 目标不良反应报告数/例 | 其他不良反应报告数/例 | 合计 |
|---|---|---|---|
| 目标药物 | $a$ | $b$ | $a+b$ |
| 其他药物 | $c$ | $d$ | $c+d$ |
| 合计 | $a+c$ | $b+d$ | $a+b+c+d$ |

**表 2** 2 种挖掘方法的计算公式[15]

**Tab.·2** Calculation formula for two mining methods

| 方法 | 挖掘指标 | 公式 | 阈值 |
|---|---|---|---|
| ROR | ROR | $ROR=ad/bc$ | 95%下限 $CI>1$，$a\geqslant 3$ |
| MGPS | EBGM | $95\%CI = e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$<br>$RR = a / E_{ij} = \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$<br>$EB05 = EBGM_{ij} \times \exp[-2/\sqrt{N_{ij}+1}]$<br>$EB95 = EBGM_{ij} \times \exp[2/\sqrt{N_{ij}+1}]$ | $RR>1$，$EB05\geqslant 2$，$a\geqslant 3$ |

### 1.4 信号分类

本研究使用 MedDRA 22.0 版本对挖掘出的不良反应信号进行 SOC 分类。

### 1.5 数据整理

通过 AERS 查找并整理纳入研究信号对应的用药信息，包含患者年龄、性别、用药剂量、用药时长等。

## 2 结果

### 2.1 挖掘结果

共得到 20 961 611 份药物不良反应报告，坎格列净为首要怀疑药物的不良反应报告数为 28 474 份，ROR 法、MGPS 法分别挖掘出不良反应信号 315 个、231 个，相同信号 231 个(ROR 法挖掘出的信号包含 MGPS 法挖掘出的所有信号)。

### 2.2 信号分类结果

信号 SOC 分类提示：感染、代谢及营养失调、肾脏和泌尿系统病征、医学检查、外科和医疗操作的不良反应报告数位居前 5 位，远大于其他不良反应报告数。具体的信号分类及报告数见图 1~2。

FDA在2017年发布公告称接受坎格列净治疗者可能会导致下肢和足部截肢风险增高[16]，故本研究重点对外科和医疗操作的不良反应信号进行分析。外科和医疗操作的不良反应信号共 16 个，报告数 3 159 份。结果见表 3。

