



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.15

文章编号: 2095-1264(2024)05-0614-07

基于 FAERS 数据库比较三种新型雄激素受体 阻滞剂的安全性

杨佳钰^{1,2}, 王维娜¹, 温爱萍¹, 何超然¹, 侯文婧^{1*}

(¹首都医科大学附属北京友谊医院 药学部, 北京, 100050; ²首都医科大学药学院 临床药学系, 北京, 100069)

摘要: **目的** 基于 FAERS 数据库对恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺进行药品不良事件(ADE)信号挖掘,为临床安全用药提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库中三种药品自上市至 2023 年第 1 季度的报告数据,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法对三种药品的 ADE 信号进行挖掘。**结果** 共得到恩扎卢胺相关 ADE 信号 135 个,涉及 14 个系统器官分类(SOC),其中说明书未收录的信号有 98 个;阿帕他胺相关 ADE 信号 77 个,涉及 16 个 SOC,其中说明书未收录的信号有 46 个;达罗他胺相关 ADE 信号 29 个,涉及 13 个 SOC,其中说明书未收录的信号有 23 个。比较不同药品的所有 ADE 信号,发现恩扎卢胺相关信号主要分布在全类神经系统疾病(头晕、味觉障碍、记忆受损、平衡障碍、失忆症、周围神经病等)、胃肠系统疾病(吞咽困难、便秘、腹部不适等)、各类肌肉骨骼及结缔组织疾病(背痛、肌无力、肌肉骨骼疼痛等),阿帕他胺相关信号主要分布在皮肤及皮下组织类疾病(皮疹、史蒂文斯-约翰逊综合征、红斑性皮疹、瘙痒性皮疹等),达罗他胺相关信号则主要分布在全类检查(血肌酐升高、肝酶升高)、肾脏及泌尿系统疾病(肾功能损害等)。**结论** 本研究挖掘到的 ADE 信号验证了三种药品说明书中的安全性内容,药品说明书未收录的信号尚需进一步评估。不同药品的 ADE 有所差异,应结合患者病史及用药史进行选择。

关键词: FAERS; 恩扎卢胺; 阿帕他胺; 达罗他胺; 药品不良事件

中图分类号: R737.25; R979.1 **文献标识码:** A

Safety comparison of three novel androgen receptor inhibitors based on the FAERS database

YANG Jiayu^{1,2}, WANG Weina¹, WEN Aiping¹, HE Chaoran¹, HOU Wenjing^{1*}

(¹Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China;

²Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing, 100069, China)

Abstract: Objective To mine the signals of adverse drug events (ADE) of the novel androgen receptor inhibitors (enzalutamide, apalutamide and darolutamide) based on the FAERS database, so as to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** The reported data of the three drugs from marketing to the first quarter of 2023 were extracted from the FAERS database, and the reported odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method were used to mine the ADE signals of the three drugs. **Results** A total of 135 ADE signals were obtained for enzalutamide, involving 14 system organ classes (SOCs). Of the 135 signals, 98 signals were not included in the instruction of enzalutamide. There were 77 ADE signals for apalutamide, involving 16 SOC, and 46 signals of them were not included in the instruction of apalutamide. Totally 29 ADE signals were obtained for darolutamide, involving 13 SOC, and 23 signals of them were not included in the instruction of darolutamide. Comparing all ADE signals for different drugs, it was found that enzalutamide-related signals were mainly about the nervous system diseases (dizziness, taste disorder, impaired memory, balance disorder, amnesia, peripheral neuropathy, etc.), gastrointestinal system diseases (dysphagia, constipation, abdominal discomfort,

作者简介:杨佳钰,女,硕士研究生,研究方向为临床药学。

*通信作者:侯文婧,女,副主任药师,研究方向为临床药学。

etc.) and musculoskeletal and connective tissue diseases (back pain, muscular weakness, musculoskeletal pain, etc.). Apalutamide-related signals were mainly about the skin and subcutaneous tissue disorders (rash, Stevens-Johnson syndrome, pruritic rash, erythematous rash, etc.), while darolutamide-related signals were mainly distributed in various examinations (elevated serum creatinine, elevated liver enzymes, etc.), and kidney and urinary system diseases (renal function damage, etc.). **Conclusion** The ADE signals involved in this study verified the safety content in the instructions of the three drugs, and the signals not included in the instructions need to be further evaluated. The ADEs of different drugs were different, so it is better to choose drugs on the base of patient's medical history and medication history.

