·药物安全与合理应用·

基于 FAERS 数据库的阿伐可泮不良事件信号挖掘与严重不良事件危险因素分析

李　笛,叶小春,李璐璐,张韶辉*
(武汉市第一医院药学部,武汉 430022)

[摘要]　**目的**:挖掘阿伐可泮上市后不良事件(adverse drug event,ADE)并探究严重 ADE 的危险因素,为临床安全合理用药提供参考。**方法**:提取 2021 年第 4 季度至 2024 年第 3 季度共 12 个季度美国 FDA 不良事件报告系统(The FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库中阿伐可泮相关 ADE 报告,采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比法(proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信度递进神经网络法(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)以及多项经验贝叶斯伽马泊松分布缩减法(multiple item empirical bayesian gamma poisson shrinker, MGPS)对 ADE 信号进行挖掘分析;根据严重程度分组,通过单因素及多因素 Logistic 回归模型分析阿伐可泮致严重 ADE 的危险因素。**结果**:共获取阿伐可泮为首要怀疑药物的 ADE 报告 2 886 份,其中严重 ADE 报告 1 489 份,挖掘阳性信号 69 个,涉及 14 个系统器官分类(system organ class,SOC),按发生频次排序,住院治疗报告数最多(272 例次),按信号强度排序,抗中性粒细胞胞质抗体增加信号最强(ROR 值为 290.83, 95% CI = 114.09 ~ 741.35)。对严重 ADE 报告进行 Logistic 回归分析显示性别[比值比(odds ratio,OR) = 1.27,95% CI = 1.02 ~ 1.58,P < 0.05]、年龄 65 ~ 80 岁:OR = 2.20,95% CI = 1.61 ~ 2.99,P < 0.001;80 岁以上:OR = 4.61,95% CI = 2.89 ~ 7.34,P < 0.001 以及合并用药(< 5 种:OR = 1.32,95% CI = 1.05 ~ 1.66,P < 0.05;5 种以上:OR = 12.22,95% CI = 6.83 ~ 21.87,P < 0.001)是阿伐可泮发生严重 ADE 的影响因素。**结论**:建议临床医师与药师高度关注药品说明书中未收载的严重的、新的 ADE 信号,加强对老年、女性及多重用药患者的管理及药学监护,避免严重 ADE 的发生,以保证患者用药安全。

[关键词]　阿伐可泮;数据挖掘;药品不良事件;FAERS 数据库
[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2026)07 - 0772 - 08

Adverse event signal mining and serious adverse event influencing factor analysis of avacopan based on FAERS database

LI Di, YE Xiao-chun, LI Lu-lu, ZHANG Shao-hui*
(*Department of Pharmacy*, *Wuhan NO.* 1 *Hospital*, *Wuhan* 430022, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To explore post-marketing adverse drug events (ADE) of avacopan and explore the risk factors for severe ADE, providing a reference for clinical safe and rational drug use. **Methods**: Retrieved adverse event report information associated with avacopan from the U. S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database were extracted, covering a total of 12 quarters from the fourth quarter of 2021 to the third quarter of 2024. Suspicious AEs were screened using the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), multiple item

[基金项目]　湖北省自然科学基金青年资助项目(2021CFB252)
[作者简介]　李笛,女,博士研究生,主要从事临床药学及药物警戒方面研究。联系电话:(027)85332011,E-mail:lidi_hust@163.com。
[通讯作者]　*张韶辉,女,博士研究生,副主任药师,主要从事临床药学及药事管理方面研究。联系电话:(027)85332011,E-mail:zdsaa2018@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.014

empirical bayesian gamma poisson shrinker (MGPS) based on disproportionality analysis. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted on severe ADE to explore the risk factors associated with avacopan-induced severe ADE according to their severity. **Results**: A total of 2 886 ADE reports associated with avacopan were obtained, including 1 489 reports of severe AEs. Using the disproportionality analysis methods, a total of 69 positive ADE signals were identified for avacopan, involving 14 systems and organs. The ADE associated with avacopan were sorted by frequency of occurrence, with hospitalisation (272 cases) having the highest number of reports. By signal strength, antineutrophil cytoplasmic antibody increased showed the strongest signal (ROR = 290.83, 95% CI = 114.09 ~ 741.35). The results of the Logistic regression analysis showed that gender (OR = 1.27, 95% CI = 1.02 ~ 1.58, $P < 0.05$), age (65 ~ 80 years: OR = 2.20, 95% CI = 1.61 ~ 2.99, $P < 0.001$; ≥80 years: OR = 4.61, 95% CI = 2.89 ~ 7.34, $P < 0.001$) and multiple medications (< 5 prescribed drugs: OR = 1.32, 95% CI = 1.05 ~ 1.66, $P < 0.05$; ≥5 prescribed drugs: OR = 12.22, 95% CI = 6.83 ~ 21.87, $P < 0.001$) were the influencing factors for occurrence of severe ADE associated with avacopan. **Conclusion**: Clinicians and pharmacists are advised topay greater attention to severe and new ADE signals not included in drug labeling. They should enhance management and pharmaceutical care for elderly, female, and polypharmacy patients to prevent serious ADE and ensure the patient medication safety.

