基于美国FAERS的玛巴洛沙韦不良事件信号挖掘与分析Δ

林　静[1*]，杨文宝[2]，吕灵通[1]（1.济南市市中区人民医院药学部，济南　250002；2.济南市市中区人民医院西药房，济南　250002）

中图分类号　R978.7；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）07-0868-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.19

摘　要　目的　挖掘玛巴洛沙韦相关药品不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　利用比例报告比（PRR）法对美国FDA不良事件报告系统（FAERS）中2018年1月1日－2022年5月31日上报的有关玛巴洛沙韦的ADE信号进行挖掘。将报告数≥3、PRR≥2且χ^2≥4的ADE定义为阳性信号，并采用PRR法对ADE信号进行分析。**结果**　共收集到玛巴洛沙韦为主要怀疑药物的ADE报告1 424例，涉及ADE信号460个。女性和18岁以下患者的报告数较多；上报数最多的国家是美国；报告中药品的主要适应证为流感。通过PRR法计算及筛选排除后共获得37个ADE阳性信号，其中上报数位于前3位的ADE信号分别为腹泻、呕吐和速发型过敏反应，PRR值位于前3位的ADE信号分别为热性谵妄、缺血性结肠炎和出血性膀胱炎。与玛巴洛沙韦说明书对比，有18个ADE信号尚未被说明书收录，如肝功能异常、血尿、出血性膀胱炎等；涉及5个新的SOC，包括肾脏及泌尿系统疾病、肝胆系统疾病、各类检查、各类神经系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病。**结论**　临床应用玛巴洛沙韦时，除了关注说明书中记载的不良反应外，还应关注肝功能异常、血尿、出血性膀胱炎等，以保障患者用药安全。

关键词　玛巴洛沙韦；药品不良事件；药物警戒；比例报告比法；安全用药

Signal mining and analysis of adverse drug events of baloxavir marboxil based on American FAERS

LIN Jing[1], YANG Wenbao[2], LYU Lingtong[1] (1. Dept. of Pharmacy, Jinan Shizhong District People's Hospital, Jinan 250002, China; 2. Dept. of Western Medicine Pharmacy, Jinan Shizhong District People's Hospital, Jinan 250002, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine adverse drug event (ADE) signals related to baloxavir marboxil, and to provide reference for clinically safe drug use. **METHODS** The ADE signals related to baloxavir marboxil from January 1, 2018 to May 31, 2022 in the US FDA adverse event reporting system (FAERS) were mined using the proportional reporting odds ratio (PRR) method. ADE with report number≥3, PRR≥2 and χ^2≥4 was defined as a positive signal, and PRR method was used to analyze the ADE signal. **RESULTS** A total of 1 424 ADE reports with baloxavir marboxil as the main suspected drug were collected, involving 460 ADE signals. The femininity and patient under 18 years old were reported more, the country with the highest number of reports was the United States, and the main indication of drug reported was influenza. A total of 37 ADE positive signals were obtained after PRR calculation and screening exclusion, the first three ADE signals in the list of the reported number were diarrhea, vomiting and immediate hypersensitivity, and the first three ADE signals in the list of PRR value were febrile delirium, ischaemic colitis and hemorrhagic cystitis. Compared with the instructions of baloxavir marboxil, 18 ADE signals had not yet been included, such as abnormal liver function, hematuria, hemorrhagic cystitis, etc. Five new SOCs were involved, such as kidney and urinary system diseases, hepatobiliary system diseases, investigations, nervous system disorders and musculoskeletal and connective tissue disorders. **CONCLUSIONS** When clinical application of baloxavir marboxil, in addition to the adverse drug reactions mentioned in the drug instructions, attention should be paid to abnormal liver function, hematuria, hemorrhagic cystitis, etc, so as to guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS　baloxavir marboxil; adverse drug event; pharmacovigilance; proportional reporting ratio; drug safe use

根据世界卫生组织数据，每年感染流感病毒的严重病例约有300万～500万人，有29万～65万人因其死亡[1]。抗病毒对于流感患者的治疗和疫情管理至关重要[2]。玛巴洛沙韦为单剂量口服抗流感病毒药物，通过水解转化为巴洛沙韦发挥抗流感病毒的活性。巴洛沙韦通过抑制聚合酶酸性蛋白核酸内切酶活性，抑制流感病毒复制，在24 h内显著降低病毒活性，缩短传染期，并明显缩短流感症状的持续时间[3]。玛巴洛沙韦于2018年2月率先在日本获批上市，用于治疗A型和B型流感

