

基于 FAERS 分析肌萎缩侧索硬化药物的上市后安全性研究

汪 玲, 刘林慧, 彭 惠, 李新林, 刘茂昌*

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)药学部, 武汉 430016)

[摘要] **目的:** 基于美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)对肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)治疗药物依达拉奉和利鲁唑引起的不良事件(adverse event, AE)进行信号挖掘, 为临床药物选择提供参考。**方法:** 选取 FAERS 数据库自 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度的所有数据, 采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)和多项泊松收缩器法(multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)进行信号监测。**结果:** 纳入了以依达拉奉和利鲁唑为首要怀疑药物的 AE 报告分别为 2 930 和 1 337 份, 严重 AE 中死亡占比最高。依达拉奉和利鲁唑的中位 AE 发生时间分别为 25 和 44 d, 但 2 种药物所导致的 AE 在用药后的任一时间均有可能发生。信号监测结果显示 2 种药物均涉及 27 个器官系统分类(system organ class, SOC), 71 个阳性信号。依达拉奉引起的 AE 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应, 而利鲁唑引起的 AE 与说明书基本一致, 临床需要重点关注的 AE 包括间质性肺疾病、肝功能异常和胰腺炎。**结论:** 本研究提供了 ALS 治疗药物安全性特征的数据, 这将有助于医疗保健专业人员在临床实践中降低依达拉奉和利鲁唑发生 AE 的风险。

[关键词] 依达拉奉; 利鲁唑; 美国 FDA 不良事件报告系统; 肌萎缩侧索硬化症; 安全性; 数据挖掘

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)03-0322-08

Post-marketing safety study of amyotrophic lateral sclerosis therapeutics based on FAERS

WANG Ling, LIU Lin-hui, PENG Hui, LI Xin-lin, LIU Mao-chang*

(Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China)

[Abstract] **Objective:** To conduct signal mining of adverse events caused by amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapeutic drugs, edaravone and riluzole, based on FDA adverse event reporting system (FAERS) to provide reference for clinical drug selection. **Methods:** All data from the FAERS database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023 were selected for signal monitoring using reporting odds ratio and multi-item gamma Poisson shrinker methods. **Results:** A total of 2 930 and 1 337 adverse event reports with edaravone and riluzole as the primary suspected drugs were included, respectively, and death had the highest proportion among the serious adverse events. The median occurrence time of adverse events was 25 and 44 days for edaravone and riluzole, respectively, but the adverse events due to both drugs could occur at any time after dosing. Signal monitoring results showed that both drugs were involved in 27 system organ classes and 71 positive signals. The adverse events caused by edaravone were mainly concentrated at general disorders and administration site effects, whereas those caused by riluzole were essentially the same as those in the labelling, and the adverse events to which the clinic need to pay close attention included interstitial lung disease, abnormalities in hepatic function, and pancreatitis. **Conclusion:** This study provides data on the safety profile of ALS therapeutic drugs, which will help healthcare professionals reduce the risk of adverse events with edaravone and riluzole in clinical practice.

[Key words] edaravone; riluzole; FDA adverse event reporting system; amyotrophic lateral sclerosis; safety; data mining

[作者简介] 汪玲, 女, 硕士, 药师, 主要从事临床药学、药品不良反应与药物警戒研究。E-mail: wangling1@zgwhfe.com。

[通讯作者] * 刘茂昌, 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学及医院药学管理相关研究。E-mail: liumaochang@zgwhfe.com。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.03.017



肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种致命的中枢神经系统退行性疾病,这种疾病较为罕见,并且早期难以识别^[1]。该疾病目前是一种无法治愈的持续进展性疾病,可导致肌无力、残疾甚至最终死亡。一项针对发病率和患病率进行的荟萃分析估计,全球平均发病率为每 10 万人 1.59 (95% CI:1.39 ~ 1.81) 例,患病率为每 10 万人 4.42 (3.92 ~ 4.96) 例^[2]。尽管 ALS 目前无法治愈,但可以使用相应的药物来延缓病情进展。

利鲁唑是一种谷氨酸能神经传递抑制剂,具有明确的神经保护作用,分别于 1995 和 1996 年在美国和欧盟被批准用于 ALS 的治疗,被推荐用于 ALS 各个阶段的患者^[3]。目前已有 4 款不同剂型的产品:利鲁唑口腔膜剂 (Exservan)、利鲁唑片剂 (Rilutek)、利鲁唑胶囊剂和利鲁唑混悬剂 (Tiglutik)。2017 年,利鲁唑片被纳入国家基本医疗保险乙类药品目录;在最新实施的国家基本医疗保险药品目录中,利鲁唑混悬液作为 ALS 治疗药物也被纳入其中。依达拉奉是一种自由基清除剂,可减少氧化应激,早期用于治疗急性脑梗死并可适度减缓 ALS 疾病进展。2015 年,日本和韩国首次批准依达拉奉用于治疗 ALS,2017 年 5 月依达拉奉获美国 FDA 批准用于治疗所有 ALS 患者。依达拉奉有注射剂、口服溶液剂和舌下片剂可供临床使用,自 2022 年至今,依达拉奉注射液以限制在 ALS 的使用上纳入国家基本医疗保险乙类药品目录。

