

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

基于FAERS分析肌萎缩侧索硬化药物的上市后安全性研究

产品战略&医学与信息部
2025-6



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 文献简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

02 文献重点内容

- ALS：病因与发病机制，治疗药物
- 研究资料与方法
- 研究结果与讨论
- 研究局限性

03 结论





《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

发表时间

2025年3月

发表杂志

《中国新药杂志》

Chinese Journal of New Drugs 2025,34(3)

· 药物安全与合理应用 ·

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



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（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2930和1337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25d和44d，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。

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士在临床实践中降低依达拉奉和利鲁唑发生AE的风险。

目录

CONTENTS

01 文献简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

02 文献重点内容

- ALS：病因与发病机制，治疗药物
- 研究资料与方法
- 研究结果与讨论
- 研究局限性

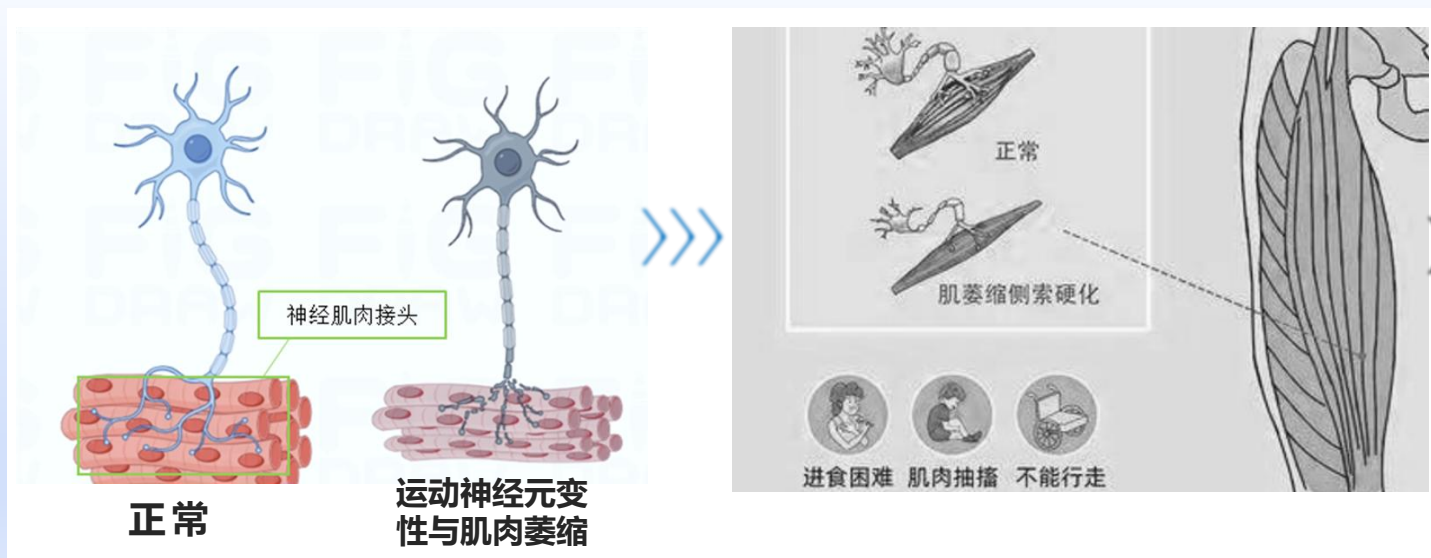
03 结论



ALS概述

肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种上、下运动神经元变性导致的进行性瘫痪并伴有肌肉萎缩的运动神经元病 (MND)。

- 绝大多数ALS 为散发性 (sALS)
- 5% ~ 10%的病例为家族性(fALS)