[**Key words**] avacopan; data mining; adverse drug events; FAERS database

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎(ANCA associated vasculitides, AAV)是一种以自身免疫性炎症和血管损伤为特征的罕见疾病,可导致多器官功能受损[1]。据统计,AAV 全球每年发病率约为 13.3 ~ 21.6 例/百万人次[2];中国住院患者 AAV 现患病率约为 0.025%[3]。若不及时治疗,诊断后 1 年内死亡率约 80%[4]。目前 AAV 标准治疗方案为糖皮质激素联合免疫抑制剂,然而长期使用糖皮质激素会增加肿瘤、心血管事件、感染、代谢相关等疾病的患病风险[5]。

阿伐可泮(avacopan,商品名:Tavneos)是一种口服补体 5a 受体(C5a receptor, C5aR)的选择性拮抗剂,能竞争性地抑制末端补体 5a(C5a)与其受体的相互作用,从而减少中性粒细胞的活化与迁移,抑制血管炎性损伤的进展,在多种炎症和自身免疫性疾病的发病机制中起着关键作用[6]。2021 年 10 月,美国 FDA 批准阿伐可泮用于 ANCA 相关血管炎疾病的治疗[7];2024 年 10 月,阿伐可泮获得国家药品监督管理局批准,用于成人严重、活动性 ANCA 相关血管炎在含糖皮质激素标准治疗下的辅助治疗。

尽管现有研究证实阿伐可泮治疗具有疗效与传统方案相当、不良反应小的优势[8],但近年来,偶有阿伐可泮上市后不良反应报道,如血小板减少[9]、停药后持续性肝损伤[10]等。由于该药物上市时间短,目前关于阿伐可泮的安全性研究数据有限。本研究旨在通过美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库对阿伐可泮不良事件(adverse drug event,ADE)信号进行深入挖掘与分析,探究其发生严重 ADE 的危险因素,以期为临床安全用药提供参考依据。

资料与方法

1 数据来源

本研究数据均来自 FAERS 数据库,提取 2021 年第 4 季度至 2024 年第 3 季度共 12 个季度阿伐可泮相关 ADE 报告,共 5 103 974 条数据,并导入 MYSQL 软件进行管理。

2 数据清洗与筛选

根据 FAERS 数据库官方推荐的方式对数据进行去重、清洗处理后,以“avacopan”“tavneos”为检索词在对应数据库中药品名称(drugname)检索栏进行模糊匹配,筛选出以 avacopan 为首要怀疑药品的 ADE 报告。采用《国际医学用语》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)(26.0 版)对 ADE 及药品适应证进行标准化编码,获取标准化的首位语(preferred term, PT)以及系统器官分类(system organ class, SOC)。根据美国 FDA 对 ADE 结局的界定,导致住院或住院时间延长、死亡、危及生命、残疾等则判定为严重 ADE。

3 ADE 信号挖掘及分析方法

采用报告比值比法(reporting odds ratio,ROR)、比例报告比法(proportional reporting ratio, PRR)、贝

叶斯置信度递进神经网络法(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)以及多项经验贝叶斯伽马泊松分布缩减法(multiple item empirical bayesian gamma poisson shrinker, MGPS)等 4 种方法[11]对阿伐可泮的风险信号进行挖掘,根据表 1 的公式计算出相应 PT 的 ROR 值、PRR 值、χ^2 值、IC_{025} 值以及 $EBGM_{05}$ 值。为减少假阳性信号,本研究要求需同时满足以上 4 种方法的信号挖掘条件,才能确认生成 1 个有效信号。本研究使用 Excel 对挖掘的数据进行筛选,统计 ADE 报告基本情况及排名前 20 位的 ADE 信号。采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,非正态分布数据以中位数及四分位距(interquartile range, IQR)表示;性别、报告国家、上报者等计数资料采用百分比(%)描述,两组间比较采用卡方检验;采用 Logistic 回归分析,探讨严重 ADE 发生的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 4 种计算公式及信号检测阈值标准