本研究的目的是通过美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 进行不成比例分析来评估依达拉奉和利鲁唑的安全性,进行上市后药物安全监测研究。

资料与方法

1 数据来源与收集

收集 FAERS 自 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度的不良事件 (adverse event, AE) 数据,使用两步重复数据去除过程来防止对同一报告进行多次计数,通过过滤唯一的行变量,然后使用唯一的 case ID 来剔除不相关 AE 报告和重复 AE 报告后,分别以“EDARAVONE”“RADICAVA”“RADICUT”和“RILUZOLE”“RILUTEK”“TIGLUTIK”“EXSERVAN”为关键词进行查询,从中筛选出以依达拉奉和利鲁唑为首要怀疑药物的 AE 报告,并使用 SAS 软件对数据进行清理和标准化并将其映射到《ICH 国际医

学用语词典》(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 中。

2 数据分析

采用报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR)^[4] 和多项泊松收缩器法 (multi-item gamma poisson shrinker, MGPS)^[5] 同时挖掘风险信号。对于 ROR 法,如果报告数 ≥ 3 且 ROR 的 95% CI 下限 > 1,则提示生成一个风险信号,ROR 的 95% CI 下限数值越大,说明信号强度越大;对于 MGPS,如果经验贝叶斯几何平均数的 95% CI 下限 (lower 95% CI of the empirical Bayesian geometric mean, EBGMM05) > 2,则提示目标药物与目标 AE 之间具有相关性^[6]。

结 果

1 AE 的基本情况

根据检索结果,本研究基于 FAERS 数据库获取 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度共 20 625 604 份病例报告。经过数据清洗,本研究最终纳入了以依达拉奉和利鲁唑为首要怀疑药物的 AE 报告分别为 2 930 和 1 337 份。对最终纳入的数据进行分析发现,除去未上报性别的报告,利鲁唑在男性和女性中的报告比例相差不大,而依达拉奉在男性中的报告比例大于女性。此外,依达拉奉和利鲁唑的报告主要集中在 18 岁以上人群。大多数报告由消费者或医生提交,具体见表 1。

表 1 依达拉奉和利鲁唑相关 AE 的基本情况

项目	依达拉奉		利鲁唑	
	报告数/份	构成比/%	报告数/份	构成比/%
性别				
女	800	27.30	556	41.59
男	1 190	40.61	592	44.28
不详	940	32.08	189	14.14
年龄				
< 18 岁	20	0.68	22	1.65
18 ~ 64 岁	388	13.24	417	31.19
≥ 65 岁	500	17.06	465	34.78
不详	2 022	69.01	433	32.39
上报人员				
消费者	1 757	59.97	626	46.82
医生	606	20.68	198	14.81
其他健康专业人士	286	9.76	173	12.94
药师	152	5.19	101	7.55
健康专业人士	125	4.27	172	12.86
律师	1	0.03	—	—
不详	10	0.18	67	5.01



严重结局包括死亡、危及生命、导致住院或住院延长、残疾、需要干预以防持续损害和其他严重结局。在 2 种药物中,死亡均为最常报告的严重结局(见图 1),可能与 ALS 的疾病进展相关。根据 FAERS 中治疗开始日期和 AE 报告日期得出相应药物 AE 的发生时间,见图 2。排除未报告或未知的 AE 发生时间报告,共有 411 份依达拉奉相关 AE 报告了发生时间,

中位 AE 发生时间为 25 d(四分位间距 4 ~ 152.5 d);共有 395 份利鲁唑相关 AE 报告了发生时间,中位 AE 发生时间为 44 d(四分位间距 9 ~ 180 d)。在观察期内,对于依达拉奉和利鲁唑,AE 均主要发生在 30 d 内,其占比分别为 52.07% 和 40.51%。值得注意的是,在 ALS 治疗 1 年后,仍有可能发生 AE(依达拉奉为 11.43%,利鲁唑为 15.95%)。

