

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.019

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220727.1410.014.html\(2022-07-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220727.1410.014.html(2022-07-28))

基于 OpenFDA 挖掘与评价吡仑帕奈上市后的不良反应

张 科,李 波,宋 鉴,袁恒杰,李正翔

(天津医科大学总医院药剂科,天津 300052)

[摘要] **目的** 挖掘与分析吡仑帕奈上市后的不良反应安全信号,为临床安全用药提供参考依据。**方法** 采用报告比值比(ROR)法对 2012 年 10 月至 2021 年 12 月美国食品药品监督管理局公共数据公开项目(OpenFDA)中的吡仑帕奈不良反应报告数据进行风险信号挖掘。挖掘得到的信号使用国际医学用语词典的首选系统器官分类和首选术语进行统计分类和分析。**结果** 检索到吡仑帕奈相关不良反应报告 3 983 例,挖掘到 56 个具有临床参考价值的不良反应风险信号,主要涉及精神病类、代谢及营养失调疾病、呼吸系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病、心脏疾病和眼器官疾病 7 个系统器官。发现吡仑帕奈除说明书载入的不良反应外,还存在停药惊厥、颅脑损伤、全身强直阵挛发作、吸入性肺炎、镇静、注意力不集中、认知障碍等 16 个说明书未提及的阳性风险信号($ROR=74.98,35.18,19.10,16.40,7.24,5.95,5.37$)。**结论** 临床应用吡仑帕奈时,除药品说明书中已提到的不良反应外,还需密切关注其停药惊厥、颅脑损伤、全身强直阵挛发作、吸入性肺炎、镇静、注意力不集中、认知障碍等风险,以避免因不良反应带来的损害。

[关键词] 吡仑帕奈;不良反应;报告比值比**[中图法分类号]** R969.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4051-05

Mining and evaluation of post-marketing adverse drug reactions of perampanel based on OpenFDA

ZHANG Ke, LI Bo, SONG Yin, YUAN Hengjie, LI Zhengxiang

(Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052 China)

[Abstract] **Objective** To mine and evaluate the adverse reaction safety signals of perampanel after market so as to provide reference for clinical safe and rational drug use. **Methods** The adverse reaction report data of perampanel in the U. S. Food and Drug Administration Public Data Disclosure Project (OpenFDA) from October 2012 to December 2021 conducted the risk signal mining by adopting the report odds ratio (ROR) method. The excavated signals conducted the statistical classification and analysis by using the preferred system organ classification of the International Dictionary of medical terms (MedDRA) and preferred terms (PT). **Results** A total of 3 983 cases of perampanel related adverse reactions report were retrieved, including 56 adverse reaction risk signals with clinical reference value, mainly involving 7 system organs of psychosis, metabolic and nutritional disorders, respiratory diseases, systemic diseases, various reactions at the administration site, nervous system diseases, heart diseases and eye organ diseases. It was found that in addition to the adverse reactions contained in the manual, there were also withdrawal convulsions, craniocerebral injury, generalized tonic clonic seizures, aspiration pneumonia, sedation, inattention and cognitive impairment and other 16 positive risk signals not mentioned in the instructions ($ROR=74.98,35.18,19.10,16.40,7.24,5.95,5.37$). **Conclusion** In addition to the adverse reactions mentioned in the drug instructions, it is also necessary to pay close attention to the risks of withdrawal convulsion, brain injury, generalized tonic clonic seizure, inhalation pneumonia, sedation, inattention, cognitive impairment and so on, so as to avoid the damage caused by adverse reactions.