算法	公式	信号检测标准
ROR	$ROR=\frac{a/c}{b/d}$, $95\%\ CI=e^{\ln(ROR)\pm196\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	a≥3, ROR≥1 且 95% CI(下限)>1
PRR	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$, $\chi^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]}$	a≥3, PRR≥2, $\chi^2\geq4$
BCPNN	$IC=\log_2 a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$, $IC_{025}=e^{(\ln(IC)-1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$IC_{025}>0$
MGPS	$EBGM=a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$, $EBGM_{05}=e^{\ln(EBGM)-1.64(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$EBGM_{05}>2$

a:阿伐可泮目标 ADE 报告数;b:阿伐可泮其他 ADE 报告数;c:其他药物目标 ADE 报告数;d:其他药物其他 ADE 报告数

结　果

1　阿伐可泮相关 ADE 报告的基本特征

FAERS 数据库中以阿伐可泮为首要怀疑药品的 ADE 报告共 2 886 份。其中女性报告数较多,年龄主要分布在 45 岁以上;上报国家以美国、日本为主;适应证主要为肉芽肿伴多血管炎;严重 ADE 占比约 50%,以其他严重 ADE 及导致住院或住院时间延长为主(见表 2)。

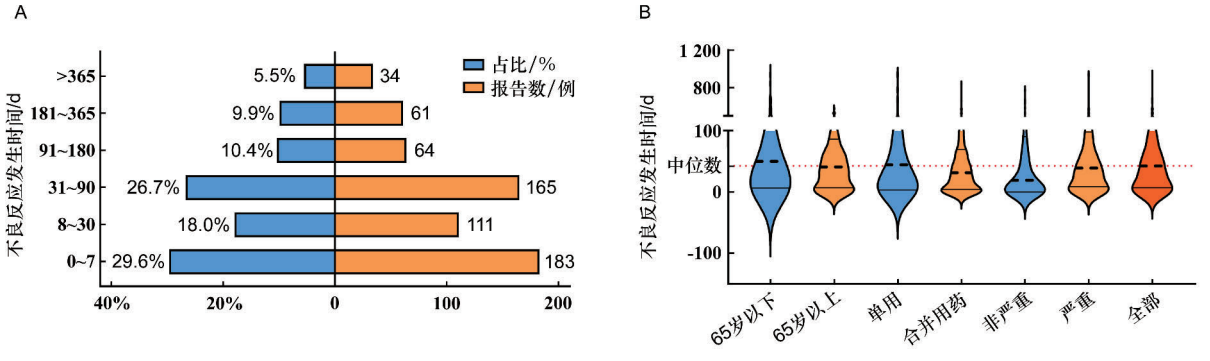
表 2 阿伐可泮 ADE 报告的基本情况

$n=2\ 886$

分类	报告数	构成比/%
性别		
女	1 062	36.80
男	732	25.36
未知	1 092	37.84
年龄(岁)		
<18	18	0.62
18~45	262	9.08
45~64	625	21.66
65~80	559	19.37
≥80	171	5.93
未知	1 251	43.35
报告者		
消费者	1 628	56.41
医生	590	20.44
其他健康专业人员	322	11.16
药师	159	5.51
其他	187	6.48
上报国家		
美国	2 269	78.62
日本	337	11.68
加拿大	81	2.81
英国	73	2.53
其他	126	4.37
适应证(前 5 位)		
肉芽肿伴多血管炎	800	27.72
适应证不明	738	25.57
抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎	465	16.11
显微镜下型多动脉炎	423	14.66
动脉炎	73	2.53
严重情况		
严重	1 489	51.6
非严重	1 397	48.4
严重事件		
其他严重医学不良事件	778	43.22
住院或住院时间延长	769	42.72
死亡	210	11.67
危及生命	33	1.83
残疾	10	0.56

2 阿伐可泮相关 ADE 发生时间分析

剔除重复或缺失的数据后，获取数据库中阿伐可泮相关 ADE 发生时间共 618 例次。研究发现，发生 ADE 的中位时间为 42.50 d（IQR：7 ~ 113 d），约 74% 的报告发生在药物开始治疗的前 3 个月以内（见图 1A）。进一步分析不同年龄、合并用药与否以及 ADE 严重程度组别中 ADE 发生时间的分布情况，通过小提琴图可视化呈现（见图 1B），合并用药发生 ADE 的中位时间较早，约为 31.5 d（IQR：4 ~ 69 d）；65 岁以下人群发生 ADE 的中位时间较晚，中位数约为 50 d（IQR：7 ~ 222 d）。