主要表现：患者会出现进行性肌无力、肌肉萎缩、构音障碍、吞咽困难、呼吸功能障碍、痰和唾液分泌物增多等

ALS 的发病相关因素

非遗传危险因素

- **年龄与性别**：60岁以上高发，男性风险约为女性的1.5倍；
- **环境暴露**：长期接触化学品（农药、除草剂、甲醛），重金属（铅、锌、铁），电磁场辐射可增加患ALS的风险；
- **生活方式**：吸烟、过度运动（职业运动员风险升高）、饮食失衡；
- **病毒感染与疫苗**：肠道病毒、HHV-6/8、HIV及新冠疫苗与ALS发病相关；

遗传因素

- **关键基因突变**：C9orf72、铜锌超氧化物歧化酶1（Cu/Zn-SOD1）、人类TAR DNA结合蛋白(TARDBP)、融合肉瘤突变(FUS)，**基本以常染色体显性遗传为主**

ALS 发病机制

包括谷氨酸兴奋性毒性、氧化应激、线粒体功能障碍和轴突运输破坏等





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。

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

一种谷氨酸能神经传递抑制剂，具有明确的神经保护作用。**美国FDA最先批准用于治疗ALS的“孤儿药”，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。现已广泛用于治疗ALS。**

依达拉奉

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。**



治疗药物

利鲁唑是唯一被认为能抑制N- 甲基- D- 天冬氨酸 (N-methyl- D- aspartic acid, **NMDA**) **受体和** α - 氨基- 3- 羟基- 5- 甲基- 4- 异恶唑丙酸(α - amino- 3- hydroxy- 5- methyl- 4- isoxazolepropionic acid, **AMPA**) **受体的兴奋性**，减少谷氨酸释放、限制谷氨酸兴奋性毒性的药物，它可能会延缓ALS患者的病程，特别是延髓麻痹患者，并延长其生存期。

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，利鲁唑悬液作为ALS治疗药物也被纳入其中。

● 利鲁唑

● 依达拉奉

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。



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caseID来剔除不相关AE报告和重复AE报告后

分别以

“EDARAVONE” “RADICAVA” “RADICUT” “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**

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》中

数据分析

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**) 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 > 2 , 则提示目标药物与目标AE之间具有相关性。



结 果



1. AE基本情况
2. 信号监测结果

结果

一、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2930 和1337**。大多数报告由消费者或医生提交，具体见表1。