Key words: FAERS; Enzalutamide; Apalutamide; Darolutamide; Adverse drug events

0 前言

根据 2020 年全球癌症统计报告,前列腺癌发病率排第 3 位,死亡率居第 8 位,是男性肿瘤患者死亡的重要原因^[1]。由于雄激素在前列腺生长和发育过程中发挥重要作用,雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 成为晚期前列腺癌的基础治疗方案,但大多数患者仍可能出现去势抵抗和/或转移^[2],预后往往不佳。因此,控制疾病进展,延长生存期,成为前列腺癌治疗的重点。

新型雄激素受体阻滞剂 (androgen receptor inhibitor, ARI) 包括恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺,具有对受体亲和力较高、无激动样作用等优点。近年来,基于 PROSPER^[3]、SPARTAN^[4] 和 ARAMIS^[5] 等 III 期临床试验的研究结果,上述药品被国内外指南推荐用于治疗晚期前列腺癌。目前,三种药品已先后在我国获批上市,但关于其安全性的研究报道,目前仅查到样本量有限的临床观察^[6],以及主要基于临床试验进行比较的系统评价^[7],尚未查到针对药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 直接比较的数据及分析。本研究拟通过数据挖掘技术对恩扎卢胺、阿帕他胺、达罗他胺三种 ARIs 上市后的 ADE 信号进行挖掘和分析,探究其 ADE 的发生特点,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所用数据来源于 FAERS 数据库,该数据库从 2004 年起正式向公众开放,并按季度更新数据,用于药品上市后的安全监控。利用 OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>), 以药品通用名 enzalutamide、apalutamide、darolutamide 为检索词,检索自药品上市 [恩扎卢胺 (enzalutamide) 2012 年 8 月 31 日,阿帕他胺 (apalutamide) 2018 年 2 月 14 日,达罗他胺 (darolutamide) 2019 年 7 月 30 日] 至 2023 年第

1 季度 ADE 报告中角色为首要怀疑药品 (primary suspect drug, PS) 的数据。

1.2 检测方法和标准

比例失衡分析法基于经典的四格表 (表 1), 通过比较目标药品的不良事件发生比例与其他所有药品的目标事件发生比例,来检测其潜在的不良事件信号,是药品风险信号挖掘的常用方法。本研究采用比例失衡分析法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法筛选潜在 ADE 信号 (表 2)。

表 1 比例失衡分析法四格表

Tab. 1 Fourfold table of proportion imbalance analysis

药物	目标不良事件 报告数	其它不良事件 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

注:其他药物指 FAERS 数据库中除目标药物以外的所有药物。

Note: Other drugs refer to all drugs in the FAERS database other than the target drugs.

1.3 数据处理

本文采用国际医学用语词典 (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 中药物不良反应术语集的首选系统器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT), 将每个报告中的描述用语按系统与器官分类、描述。使用 Microsoft Excel 2016 软件进行统计,并对标准化后的结果进行统计和计算。

2 结果

2.1 不良事件报告基本信息

分别收集到恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺相关报告 35 071、4 963 和 604 份,其中来自美国的报告分别占 84.24%、75.40% 和 52.65%,用药人群以老年男性为主,占 90% 以上。恩扎卢胺的严重 ADE 包

表 2 ROR 法和 PRR 法的公式和评价标准
 Tab. 2 Summary of major algorithms in signal detection

方法	公式	阳性信号标准
ROR	$ROR=(a/b)/(c/d)$ $95\% CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)\cdot 0.5}$	95% CI 下限>1, a≥3
PRR	$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2=(ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	PRR≥2, $\chi^2\geq 4$, a≥3

注:95% CI 指 95% 置信区间。

Note: 95% CI refers to the 95% confidence interval.