A：ADE 发生时间段分布；B：阿伐可泮在不同年龄、合并用药与否、是否为严重程度的组别中 ADE 发生时间分布；红色虚线：阿伐可泮 ADE 发生时间的中位数，小提琴图内部显示中位数（虚线）和 IQR（实线），宽度表示数据分布的密度，小提琴图由于核密度估计平滑而显示低于零的区域，尽管实际数据值并未低于零

图 1 阿伐可泮相关 ADE 发生时间

3 阿伐可泮 ADE 报告的 SOC 分布

本研究共筛选出以阿伐可泮为首要怀疑药物的 ADE 6 675 例次，PT 层级获得同时符合 4 种算法的阳性 ADE 信号 69 个，涉及 14 个 SOC（见图 2），报告数排名靠前的 SOC 主要为全身性疾病及给药部位各种反应（1 115）、胃肠系统疾病（810）、感染及侵染类疾病（634）、各种手术及医疗操作（522）、各类检查（432）；信号数排名靠前的 SOC 为：各类检查（12）、各种手术及医疗操作（10）、肝胆系统疾病（9）、感染及侵染类疾病（8）、胃肠系统疾病（7），见图 2。

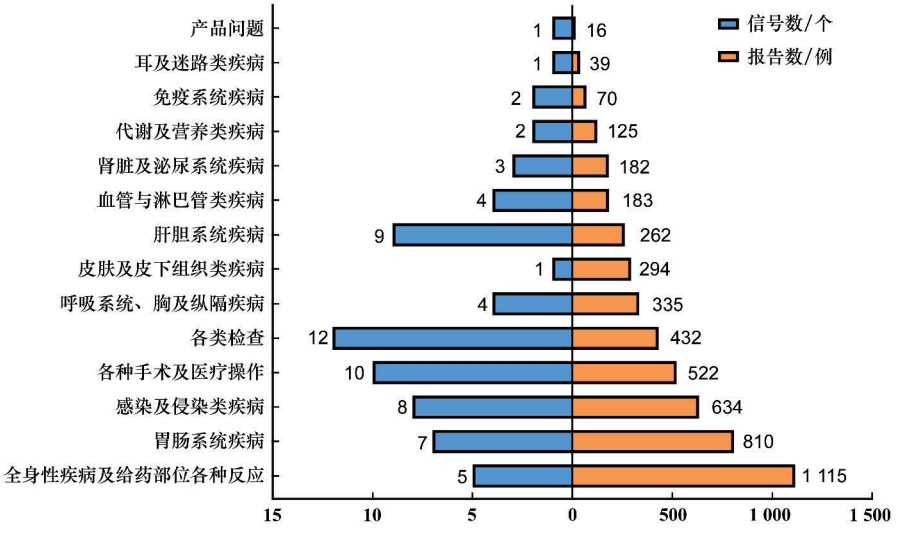


图 2 阿伐可泮 ADE 的信号分类和报告数

4 阿伐可泮重点 ADE 信号

将阿伐可泮的 69 个 PT 阳性信号分别按照报告数和信号强度（ROR 值）进行排序，筛选出排列前 20 位的 PT（见表 3 和表 4）。发生频次主要集中在

各种手术及医疗操作、胃肠系统疾病、全身性及给药部位各种反应，排名前5位的PT是住院治疗、恶心、腹泻、无法评估的事件、腹部不适；信号强度较高的PT主要集中在各类检查、感染及侵染类疾病、肝胆系统疾病等SOC上，排名前5位的PT是抗中性粒细胞胞质抗体增加、慢性活动性爱泼斯坦-巴尔病毒感染、疑似药物性肝损伤、肾脏活检、胆管消失综合征。其中10个新的可疑信号未在阿伐可泮说明书中提及，涉及血管与淋巴管类、胃肠系统、皮肤及皮下组织类、呼吸系统、胸及纵膈、肝胆系统、代谢及营养类疾病等系统（见表5）。