根据研究检索结果

AE报告数：依达拉奉 2930，利鲁唑 1337

利鲁唑总体显著低于依达拉奉；

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

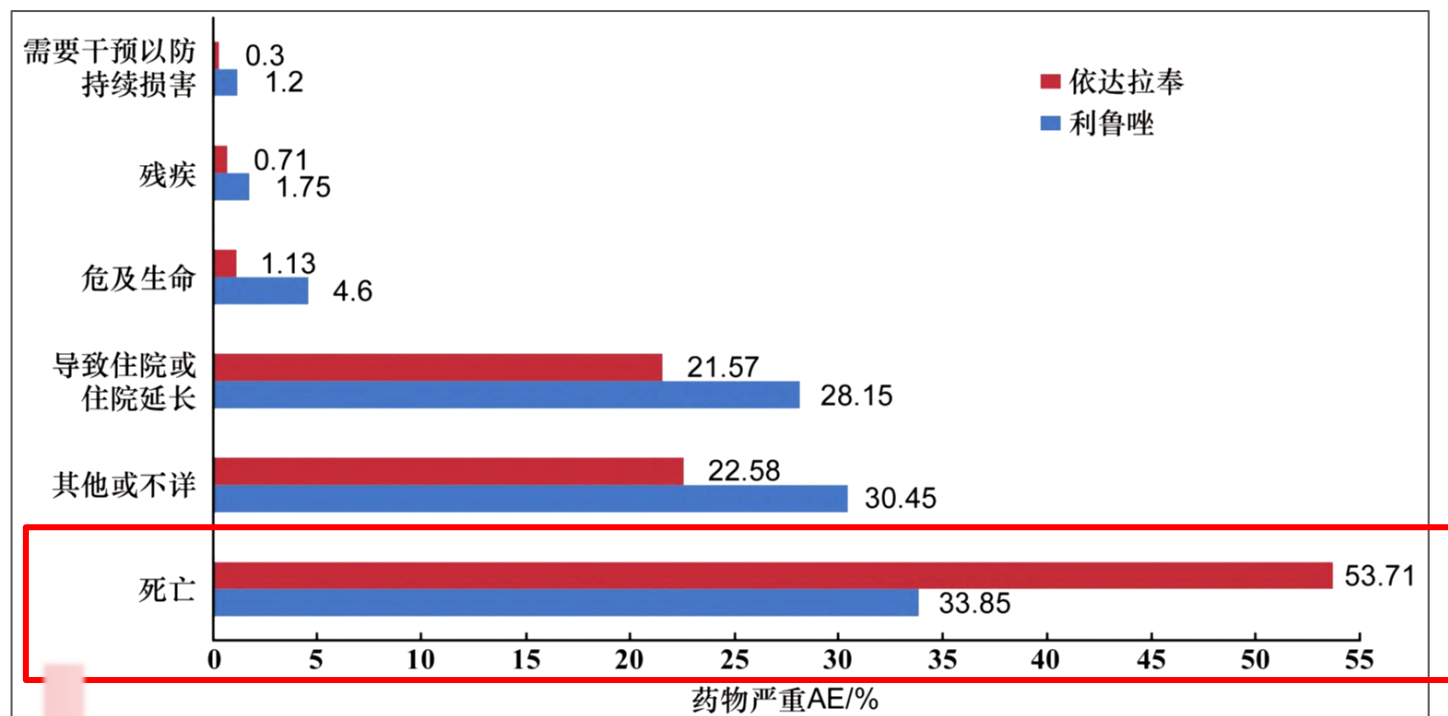


■ 图 1

1

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。



在“死亡”这一最严重的类别中，**利鲁唑的死亡率远低于依达拉奉，说明利鲁唑的有效率远高于依达拉奉。**

➤ 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。

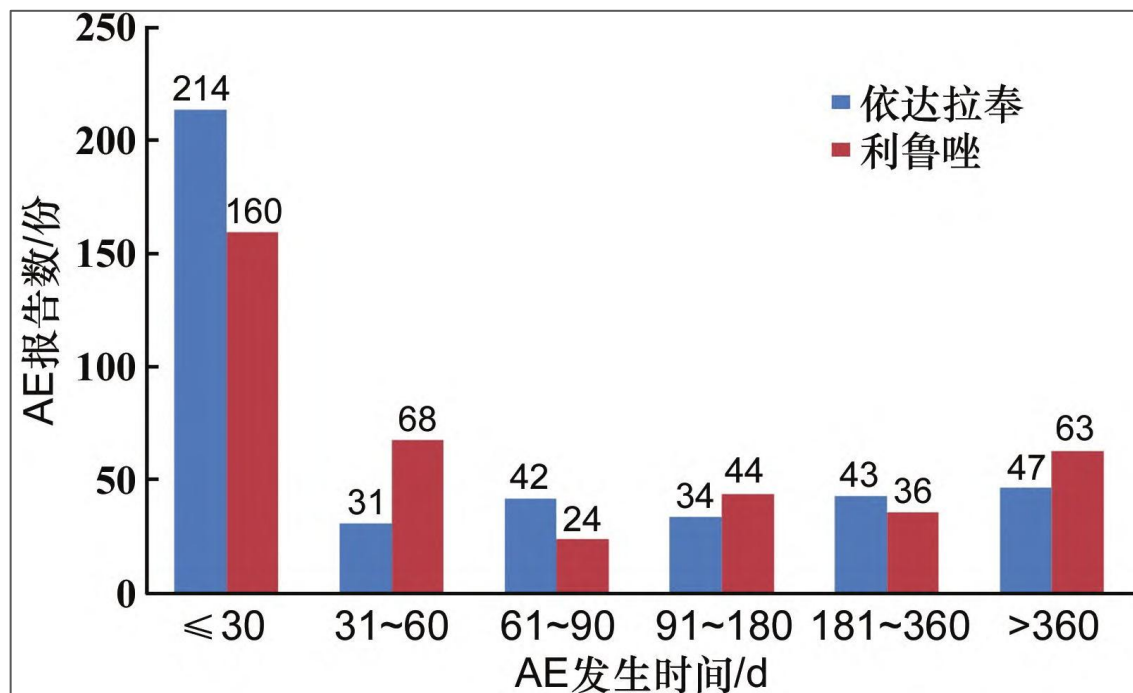
2

- ✓ 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25d（四分位间距4~152.5d）；
- ✓ 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44d（四分位间距9~180d）。