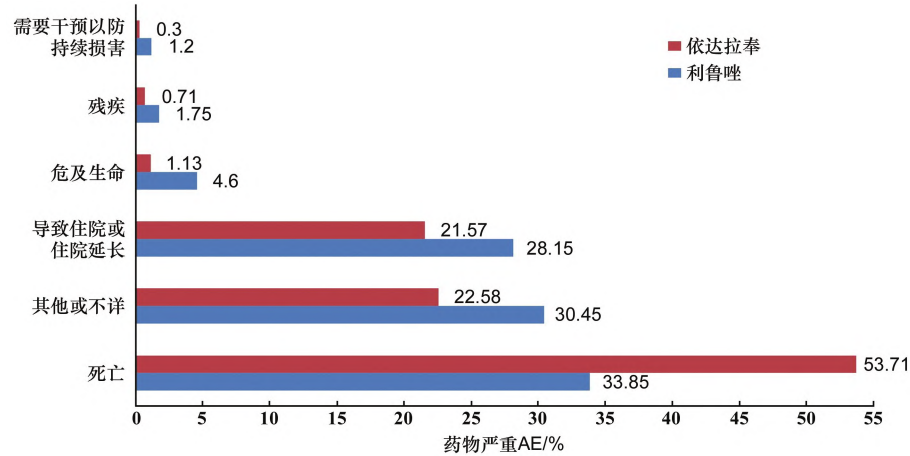


图 1 依达拉奉和利鲁唑 AE 的结局

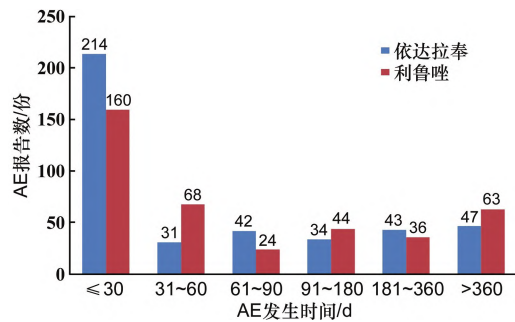


图 2 依达拉奉和利鲁唑 AE 发生时间

2 信号监测结果

如表 2 所示,在器官系统分类(system organ class,

SOC)水平上分别对依达拉奉和利鲁唑相关的 AE 进行了信号监测。通过观察发现,这 2 种药物相关的 AE 均涉及 27 个 SOC(其中,由于利鲁唑上报的 1 例 AE 为“ACCIDENTAL EXPOSURE”,为非现行低位语,无法匹配 SOC 而进行了删除)。如图 3 所示,与依达拉奉使用最密切相关的 SOC 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应(ROR:3.41,EBGM:2.40);与利鲁唑使用最密切相关的 SOC 主要集中在胃肠系统疾病(ROR:2.47,EBGM:2.19),呼吸系统、胸及纵隔疾病(ROR:2.50,EBGM:2.34)和肝胆系统疾病(ROR:2.96,EBGM:2.90)。

表 2 SOC 下依达拉奉和利鲁唑 AE 的风险信号强度

系统器官分类	依达拉奉			利鲁唑		
	PT 数	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)	PT 数	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)
血液及淋巴系统疾病	25	0.29(0.20~0.43)	0.30(0.21)	62	1.26(0.98~1.61)	1.25(1.01)
心脏器官疾病	63	0.47(0.37~0.60)	0.48(0.39)	61	0.78(0.60~1.00)	0.78(0.63)
各种先天性家族性遗传性疾病	2	0.13(0.03~0.53)	0.13(0.04)	7	0.78(0.37~1.64)	0.78(0.42)
耳及迷路类疾病	6	0.27(0.12~0.61)	0.27(0.14)	5	0.39(0.16~0.93)	0.39(0.19)
内分泌系统疾病	3	0.24(0.08~0.73)	0.24(0.09)	11	1.47(0.81~2.66)	1.47(0.89)
眼器官疾病	14	0.14(0.08~0.23)	0.14(0.09)	15	0.25(0.15~0.42)	0.26(0.17)
胃肠系统疾病	187	0.42(0.36~0.48)	0.44(0.39)	550	2.47(2.25~2.71)	2.19(2.03)
全身性疾病及给药部位各种反应	2 096	3.41(3.22~3.60)	2.40(2.29)	601	1.21(1.11~1.33)	1.17(1.09)
肝胆系统疾病	27	0.58(0.40~0.85)	0.58(0.43)	79	2.96(2.37~3.70)	2.90(2.41)

系统器官分类	依达拉奉			利鲁唑		
	PT 数	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)	PT 数	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)
免疫系统疾病	24	0.43(0.29~0.64)	0.43(0.31)	10	0.30(0.16~0.56)	0.30(0.18)
感染及感染类疾病	234	0.89(0.78~1.01)	0.89(0.80)	120	0.77(0.64~0.92)	0.78(0.67)
各类损伤、中毒及操作并发症	305	0.57(0.50~0.63)	0.59(0.54)	153	0.48(0.41~0.56)	0.50(0.44)
各类检查	157	0.48(0.41~0.57)	0.50(0.44)	226	1.24(1.08~1.42)	1.22(1.09)
代谢及营养类疾病	60	0.54(0.42~0.70)	0.55(0.44)	62	0.97(0.75~1.24)	0.97(0.78)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	237	0.91(0.80~1.03)	0.91(0.82)	77	0.49(0.39~0.61)	0.50(0.42)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	13	0.09(0.05~0.16)	0.09(0.06)	13	0.15(0.09~0.27)	0.16(0.10)
各类神经系统疾病	683	1.69(1.56~1.84)	1.60(1.50)	272	1.09(0.96~1.24)	1.08(0.98)
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	0.05(0.01~0.32)	0.05(0.01)	4	0.31(0.12~0.83)	0.31(0.14)
产品问题	53	0.67(0.51~0.88)	0.67(0.54)	20	0.43(0.28~0.66)	0.43(0.30)
精神病类	80	0.27(0.21~0.33)	0.28(0.23)	73	0.42(0.33~0.52)	0.43(0.35)
肾脏及泌尿系统疾病	49	0.49(0.37~0.65)	0.50(0.39)	32	0.55(0.39~0.78)	0.55(0.41)
生殖系统及乳腺疾病	1	0.02(0.00~0.16)	0.02(0.00)	1	0.04(0.01~0.27)	0.04(0.01)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	351	1.53(1.37~1.70)	1.49(1.36)	324	2.50(2.23~2.81)	2.34(2.12)
皮肤及皮下组织类疾病	128	0.46(0.38~0.54)	0.47(0.41)	88	0.54(0.43~0.66)	0.55(0.46)
社会环境	13	0.55(0.32~0.94)	0.55(0.35)	8	0.57(0.28~1.14)	0.57(0.32)
各种手术及医疗操作	126	1.91(1.60~2.28)	1.89(1.63)	37	0.94(0.68~1.30)	0.94(0.72)
血管与淋巴管类疾病	91	0.85(0.69~1.05)	0.85(0.72)	48	0.76(0.57~1.01)	0.77(0.60)