[Key words] perampanel; adverse reactions; report odds ratio

癫痫是一种常见的神经系统方面的慢性疾病,是由于大脑神经元突发性异常放电导致的短暂性大脑

功能障碍。我国流行病学调查显示,癫痫的总体患病率为 0.70%,年发病率为 28.8/10 万,1 年内有发作的活动性癫痫患病率为 0.46%。按以上调查数据计算,中国约有 900 多万的癫痫患者,其中活动性癫痫患者占一半以上,同时每年新增约 40 万的癫痫患者^[1-3]。癫痫患者需接受长期抗惊厥治疗,使用较多的是抗癫痫发作药物(ASMs)。吡仑帕奈是第 3 代新型 ASMs,为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)拮抗剂^[4]。主要作用机制为选择性抑制突触后 AMPAR 诱导钙离子增加,调节兴奋性神经递质谷氨酸的活性,减少神经元过度兴奋而发挥抗癫痫作用^[5-6]。2012 年 10 月 23 日吡仑帕奈经美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市,2019 年 12 月经中国食品药品监督管理局正式批准在中国上市。吡仑帕奈成为中国癫痫治疗领域首个上市的非竞争性 AMPAR 拮抗剂,适应证为成人和 4 岁及以上儿童癫痫部分发作(伴或不伴有继发性全面发作)患者的加用治疗^[7]。由于吡仑帕奈在我国上市时间较晚,其相关的不良反应(ADR)等安全性研究数据及相关研究较少见。因此,对其 ADR 进行挖掘和分析具有较为重要的意义。2014 年 6 月 2 日 FDA 启动了在线的美国食品药品监督管理局公共数据公开项目(OpenFDA),该数据库采用的是自发呈报系统,共收录了 2004 年至今约 1 200 万份药品不良事件报告,是目前 ADR 信号发掘和分析的主要数据来源^[8]。基于 OpenFDA 的 ADR 挖掘和分析是目前主流的 ADR 监测手段。采用适当的信号挖掘方法对 ADR 自发呈报系统数据库进行信号挖掘及分析,不仅能发现新的潜在 ADR,也能对已知 ADR 的信号强度进行评价、排序,识别潜在的高危安全性信号,为药物临床安全使用提供可靠依据^[9]。本研究应用 OpenFDA 在线数据库,采用报告比值比(ROR)法对吡仑帕奈 ADR 进行了信号挖掘和分析,获得的结果将为该药的临床安全使用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

打开 OpenFDA 在线数据平台(<https://open.fda.gov/>),进入 APIs 模块中药品不良事件检索端点(Drug APIS Endpoints);点击 Adverse Events,选择 Explore the API with an interactive chart 交互式图表模块,根据不同的字段对 ADR 事件患者性别、年龄、呈报国家、呈报人群、严重性等相关数据进行检索,获得相应数据。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

以“吡仑帕奈”为目标药品,限定检索词通用名“generic-name”为“Perampanel”、商品名“brand-

name”为“Fycompa”在字段 patient, drug, medicinal product 中进行复合检索[在自定义参数中输入的检索式: patient, drug, medicinal product: (Perampanel+Fycompa)];因吡仑帕奈在美国上市时间为 2012 年 10 月 23 日,故检索时间为 2012 年 10 月 23 日至 2021 年 12 月 22 日。根据研究的不同数据需求,在选择框中选择不同的参数筛选字段获取对应的数据及图表。同时,采用《国际医学用语词典》中药物 ADR 术语集的首选系统器官分类(SOC 分类)和首选术语(PT)进行相应检索。

1.2.2 ADR 信号检测

采用比例失衡法中的 ROR 法对 ADR 信号进行检测。ROR 是比值失衡法中最常用的一种 ADR 信号挖掘方法,该方法灵敏度较高,且能消除较多偏倚,计算过程使用四格表法^[10]。当 ADR 报告例数大于或等于 3 例、且 ROR 的 95%可信区间(95%CI 下限) >1 时即生成一个可疑信号,ROR 值的大小表示药物与 ADR 之间关联性的强弱^[9]。

2 结 果

2.1 ADR 报告构成情况

2012 年 10 月 23 日至 2021 年 12 月 22 日 FDA 共收到 ADR 事件报告 10 931 315 例,其中吡仑帕奈相关报告 3 983 例,占全部 ADR 的 0.04%,年度分布情况见图 1。上市第 1 年 ADR 事件报道仅 13 例,次年达到 85 例,随后 ADR 事件报道例数逐年上升,2019 年达最高点,共提交了 709 例 ADR 事件报告。ADR 主要呈报国家数量分布:美国 1 351 例(33.92%),日本 720 例(18.08%),德国 317 例(7.96%),法国 268 例(6.73%),英国 224 例(5.62%),合计占 72.31%(2 880/3 983);ADR 年龄统计得到 ADR 数 2 711 例,少于总的 ADR 数量,分析原因可能是报告时缺少了年龄相关信息。ADR 年龄分布以小于 40 岁为主[1 627 例(60.01%)],40~65 岁 795 例(29.32%), >65 岁老年患者仅占 10.66%。严重 ADR(包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他严重事件)3 166 例(79.49%)。