导致死亡(6 556 例)、危及生命(192 例)、导致住院或住院时间延长(4 534 例)、导致显著或永久的人体伤残或器官功能损伤(58 例)和导致先天畸形(3 例);阿帕他胺的严重 ADE 包括导致死亡(813 例)、危及生命(62 例)、导致住院或住院时间延长(821

例)、导致显著或永久的人体伤残或器官功能损伤(14 例)和导致先天畸形(1 例);达罗他胺的严重 ADE 包括导致死亡(39 例)、危及生命(5 例)、导致住院或住院时间延长(109 例)、导致显著或永久的人体伤残或器官功能损伤(1 例)(表 3)。

表 3 恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺相关 ADE 报告基本信息
 Tab. 3 Basic information of ADE reports related to enzalutamide, apalutamide, darolutamide

基本信息	分类	恩扎卢胺		阿帕他胺		达罗他胺	
		报告数	构成比/%	报告数	构成比/%	报告数	构成比/%
性别	男性	34 318	97.85	4 576	92.20	573	94.87
	女性	189	0.54	17	0.34	3	0.50
	未知	564	1.61	370	7.46	28	4.64
年龄/岁	<18	2	0.01	1	0.02	0	0
	18~44	26	0.07	2	0.04	0	0
	45~64	1 835	5.23	238	4.80	44	7.28
	65~80	8 063	22.99	1 368	27.56	163	26.99
	>80	5 439	15.51	864	17.41	138	22.85
	未知	19 706	56.19	2 490	50.17	259	42.88
报告国家(前 5 位)	美国	29 545	84.24	3 742	75.40	318	52.65
	日本	1 839	5.24	379	7.64	164	27.15
	哥伦比亚	451	1.29	125	2.52	25	4.14
	加拿大	361	1.03	111	2.24	11	1.82
	德国	341	0.97	95	1.91	10	1.66
报告类型	一般不良事件	23 728	67.66	3 252	65.52	450	74.50
	严重不良事件	11 343	32.34	1 711	34.48	154	25.50

2.2 ADE 信号挖掘结果

根据 ROR 法和 PRR 法双重判定,逐一对恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺的 ADE 信号进行分析,分别得到 182、94 和 41 个信号。进一步排除产品问题、与疾病适应证相关问题、各种手术及医疗操作和社会环境等与药物治疗无关的信号,最终得到恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺相关 ADE 信号 135、77 和 29 个。恩扎卢胺相关 ADE 信号共涉及 14 个 SOC,阿帕他胺涉及 16 个 SOC,达罗他胺涉及 13 个

SOC。根据报告数对 SOC 进行排序,“全身性疾病及给药部位各种反应”和“各类检查”均排在前 5 位,恩扎卢胺相关的“各类神经系统疾病”“胃肠系统疾病”“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”较多,阿帕他胺相关的“皮肤及皮下组织类疾病”“代谢及营养类疾病”和“各类损伤、中毒及手术并发症”较多,而达罗他胺更多与“肾脏及泌尿系统疾病”“代谢及营养类疾病”和“皮肤及皮下组织类疾病”相关(表 4)。

收集三种药品报告数前 20 位的 ADE 发现,痱

表 4 恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺相关 ADE 信号累及 SOC [例(%)]

Tab. 4 SOC of the ADE signals associated with enzalutamide, apalutamide, darolutamide [n (%)]

SOC	恩扎卢胺			阿帕他胺			达罗他胺		
	序号	信号数	报告数(%)	序号	信号数	报告数(%)	序号	信号数	报告数(%)
全身性疾病及给药部位各种反应	1	14	14 268(40.68)	1	7	1 357(27.34)	1	4	99(16.39)
各类检查	2	11	2 982(8.50)	3	12	184(3.71)	2	6	73(12.09)
各类神经系统疾病	3	15	2 829(8.07)	9	5	74(1.49)	7	1	11(1.82)
胃肠系统疾病	4	15	2 455(7.00)	11	1	33(0.66)	9	1	9(1.49)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	6	2 444(6.97)	13	3	20(0.40)	8	2	11(1.82)
代谢及营养类疾病	6	4	1 739(4.96)	4	4	129(2.60)	4	2	22(3.64)
肾脏及泌尿系统疾病	7	19	687(1.96)	10	3	33(0.66)	3	5	27(4.47)
精神病类	8	4	582(1.66)				11	1	5(0.83)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	4	208(0.59)	16	1	5(0.10)			
各类损伤、中毒及手术并发症	10	7	153(0.44)	5	2	117(2.36)			
生殖系统及乳腺疾病	11	17	112(0.32)	12	4	21(0.42)	13	1	3(0.50)
心脏器官病症	12	2	32(0.09)	8	4	78(1.57)	10	1	6(0.99)
皮肤及皮下组织类疾病	13	4	22(0.06)	2	14	638(12.86)	5	2	12(1.99)
血管与淋巴管类疾病	14	1	8(0.02)	7	4	99(1.99)			
免疫系统疾病				6	7	114(2.30)			
内分泌系统疾病				14	2	11(0.22)	12	1	3(0.50)
血液及淋巴系统疾病				15	1	8(0.16)			
肝胆系统疾病							6	2	11(1.82)