PT:首选术语,preferred terms

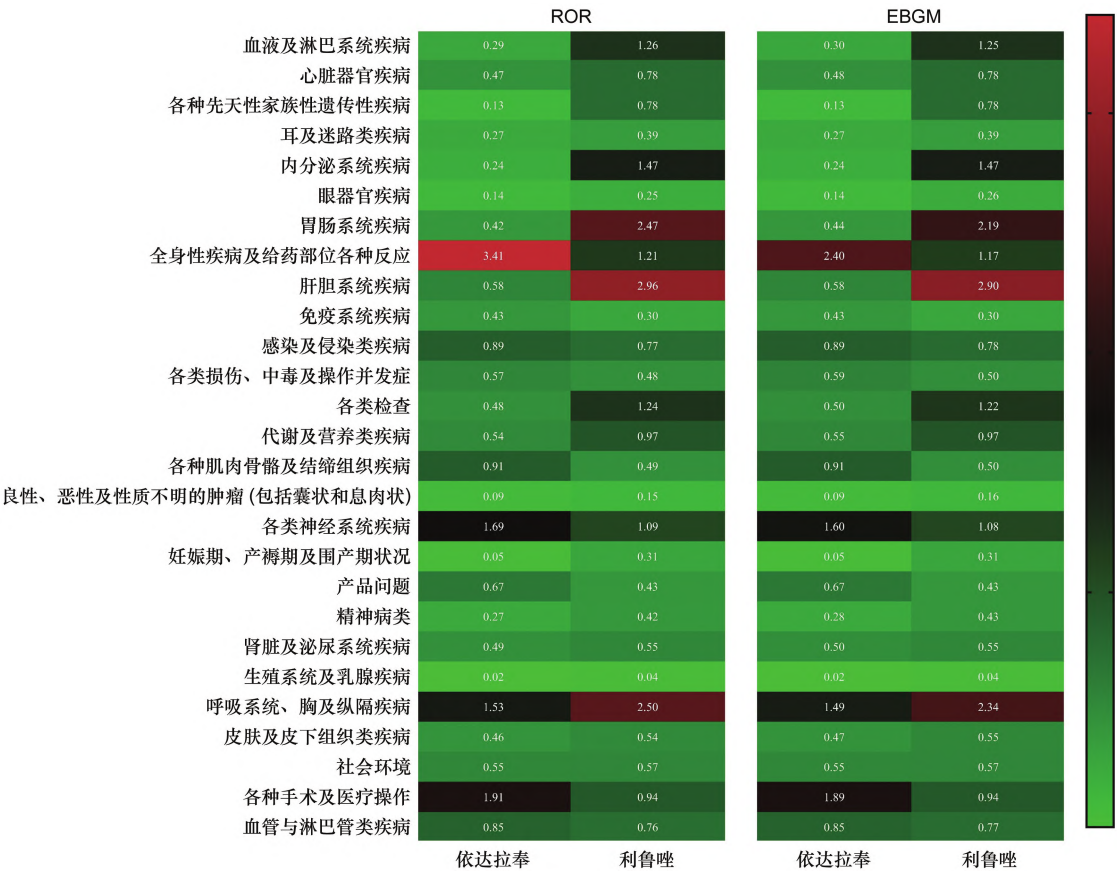


图3 依达拉奉和利鲁唑 SOC 安全信号热图

从 PT 层面的 AE 上,针对依达拉奉和利鲁唑均选择了 71 个满足所有 2 种歧化方法的 PT,并以 ROR 的 95% CI 下限对这些 AE 进行了降序排名,在