Δ**基金项目**　山东省中医药科技项目（No. M-2022164）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0531-58706621。E-mail：linjing636@163.com

病毒株感染所致流感；2018年8月被美国FDA批准用于治疗年龄在12岁及以上人群的急性、单纯性流感；2021年4月在我国获得上市批准，用于12岁及以上单纯性甲型和乙型流感患者的治疗，包括既往健康的患者以及存在流感并发症高风险的患者；2022年1月纳入我国国家医保。

玛巴洛沙韦在国内外上市时间较短，临床用药过程中的安全性还需进一步评估。美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）收集发生在美国境内外的药品不良事件（adverse drug event，ADE）信息和用药错误信息，可在一定程度上反映药物ADE的发生情况[4]。基于此，本研究通过挖掘美国FAERS数据库中玛巴洛沙韦相关的ADE信号，为该药的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

基于美国FDA公共数据开放项目（openFDA）平台（https://open.fda.gov/apis/drug/event/）提取2018年1月1日－2022年5月31日上报的以“baloxavir marboxil”或其商品名“Xofluza”为主要怀疑对象的ADE报告，分别从报告年度、患者性别、患者年龄段、报告国家、药品适应证等角度进行分析。使用第三方分析平台OpenVigil 2.1（http://openvigil.sourceforge.net）对数据进行提取、清洗和标准化，获得以玛巴洛沙韦为怀疑药物的ADE报告。

1.2 方法

本研究采用比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）法挖掘玛巴洛沙韦的ADE信号[5]。PRR和χ^2的计算基于比值失衡测量法四格表（表1），$PRR=[a/(a+b)]\div[c/(c+d)]$，$\chi^2=\sum[(O-E)^2/E]$，其中$O=a$，$E=(a+b)(a+c)/(a+b+c+d)$。参考既往研究[6]，本研究将报告数a≥3、PRR≥2且$\chi^2\geq4$作为阳性信号生成条件，满足上述条件则提示药物与目标ADE具有统计学关联。PRR值越大，不良反应信号越强，说明目标药物与目标ADE之间的统计学关系越强[6]。ADE信号参照国际医学用语词典（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（第25.0版）的系统器官分类（system organ classification，SOC）和首选术语（preferred term，PT）进行分类和表达，并对照药品说明书筛选出新的ADE信号。

表1 比值失衡测量法四格表

药物	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	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*

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

美国FAERS数据库2018年1月1日－2022年5月31日共接收了6 367 561例ADE报告，其中以玛巴洛沙韦为主要怀疑药物的报告数为1 424例（占0.02%）。其ADE报告中以女性（614例，占43.12%）和18岁以下（400例，占28.09%）患者略多；上报数最多的国家是美国（755例，占53.02%），其次为日本（656例，占46.07%）；药品主要适应证为流感（944例，占66.29%）。具体情况见表2。

表2 玛巴洛沙韦ADE报告的基本情况（$n=1\,424$）

项目	分类	报告数/例	占比/%
报告年度	2018年	11	0.77
	2019年	808	56.74
	2020年	529	37.15
	2021年	39	2.74
	2022年	37	2.60
患者性别	男	517	36.31
	女	614	43.12
	未知	293	20.57
患者年龄段	<18岁	400	28.09
	18~64岁	383	26.90
	≥65岁	192	13.48
	未知	449	31.53
报告国家	美国	755	53.02
	日本	656	46.07
	泰国	4	0.28
	阿拉伯联合酋长国	2	0.14
	新加坡	1	0.07
	未知	6	0.42
药品适应证	流感	944	66.29
	COVID-19	15	1.05
	预防流感	11	0.77
	甲型H1N1流感	2	0.14
	甲型流感	2	0.14
	乙型流感	2	0.14
	发热	2	0.14
	疑似COVID-19	1	0.07
	未知	445	31.25