劳、食欲减退、潮热、吞咽困难和外周水肿是其共同 ADE 信号。其中,恩扎卢胺相关的神经系统不良反应报告较多;阿帕他胺相关的皮肤不良反应报告较多,血促甲状腺激素升高、史蒂文斯-约翰逊综合征信号强度较高;达罗他胺相关报告中涉及肝、肾功能异常的报告数较多,信号强度也较高(表 5)。

对比我国已上市的三种药品的说明书,汇总现行说明书未收录的 ADE 信号,共发现恩扎卢胺相关的新信号 98 个,主要集中在“肾脏及泌尿系统疾病”“生殖系统及乳腺疾病”“胃肠系统疾病”“各类神经系统疾病”“全身性疾病及给药部位各种反应”“各类检查”(表 6);阿帕他胺有 46 个未收录的信号,其中全身性剥脱性皮炎、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症、血促甲状腺激素升高、间质性肺疾病值得关注;达罗他胺说明书未收录的不良事件信号包括 23 种,其中肾功能损害、潮热、肝功能异常、血肌酐升高、横纹肌溶解、肝脏功能检查值升高、勃起功能障碍、盆腔疼痛值得关注。

3 讨论

3.1 ADE 信号分析

本研 究 所 得 到 的 恩 扎 卢 胺、阿 帕 他 胺 和 达 罗 他 胺 ADE 信号中,疲劳、乏力、皮疹、潮热、食欲减退、味觉障碍等与药品说明书收录的安全性信息基本一致,说明研究结果具有一定的可信度。三种药品相关“疲劳”的报告数占比均较大,与上市前 III 期临床试验结果一致;PROSPER 试验^[3]表明,疲劳是恩扎卢胺组患者最常见的不良事件[33%(303/930) vs. 14%(64/465)];SPARTAN 试验^[4]中,阿帕他胺组患者疲劳的发生率高于对照组[30.4%(244/803) vs. 21.1%(84/398)];ARAMIS 研究^[5]中,达罗他胺组患者疲劳最常见[12.1%(115/954) vs. 8.7%(48/554)]。除低风险局限性前列腺癌之外,前列腺癌其余阶段的治疗均基于长期 ADT,文献表明,疲劳可能与合并用药有关^[8]。在“全身性疾病及给药部位各种反应”中,恩扎卢胺和阿帕他胺相关“死亡”报告数分别排第 2 位和第 1 位,尚不能排除与原发疾病进展

表 5 恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺前 20 位 ADE 报告数
 Tab. 5 Top 20 ADE signals associated with enzalutamide, apalutamide, darolutamide