表3 阿伐可泮信号频数按上报数量排序前20位的ADE信号

PT	SOC	数量	ROR（95% CI）	PRR	χ^2	EBGM（$EBGM_{05}$）	IC（IC_{025}）
住院治疗	各种手术及医疗操作	272	14.05（12.44～15.86）	13.51	3 128.9	13.43（12.13）	3.75（3.50）
恶心	胃肠系统疾病	173	2.35（2.02～2.73）	2.31	128.96	2.31（2.04）	1.21（0.98）
腹泻	胃肠系统疾病	167	2.36（2.02～2.75）	2.32	125.64	2.32（2.04）	1.21（0.98）
无法评估的事件	全身性疾病及给药部位各种反应	82	12.53（10.07～15.58）	12.38	842.67	12.32（10.26）	3.62（3.12）
腹部不适	胃肠系统疾病	73	3.81（3.03～4.80）	3.78	146.66	3.78（3.11）	1.92（1.53）
患病	全身性疾病及给药部位各种反应	68	2.61（2.05～3.31）	2.59	65.09	2.59（2.12）	1.37（0.99）
肝功能异常	肝胆系统疾病	57	14.25（10.97～18.51）	14.13	678.36	14.04（11.28）	3.81（3.14）
高血压	血管与淋巴管类疾病	57	2.60（2.00～3.38）	2.59	54.03	2.59（2.08）	1.37（0.95）
透析	各种手术及医疗操作	55	62.55（47.78～81.87）	62.04	3 149.32	60.28（48.12）	5.91（4.48）
感染	感染及侵染类疾病	51	3.04（2.31～4.00）	3.02	67.06	3.02（2.40）	1.59（1.14）
肝脏疾病	肝胆系统疾病	50	11.05（8.36～14.61）	10.98	441.57	10.93（8.65）	3.45（2.79）
脱发[a]	皮肤及皮下组织类疾病	48	2.62（1.97～3.48）	2.61	46	2.60（2.05）	1.38（0.92）
肝酶升高	各类检查	44	5.60（4.16～7.53）	5.57	160.08	5.55（4.33）	2.47（1.90）
肾功能损害	肾脏及泌尿系统疾病	37	3.90（2.82～5.39）	3.89	76.41	3.88（2.96）	1.96（1.38）
药物诱导的肝损伤	肝胆系统疾病	36	8.45（6.09～11.74）	8.41	227.01	8.38（6.37）	3.07（2.33）
面肿	全身性疾病及给药部位各种反应	34	6.23（4.45～8.73）	6.21	142.99	6.19（4.67）	2.63（1.94）
手术	各种手术及医疗操作	33	5.10（3.62～7.18）	5.08	103.9	5.07（3.81）	2.34（1.68）
黄疸	肝胆系统疾病	31	19.47（13.66～27.75）	19.38	517.48	19.21（14.28）	4.26（3.10）
血管炎	血管与淋巴管类疾病	27	20.53（14.04～30.02）	20.45	475.76	20.27（14.75）	4.34（3.04）
肾脏疾病	肾脏及泌尿系统疾病	22	4.72（3.10～7.18）	4.71	60.5	4.70（3.31）	2.23（1.41）

a：说明书中未提及的不良反应

表4 阿伐可泮信号强度按ROR值排序前20位的ADE信号

PT	SOC	数量	ROR（95% CI）	PRR	χ^2	EBGM（$EBGM_{05}$）	IC（IC_{025}）
抗中性粒细胞胞质抗体增加	各类检查	5	290.83（114.09～741.35）	290.61	1 025.45	255.29（116.68）	8.00（1.30）
慢性活动性爱泼斯坦-巴尔病毒感染	感染及侵染类疾病	3	285.46（85.42～953.96）	285.33	518.61	251.21（91.54）	7.97（0.43）
疑似药物性肝损伤	肝胆系统疾病	5	126.14（51.14～311.15）	126.05	472.99	118.94（55.88）	6.89（1.31）
肾脏活检	各类检查	3	116.30（36.35～372.04）	116.24	224.68	110.18（41.64）	6.78（0.47）
胆管消失综合征[a]	肝胆系统疾病	11	94.87（51.82～173.68）	94.72	888.22	90.66（54.66）	6.50（2.57）
肉芽肿伴多血管炎	血管与淋巴管类疾病	13	70.97（40.81～123.42）	70.84	799.51	68.55（43.15）	6.10（2.77）
透析	各种手术及医疗操作	55	62.55（47.78～81.87）	62.04	3 149.32	60.28（48.12）	5.91（4.48）
抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎	免疫系统疾病	17	45.72（28.26～73.97）	45.60	682.84	44.65（29.85）	5.48（3.02）
肺血管炎	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	43.62（16.20～117.44）	43.59	123.99	42.72（18.65）	5.42（0.89）