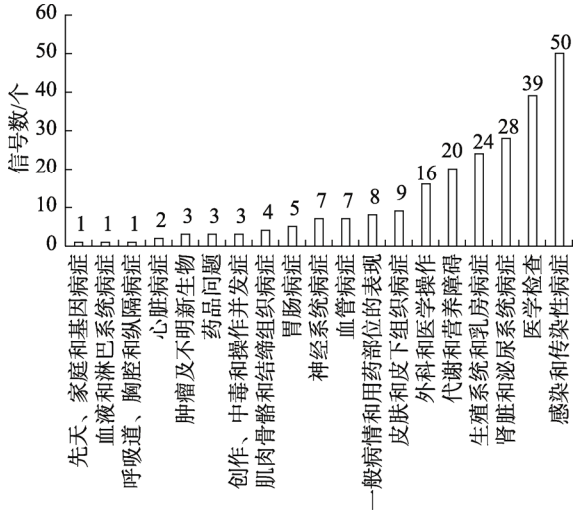


**图 1** 坎格列净不良反应信号分类

**Fig. 1** Adverse reaction signals classification of canagliflozin

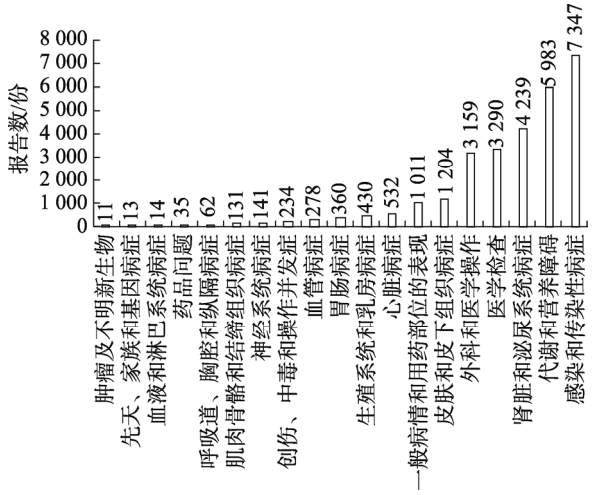


**图 2** 坎格列净不良反应信号报告数

**Fig. 2** Adverse reaction signals number of canagliflozin

自 FDA 发布警告称坎格列净会导致患者截肢风险增高以来，AERS 数据库中关于该药引起外科和医疗操作不良反应的报告数剧增。结果见图 3。

**2.3** 数据结果分析

**2.3.1** 外科和医疗操作不良反应用药信息 3 159 例坎格列净致外科和医疗操作不良反应报告涉及 2 711 例患者用药信息。在这些患者中，男性多于女性；患者年龄最小为 27 岁，最大为 90 岁，主要集中在 41~65 岁；用药剂量多为 100 和 300 mg·d$^{-1}$；用药时间越长，该类不良反应上报数越多。结果见表 4。

**2.3.2** 外科和医疗操作不良反应上报者职业分布 在外科和医疗操作不良反应上报者中，患者最多，其次是医师，药师最少。结果见表 5。

**2.3.3** 外科和医疗操作不良反应发生地区分布 外科和医疗操作不良反应上报地区中，北美洲上报数最多，其次是欧洲、南美洲。结果见表 5。

**表 3** 坎格列净外科和医疗操作不良反应信号信息

**Tab. 3** Surgical and medical procedure adverse reaction signals information of canagliflozin

| 不良反应信号 | 中文 | 报告数/例 | ROR 法 *ROR* 值(95%*CI*) | MGPS 法 *RR*(*EB*05, *EB*95) | 说明书中是否提及 |
|---|---|---|---|---|---|
| Toe amputation | 脚趾截肢 | 1 585 | 668.42(618.21, 722.70) | 261.10(248.31, 274.55) | 是 |
| Leg amputation | 腿部截肢 | 571 | 219.64(198.58, 242.93) | 145.28(133.62, 157.95) | 是 |
| Foot amputation | 脚截肢 | 421 | 634.70(546.55, 737.08) | 258.25(234.29, 284.66) | 是 |
| Amputation | 截肢 | 284 | 437.42(371.04, 515.67) | 218.30(193.91, 245.75) | 是 |
| Limb amputation | 肢体截肢 | 135 | 1 256.94(901.77, 1 751.99) | 324.42(273.29, 385.11) | 是 |
| Metatarsal excision | 跖骨切除术 | 95 | 3 776.14(2 022.63, 7 049.84) | 391.98(319.60, 480.75) | 否 |
| Bone operation | 骨科手术 | 20 | 47.97(30.22, 76.12) | 43.30(27.98, 66.99) | 否 |
| Finger amputation | 手指截肢 | 13 | 20.78(11.91, 36.25) | 19.88(11.64, 33.92) | 是 |
| Debridement | 清创术 | 8 | 13.12(6.49, 26.52) | 12.77(6.55, 24.87) | 否 |
| Metabolic surgery | 代谢外科手术 | 6 | 7.98(3.56, 17.90) | 7.85(3.68, 16.73) | 否 |
| Calcanectomy | 跟骨切除术 | 4 | 1 745.63(195.09, 15 618.94) | 349.89(143.05, 855.82) | 是 |
| Obesity surgery | 肥胖症手术 | 4 | 11.33(4.20, 30.58) | 11.07(4.52, 27.08) | 否 |
| Tenotomy | 腱切断术 | 4 | 38.79(13.95, 107.86) | 35.70(14.59, 87.32) | 否 |
| Hand amputation | 手截肢 | 3 | 50.35(15.24, 166.37) | 45.24(16.64, 122.98) | 是 |
| Arterial bypass operation | 动脉旁路手术 | 3 | 81.82(23.84, 280.83) | 69.05(25.40, 187.72) | 否 |
| Penile prosthesis insertion | 阴茎假体插入手术 | 3 | 54.54(16.42, 181.16) | 48.59(17.87, 132.10) | 否 |

http://www.chinimap.com

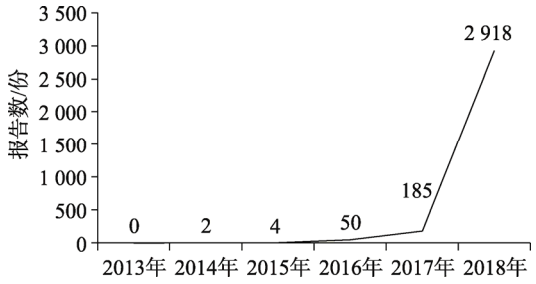


**图 3** 坎格列净外科和医疗操作不良反应年度报告数
**Fig. 3** Annual report number of surgical and medical procedure adverse reactions caused by canagliflozin