表 3 中显示了前 20 个 PT;以 PT 报告数进行降序排名,在表 4 中显示了报告数排前 20 名的 PT。

表 3 依达拉奉和利鲁唑 AE 信号强度(95% CI 下限)前 20 名排序

报告数	PT	SOC	ROR (95% CI)	EBGM (EBGM05)
依达拉奉				
168	ALS	各类神经系统疾病	1 141.44 (970.43 ~ 1 342.57)	987.52 (862.12)
3	胱抑素 C 升高	各类检查	440.80 (138.44 ~ 1 403.52)	420.85 (159.69)
18	胃造瘘术	各种手术及医疗操作	172.01 (107.83 ~ 274.38)	168.34 (113.89)
5	插管部位血栓形成	全身性疾病及给药部位各种反应	261.32 (107.41 ~ 635.74)	254.03 (120.73)
7	呼吸机依赖	呼吸系统、胸及纵隔疾病	223.31 (105.48 ~ 472.79)	217.86 (116.31)
18	气管造口术	各种手术及医疗操作	161.99 (101.58 ~ 258.35)	158.71 (107.40)
4	开处了已停产的产品	各类损伤、中毒及操作并发症	183.52 (68.20 ~ 493.85)	179.89 (78.57)
4	喂食管使用者	社会环境	149.29 (55.58 ~ 401.04)	146.86 (64.24)
4	胃痿	胃肠道系统疾病	123.35 (45.98 ~ 330.90)	121.67 (53.28)
10	机械通气	各种手术及医疗操作	61.23 (32.86 ~ 114.09)	60.72 (36.07)
5	插管部位肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	73.84 (30.62 ~ 178.09)	73.20 (35.04)
4	用力肺活量降低	各类检查	74.50 (27.84 ~ 199.35)	73.86 (32.42)
81	失语	各类神经系统疾病	33.02 (26.50 ~ 41.15)	32.40 (26.95)
4	出血性脑梗死	各类神经系统疾病	66.24 (24.76 ~ 177.16)	65.73 (28.86)
244	疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	27.87 (24.50 ~ 31.70)	26.49 (23.78)
9	胃肠管置入	各种手术及医疗操作	46.76 (24.28 ~ 90.07)	46.45 (26.84)
4	静脉萎陷	血管与淋巴管类疾病	64.75 (24.21 ~ 173.18)	64.27 (28.22)
98	意外的治疗反应	全身性疾病及给药部位各种反应	25.79 (21.11 ~ 31.51)	25.24 (21.35)
17	精力增加	全身性疾病及给药部位各种反应	33.37 (20.71 ~ 53.76)	33.14 (22.24)
9	中心静脉插管	各种手术及医疗操作	38.25 (19.87 ~ 73.66)	38.04 (21.98)
利鲁唑				
14	运动神经元疾病	各类神经系统疾病	645.44 (377.83 ~ 1102.58)	617.58 (394.55)
3	出血性坏死性胰腺炎	胃肠道系统疾病	786.10 (246.52 ~ 2506.76)	748.54 (283.67)
33	ALS	各类神经系统疾病	340.27 (240.59 ~ 481.26)	329.56 (246.58)
8	胰腺炎复发	胃肠道系统疾病	216.36 (107.60 ~ 435.08)	212.92 (118.68)
8	咽感觉减退	呼吸系统、胸及纵隔疾病	182.98 (91.06 ~ 367.69)	180.44 (100.63)
3	假性囊肿	全身性疾病及给药部位各种反应	183.02 (58.61 ~ 571.49)	180.78 (69.72)
12	门静脉血栓形成	肝胆系统疾病	80.16 (45.41 ~ 141.51)	79.45 (49.38)
5	淋巴细胞刺激试验阳性	各类检查	103.46 (42.91 ~ 249.45)	102.63 (49.14)
39	口腔感觉减退	胃肠道系统疾病	54.61 (39.79 ~ 74.93)	53.72 (41.22)
6	咽感觉异常	呼吸系统、胸及纵隔疾病	87.51 (39.20 ~ 195.38)	86.87 (44.36)
7	胃肠管置入	各种手术及医疗操作	61.76 (29.38 ~ 129.85)	61.39 (32.96)
35	急性胰腺炎	胃肠道系统疾病	34.05 (24.39 ~ 47.53)	33.59 (25.41)
5	坏死性胰腺炎	胃肠道系统疾病	54.18 (22.50 ~ 130.47)	53.91 (25.84)
19	口部感觉异常	胃肠道系统疾病	28.51 (18.15 ~ 44.78)	28.29 (19.39)
4	创伤性肺损伤	各类损伤、中毒及操作并发症	43.16 (16.16 ~ 115.21)	42.98 (18.90)
9	肺毒性	呼吸系统、胸及纵隔疾病	28.71 (14.92 ~ 55.27)	28.58 (16.52)
3	动脉血氧分压降低	各类检查	46.11 (14.84 ~ 143.28)	45.93 (17.79)
3	支气管阻塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	40.64 (13.08 ~ 126.25)	40.50 (15.68)
40	间质性肺疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	17.73 (12.97 ~ 24.22)	17.48 (13.46)
4	麻疹样皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	30.43 (11.40 ~ 81.20)	30.33 (13.34)