不良事件	恩扎卢胺		不良事件	阿帕他胺		不良事件	达罗他胺	
	报告数	ROR 值(95% CI)		报告数	ROR 值(95% CI)		报告数	ROR 值(95% CI)
疲劳*	4 807	5.75 (5.58~5.94)	死亡*	661	3.51 (3.23~3.81)	疲劳*	53	3.06 (2.31~4.07)
死亡*	4 581	3.62 (3.51~3.74)	皮疹*	496	6.75 (6.15~7.41)	乏力*	21	2.90 (1.88~4.49)
乏力*	1 744	4.51 (4.30~4.73)	疲劳*	367	2.59 (2.33~2.89)	食欲减退	16	3.22 (1.96~5.30)
食欲减退*	1 568	6.32 (6.01~6.66)	潮热*	192	14.85 (12.84~17.18)	肾功能损害	15	6.58 (3.94~10.99)
头晕*	1 425	2.44 (2.32~2.58)	跌倒*	114	2.04 (1.70~2.46)	潮热	14	8.18 (4.81~13.91)
潮热*	1 400	17.76 (16.81~18.77)	食欲减退*	105	2.61 (2.15~3.17)	外周肿胀	11	2.62 (1.44~4.75)
背痛*	1 020	4.04 (3.80~4.30)	高血压*	86	2.45 (1.98~3.03)	周围神经病	11	4.61 (2.54~8.38)
骨骼肌肉疼痛*	940	2.87 (2.45~3.35)	药品不良反应*	65	2.73 (2.14~3.58)	吞咽困难	9	5.12 (2.65~9.90)
吞咽困难	857	7.83 (7.31~8.36)	味觉障碍*	50	3.34 (2.52~4.41)	感觉减退	8	2.79 (1.39~5.60)
便秘*	776	3.28 (3.06~3.53)	心肌梗死*	38	2.01 (1.46~2.77)	肝功能异常	8	9.30 (4.63~18.70)
体重降低*	750	2.56 (2.38~2.75)	间质性肺疾病	37	4.15 (3.00~5.74)	肌痛	7	2.33 (1.11~4.91)
外周水肿*	868	2.90 (2.71~3.10)	治疗不服从	36	3.52 (2.54~4.89)	血肌酐升高	7	5.38 (2.55~11.34)
腹部不适	472	2.13 (1.94~2.33)	吞咽困难	33	2.17 (1.54~3.05)	脱水	6	2.66 (1.19~5.95)
味觉障碍*	428	2.06 (1.55~2.75)	外周水肿*	33	2.48 (1.76~3.5)	外周水肿	6	3.73 (1.67~8.34)
意识模糊状态	419	2.22 (2.02~2.45)	平衡障碍	31	2.23 (1.57~3.17)	肝酶升高*	5	3.50 (1.45~8.44)
治疗不服从	416	6.30 (5.71~6.95)	史蒂文斯-约翰逊综合征	30	5.49 (3.83~7.86)	认知障碍	5	4.66 (1.93~11.23)
肌无力*	406	3.44 (3.11~3.79)	瘙痒性皮炎*	25	2.98 (2.01~4.42)	瘙痒性皮炎*	4	3.83 (1.43~10.25)
记忆受损*	390	2.04 (1.85~2.26)	红斑性皮炎*	21	3.40 (2.21~5.22)	丙氨酸氨基转移酶升高	4	4.14 (1.55~11.06)
平衡障碍	280	2.85 (2.53~3.20)	血促甲状腺激素升高	19	13.65 (8.68~21.47)	横纹肌溶解	4	5.15 (1.92~13.77)
失忆症	240	3.26 (2.87~3.71)	斑丘疹	18	4.71 (2.96~7.49)	肝脏功能检查值升高	4	6.47 (2.42~17.29)

注:*表示在我国已上市药品说明书中有记载。

Note:* indicates that it has been recorded in the instructions of drugs listed in our country.

表 6 我国现行恩扎卢胺说明书未收录的 ADE 信号
 Tab. 6 ADE signals not included in the instructions for enzalutamide