2.2 ADE信号分析结果

以玛巴洛沙韦为主要怀疑药物的1 424例ADE报告中，共涉及ADE信号460个。用PRR法进行计算，共有49个呈阳性的ADE信号。经筛选并排除产品问题、各类损伤、中毒及手术并发症等12个信号，共获得37个ADE信号，详见表3。其中，上报数位居前3位的ADE信号分别为腹泻、呕吐和速发型过敏反应，PRR值位居前3位的ADE信号分别为热性谵妄、缺血性结肠炎和出血性膀胱炎。与玛巴洛沙韦最新的药品说明书对比，有18个ADE信号尚未被说明书收录。

2.3 SOC及其ADE信号

37个ADE信号共涉及10个SOC，其中精神类疾病的信号数量最多（10个），其次为全身性疾病及给药部位

表3　美国FAERS数据库中玛巴洛沙韦相关ADE信号

排序	PT	信号频数	PRR	χ^2
1	腹泻	68	2.17	42.94
2	呕吐	54	2.19	34.42
3	速发型过敏反应	30	10.95	261.56
4	意识丧失[a]	25	3.49	42.20
5	黑粪症	22	18.10	338.00
6	荨麻疹	22	2.55	19.27
7	横纹肌溶解[a]	21	8.40	129.80
8	过敏性休克	17	14.09	193.73
9	行为异常	17	5.99	65.90
10	惊厥[a]	15	2.65	13.81
11	支气管炎	15	4.28	34.52
12	意识状态变化[a]	14	13.16	145.30
13	便血	13	5.67	45.50
14	精神错乱[a]	13	7.26	64.02
15	缺血性结肠炎	12	33.26	342.62
16	肝功能异常[a]	11	5.99	40.85
17	多形性红斑	10	18.68	149.87
18	幻觉	10	2.50	7.56
19	血压降低[a]	9	2.68	7.87
20	面部水肿	8	8.97	48.93
21	意识水平低下[a]	8	3.49	11.87
22	弥散性血管内凝血[a]	7	9.42	44.59
23	唇肿	7	3.71	11.29
24	血尿[a]	6	3.13	6.70
25	多器官功能障碍综合征[a]	6	5.52	17.90
26	脑病[a]	6	4.91	15.00
27	休克	5	3.90	8.10
28	药疹	5	6.18	16.82
29	口腔疱疹[a]	4	4.22	6.87
30	出血性膀胱炎[a]	4	23.98	66.40
31	过敏反应	4	17.25	45.97
32	发绀[a]	4	4.66	8.13
33	热性谵妄	4	901.76	2 479.10
34	厌食症[a]	4	5.26	9.88
35	面神经炎[a]	4	10.23	24.70
36	小肠结肠炎	3	12.33	20.90
37	口腔出血[a]	3	8.36	12.76

a：药品说明书未收录的不良反应

各种反应（8个）和胃肠系统疾病（8个）。药品说明书中未收录的SOC包括肾脏及泌尿系统疾病、肝胆系统疾病、各类检查、各类神经系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病。具体情况见表4。

3　讨论

3.1　报告基本情况

本研究基于openFDA平台提取2018年1月1日－2022年5月31日玛巴洛沙韦的ADE报告，发现各年龄段中以18岁以下患者发生ADE最多（占28.09%）。流感在儿童中发病率高[7]，且年龄越小，发生病毒感染、继发性细菌感染及流感并发症的风险越高[8—9]。Nakazawa等[10]针对应用玛巴洛沙韦的3 000多名患者的研究表明，不良反应在＜12岁的儿童中比在成人中更常见。Baker等[11]通过一项针对173名儿童的双盲、随机、主动对照试验表明，玛巴洛沙韦在儿童中的耐受性良好，未观察到新的、严重的不良反应。本研究还发现，玛巴洛沙韦ADE上报国家以美国和日本为主，这可能与数据来源于美国FAERS及该药率先在日本上市有关。美国FDA批准玛巴洛沙韦用于治疗年龄在12岁及以上人群的急性、单纯性流感，本研究涉及病例的主要适应证为流感，与该药说明书一致。另外，本研究发现玛巴洛沙韦用于COVID-19的治疗属于超说明书用药，而日本富山化学株式会社正在筹备将该药物与其他抗病毒药物（如奥司他韦等）一起用于COVID-19的临床试验[12]。