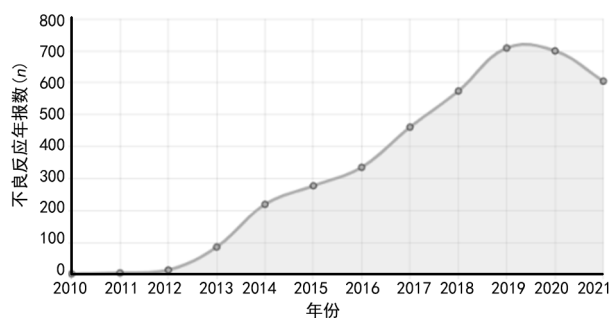


图 1 吡仑帕奈 ADR 年度报告分布情况

2.2 ADR 信号及强度

检测出 ADR 报告例数大于或等于 3 例、且 ROR

的 95%CI(下限)>1 时,ADR 风险信号 56 个,涉及 ADR 报告 3 955 例次。56 个风险信号强度中涉及 7 个系统器官,包括精神病类、代谢及营养失调疾病、呼吸系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病、心脏疾病和眼器官疾病,但在各系统器官中总体信号存在差异,见表 3。56 个风险信号所涉及的 ADR 40 个与说明书一致,停药惊厥、颅脑损伤、全身强直阵挛发作、吸入性肺炎等 16 个信号说明书均未收录,尤其是停药惊厥、颅脑损伤,应引起高度重

视。见表 4。

表 1 各 SOC 分类中吡仑帕奈的总体 ADR 信号强度

SOC 分类	n	构成比 (%)	ROR	95%CI
精神病类	1 703	43.06	15.76	15.69~15.82
代谢及营养失调疾病	222	5.61	2.28	2.14~2.41
呼吸系统疾病	106	2.68	6.16	5.97~6.35
全身性疾病及给药部位各种反应	530	13.40	1.94	1.85~2.03
神经系统疾病	1 345	34.01	5.47	5.41~5.54
心脏疾病	25	0.63	1.76	1.37~2.15
眼器官疾病	24	0.61	5.55	5.15~5.95

表 2 各 SOC 分类中吡仑帕奈具体的 ADR 信号检测结果

SOC 分类	项目	n	ROR	95%CI	说明书收录
代谢及营养失调疾病	体重增加	95	2.36	2.16~2.56	是
	食欲减退	62	1.41	1.16~1.66	是
	低钠血症	43	4.25	3.95~4.55	否
	高血糖症	22	3.52	3.10~3.94	否
呼吸系统疾病	吸入性肺炎	73	16.40	16.16~16.63	否
	呼吸衰竭	33	2.51	2.17~2.86	否
精神病类	攻击	358	46.92	46.79~49.01	是
	易怒	169	14.65	14.49~16.80	是
	自杀未遂	144	14.93	14.76~15.09	是
	自杀意念	139	9.13	8.96~9.30	是
	忧虑	114	8.75	8.56~8.94	否
	愤怒	95	15.18	14.97~15.38	是
	抑郁	87	2.12	1.91~2.33	是
	精神错乱	84	17.59	17.37~17.81	否
	异常行为	75	10.91	10.68~11.13	否
	幻觉	53	4.25	3.98~4.52	否
	情绪改变	47	9.20	8.91~9.49	是
	杀人意念	46	82.09	81.76~82.35	是
	意识状态改变	40	10.53	10.22~10.84	否
	抑郁情绪	40	3.86	3.54~4.17	是
	精神失常	32	5.47	5.12~5.82	否
	烦躁	32	4.79	4.44~5.14	否
	抑郁的意识水平	29	4.65	4.28~5.01	是
	幻觉、听觉	24	9.18	8.78~9.58	否
	幻觉、视觉	24	7.51	7.11~7.91	否
	敌意	24	59.89	59.46~60.27	是
	妄想	24	8.54	8.14~8.94	否
	错觉	23	8.88	8.47~9.29	否
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏	174	1.16	1.01~1.31	是
	跌倒	137	2.20	2.03~2.37	是
	步态障碍	110	2.87	2.68~3.06	是
	药物不耐受	32	1.61	1.27~1.96	否
	停药惊厥	31	74.98	74.59~75.31	否
	肝酶升高	24	2.11	1.70~2.51	是
	昏迷	22	2.66	2.24~3.08	否

