达罗他胺ADE信号的挖掘与分析Δ

乔丽娟[1*]，陈金花[2]，康　建[1#]（1.郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052；2.郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院药学部，郑州　450008）

中图分类号　R979.1+9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）03-0339-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.13

摘　要　目的　挖掘并分析达罗他胺的药物不良事件（ADE）信号，为其临床安全使用提供参考。**方法**　基于美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库收集2019年第3季度到2022年第3季度达罗他胺相关的ADE报告，采用报告比值比（ROR）法和比例报告比值（PRR）法进行数据挖掘和分析。**结果**　提取到达罗他胺相关的ADE报告565份，其中以达罗他胺为首要怀疑药物的ADE报告356份，挖掘得到38个ADE信号，涉及15个系统器官分类（SOC），患者年龄主要集中在65岁以上。达罗他胺ADE信号的SOC主要集中在各类检查，全身性疾病及给药部位各种反应，良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状），肾脏及泌尿系统疾病等。该药说明书中未提及的ADE信号有13个，包括前列腺特异性抗原升高、吞咽困难、认知障碍、勃起功能障碍、横纹肌溶解、男性乳腺发育、血小板计数降低等。**结论**　临床在使用达罗他胺时，除了关注该药说明书中提及的ADE外，还应密切关注前列腺特异性抗原升高、横纹肌溶解、男性乳腺发育、血小板计数降低等潜在ADE，以避免因ADE引起的停药或器官损伤。

关键词　达罗他胺；美国FDA不良事件报告系统；报告比值比法；比例报告比值法；信号挖掘

Signal mining and analysis of adverse drug event signals of darolutamide

QIAO Lijuan[1], CHEN Jinhua[2], KANG Jian[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore and analyze the adverse drug event (ADE) signals of darolutamide and provide a reference for its clinical safe use. **METHODS** ADEs related to darotamide were collected based on the US FDA adverse event reporting system (FAERS) database from the third quarter of 2019 to the third quarter of 2022. Data mining and analysis were conducted by the report odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods. **RESULTS** A total of 565 ADE reports related to darolutamide were extracted, 356 ADE reports about darolutamide as the primary suspected drug were included, 38 ADE signals with darolutamide as the primary suspected drug were excavated, involving 15 system organ class (SOC), mainly concentrated in patients over 65 years old. The SOC of darotamide ADE signal mainly focused on various examinations, systemic diseases and various reactions at the administration site, benign/malignant tumors or those with unknown nature (including cystic and polypoid), kidney and urinary system diseases. A total of 13 ADE signals not mentioned in the instructions included increased prostate-specific antigen, dysphagia, cognitive impairment, erectile dysfunction, rhabdomyolysis, gynecomastia and decreased platelet count, etc. **CONCLUSIONS** When using darolutamide, in addition to ADE in the drug instruction, we should pay close attention to potential ADE, such as increased prostate-specific antigen, rhabdomyolysis, gynecomastia and decreased platelet count, so as to avoid drug withdrawal or organ damage caused by ADE.

KEYWORDS　darolutamide; FDA adverse event reporting system; report odds ratio; proportional reporting ratio; signal mining

前列腺癌是发生在前列腺的恶性上皮肿瘤，是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，在我国的发病率和死亡率逐年上升[1-2]。达罗他胺于2019年7月30日被美国FDA批准上市，于2021年2月在中国获批上市，是一种新型的雄激素受体抑制剂（androgen receptor inhibitor，ARi），能够竞争性抑制雄激素与雄激素受体（androgen receptor，AR）结合，从而抑制AR核转位和AR介导的转录[3]，目前主要用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer，nmCRPC）成年患者[4-5]，具有直接、强效、三重抑制AR活性的特点。目前，新型ARi联合雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy，ADT）已成为临床治疗nmCRPC的主要方案[6]，具体治疗方案

Δ**基金项目**　河南省科技发展计划项目（No.212102310325）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：药理学、药学服务。E-mail：qiaolijuan555@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：药事管理、循证药学。电话：0371-66913047。E-mail：2455232597@qq.com

需根据患者病情和药物特点进行个体化调整。由于达罗他胺上市时间短，中国报道其相关药物不良事件（adverse drug event，ADE）较少，因此，本研究使用美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库分析其自上市后的相关ADE数据，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与筛选

本研究从FAERS数据库中提取2019年第3季度至2022年第3季度达罗他胺的ADE资料，通过检索药物通用名“darolutamide”和商品名“Nubeqa”，并将其筛选为首要怀疑（primary suspect，PS）药物，从而获得该药的ADE报告。