在观察期内，对于依达拉奉和利鲁唑，AE均主要发生在30d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2



二、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。

■ 表 2 SOC下依达拉奉和利鲁唑AE信号强度

系统器官分类	依达拉奉			利鲁唑		
	PT 数	ROR (95% CI)	EBCM (EBCM05)	PT 数	ROR (95% CI)	EBCM (EBCM05)
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)
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

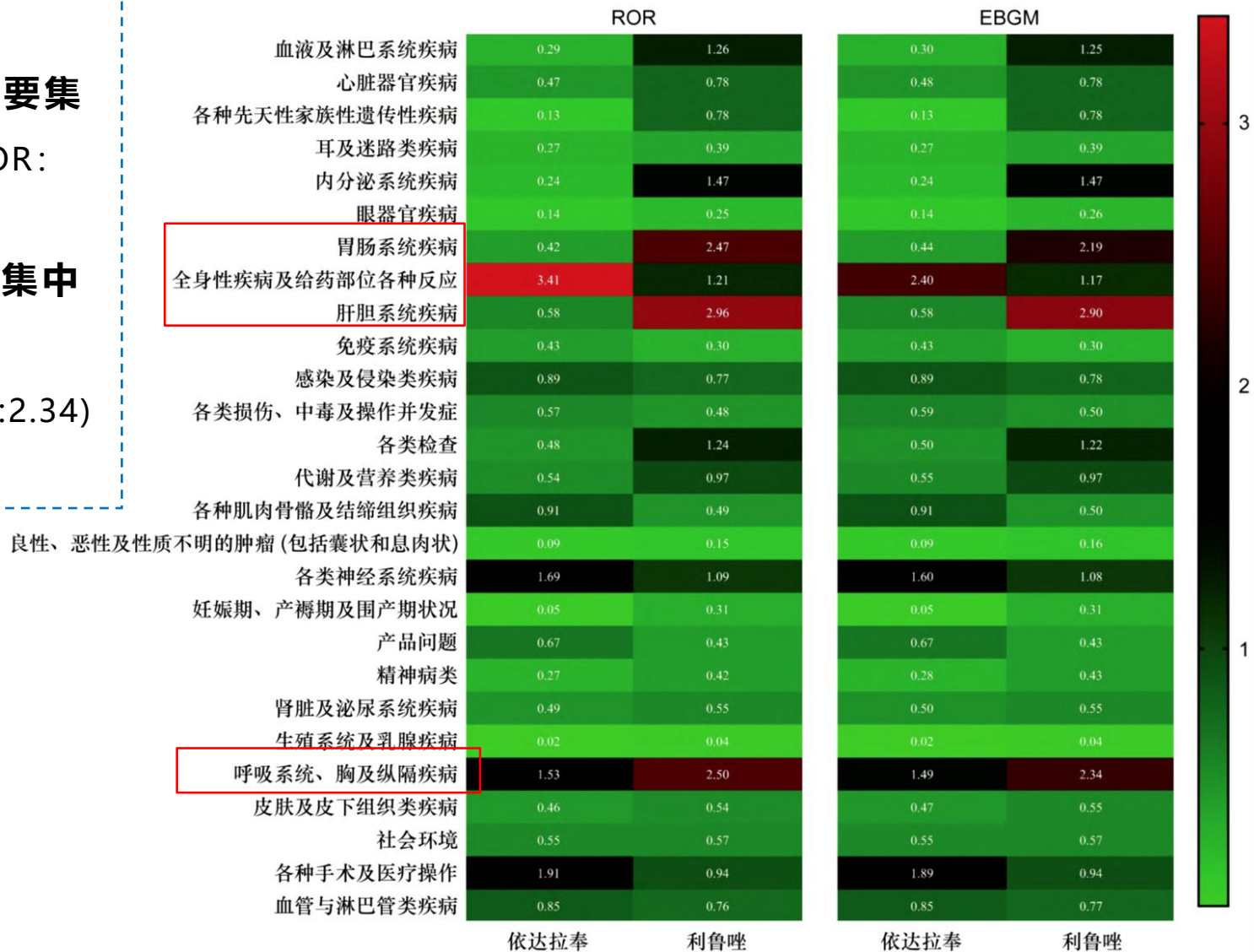


传递最有价值的医学信息

■ 图3 依达拉奉和利鲁唑SOC安全信号热图

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)
肝胆系统疾病 (ROR: 2.96, EBGM: 2.90)



■ 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(EBGM0)	报告数	PT	SOC	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)
依达拉奉					利鲁唑				
168	ALS	各类神经系统疾病	1 141.44(970.43 ~ 1 342.57)	987.52(862.12)	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	胱抑素 C 升高	各类检查	440.80(138.44 ~ 1 403.52)	420.85(159.69)	3	出血性坏死性胰腺炎	胃肠系统疾病	786.10(246.52 ~ 2506.76)	748.54(283.67)
18	胃造瘘术	各种手术及医疗操作	172.01(107.83 ~ 274.38)	168.34(113.89)	33	ALS	各类神经系统疾病	340.27(240.59 ~ 481.26)	329.56(246.58)
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)	8	胰腺炎复发	胃肠系统疾病	216.36(107.60 ~ 435.08)	212.92(118.68)
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)	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)
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)	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)
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)	12	门静脉血栓形成	肝胆系统疾病	80.16(45.41 ~ 141.51)	79.45(49.38)