续表 2 各 SOC 分类中吡仑帕奈具体的 ADR 信号检测结果

SOC 分类	项目	<i>n</i>	<i>ROR</i>	95% <i>CI</i>	说明书收录
神经系统疾病	头晕	273	3.07	2.95~3.19	是
	嗜睡	244	6.77	6.64~6.90	是
	平衡失调	81	4.80	4.58~5.02	否
	震颤	77	2.52	2.30~2.75	否
	全身强直阵挛发作	69	19.10	18.85~19.33	否
	意识丧失	64	2.92	2.67~3.16	否
	谵妄	63	2.12	1.87~2.37	否
	注意力不集中	61	5.95	5.69~6.20	否
	构音障碍	60	9.07	8.81~9.32	是
	记忆力减退	59	2.10	1.84~2.36	否
	共济失调	48	21.62	21.32~21.89	是
	认知障碍	48	5.37	5.08~5.65	否
	言语障碍	39	4.02	3.70~4.33	是
	镇静	31	7.24	6.88~7.59	否
	眩晕	31	2.52	2.17~2.87	是
	健忘	26	2.23	1.84~2.61	否
	失语	26	4.58	4.19~4.96	否
	运动障碍	23	3.36	2.95~3.77	是
	颅脑损伤	22	35.18	34.74~35.59	否
心脏疾病	心搏骤停	25	1.75	1.35~2.14	否
眼器官疾病	复视	24	5.51	5.11~5.91	是

3 讨 论

3.1 ADR 报告构成情况分析

吡仑帕奈相关 ADR 报告在美国上市第 1 年仅 13 例,主要原因是由于其上市时间为当年的 10 月份以后,仅报告了 2 个月的 ADR。此后,随着药物推广和临床使用的增加,ADR 事件报告例数逐年持续上升。通过 ADR 呈报国家来看,主要 ADR 事件来自欧美、日本等发达国家,而在中国等亚洲国家(除日本外)的报告相对较少,主要原因与 ADR 上报数据的来源及不同国家上市时间差异有关。ADR 报告主要发生年龄为 40 岁,>65 岁老年患者仅占 10.66%,主要是由于吡仑帕奈批准的适应证为成人和大于或等于 4 岁儿童癫痫部分发作(伴或不伴有继发性全面发作)患者的加用治疗。报告中严重 ADR 占总数的 79.49%,包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他严重事件,提示在临床使用中医疗人员和陪伴患者的家人应密切关注药物 ADR,警惕严重 ADR 的发生。

3.2 筛选出的 ADR 信号分析

本研究综合 ADR 报告例数及 ADR 信号强度发现,吡仑帕奈 ADR 主要集中在精神病类、神经系统疾病、代谢及营养失调疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、呼吸系统疾病、心脏疾病及眼器官疾病。风

险信号异常强烈者有杀人意念、停药惊厥、敌对情绪及颅脑损伤,其中杀人意念和敌意在说明书中有相应告知,停药惊厥和颅脑损伤说明书中未提及。杀人意念是一种常见的精神类症状,用于表达对杀人的想法。出现这种症状时有一系列的杀人想法,从模糊的复仇想法至详细的、完全制订的计划,而不涉及行为本身,许多有杀人念头的人不会杀人^[11]。因此,对使用吡仑帕奈治疗的患者若出现有攻击和敌对等情绪和行为模式发生明显变化时,患者的家人应立即告知医疗人员,必要时药物应减量或停用。吡仑帕奈引起的颅脑损伤 ADR,具体类型未知,说明书也未提及。通过与药品说明书对比发现,本研究 ADR 信号相关性结果与药品说明书收录的基本吻合。另外,未被收录在药品说明书中的阳性信号,有些(如愤怒、异常行为、错觉、忧虑、妄想、幻觉、烦躁、昏迷等)为药品说明书中已记录的 ADR 的具体表现。而注意力不集中、认知障碍、记忆力减退、健忘、谵妄等并未记载在药品说明书中,但已有相关文献报道,这些 ADR 对临床使用具有一定的指导价值^[12]。停药惊厥、颅脑损伤、全身强直阵挛发作、吸入性肺炎、镇静、低钠血症、高血糖症未记载在药品说明书中,也有相关的文献报道,在临床使用中需要特别关注。其中颅脑损伤、全身强