续表 4

PT	SOC	数量	ROR (95% CI)	PRR	χ^2	EBGM ($EBGM_{05}$)	IC (IC_{025})
类固醇糖尿病[a]	代谢及营养类疾病	5	20.61(8.54 ~ 49.74)	20.59	73.92	20.40(9.76)	4.35(1.08)
血管炎	血管与淋巴管类疾病	27	20.53(14.04 ~ 30.02)	20.45	475.76	20.27(14.75)	4.34(3.04)
黄疸	肝胆系统疾病	31	19.47(13.66 ~ 27.75)	19.38	517.48	19.21(14.28)	4.26(3.10)
体力状态下降	全身性疾病及给药部位各种反应	6	15.99(7.16 ~ 35.71)	15.97	69.37	15.86(8.10)	3.99(1.25)
肺出血[a]	呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	15.90(8.25 ~ 30.64)	15.88	110.20	15.77(9.10)	3.98(1.75)
食管疾病[a]	胃肠系统疾病	4	14.41(5.39 ~ 38.55)	14.41	37.14	14.31(6.29)	3.84(0.67)
肝功能异常	肝胆系统疾病	57	14.25(10.97 ~ 18.51)	14.13	678.36	14.04(11.28)	3.81(3.14)
化疗	各种手术及医疗操作	6	14.07(6.30 ~ 31.42)	14.06	59.90	13.97(7.13)	3.80(1.20)
住院治疗	各种手术及医疗操作	272	14.05(12.44 ~ 15.86)	13.51	3 128.90	13.43(12.13)	3.75(3.50)
康复治疗	各种手术及医疗操作	8	13.21(6.59 ~ 26.47)	13.19	77.87	13.11(7.33)	3.71(1.52)
肾移植	各种手术及医疗操作	4	12.54(4.69 ~ 33.51)	12.53	31.50	12.46(5.47)	3.64(0.62)

a：为说明书中未提及的不良反应

表 5 阿伐可泮新的 ADE 信号

SOC 报告数	PT 报告数
血管与淋巴管类疾病(14)	深静脉血栓形成(14)
胃肠系统疾病(8)	食管疾病(4)、牙龈疼痛(4)
皮肤及皮下组织类疾病(48)	脱发(48)
呼吸系统、胸及纵隔疾病(17)	肺出血(9)、鼻窦疾病(8)
肝胆系统疾病(11)	胆管消失综合征(11)
耳及迷路类疾病(10)	耳聋(10)
代谢及营养类疾病(17)	类固醇糖尿病(5)、食欲增加(12)

5 阿伐可泮致严重 ADE 的影响因素分析

从 ADE 报告结局分析，剔除年龄、性别不详的案例后，具有严重结局的 ADE 报告 943 例，非严重 ADE 报告 674 例。对发生严重 ADE 的影响因素进行单因素分析，结果显示性别、年龄及合并用药具有统计学意义。以是否为严重 ADE 作为因变量（非严重 ADE 作为对照组），以性别（女性为对照组）、年龄（45 岁以下为对照组）以及合并用药与否（单独使用为对照组）作为协变量进行 Logistic 回归分析，结果显示年龄、性别以及合并用药史是发生严重 ADE 的影响因素（见表 6）。具体而言，男性、年龄大于 65 岁，合并用药种类越多发生严重 ADE 的风险越大。

表 6 阿伐可泮致严重 ADE 危险因素的单因素及多因素 Logistic 回归分析

自变量因素	单因素分析		多因素 Logistic 回归分析	
	P 值	OR(95% CI)	*P* 值	OR(95% CI)
年龄				
<45 岁	—	1	—	—
45 ~ 64 岁	0.07	1.30(0.98 ~ 1.73)	0.071	1.31(0.98 ~ 1.76)
65 ~ 80 岁	<0.001	2.64(1.97 ~ 3.55)	<0.001	2.20(1.61 ~ 2.99)
>80 岁	<0.001	5.43(3.46 ~ 8.54)	<0.001	4.61(2.89 ~ 7.34)
性别				
女性	—	1	—	—
男性	0.02	1.28(1.04 ~ 1.56)	0.03	1.27(1.02 ~ 1.58)
合并用药				
单用	—	1	—	—
合并用药 <5 种	<0.001	1.41(1.13 ~ 1.75)	0.016	1.32(1.05 ~ 1.66)
合并用药 >5 种	<0.001	14.90(8.38 ~ 26.51)	<0.001	12.22(6.83 ~ 21.87)