**表 4** 外科和医疗操作不良反应用药信息
**Tab. 4** Drug use information of surgical and medical procedures adverse reactions

| 用药信息分类 | 报告数/例 | 构成比/% |
|---|---|---|
| 性别 | | |
| 缺失 | 161 | 5.94 |
| 男 | 1 885 | 69.53 |
| 女 | 665 | 24.53 |
| 年龄/岁 | | |
| 缺失 | 333 | 12.29 |
| ≤20 | 0 | 0 |
| 21~30 | 4 | 0.15 |
| 31~40 | 103 | 3.79 |
| 41~65 | 1 907 | 70.34 |
| >65 | 364 | 13.43 |
| 用药剂量/mg·d$^{-1}$ | | |
| 缺失 | 1 883 | 69.47 |
| 50 | 1 | 0.03 |
| 100 | 337 | 12.43 |
| 150 | 8 | 0.29 |
| 300 | 482 | 17.78 |
| 用药时长/d | | |
| 缺失 | 1 903 | 70.21 |
| ≤30 | 66 | 2.43 |
| 31~180 | 187 | 6.89 |
| 181~365 | 198 | 7.30 |
| >365 | 357 | 13.17 |

**表 5** 外科和医疗操作不良反应上报者职业和地区分布
**Tab. 5** Reporter occupational and geographical distribution of surgical and medical procedures adverse reactions

| 上报者职业 | 报告数/例 | 上报地区 | 报告数/例 |
|---|---|---|---|
| 缺失 | 7 | 缺失 | 7 |
| 患者 | 2 455 | 北美洲 | 2 657 |
| 医师 | 177 | 欧洲 | 36 |
| 其他卫生从业者 | 57 | 南美洲 | 7 |
| 药师 | 15 | 亚洲 | 3 |
| 总计 | 2 711 | 大洋洲 | 1 |
| | | 非洲 | 0 |
| | | 总计 | 2 711 |

## 3 讨论

本研究发现自 2017 年美国 FDA 和加拿大[17]均发出警告称患者使用坎格列净可能会导致下肢、足部截肢风险增高以来，AERS 数据库中关于此类不良反应的上报数剧增，这可能与药物使用逐渐增多有关。除了趾切断术、腿部截肢等说明书提到的不良反应，本研究还发现了说明书未提及的如腱切断术、跖骨切除术等截肢不良反应，表明本药截肢相关不良反应较说明书记载表现多样，提示医务工作者在使用该药前应充分结合患者既往史、现病史，综合评估患者出现截肢的风险，对于截肢风险高危者(如具有截肢史，合并周围血管疾病、周围神经病变或足部溃疡等)应权衡利弊，谨慎用药。同时对患者进行用药交代，一是应强调足部等肢体护理的重要性，如保持皮肤润滑、每天检查肢体、修剪趾甲、适当按摩等；其次在服药期间一旦察觉到肢体发生任何疼痛、溃疡或感染，应即刻向医务人员报告，便于及时采取相应处理措施。然而有专家指出 SGLT2 类仅坎格列净有截肢风险，属于该药物本身的效应，而不是 SGLT2 类药物的作用，但相关机制尚不明确，可进一步展开研究[18]。此外，本研究重点关注的外科和医疗操作不良反应中，除了截肢相关的不良反应，还挖掘出了动脉旁路手术、阴茎假体插入手术、代谢外科手术等非截肢的不良反应信号，提示临床用药时不仅要重视截肢的风险，还需警惕上述医疗操作的发生可能，用药前需结合患者的心血管功能、体质量等进行用药风险评估，用药时发现患者出现心血管功能损害、肥胖及性功能障碍等，应综合分析病情变化的原因，若考虑为坎格列净所致，及时停药，给予相应处理，避免上述外科操作的发生。

在发生外科和医疗操作不良反应的患者中，男性明显多于女性，年龄集中在 41~65 岁，用药剂量多为 100 mg·d$^{-1}$ 和 300 mg·d$^{-1}$；用药时间越长，该类不良反应上报数越多。以上数据表明该类不良反应的发生人群广泛，不论年龄(<18 岁儿童不建议使用)、性别、服药剂量均可发生，并且对患者的危害较严重，临床应给予高度重视，尤其对于男性、41~65 岁年龄段、>1 个月用药时长、用药剂量 100 mg·d$^{-1}$ 和 300 mg·d$^{-1}$ 的患者应给予更多的关注。坎格列净致外科和医疗操作不良反应除非洲外其他大洲均有报道，提示该类不