3.2　ADE信号分析

本研究共挖掘出37个有关玛巴洛沙韦的ADE风险信号，分析结果显示报告数排前10位的信号依次为腹泻、呕吐、速发型过敏反应、意识丧失、黑粪症、荨麻疹、横纹肌溶解、过敏性休克、行为异常、惊厥及支气管炎（并列第10位），涉及胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神类疾病、皮肤及皮下组织疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、感染及侵染性疾病；PRR值排前10位的信号依次为热性谵妄、缺血性结肠炎、出血性膀胱炎、多形性红斑、黑粪症、过敏反应、过敏性休克、意识状态变化、小肠结肠炎、速发型过敏反应，涉及精神类疾病、胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、皮肤及皮下组织疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。其中精

表4　玛巴洛沙韦按SOC对应的ADE信号

SOC	信号数量	ADE信号名称（PRR）
精神类疾病	10	热性谵妄（901.76）、意识状态变化[a]（13.16）、精神错乱[a]（7.26）、行为异常（5.99）、厌食症[a]（5.26）、脑病[a]（4.91）、意识水平低下[a]（3.49）、意识丧失[a]（3.49）、惊厥[a]（2.65）、幻觉（2.50）
全身性疾病及给药部位各种反应	8	过敏反应（17.25）、过敏性休克（14.10）、速发型过敏反应（10.95）、弥散性血管内凝血[a]（9.42）、面部水肿（8.97）、多器官功能障碍综合征[a]（5.52）、休克（3.90）、唇肿（3.71）
胃肠系统疾病	8	缺血性结肠炎（33.26）、黑粪症（19.10）、小肠结肠炎（12.33）、口腔出血[a]（8.36）、便血（5.67）、口腔疱疹[a]（4.22）、呕吐（2.19）、腹泻（2.17）
皮肤及皮下组织疾病	4	多形性红斑（18.68）、药疹（6.18）、发绀[a]（4.66）、荨麻疹（2.55）
肾脏及泌尿系统疾病[b]	2	出血性膀胱炎[a]（23.98）、血尿[a]（3.13）
肝胆系统疾病[b]	1	肝功能异常[a]（5.99）
感染及侵染性疾病	1	支气管炎（4.28）
各类检查[b]	1	血压降低[a]（2.68）
各类神经系统疾病[b]	1	面神经炎[a]（10.23）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病[b]	1	横纹肌溶解[a]（8.40）

a：药品说明书未收录的不良反应；b：药品说明书未提及的SOC

神类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织疾病的ADE信号多数已收录在该药说明书中。Nakazawa等[10]针对应用玛巴洛沙韦的3 000多名患者的研究表明，11%的患者在用药7 d内发生不良反应，但几乎所有不良反应均在说明书中有记录且不严重，患者大部分在3 d内恢复。这提示临床应用玛巴洛沙韦时应密切关注这些ADE信号，以保障患者用药安全。

3.2.1　新的ADE信号分析　将本研究得到的玛巴洛沙韦相关ADE信号与该药说明书中记载的不良反应进行对比，获得18个新的ADE信号，包括出血性膀胱炎、意识状态变化、面神经炎、弥散性血管内凝血、横纹肌溶解、口腔出血、精神错乱、肝功能异常、多器官功能障碍综合征、厌食症、脑病、发绀、口腔疱疹、意识水平低下、意识丧失、血尿、血压降低及惊厥，其中部分ADE信号与说明书中记载的不良反应有相关性，如意识状态变化、精神错乱、意识水平低下、意识丧失及惊厥可能与谵妄、行为异常及幻觉相关，弥散性血管内凝血、多器官功能障碍综合征可能与速发型过敏反应、休克相关。而PRR较强的新的ADE信号如出血性膀胱炎、面神经炎、横纹肌溶解等，需临床重点关注。