4	喂食管使用者	社会环境	149.29(55.58 ~ 401.04)	146.86(64.24)	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)
4	胃瘘	胃肠系统疾病	123.35(45.98 ~ 330.90)	121.67(53.28)	39	口腔感觉减退	胃肠系统疾病	54.61(39.79 ~ 74.93)	53.72(41.22)
10	机械通气	各种手术及医疗操作	61.23(32.86 ~ 114.09)	60.72(36.07)	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)
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)	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)
4	用力肺活量降低	各类检查	74.50(27.84 ~ 199.35)	73.86(32.42)	35	急性胰腺炎	胃肠系统疾病	34.05(24.39 ~ 47.53)	33.59(25.41)
81	失语	各类神经系统疾病	33.02(26.50 ~ 41.15)	32.40(26.95)	5	坏死性胰腺炎	胃肠系统疾病	54.18(22.50 ~ 130.47)	53.91(25.84)
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)	19	口部感觉异常	胃肠系统疾病	28.51(18.15 ~ 44.78)	28.29(19.39)
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)	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	胃肠管置入	各种手术及医疗操作	46.76(24.28 ~ 90.07)	46.45(26.84)	9	肺毒性	呼吸系统、胸及纵隔疾病	28.71(14.92 ~ 55.27)	28.58(16.52)
4	静脉萎陷	血管与淋巴管类疾病	64.75(24.21 ~ 173.18)	64.27(28.22)	3	动脉血氧分压降低	各类检查	46.11(14.84 ~ 143.28)	45.93(17.79)
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)	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)
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)	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)
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)	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)