表 4 依达拉奉和利鲁唑 AE 发生频次前 20 名排序

报告数	PT	SOC	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)
依达拉奉				
571	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	9.24(8.47 ~ 10.09)	8.30(7.72)
252	药物无效	全身性疾病及给药部位各种反应	2.41(2.12 ~ 2.73)	2.34(2.10)
244	疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	27.87(24.50 ~ 31.70)	26.49(23.78)
168	ALS	各类神经系统疾病	1 141.44(970.43 ~ 1 342.57)	987.52(862.12)
132	病情恶化	全身性疾病及给药部位各种反应	5.67(4.77 ~ 6.74)	5.54(4.80)
122	虚弱	全身性疾病及给药部位各种反应	4.07(3.40 ~ 4.87)	3.99(3.43)
104	肌无力	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	11.59(9.55 ~ 14.08)	11.36(9.66)
98	意外的治疗反应	全身性疾病及给药部位各种反应	25.79(21.11 ~ 31.51)	25.24(21.35)
92	步态障碍	全身性疾病及给药部位各种反应	5.93(4.83 ~ 7.29)	5.84(4.91)
81	失语	各类神经系统疾病	33.02(26.50 ~ 41.15)	32.40(26.95)
74	言语障碍	各类神经系统疾病	17.39(13.82 ~ 21.88)	17.12(14.12)
74	跌倒	各类损伤、中毒及操作并发症	2.77(2.20 ~ 3.48)	2.74(2.26)
54	呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	9.03(6.90 ~ 11.81)	8.93(7.14)
34	无 AE	全身性疾病及给药部位各种反应	2.73(1.95 ~ 3.83)	2.72(2.05)
33	脑梗死	各类神经系统疾病	16.33(11.59 ~ 23.00)	16.20(12.16)
33	吞咽困难	胃肠系统疾病	4.35(3.09 ~ 6.13)	4.33(3.25)
29	活动度降低	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5.20(3.61 ~ 7.50)	5.18(3.81)
28	呼吸系统疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	11.61(8.01 ~ 16.84)	11.54(8.45)
23	临终关怀	各种手术及医疗操作	29.67(19.69 ~ 44.72)	29.45(20.89)
23	步态无力	全身性疾病及给药部位各种反应	9.12(6.05 ~ 13.74)	9.07(6.44)
利鲁唑				
225	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	5.93(5.18 ~ 6.80)	5.56(4.96)
100	恶心	胃肠系统疾病	2.70(2.22 ~ 3.30)	2.65(2.24)
66	疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	12.44(9.74 ~ 15.88)	12.17(9.93)
40	间质性肺疾病	呼吸系统、胸及纵隔疾病	17.73(12.97 ~ 24.22)	17.48(13.46)
39	口腔感觉减退	胃肠系统疾病	54.61(39.79 ~ 74.93)	53.72(41.22)
35	急性胰腺炎	胃肠系统疾病	34.05(24.39 ~ 47.53)	33.59(25.41)
35	腹部不适	胃肠系统疾病	4.45(3.19 ~ 6.22)	4.41(3.34)
33	ALS	各类神经系统疾病	340.27(240.59 ~ 481.26)	329.56(246.58)
30	肝酶升高	各类检查	9.59(6.69 ~ 13.74)	9.50(7.03)
27	上腹痛	胃肠系统疾病	2.82(1.93 ~ 4.12)	2.80(2.04)
21	吞咽困难	胃肠系统疾病	4.71(3.07 ~ 7.23)	4.68(3.27)
20	呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	5.65(3.64 ~ 8.78)	5.62(3.89)
19	口部感觉异常	胃肠系统疾病	28.51(18.15 ~ 44.78)	28.29(19.39)
17	谷丙转氨酶升高	各类检查	5.52(3.42 ~ 8.89)	5.49(3.68)
16	肺栓塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3.53(2.16 ~ 5.76)	3.51(2.33)
15	谷草转氨酶升高	各类检查	5.62(3.38 ~ 9.33)	5.59(3.66)
14	运动神经元疾病	各类神经系统疾病	645.44(377.83 ~ 1 102.58)	617.58(394.55)
12	门静脉血栓形成	肝胆系统疾病	80.16(45.41 ~ 141.51)	79.45(49.38)
12	胰腺炎	胃肠系统疾病	4.78(2.71 ~ 8.43)	4.76(2.96)
10	感染性吸入性肺炎	感染及侵袭类疾病	8.37(4.50 ~ 15.57)	8.34(4.96)

讨 论

1 AE 的基本情况

排除未知性别的报告,使用依达拉奉导致的 AE

中男性患者比例多于女性患者,这可能是因为依达拉奉不仅可以治疗 ALS,也可用于改善急性脑梗死所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。Vyasa 等^[7]的研究认为,总体而言女性患卒中的风险