1.2 研究方法

目前，国内外主要采用比例失衡法进行ADE信号检测与数据挖掘[7]。本研究使用OpenVigil 2.1工具筛选ADE数据，采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法进行数据挖掘[8—10]。ROR法筛选风险信号的标准为目标药物的目标ADE数量≥3，95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1；PRR法筛选风险信号的标准为目标药物的目标ADE数量≥3，PRR值＞2，χ^2值≥4[11]。

1.3 数据处理

本研究参照《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）25.1版中的首选术语（preferred term，PT）和系统器官分类（system organ class，SOC）对筛选得到的达罗他胺ADE信号进行汇总和分析，匹配其对应的汉语PT和SOC。

2 结果

2.1 纳入数据

本研究从FAERS数据库中共提取到达罗他胺相关ADE报告565份，排除以达罗他胺为次要怀疑（secondary suspect）药物和伴随（concomitant）药物的情况，共得到以达罗他胺为PS药物的报告356份，涉及PT 38个。

2.2 纳入ADE报告的基本情况

纳入的356份ADE报告中，患者年龄主要集中在65岁以上（175例，占比49.16%），上报年份主要在2021年（147例，占比41.29%）和2022年（121例，占比33.99%），上报国家主要是美国（197例，占比55.34%），日剂量主要为1 200 mg（138例，占比38.76%），具体见表1。

2.3 纳入ADE信号的检测结果

本研究根据ROR法和PRR法设置的标准进行筛选，共得到43个以达罗他胺为PS药物的ADE风险信号，排除产品漏用问题、超说明书使用、住院治疗、治疗中断等无关的信号后，得到38个ADE风险信号，并映射到15个SOC。信号数排名前4的SOC分别是各类检查，全身性疾病及给药部位各种反应，良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状），肾脏及泌尿系统疾病，具体见表2。将38个ADE风险信号与达罗他胺的说明书进行比较，可得到13个其说明书中未提及的ADE风险信号，如前列腺特异性抗原升高、盆腔疼痛、血肌酐升高等，具体见表3。

表1 达罗他胺ADE报告基本情况

项目	类别	报告例数	占比/%
年龄	51～64岁	18	5.06
	65～74岁	48	13.48
	75～84岁	78	21.91
	≥85岁	49	13.76
	缺失	163	45.79
上报年份	2019年	28	7.87
	2020年	60	16.85
	2021年	147	41.29
	2022年	121	33.99
上报国家	美国	197	55.34
	日本	101	28.37
	德国	19	5.34
	中国	1	0.28
	其他	38	10.67
日剂量	60 mg	1	0.28
	120 mg	1	0.28
	300 mg	3	0.84
	600 mg	22	6.18
	900 mg	1	0.28
	1 200 mg	138	38.76
	2 400 mg	2	0.56
	不确定	188	52.81
临床结局	死亡	25	7.02
	残疾	1	0.28
	住院	58	16.29
	威胁生命	4	1.12
	其他	268	75.28

表2 达罗他胺ADE信号的SOC统计分析结果

序号	SOC	信号数/个（n=38）	上报数/例（n=414）	上报数占比/%
1	各类检查	7	79	19.08
2	全身性疾病及给药部位各种反应	5	108	26.09
3	良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	4	99	23.91
4	肾脏及泌尿系统疾病	4	24	5.80
5	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	16	3.86
6	皮肤及皮下组织类疾病	3	15	3.62
7	各类神经系统疾病	2	14	3.38
8	肝胆系统疾病	2	11	2.66
9	胃肠系统疾病	2	12	2.90
10	血液及淋巴系统疾病	1	4	0.97
11	代谢及营养类疾病	1	16	3.86
12	精神病类	1	5	1.21
13	生殖系统及乳腺疾病	1	3	0.72
14	内分泌系统疾病	1	3	0.72
15	心脏器官疾病	1	5	1.21