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。



■ 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)	报告数	PT	SOC	ROR(95% CI)	EBGM(EBGM05)
依达拉奉					利鲁唑				
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)	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)
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)	100	恶心	胃肠道系统疾病	2.70(2.22 ~ 3.30)	2.65(2.24)
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)	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)
168	ALS	各类神经系统疾病	1 141.44(970.43 ~ 1 342.57)	987.52(862.12)	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)
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)	39	口腔感觉减退	胃肠道系统疾病	54.61(39.79 ~ 74.93)	53.72(41.22)
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)	35	急性胰腺炎	胃肠道系统疾病	34.05(24.39 ~ 47.53)	33.59(25.41)
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)	35	腹部不适	胃肠道系统疾病	4.45(3.19 ~ 6.22)	4.41(3.34)
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)	33	ALS	各类神经系统疾病	340.27(240.59 ~ 481.26)	329.56(246.58)
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)	30	肝酶升高	各类检查	9.59(6.69 ~ 13.74)	9.50(7.03)
81	失语	各类神经系统疾病	33.02(26.50 ~ 41.15)	32.40(26.95)	27	上腹痛	胃肠道系统疾病	2.82(1.93 ~ 4.12)	2.80(2.04)
74	言语障碍	各类神经系统疾病	17.39(13.82 ~ 21.88)	17.12(14.12)	21	吞咽困难	胃肠道系统疾病	4.71(3.07 ~ 7.23)	4.68(3.27)
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)	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)
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)	19	口部感觉异常	胃肠道系统疾病	28.51(18.15 ~ 44.78)	28.29(19.39)
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)	17	谷丙转氨酶升高	各类检查	5.52(3.42 ~ 8.89)	5.49(3.68)
33	脑梗死	各类神经系统疾病	16.33(11.59 ~ 23.00)	16.20(12.16)	16	肺栓塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3.53(2.16 ~ 5.76)	3.51(2.33)
33	吞咽困难	胃肠道系统疾病	4.35(3.09 ~ 6.13)	4.33(3.25)	15	谷草转氨酶升高	各类检查	5.62(3.38 ~ 9.33)	5.59(3.66)
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)	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)
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)	12	门静脉血栓形成	肝胆系统疾病	80.16(45.41 ~ 141.51)	79.45(49.38)
23	临终关怀	各种手术及医疗操作	29.67(19.69 ~ 44.72)	29.45(20.89)	12	胰腺炎	胃肠道系统疾病	4.78(2.71 ~ 8.43)	4.76(2.96)
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)	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)

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



讨 论



1. AE基本情况
2. 信号监测结果

讨论

一、不良事件（Adverse event AE）的基本情况

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25d和44d（依达拉奉和利鲁唑导致的AE在任何时间段都有记录）。

Witzel^{【1】}等研究结果表明，使用依达拉奉治疗的前20周发生了20例（67%）AE；

Jaiswal^{【2】}等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。

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导致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。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。**

【1】WITZEL S, MAIER A, STEINBACH R, et al. Safety and effect-tiveness of long-term intravenous administration of edaravone for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. JAMA Neurol,2022,79(2):121-130.

【2】JAISWAL MK.Riluzole and edaravone: A tale of two amyotro-phic lateral sclerosis drugs [J].Med Res Rev,2019,39(2): 733-748.



二、信号监测结果

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^[3] 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 CD_4^+ 或 CD_8^+ 淋巴细胞的增加。

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】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.



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。
- RES P等表示^[4]，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。

◆ Jaiswal等^[2]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%）^[3]。

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-GTP）异常，但在停药一定时间后可恢复正常。

在Inoue-Shibui等^[3]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。

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。

【2】JAISWAL MK.Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs [J].Med Res Rev,2019,39(2): 733-748.

【4】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.



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。
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，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。



结 论

本研究首次使用FAERS数据库对依达拉奉和利鲁唑 A E 同时进行信号分析。

结果显示：

- ✓ 依达拉奉引起的 A E 多集中在全身性疾病及给药部位各种反应。
- ✓ 利鲁唑引起的 A E 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。

- ◆ AE不良反应报告数，利鲁唑总体显著低于依达拉奉；
- ◆ 严重结局报告中，利鲁唑的死亡率远低于依达拉奉，说明利鲁唑的有效率远高于依达拉奉。对于延缓患者的生存时间来说，利鲁唑的效果更好。

利鲁唑在治疗ALS患者时兼顾了有效性和安全性！



谢谢关注!
thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息