讨　论

1　阿伐可泮药品 ADE 基本信息特征

本研究结果显示,阿伐可泮 ADE 报告人群女性发生 ADE 的人数略高于男性(36.80% *vs* 25.36%);有研究发现女性在药品不良反应报告中的比例普遍高于男性,这可能与性别在激素水平、药物代谢及相关靶点表达、心理因素等方面存在差异性相关[12]。在年龄方面,主要集中在 45 岁以上人群,与 AAV 高发年龄段在 55 岁以上的特点基本符合[13]。在 ADE 结局方面,严重 ADE 报告占比约为 50%,主要以导致住院治疗、其他严重 ADE 为主。一项单中心回顾性研究[14],分析 21 例使用阿伐可泮患者约 47.6% 报告了 ADE,其中 42.9% 因 ADE 停用了该药物,未报告出现死亡病例;另一项随机对照试验研究发现,阿伐可泮治疗组发生严重 ADE 约 37.3%,与接受泼尼松治疗组相当[15]。ADE 发生时间方面,本研究发现,阿伐可泮 ADE 发生的中位数为 42.50 d,约 75% 发生在药物开始治疗的前 3 个月内;也有研究报道 10 岁儿童在使用阿伐可泮治疗 30 d 出现急性肝损伤[16],78 岁的男性患者在使用阿伐可泮 1 周后出现血小板减少[9]。这些结果在一定程度上验证了本研究数据及结果的可信度,阿伐可泮说明书提到,在服用药物的前 6 个月需定期监测药物安全性,结合本研究结果,提醒临床在服用药物的前 3 个月增加安全性监护的频次,以保障用药安全。

2　阿伐可泮 ADE 信号与 SOC 分析

本研究挖掘出同时符合 4 种挖掘方式的 ADE 信号共 69 个,涉及 14 个 SOC,表明阿伐可泮导致的 ADE 可能累及全身各个系统,建议临床应用阿伐可泮时需全面监测 ADE 发生情况。阿伐可泮说明书显示,最常见的不良反应为恶心、头痛、高血压、腹泻、呕吐、皮疹、疲劳、上腹痛、头晕、血肌酐升高以及感觉异常等;常见严重不良反应为肝毒性、超敏反应、乙型肝炎病毒(hepatitis B,HBV)再激活、严重感染等。本研究发现,PT 报告数及信号数均排名前 5 位的 SOC 为胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病、各种手术及医疗操作、各类检查;从报告数来看,报告数最多为住院治疗、恶心、腹泻、无法评估的事件、腹部不适、肝酶异常、高血压等,与阿伐可泮说明书记载及最新的研究基本一致,说明本研究结果具有较高的可靠性。

本研究发现,胆管消失综合征为说明书未收录的肝胆系统疾病相关阳性 ADE 信号。胆管消失综合征是一种严重且罕见的胆汁淤积性肝病,以肝内肝管的逐渐破坏和消失为特点,最终会导致胆汁淤积和肝功能衰竭[17]。日本一项基于多中心阿伐可泮治疗相关的药物性肝损伤回顾性分析研究结果显示,接受阿伐可泮治疗的 22 例患者中,9 例(40.9%)出现药物性肝损伤,8 例患者停药相关药物后好转,1 例出现胆管消失综合征并死亡[18]。目前认为,免疫介导的胆管细胞损伤、药物及其代谢物对胆管细胞的直接损伤、因上皮保护性防御受损导致胆管持续暴露于有毒胆汁盐中是引起胆管消失综合征的主要机制[19],阿伐可泮可能通过免疫反应介导胆管细胞损伤而引起胆管消失综合征。1 例老年女性患者接受阿伐可泮治疗 2 个月后出现胆汁淤积性肝损伤,停药并对症治疗后,肝酶水平仍然升高,行肝活检组织学检查显示门静脉周围残留炎症和局灶性坏死[10];提示阿伐可泮的肝毒性具有持续性,提醒临床在阿伐可泮使用期间与停药后均需密切监测肝功能。

此外,如血管与淋巴管类疾病,胃肠系统疾病,皮肤及皮下组织类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,耳及迷路类疾病,代谢及营养类疾病等 SOC 中出现了多个 PT 并未在说明书中记录,提醒临床在使用过程中做好监护。

3　阿伐可泮相关严重 ADE 危险因素分析

本研究发现,年龄、性别及合并用药种类是发生阿伐可泮严重 ADE 的危险因素。本研究显示,男性比女性更容易发生严重 ADE(为 1.28 倍),但性别的影响往往与患者自身及用药的差异性等多方面的因素有关,因此仍需要大量的临床研究来进行验证。本研究结果还显示:相较于 45 岁以下患者,65 ~ 80 岁和 80 岁以上患者发生阿伐可泮相关严重 ADE 的风险分别是 0 ~ 44 岁患者的 2.20 和 4.61 倍。一项多中心回顾性研究结果显示,老年是阿伐可泮诱导药物性肝损伤的危险因素之一[18],支持本研究结论。随着年龄的增长,身体各器官及组织机能在逐渐衰退,老年人群合并其他基础疾病的概率明显增加,药物代谢能力下降,对药物耐受性亦变差[20],因此临床应根据患者年龄差异,制定个体化的 ADE 监护计划及用药方案,以降低严重 ADE 的发生风险。