表3　达罗他胺ADE信号的PT分布结果

PT	SOC	例次	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)	说明书是否提及
疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	53	2.93(69.47)	3.12(2.36～4.15)	是
前列腺特异性抗原升高	各类检查	50	148.82(7 289.88)	162.98(121.81～218.06)	否
激素难控制性前列腺癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	44	2 592.27(100 602.54)	2 808.21(2 027.24～3 890.03)	是
前列腺癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	37	10.50(319.75)	11.15(7.99～15.57)	是
乏力	全身性疾病及给药部位各种反应	21	2.46(18.47)	2.52(1.63～3.89)	是
食欲减退	代谢及营养类疾病	16	3.25(25.19)	3.32(2.02～5.46)	是
肾功能损害	肾脏及泌尿系统疾病	15	7.24(80.89)	7.41(4.43～12.37)	是
潮热	全身性疾病及给药部位各种反应	14	8.32(90.39)	8.50(5.00～14.45)	是
恶性肿瘤进展	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	13	5.46(47.61)	5.57(3.21～9.65)	是
周围神经病	各类神经系统疾病	11	5.19(37.38)	5.28(2.90～9.58)	是
外周肿胀	代谢及营养类疾病	11	3.57(20.44)	3.62(1.99～6.57)	否
吞咽困难	代谢及营养类疾病	9	3.95(19.87)	3.99(2.07～7.72)	否
疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	9	2.92(11.43)	2.95(1.53～5.70)	是
骨转移	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	22.60(165.04)	22.90(11.39～46.04)	是
肝功能异常	肝胆系统疾病	8	9.48(60.71)	9.60(4.77～19.28)	是
感觉减退	皮肤及皮下组织类疾病	8	2.21(5.31)	2.22(1.11～4.47)	否
血肌酐升高	各类检查	7	4.53(19.28)	4.57(2.17～9.63)	否
血小板计数降低	各类检查	6	2.47(5.26)	2.48(1.11～5.55)	否
转移	良性/恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	5	27.18(125.93)	27.41(11.36～66.14)	是
认知障碍	精神病类	5	4.19(12.15)	4.21(1.75～10.17)	否
肝酶升高	各类检查	5	3.25(7.82)	3.27(1.36～7.89)	是
心力衰竭	心脏器官疾病	5	2.53(4.66)	2.55(1.06～6.15)	是
脊柱转移	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	56.90(219.04)	57.29(21.40～153.39)	是
淋巴结转移	血液及淋巴系统疾病	4	27.87(103.50)	28.06(10.49～75.07)	是
肝脏功能检查值升高	各类检查	4	8.73(27.38)	8.78(3.28～23.48)	是
横纹肌溶解	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	3.59(7.51)	3.61(1.35～9.66)	否
瘙痒性皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	4	3.43(6.92)	3.45(1.29～9.23)	是
丙氨酸转氨酶升高	各类检查	4	2.78(4.58)	2.80(1.05～7.48)	否
盆腔疼痛	胃肠系统疾病	3	7.06(15.62)	7.09(2.28～22.07)	否
肝脏毒性	肝胆系统疾病	3	5.10(9.90)	5.12(1.65～15.94)	是
血胆红素升高	各类检查	3	4.58(8.40)	4.60(1.48～14.30)	是
勃起功能障碍	生殖系统及乳腺疾病	3	4.29(7.57)	4.30(1.38～13.39)	否
痴呆	各类神经系统疾病	3	4.16(7.22)	4.18(1.34～13.00)	否
尿潴留	肾脏及泌尿系统疾病	3	3.84(6.32)	3.86(1.24～12.00)	是
皮肤病变	皮肤及皮下组织类疾病	3	3.75(6.07)	3.77(1.21～11.72)	是
男性乳腺发育	内分泌系统疾病	3	3.57(5.56)	3.58(1.15～11.14)	否
血尿症	肾脏及泌尿系统疾病	3	3.53(5.44)	3.54(1.14～11.02)	是
排尿困难	肾脏及泌尿系统疾病	3	3.43(5.17)	3.44(1.11～10.71)	是

3　讨论

本研究共收集到以达罗他胺为PS药物的相关ADE报告356份。该药说明书中的推荐剂量为600 mg，每天2次；如果患者出现3级及以上级别毒性反应或不可耐受的ADE，可将剂量降至300 mg，每天2次。笔者认为纳入报告的基本信息中日剂量60、120、2 400 mg可能存在上报信息错误。为减少假阳性并提高检测阈值，本研究采用ROR法和PRR法进行了2次筛选，并排除了产品漏用问题等无关信号，最终获得38个PT进行分析，涉及15个SOC。分析结果显示，多数PT为已知的ADE，主要为严重不良事件中与全身状况恶化相关的ADE，包括激素难控制性前列腺癌、脊柱转移、骨转移、转移、淋巴结转移、恶性肿瘤进展、疾病进展等。这与达罗他胺说明书中提到的该药严重ADE为全身状况恶化相关ADE一致，提示癌症转移和疾病进展仍为使用该药期间需重点监测的ADE。另外，本研究检测到的疲劳、乏力、潮热等ADE，也与说明书中提到全身反应相关的ADE一致。

本研究发现了达罗他胺13个新的风险信号，分别是前列腺特异性抗原升高、血肌酐升高、血小板计数降低、丙氨酸转氨酶升高、外周肿胀、吞咽困难、痴呆、横纹肌溶解、认知障碍、男性乳腺发育、感觉减退、勃起功能障碍、盆腔疼痛，涉及的SOC为各类检查、各类神经系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、精神病类、内分泌系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、生殖系统及乳腺疾病、胃肠系统疾病。本研究发现达罗他胺可引起横纹肌溶解，但具体机制尚不明确，有可能与该药和其他药物的相互作用有关[12]，故在临床使用过程中需对此加以关注。本研究还发现达罗他胺会引起男性乳腺发育，这是因为该药作为一种新型ARi，在与AR结合后可能会引起雌激素浓度的相对增加，导致体内雌、雄激素比例的失衡[4]，进而引起乳腺组织的增生和发育。另外，本研究还检测到该药可引起血小板计数降低，但骨髓增生异