直阵挛发作、吸入性肺炎这几个 ADR 可能与癫痫本身是脑血管疾病的独立危险因素有关。

3.3 本研究的不足

本研究存在以下几点不足:(1) FAERS 数据库属于自发呈报数据库,上报人员有医疗机构专业人士,也有普通患者,上报的 ADR 数据质量参差不齐,因此,使用 OpenFDA 对 ADR 进行挖掘会出现一定的偏倚;(2)使用 OpenFDA 获取的 ADR 数据只能看到最终的统计结果,没有 ADR 原始信息,因此,无法准确判断疗程、共病、药物使用情况等因素的影响,导致结果存在一定的偏倚;(3)目前收集到的 ADR 报告主要来自欧美和日本等国家,由于存在种族差异,这些 ADR 事件是否在我国人群存在尚需进一步研究和确定;(4)采用 ROR 法检测得到的风险信号仅表示目标药物与目标 ADR 统计学上的关联,但药物与 ADR 之间的必然因果关系尚需通过进一步临床研究和评估才能确定。

综上所述,本研究基于信号挖掘方法对吡仑帕奈的 ADR 信号进行分析发现了一些说明书未提及的风险信号。因此,吡仑帕奈临床使用中除关注说明书中的 ADR 外,还应加强说明书未提及 ADR 的监测,以确保临床安全用药。

参考文献

- [1] 李欢,廖现秋,卢玲,等. 中药有效成分多靶点治疗癫痫的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(4):583-586.
- [2] 韩敬民. 丙戊酸钠与托吡酯治疗初诊癫痫患者效果对比[J]. 国际医药卫生导报,2017,23(12):1918-1920.
- [3] 杨圣海,王珺,王立文,等. 癫痫儿童抗癫痫药使用情况及超说明书用药的调查分析[J]. 中国医药导报,2018,15(11):45-48.
- [4] 查彩慧,郭国庆. 突触后神经元 AMPA 受体循环的机制[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2018,39(4):277-286.
- [5] 樊海珍,王燕梅,韩虹. 吡仑帕奈添加治疗儿童局灶性癫痫疗效与安全性观察[J]. 中国药物与临床,2021,21(14):2524-2526.
- [6] 褚思嘉,汤继宏. 吡仑帕奈治疗儿童难治性癫痫的研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2021,34(5):390-393.
- [7] FAULKNER M A. Perampanel: a new agent for adjunctive treatment of partial seizures[J]. Am J Health Syst Pharm,2014,71(3):191-198.
- [8] 林忠秋,陈俊,黄振光,等. 基于 OpenFDA 挖掘与评价达格列净上市后的不良反应[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(20):2095-2098.
- [9] 蒙龙,唐学文,季欢欢,等. 他汀类药物相关不良反应的信号挖掘与评价——基于美国 OpenFDA 公共数据开放项目的数据挖掘研究[J]. 中国新药杂志,2019,28(2):244-248.
- [10] 伏箫燕,陈力,陈成,等. 基于 FAERS 数据库利拉鲁肽不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(18):1957-1961.
- [11] 张佳颖,常壤丹,陈力,等. 比例失衡法在纳武利尤单抗不良反应信号挖掘中的应用[J]. 肿瘤药学,2019,9(5):798-803.
- [12] MEADOR K J, YANG H, PIÑA-GARZA J E, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial[J]. Epilepsia,2016,57(2):243-251.
- [12] 李宗洪,蔡传钢,欧小晶. 尤瑞克林联合高压氧对急性脑梗死的影响[J]. 中外医学研究,2022,20(3):145-148.
- [13] 陈武. 注射用尤瑞克林治疗脑梗死的效果及其对侧支循环评分、CXCL16 及 CD40L 的影响[J]. 中外医学研究,2022,20(1):27-30.
- [14] SHEN C X, TAN M, SONG X L, et al. Evaluation of the predictive value of red blood cell distribution width for onset of cerebral infarction in the patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(29):e7320.
- [15] LYU J, XIE Y, SUN M, et al. Clinical evidence and GRADE assessment for breviscapine injection(DengZhanHuaSu) in patients with acute cerebral infarction[J]. J Ethnopharmacol,2020,262:113137.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-05-08)

(收稿日期:2022-08-09 修回日期:2022-10-22)