4　本研究的局限性

FAERS 数据库是一种收集自发呈报 ADE 信息的数据库,存在报告偏倚、质量参差、信息不完整等

局限性。在获取的 ADE 信号中,一部分如“肺出血”“抗中性粒细胞胞浆抗体阳性血管炎”和“血管炎”等可能与疾病本身的发展有关。此外,ROR 和 PRR 法等多种信号检测的挖掘结果仅能体现目标药物与 ADE 统计学相关性,无法判断其是否具有因果关系,因此无法避免产生假阳性 ADE 信号的可能。

本研究基于美国 FAERS 数据库,采用多种信号检测方法挖掘阿伐可泮相关的 ADE 信号,所得结果除了说明书已记录的 ADE 外,还挖掘了多个新的 ADE 风险信号,Logistic 回归结果显示性别、年龄、合并用药是阿伐可泮相关严重 ADE 的危险因素,随着年龄增长、合并用药种类的增多,患者更容易发生严重不良反应,女性较男性也更容易发生严重 ADE。在一定程度上弥补了阿伐可泮安全性研究的不足,为临床个体化用药安全提供了参考。

[参 考 文 献]

[1] KRONBICHLER A, BAJEMA IM, BRUCHFELD A, *et al*. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 683 – 698.

[2] REDONDO-RODRIGUEZ R, MENA-VÁZQUEZ N, CABEZAS-LUCENA AM, *et al*. Systematic review and metaanalysis of worldwide incidence and prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2573.

[3] LI JN, CUI Z, LONG JY, *et al*. The frequency of ANCA-associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 226.

[4] SAMMAN KN, ROSS C, PAGNOUX C, *et al*. Update in the management of ANCA-associated vasculitis: recent developments and future perspectives[J]. *Int J Rheumatol*, 2021: 5534851.

[5] CHEN SF, LI ZY, ZHAO MH, *et al*. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China: epidemiology, management, prognosis, and outlook[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2024, 10(5): 407 – 420.

[6] BOMBACK AS, HERLITZ LC, KEDIA PP, *et al*. Safety and efficacy of avacopan in patients with complement 3 glomerulopathy: randomized, double-blind clinical trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2025, 36(3): 487 – 499.

[7] LEE A. Avacopan: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(1): 79 – 85.

[8] HARIGAI M, TAKADA H. Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(3): 475 – 483.

[9] MORIMOTO N, MORI T, SHIOJI S, *et al*. Thrombocytopenia during avacopan administration: a case report[J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(8): 1603 – 1607.

[10] YAMAGUCHI H, FUJII N, SHIMIZU H. Persistent liver injury following avacopan discontinuation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a rare case of liver biopsy in the chronic phase of liver injury[J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2025, 9(1): 163 – 167.

[11] MAO KL, LI J, ZHU XL, *et al*. Signal mining study of severe cutaneous adverse events of valaciclovir or acyclovir based on the FAERS database[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2024, 17(1): 101 – 110.

[12] FISHER JL, CLARK AD, JONES EF, *et al*. Sex-biased gene expression and gene-regulatory networks of sex-biased adverse event drug targets and drug metabolism genes[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 5.

[13] CHEVET B, BOSCATO SOPETTO G, PAGNOUX C, *et al*. Aging in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: from pathophysiology to clinical management[J]. *Drugs Aging*, 2025, 42(7): 615 – 631.

[14] TAGAMI G, YAMAGUCHI M, SUGIYAMA H, *et al*. Efficacy and safety of avacopan in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a retrospective cohort study in Japan[J]. *BMC Rheumatol*, 2025, 9(1): 8.

[15] JAYNE DRW, MERKEL PA, SCHALL TJ, *et al*. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 599 – 609.

[16] NISHINO T, TOMORI S, HARUYAMA M, *et al*. A case of rapid avacopan-induced liver injury in pediatric granulomatosis with polyangiitis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(10): 2919 – 2922.

[17] WASUWANICH P, CHOUDRY H, SO JM, *et al*. Vanishing bile duct syndrome after drug-induced liver injury[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(9): 102015.

[18] MORI K, SHIRAI T, MUTOH T, *et al*. Drug-induced liver injury related to avacopan therapy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(5): 2533 – 2540.

[19] BESSONE F, HERNÁNDEZ N, TANNO M, *et al*. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: from pathogenesis to diagnosis and therapeutics[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(3): 331 – 348.

[20] WARING RH, HARRIS RM, MITCHELL SC. Drug metabolism in the elderly: a multifactorial problem?[J]. *Maturitas*, 2017, 100: 27 – 32.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 – 10 – 10