常、免疫功能异常、血小板消耗或破坏增多以及部分药物的使用均可引起血小板计数降低，而目前尚未见到达罗他胺引起血小板计数降低的文献报道，故还需进一步研究来评估该药与血小板计数降低的相关性，同时建议在临床使用中关注此ADE。考虑到该药于2021年2月在中国上市，国内临床使用经验有限，因此建议医生应严格按照其说明书使用。

综上所述，本研究通过FAERS数据库对达罗他胺进行数据挖掘与分析，得到13个在该药说明书中未提及的PT，建议在临床应用时除了严格遵循其说明书以外，还应密切关注这13个新的ADE信号，以避免因ADE引起的停药或器官损伤。此外，本研究仍存在一定的局限性：(1)FAERS为自发呈报数据库，可能存在漏报或错报情况，从而导致分析偏倚。(2)本研究检测到达罗他胺说明书中未提及到的ADE，包括勃起功能障碍、横纹肌溶解、男性乳腺发育等，由于缺乏相关文献资料，还需要更多的临床评估以明确药物与该类ADE的相关性。(3)该药上市时间较短，目前上报国家主要是美国和日本且上报数量有限，后续还需在临床应用中多关注其ADE，以获取更多的真实世界的安全数据。

参考文献

[1] SIEGEL R L，MILLER K D，JEMAL A. Cancer statistics，2018[J]. CA Cancer J Clin，2018，68(1)：7-30.

[2] 顾伟杰，朱耀. 2022版《CSCO前列腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志，2022，14(3)：224-232.
GU W J，ZHU Y. Update and interpretation of the 2022 *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer by Chinese Society of Clinical Oncology（CSCO）*[J]. Chin J Surg Oncol，2022，14(3)：224-232.

[3] CRAWFORD E D，SCHELLHAMMER P F，MCLEOD D G，et al. Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer：35 years of progress with antiandrogens[J]. J Urol，2018，200(5)：956-966.

[4] TRAN C，OUK S，CLEGG N J，et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer[J]. Science，2009，324(5928)：787-790.

[5] SCHAEFFER E，SRINIVAS S，ANTONARAKIS E S，et al. NCCN guidelines insights：prostate cancer，version 1.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw，2021，19(2)：134-143.

[6] BASTOS D A，ANTONARAKIS E S. Darolutamide for castration-resistant prostate cancer[J]. Onco Targets Ther，2019，12：8769-8777.

[7] 任经天，王胜锋，侯永芳，等. 常用药品不良反应信号检测方法比较研究[J]. 中国药物警戒，2011，8(6)：356-359.
REN J T，WANG S F，HOU Y F，et al. Comparative study on the common signal detection methods of adverse drug reaction[J]. Chin J Pharmacovigil，2011，8(6)：356-359.

[8] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报，2022，43(2)：117-122.
YE X F. Progress and thinking of signal detection methodology on post-marketing adverse drug reaction surveillance[J]. Acad J Nav Med Univ，2022，43(2)：117-122.

[9] 郑冬妮，周后凤，任常谕，等. 塞瑞替尼不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药房，2021，32(2)：236-240.
ZHENG D N，ZHOU H F，REN C Y，et al. ADR signal mining and analysis of adverse drug reaction of ceritinib [J]. China Pharm，2021，32(2)：236-240.

[10] 吴圆圆，郑淑芬，钟诗龙. 基于美国FDA不良事件数据库的利伐沙班不良反应信号挖掘[J]. 中国药房，2021，32(14)：1764-1769.
WU Y Y，ZHENG S F，ZHONG S L. ADR signal mining of rivaroxaban based on FDA adverse event reporting database[J]. China Pharm，2021，32(14)：1764-1769.

[11] DERNONCOURT A，LIABEUF S，BENNIS Y，et al. Fetal and neonatal adverse drug reactions associated with biologics taken during pregnancy by women with autoimmune diseases：insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database（VigiBase®）[J]. BioDrugs，2023，37(1)：73-87.

[12] ZURTH C，KOSKINEN M，FRICKE R，et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide：*in vitro* and clinical studies[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet，2019，44(6)：747-759.

（收稿日期：2023-07-08　修回日期：2023-12-24）
（编辑：胡晓霖）