3.2.2　出血相关的ADE信号分析　本研究涉及出血相关的ADE信号有缺血性结肠炎、出血性膀胱炎、口腔出血、便血及血尿。玛巴洛沙韦是否与出血事件有因果关系目前仍存在争议。有报道称感染流感后出血事件的发生率会提高[13－14]。Kanai等[15]描述了一名62岁的日本女性在服用玛巴洛沙韦治疗甲型流感后第2天出现腹痛、腹泻和恶心，第3天出现便血，第4天确诊缺血性结肠炎，第9天完全康复。该研究表明，服用玛巴洛沙韦的患者可能有发生缺血性结肠炎伴便血的风险，并强调需要进一步研究玛巴洛沙韦诱导这种情况的必要性。Hara等[16]通过回顾性队列研究表明流感患者应用玛巴洛沙韦与神经氨酸酶抑制剂导致出血事件的发生率相似；但是，没有接受抗流感药物治疗的患者的出血事件频率略高。该研究提示：并没有证据可以证明抗流感药物（包括玛巴洛沙韦和神经氨酸酶抑制剂）与流感患者出血发生率升高有关。综上，虽然玛巴洛沙韦与出血事件之间的因果关系仍不明确，但从安全用药的角度出发，针对使用玛巴洛沙韦的流感患者，还是应该关注其出血相关不良事件。

3.2.3　肝功能异常的ADE信号分析　本研究中有11例肝功能异常的ADE报告。Koshimichi等[17]在参加玛巴洛沙韦Ⅰ期研究的75名健康成年人中，发现3名受试者的天冬氨酸氨基转移酶水平升高，但“实验室价值没有明显的趋势”。Chen等[18]研究结果显示，因甲型H1N1流感入院的131名患者中，13%的患者出现谷丙转氨酶升高，且与药物治疗无关。玛巴洛沙韦的水解产物巴洛沙韦在肝脏中的代谢量较低，且由于其刚上市不久，相关肝毒性文献报告较少，因此该药对肝功能的影响还需在临床应用中进一步观察。

3.3　本研究的局限性

本研究的局限性在于：（1）美国FAERS为被动监测系统，存在报告信息不完善、报告事件与药品之间因果关系不确定的局限性。另外，该系统还存在重复报告、漏报等弊端，不能用于计算人群ADE的发生率[19]。（2）PRR法检测仅能表明药物与ADE之间的统计学关联，不能表明存在生物学上的因果关系[20]，明确的因果关联还有待进一步评估。

参考文献

[1] 郭寿清，廖月姣，乔自林，等. 宿主miRNA参与甲型流感病毒复制调控研究进展[J]. 病毒学报，2022，38（2）：494-504.

[2] ŚWIERCZYŃSKA M，MIROWSKA-GUZEL D M，PINDELSKA E. Antiviral drugs in influenza[J]. Int J Environ Res Public Health，2022，19（5）：3018.

[3] O'HANLON R，SHAW M L. Baloxavir marboxil：the new influenza drug on the market[J]. Curr Opin Virol，2019，35：14-18.

[4] KASS-HOUT T A，XU Z H，MOHEBBI M，et al. OpenFDA：an innovative platform providing access to a wealth of FDA's publicly available data[J]. J Am Med Inform Assoc，2016，23（3）：596-600.

[5] EVANS S J W，WALLER P C，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.

[6] SLATTERY J，ALVAREZ Y，HIDALGO A. Choosing thresholds for statistical signal detection with the proportional reporting ratio[J]. Drug Saf，2013，36（8）：687-692.

[7] ROTROSEN E T，NEUZIL K M. Influenza：a global perspective[J]. Pediatr Clin North Am，2017，64（4）：911-936.

[8] Uyeki T M，Hui D S，Zambon M，et al. Influenza[J]. Lancet，2022，400（10353）：693-706.

[9] KAMIDANI S，GARG S，ROLFES M A，et al. Epidemiology，clinical characteristics，and outcomes of influenza associated hospitalizations in US children over 9 seasons following the 2009 H1N1 pandemic[J]. Clin Infect Dis，2022，75（11）：1930-1939.

[10] NAKAZAWA M，HARA K，KOMEDA T，et al. Safety and effectiveness of baloxavir marboxil for the treatment of influenza in Japanese clinical practice：a postmarketing surveillance of more than 3 000 patients[J]. J Infect Chemother，2020，26（7）：729-735.

[11] BAKER J，BLOCK S L，MATHARU B，et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children：a randomized，double-blind，active controlled phase 3 safety and efficacy trial（miniSTONE-2）[J]. Pediatr Infect Dis J，2020，39（8）：700-705.

（下转第882页）