SOC	信号数	PT
肾脏及泌尿系统疾病	17	排尿困难、膀胱炎、夜尿症、泌尿道出血、尿急、尿路阻塞、肾盂积水、膀胱出血、尿气味异常、尿路疾病、膀胱结石、输尿管阻塞、膀胱填塞、尿道狭窄、膀胱梗阻、膀胱肿物、输尿管积水
生殖系统及乳腺疾病	16	乳房压痛、乳头疼痛、睾丸疼痛、睾丸病变、前列腺肥大、睾丸萎缩、男性生殖器萎缩、前列腺疼痛、睾丸肿胀、阴茎出血、乳头疾病、前列腺感染、生殖器肿胀、前列腺出血、乳头肿胀、获得性女性化
胃肠系统疾病	13	吞咽困难、腹部不适、肠胃气胀、喉部异物、大便不规律、粪便松软、硬便、反流、食管痛、口臭、唾液改变、食道刺激、食管灼伤
各类神经系统疾病	9	周围神经病、痴呆、尿失禁、失禁、单瘫、言语缓慢、癫痫样现象、梦呓、正常颅压性脑积水
全身性疾病及给药部位各种反应	9	治疗不服从、平衡障碍、起立困难、临终状态、反应迟缓、体力状态下下降、倦怠、脂肪组织增多、成人存活不良
各类检查	9	前列腺特异性抗原升高、前列腺特异性抗原异常、检查、血睾酮升高、国际标准化比率降低、全血细胞计数增多、前列腺特异抗原降低、强心药水平升高、骨扫描异常
其他	25	肌肉萎缩、腹股沟疼痛、尾骨疼痛、进食障碍、发育停滞、消瘦、意识模糊、睡眠过度、入睡困难、怠惰、呛噎、胸部肌肉骨骼疼痛、呼吸道内异物、异物吸入、放射性损伤、脊髓损伤、胃瘫、体位性头晕、肾淤血、脱甲、指甲生长异常、焦痂、毛发稀少、主动脉狭窄

相关。

三种药品的 ADE 信号也有所差异。恩扎卢胺以各类神经系统疾病(头晕、味觉障碍、记忆受损、平衡障碍、失忆症等)、胃肠系统疾病(吞咽困难、便秘、腹部不适等)、肌肉骨骼及结缔组织疾病(背痛、肌无力、肌肉骨骼疼痛等)更为多见,提示合并以上疾病的患者应谨慎选用恩扎卢胺,同时应知晓相关风险;阿帕他胺较为特异的信号为皮肤及皮下组织类疾病(红斑性皮疹、瘙痒性皮疹、斑丘疹等),提示易发生过敏反应或有皮肤病史的患者用药需谨慎;达罗他胺的信号主要为肝肾功能相关的各类检查,提示用药期间应监测肝、肾功能。在神经系统疾病方面,恩扎卢胺的信号数和报告数最多,阿帕他胺次之,而达罗他胺信号很少,可能原因是三种药品的血脑屏障渗透程度不同:恩扎卢胺在脑-血浆中的分布比例为 27%,阿帕他胺为 62%,而达罗他胺仅为 1.9%~3.9%^[9]。近来有研究发现,健康志愿者服用恩扎卢胺后认知相关区域脑血流量显著降低,服用达罗他胺后则无显著改变,与中枢神经系统相关不良事件风险一致^[10]。在皮肤及皮下组织类疾病方面,阿帕他胺的信号较为特异。有研究显示,与恩扎卢胺相比,阿帕他胺的化学结构中含活性更强的 2-氰基吡啶部分,可增加淋巴结细胞、T 细胞和 B 细胞数量,更容易激活免疫系统;且阿帕他胺可与人和小鼠血浆蛋白的半胱氨酸残基反应,形成半抗原-蛋白质复合物,随后抗原呈递细胞和 T 细胞的活化和扩增可能引起皮疹等迟发性超敏反应,推测这可能是阿帕他胺皮疹发生率高^[11]的原因。患者一旦出现皮疹,可予以局部±口服糖皮质激素进行处理。

3.2 说明书未提及且报告数排前 20 位的 ADE 信号

本研究发现,恩扎卢胺新的 ADE 信号在肾脏及泌尿系统、生殖系统分布较多,但需要与原发疾病及其发展进程相鉴别。同时,胃肠系统疾病相关新信号也较多,尤其吞咽困难和腹部不适,应予以关注。

阿帕他胺新的 ADE 信号包括全身性剥脱性皮炎、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症等严重的皮肤及皮下组织类疾病。此外,还需要关注的是间质性肺炎,相关报告多来自日本,这与 Wu 等^[12]的药物警戒研究结果一致:患者出现间质性肺炎不良事件与阿帕他胺显著相关[ROR=1.94, 95% CI: 1.01~3.75],且超过 60% 的病例来自亚洲,

尤其是日本;该研究还发现,间质性肺炎发生在使用阿帕他胺后 19~77 天,中位发生时间 33 天,建议阿帕他胺治疗的前 3 个月应警惕间质性肺炎的发生风险,必要时行影像学检查或监测肺功能。