低于男性,虽然这种关联因年龄和不同卒中类型而异。但是由于依达拉奉未注明性别的报告数占比较高,所以依达拉奉导致的 AE 是否真的存在性别差异有待考究。此外,在收集到的 AE 中,患者大部分为 18 岁以上人群。2 种药物导致死亡的比例在所有严重结局中均居第 1 位,与表 4 按发生频次对 PT 进行排序的结果吻合。本研究结果表明,依达拉奉和利鲁唑的中位 AE 发生时间分别为 25 和 44 d,但依达拉奉和利鲁唑导致的 AE 在任何时间段都有记录。Witzel 等^[8]的研究结果表明,使用依达拉奉治疗的前 20 周发生了 20 例(67%)AE,Jaiswal 等^[9]的研究则显示谷丙转氨酶升高通常出现在开始利鲁唑治疗后的 3 个月内,但在继续治疗的 2~6 个月后恢复到正常范围上限的 2 倍以下,因此,需要更长的随访时间来观察依达拉奉和利鲁唑在未来的临床研究中的 AE。

2 信号监测结果

全身性疾病及给药部位各种反应不仅是依达拉奉唯一具有阳性信号的 SOC,也是报告数最多的 SOC;该 SOC 包含的 90 个 PT 中有 17 个与注射/输液部位有关,有 11 个与插管部位有关,其他 PT 大部分与疾病进展有关。2022 年 5 月,美国 FDA 批准依达拉奉口服液上市,同年 9 月,依达拉奉舌下片在我国获批上市。在此之前,依达拉奉只有注射剂可用于 ALS 治疗,由于注射剂的特殊性,导致了不可避免的注射/输液部位相关 AE。Witzel 等^[8]在 30 例(16%)病例中观察到潜在不良反应,最显著的是输液部位感染和过敏反应。长期静脉输注已被确认存在血栓形成的风险^[10],但针对 ALS 患者,这种风险程度尚不可知^[11]。ALS 持续进展最终可能出现呼吸衰竭和吞咽困难。呼吸衰竭是 ALS 死亡的主要原因^[12]。当呼吸功能损害严重时,部分患者会选择气管造口术和永久性通气。吞咽困难会导致营养不良、体重严重减轻、脱水和吸入性肺炎^[13]。此外,Witzel 等^[8]在评估静脉注射依达拉奉治疗 ALS 患者的长期安全性和有效性中也报道了疲劳、步态障碍等 AE。其他诸如死亡、疾病进展、病情恶化、虚弱、疼痛等 AE 均可能与疾病进展有关。

利鲁唑以口服形式给药,可能导致头晕、胃肠道疾病和肝功能改变等不良反应。有研究报道在使用利鲁唑治疗的前几个月,出现过恶心、便秘和间质性肺疾病问题^[14]。值得注意的是,利鲁唑药品说明书中胰腺炎不良反应发生率为 1/1 000~1/100,而在

本研究中,利鲁唑与胰腺炎之间存在强烈的阳性信号。以 95% CI 下限降序对利鲁唑 AE 信号强度进行排序,前 20 个 PT 中有 4 个均为胰腺炎相关;此外,假性囊肿和门静脉血栓形成在表 3 中分别排第 6 名和第 7 名,这 2 种 PT 为胰腺炎并发症^[15]。此外,利鲁唑最常见的可能导致治疗停止的不良反应包括谷丙转氨酶或其他肝毒性标志物和中性粒细胞减少症水平升高^[3]。Jaiswal 等^[9]表示,利鲁唑所致的恶心、虚弱和肝酶水平升高与剂量相关。一项回顾性研究结果显示利鲁唑最常见的停药原因是肝酶升高(5.4%),其次为间质性肺炎(4.3%)^[16]。肝酶升高主要表现为谷丙转氨酶、谷草转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GTP)异常,但在停药一定时间后可恢复正常。在 Inoue-Shibui 等^[16]的研究中,所有因肝酶升高而停用利鲁唑的病例均具有糖尿病或高脂血症用药史,这可能反映了患者新陈代谢能力的增强。此外,在某些情况下,利鲁唑给药前的生化分析显示 γ -GTP 升高,这也表明用药前的代谢能力很重要,因此需在治疗前和治疗期间测定血清转氨酶,而且亚洲患者可能更易出现肝功能异常,提示我们在诊疗过程中应该更加关注患者的肝功能,及时监测与预防。

结合表 3 和表 4 的信息,根据 ROR 的 95% CI 排序,2 种药物均涉及的 PT 包括 ALS 和胃肠管置入;根据报告病例数排序,2 种药物均涉及的 PT 有 ALS、疾病进展、吞咽困难、死亡和呼吸衰竭。这些 PT 均与 ALS 的临床症状和疾病进展有关,而与药物本身的关联有多少尚未可知。对于利鲁唑,ALS、口部感觉异常、急性胰腺炎、运动神经元疾病和间质性肺病在表 3 和表 4 中均有出现;除了 ALS 和运动神经元疾病这 2 种与适应证相关的 PT,其他 3 种 PT 均在说明书中有所提及。值得注意的是利鲁唑所致的间质性肺炎可经停药或类固醇治疗后改善。Inoue-Shibui 等^[16]认为利鲁唑导致间质性肺炎的潜在机制可能包括剂量依赖性细胞介导的过敏、支气管肺泡灌洗和 CD₄⁺ 或 CD₈⁺ 淋巴细胞的增加。虽然间质性肺炎可被治愈,但其致命性仍不可忽视。因此本文建议,对使用利鲁唑的 ALS 患者进行仔细随访,当患者主诉呼吸系统问题,如呼吸困难或干咳时,应建议进行胸部 X 光检查。