良反应涉及的地区和种族广泛，对于我国接受该药治疗的患者，需密切监测患者肢体等症状的改变。不良反应上报者中患者最多，其次是医师，药师最少。这一方面反映了越来越多的患者具备安全用药的意识，一方面也提醒药师在日常的临床工作中，应采取有力措施发挥药师的专业作用。

作为新靶点的降糖药物，坎格列净目前安全性研究较少，多见于临床试验，未见上市后大规模人群用药安全的分析，缺乏安全性大数据的集中评价。本研究以 AERS 真实世界数据为基础，采用 2 种数据挖掘方法对坎格列净进行了不良反应信号的检测，重点对外科和医疗操作安全信号的相关信息进行了探讨，这可为临床合理安全使用坎格列净提供参考，也可为接下来坎格列净的安全性研究奠定基础。

**REFERENCES**


[1] NOGUCHI Y, TODA Y, ESAKI H, et al. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and autoimmune disorders: Data mining of the spontaneous reporting system in Japan [J]. Pharmazie, 2019, 74(5): 305-309.

[2] WEI R L, XIE Y M, ZHANG W L, et al. Analysis on 1 500 adverse reactions of Guizhi Fuling Capsules based on spontaneous response system [J]. China J Chine Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(7): 1497-1502.

[3] LI H L, ZHAO H Y, ZHOU Y F, et al. Data mining methods for adverse drug reaction signals detection in healthcare databases: A literature review [J]. Chin J Pharmacoepidemiol (药物流行病学杂志), 2018, 27(8): 541-549.

[4] YU Y. Adverse drug reaction knowledge integration and application research based on big data mining [D]. Changchun: Jilin University, 2016.

[5] 国家药品监督管理局. 相关政策: 什么是药品不良反应信号 [EB/OL]. (2011-07-05). http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2158/319200.html.

[6] PANDEY J, TAMRAKAR A K. SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes: A patent review (2013-2018) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(5): 369-384.

[7] SHI Y H, ZHANG L Y, YAO D F, et al. Study of antihyperglycemic activity by inhibiting SGLT2 of polydatin and its derivatives [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(11): 1684-1688.

[8] HOU X, WAN X, WU B. Cost-effectiveness of canagliflozin versus dapagliflozin added to metformin in patients with type 2 diabetes in China [J]. Front Pharmacol, 2019(10): 480. Doi: 10.3389/fphar.2019.00480.

[9] ZENG Y F, YAO LY, ZHONG A J, et al. SGLT2 inhibitor canagliflozin: A new drug for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(9): 1154-1160.

[10] YUE Z H, LI H Y. A comparative research on pediatric drug safety monitoring between China and the United States [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(6): 925-929.

[11] ALSHAMMARI T M, ALMUTAIRI E N. Use of an entacapone-containing drug combination and risk of death: Analysis of the FDA AERS (FAERS) database [J]. Saudi Pharm J, 2015, 23(1): 28-32.

[12] WANG T, WANG D, DONG D, et al. Brief introduction of pharmacovigilance system in the United States and its implication for China [J]. Herald Med(医药导报), 2017, 36(4): 361-365.

[13] ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal [J]. Adv Drug React J(药品不良反应杂志), 2016, 18(6): 412-416.

[14] LI Y Y, ZHANG Y, SHEN A Z. Research progress in adverse drug reaction signal detection methods based on spontaneous reporting system [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2015(7): 1233-1236.

[15] LIU R, ZHANG P. Towards early detection of adverse drug reactions: Combining pre-clinical drug structures and post-market safety reports [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2019, 19(1): 279. Doi: 10.1186/s12911-019-0999-1.

[16] FDA 警告坎格列净致腿部和足部截肢风险[J]. 中国食品药品监管, 2017(8): 79.

[17] 加拿大警告坎格列净下肢截肢风险[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(11): 1127.

[18] KATSIKI N, DIMITRIADIS G, HAHALIS G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) use and risk of amputation: an expert panel overview of the evidence [J]. Metabolism, 2019, 23(19): 168-172.



收稿日期：2019-10-10

(本文责编：沈倩)