3.3 研究局限性

FAERS 数据库存在自身局限性:第一,FAERS 数据库中的数据主要来源于美国,可能无法真实反映中国用药人群的 ADE 发生情况,且其属于自发呈报系统,部分报告可能存在偏倚,少报、漏报、内容不完整等也会对结果产生影响^[13];第二,由于缺少药物使用人群总数的数据,无法统计 ADE 的发生率^[14];第三,本研究使用 OpenVigil 2.1 提取数据,该平台剔除了上报不完整的信息,较 FAERS 原始数据减少;第四,FAERS 数据库未按照常见不良事件评价标准的 5 级评分系统对 ADE 的严重程度进行评价,无法评价严重程度对继续用药或前列腺癌治疗的影响;第五,本研究挖掘到的 ADE 信号仅表示研究药物与该信号存在统计学关联^[15],但其临床意义仍需进一步的临床研究来证明。

综上,本研究基于 FAERS 数据库,利用 ROR 法和 PRR 法对三种新型 ARIs 相关 ADE 报告进行数据挖掘并分析,验证了药品说明书中的安全性内容,并补充了新的 ADE 信号,发现了不同药品之间的不良事件差异,可为三种 ARIs 的个体化用药选择提供一定的参考,有助于促进临床安全合理用药。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] SCHER H I, HALABI S, TANNOCK I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1148-1159. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
- [3] HUSSAIN M, FIZAZI K, SAAD F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(26): 2465-2474. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
- [4] SMITH M R, SAAD F, CHOWDHURY S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(15): 1408-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
- [5] FIZAZI K, SHORE N, TAMMELA T L, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1235-1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
- [6] 姜婧琦,贺大林,李磊,等.阿帕他胺治疗中国前列腺癌患者真实世界的临床观察[J].现代泌尿外科杂志,2022,27(10):

- 851–855. DOI: 10.3969/j.issn.1009–8291.2022.10.011.
- [7] HALABI S, JIANG S, TERASAWA E, et al. Indirect comparison of darolutamide versus apalutamide and enzalutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *J Urol*, 2021, 206(2): 298–307. DOI: 10.1097/JU.0000000000001767.
- [8] RYAN C, WEFEL J S, MORGANS A K. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(2): 207–219. DOI: 10.1038/s41391-019-0195-5.
- [9] MOILANEN A M, RIIKONEN R, OKSALA R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12007. DOI: 10.1038/srep12007.
- [10] WILLIAMS S C R, MAZIBUKO N, O'DALY O, et al. Comparison of cerebral blood flow in regions relevant to cognition after enzalutamide, darolutamide, and placebo in healthy volunteers: a randomized crossover trial [J]. *Target Oncol*, 2023, 18(3): 403–413. DOI: 10.1007/s11523-023-00959-5.
- [11] JI C H, GUHA M, ZHU X, et al. Enzalutamide and apalutamide: *in vitro* chemical reactivity studies and activity in a mouse drug allergy model [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(1): 211–222. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00247.
- [12] WU B, SHEN P F, YIN X, et al. Analysis of adverse event of interstitial lung disease in men with prostate cancer receiving hormone therapy using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(2): 440–448. DOI: 10.1111/bcp.15336.
- [13] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233–1236. DOI: 10.3969/j.issn.1009–6469.2015.07.003.
- [14] RODRIGUEZ E M, STAFFA J A, GRAHAM D J. The role of databases in drug postmarketing surveillance [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(5): 407–410. DOI: 10.1002/pds.615.
- [15] 王娜, 夏暄, 周月阳, 等. 基于美国 FAERS 数据的索磷布韦维帕他韦与艾尔巴韦格拉瑞韦不良事件安全警戒研究[J]. *中南药学*, 2021, 19(8): 1700–1705. DOI: 10.7539/j.issn.1672–2981.2021.08.038.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 杨佳钰, 王维娜, 温爱萍, 等. 基于 FAERS 数据库比较三种新型雄激素受体阻滞剂的安全性[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 614–620. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.05.15.

Cite this article as: YANG Jiayu, WANG Weina, WEN Aiping, et al. Safety comparison of three novel androgen receptor inhibitors based on the FAERS database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 614–620. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.05.15.