3 局限性

本研究是基于 FAERS 进行的,该数据库与所有药物警戒数据库一样都存在一些固有的局限性:

① 提交虚假、不准确、不完整和延迟报告的可能性依旧存在,这可能导致研究人员缺少足够的信息来正确评价 AE^[17-19]。② FAERS 中仅纳入了发生 AE 的病例,无法计算与药物相关 AE 的发生率,因为接受药物治疗的人群总数未知。③ 目标药物与 AE 之间明确因果关系的建立受到限制^[20-21],因为因果关系分析仅提供统计学关联。④ 针对依达拉奉这种具有多种适应证的药物,尚无法挖掘其在 ALS 下的 AE,因此需要进一步的实验探索、临床试验、病例对照研究和队列研究来验证结果。

4 结论

本研究首次使用 FAERS 数据库对依达拉奉和利鲁唑 AE 同时进行信号分析。结果显示,依达拉奉引起的 AE 多集中在全身性疾病及给药部位各种反应,而利鲁唑引起的 AE 与说明书基本一致,需要重点关注的包括间质性肺病、肝功能异常和胰腺炎。2 种药物所报告的 AE 在用药后的任何时间均有可能出现,在治疗的同时应进行良好的护理,密切监测相应指标,尽可能避免严重 AE 的发生。由于数据库和检测方法的局限性,仍需要队列研究和长期临床研究来验证这些结果,并进一步评估依达拉奉和利鲁唑的安全性。

[参 考 文 献]

- [1] FELDMAN EL, GOUTMAN SA, PETRI S, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1363-1380.
- [2] XU L, LIU T, LIU L, *et al.* Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(4): 944-953.
- [3] RES P, SILVA C, CHAVARRIA D, *et al.* Drug discovery and amyotrophic lateral sclerosis: Emerging challenges and therapeutic opportunities[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 83: 101790.
- [4] 卢佩雯,周瑞珊,陈君恒,等. 基于 FAERS 数据库对阿培利西的皮肤和皮下组织不良事件的信号挖掘和分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(5): 508-513.
- [5] SHU YM, HE XC, LIU YX, *et al.* A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789-802.
- [6] YIN YC, SHU YM, ZHU JR, *et al.* A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19555.
- [7] VYAS MV, SILVER FL, AUSTIN PC, *et al.* Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan[J]. *Stroke*, 2021, 52(2): 447-451.
- [8] WITZEL S, MAIER A, STEINBACH R, *et al.* Safety and effectiveness of long-term intravenous administration of edaravone for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 121-130.
- [9] JAISWAL MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(2): 733-748.
- [10] TURNBULL J. Is edaravone harmful? (a placebo is not a control)[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2018, 19(7-8): 477-482.
- [11] TURNBULL J. Reappraisal of an ALS trial: unaccounted procedural risk[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 717-718.
- [12] MASRORI P, VAN DAMME P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(10): 1918-1929.
- [13] NIEDERMEYER S, MURN M, CHOI PJ. Respiratory failure in amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Chest*, 2019, 155(2): 401-408.
- [14] SCHULTZ J. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Am J Manag Care*, 2018, 24(15S): S327-S335.
- [15] SUN Z, LIU X, AN PJ, *et al.* Real-world safety profile of riluzole: a systematic analysis of data from the FAERS database and case reports[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(10): 967-974.
- [16] INOUE-SHIBUI A, KATO M, SUZUKI N, *et al.* Interstitial pneumonia and other adverse events in riluzole-administered amyotrophic lateral sclerosis patients: a retrospective observational study[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 72.
- [17] 李珊珊,沈珑慧. 基于 FAERS 数据库挖掘与分析新生儿使用猪肺磷脂风险信号[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(24): 3462-3469.
- [18] 李素素,马曾庆,吴连平,等. 基于 FAERS 数据库的贝伐珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 今日药学, 2024, 34(11): 836-842.
- [19] 汪世桥,邹国盛,潘恒,等. 基于 FAERS 数据库的阿布昔替尼不良事件信号挖掘与分析[J]. 今日药学, 2024, 34(8): 588-593.
- [20] 兰忠玲,姚晖,吴皓,等. 基于 FAERS 数据的眼内注射用雷珠单抗和阿柏西普不良事件对比分析[J]. 今日药学, 2024, 34(6): 442-450.
- [21] 朱正怡,倪映华,高鹏,等. 基于 FAERS 数据库的儿童唑类抗真菌药物相关肝损伤研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(24): 3440-3446.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2024-04-18