

## 基于美国 FDA 公共数据项目的利司扑兰不良事件真实世界研究

李波,张科,孙璇,李正翔

(天津医科大学总医院药剂科,天津 300052)

**[摘要]** **目的:**基于美国食品药品监督管理局公共数据项目(US Food and Drug Administration Public Data Open Project, OpenFDA)中药物不良事件报告数据,挖掘利司扑兰上市后的不良事件,为临床安全用药提供参考。**方法:**检索 OpenFDA 数据库中 2020 年 8 月 7 日—2022 年 5 月 31 日时间段内有关利司扑兰的所有不良事件报告,采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法对利司扑兰上市后的不良事件报告数据进行风险信号挖掘和分析。**结果:**共检索到以利司扑兰为首要怀疑药物的不良事件报告 844 例,经检测获得不良反应风险信号 68 个,其中位置性眩晕、血氧饱和度下降、心动过速、心率加快为说明书中未收录的不良反应。报告频数前 5 位的不良事件依次为腹泻、虚弱、肺炎、产品存储错误、肌肉无力。不良事件风险信号的 ROR 值排名前 5 位的依次为尿布性皮炎、位置性眩晕、呼吸系统病毒感染、产品温度漂移问题、皮肤接触暴露。**结论:**基于利司扑兰不良事件的真实世界数据深入分析其潜在的不良事件,提示临床予以关注及进一步进行安全性评价,其中位置性眩晕说明书未提及且风险信号的 ROR 值较高,还需密切关注。

**[关键词]** 利司扑兰;药物不良事件;美国食品药品监督管理局公共数据项目;数据挖掘

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1482-07

## Real-world study of adverse event of risdiplam based on the Public Data Open Project of the US Food and Drug Administration

LI Bo, ZHANG Ke, SUN Xuan, LI Zheng-xiang

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

**[Abstract]** **Objective:** To explore the adverse reactions of risdiplam based on Public Data Open Project of the US Food and Drug Administration(OpenFDA) in order to provide reference for clinical drug safety. **Methods:** The relevant data of risdiplam were searched and extracted from the OpenFDA database from August 7, 2020 to May 31, 2022. And the report odds ratio (ROR) and proportional report odds ratio (PRR) were applied for signal detection. **Results:** A total of 844 adverse event (ADE) reports with risdiplam as a primary suspicious drug were retrieved, and 68 adverse drug reactions (ADR) risk signals were detected, including positional vertigo, decreased oxygen saturation, tachycardia, and accelerated heart rate, which were not labeled in package insert. Top 5 ADE reports were product storage errors, gastrointestinal dysfunction, muscle weakness, diarrhea and weakness. Top 5 ADES in signal strength included diaper dermatitis, positional vertigo, respiratory tract infection virus, product temperature drift, and skin contact exposure. **Conclusion:** It is helpful to use real-world data for assessing the

**[基金项目]** 天津市自然科学基金资助项目(20JCQNJC01810)

**[作者简介]** 李波,女,主管药师,主要从事医院药学研究。联系电话:(022)60118932, E-mail: libocsu@163.com。

**[通讯作者]** 李正翔,男,主任药师,硕士生导师,主要从事医院药学、循证医学、药物经济学研究。联系电话:(022)60363702, E-mail: 13820893896@163.com。

potential adverse reactions of risdiplam, suggesting clinicians to monitor specific adverse events and conduct further drug safety evaluations. The signal strength of positional vertigo is high and is not mentioned in the instruction manual, thus it is necessary for clinicians to pay close attention.

**[Key words]** risdiplam; adverse event; US Food and Drug Administration Public Data Open Project; data mining

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一种常染色体隐性遗传的神经元疾病,以脊髓前角细胞和低位脑干运动神经核变性为特征,临床表现为进行性肌无力和肌萎缩<sup>[1-2]</sup>,随着病情的进展,SMA患者可能无法行走、独坐、吞咽,甚至累及呼吸肌,因呼吸肌无力导致进行性呼吸衰竭而死亡,给患者及家庭带来了极大的心理和经济负担。SMA于2018年5月收录在我国《第一批罕见病目录》中,其在诊断和治疗上面临着临床医生认识不足、治疗药物缺乏以及患者家庭经济条件有限等诸多困难与挑战。该病的主要发病机制是运动神经元存活因子1(survival motor neuron 1, SMN1)基因内突变的缺失或功能丧失而导致的生存运动神经元(survival motor neuron, SMN)蛋白不足<sup>[3]</sup>。根据发病时间和临床进展,SMA可分为4型,其严重程度、发病年龄和达到的最大运动功能各不相同,每种形式还具有不同的运动神经元存活因子2(survival motor neuron 2, SMN2)基因拷贝数,与临床表现和预后相关。该病是主要发生在婴幼儿时期的致残致死的罕见神经肌肉疾病,目前治疗仍是个难题<sup>[3-4]</sup>。迄今,美国FDA及欧洲EMA共批准了3种治疗SMA的药物<sup>[5]</sup>,分别为索伐瑞韦、诺西那生和利司扑兰,其中罗氏制药公司开发的利司扑兰为全球首个治疗SMA的口服药物,于2020年8月7日获得美国FDA批准上市<sup>[6]</sup>,2021年6月在国内上市,用于治疗≥2个月的SMA患者,为我国SMA患者提供了新的治疗选择<sup>[7-8]</sup>。

利司扑兰为RNA剪接修饰剂,口服后能促进小分子SMN2产生全长和功能性蛋白前体mRNA,它能够穿透血脑屏障并分布于中枢和外周,通过提高患者中枢和外周的SMN蛋白水平来达到治疗SMA的作用<sup>[9-10]</sup>,用于2个月月龄及以上的SMA患者。该药是全球首个SMA口服疾病修正药物,以口服溶液用散的剂型给药,在治疗过程中相对更安全和便捷<sup>[6]</sup>,对于患者,尤其是儿童患者的治疗依从性具

有重要意义,有助于实现患者长期规范化治疗,提高患者的生活质量。有研究针对利司扑兰的安全性、耐受性和有效性进行评估<sup>[11]</sup>,研究结果均显示应用利司扑兰可有效改善患儿运动功能,治疗24个月后仍有所改善,且无治疗相关不良反应<sup>[12]</sup>。利司扑兰通常耐受性良好,对风险平衡有利。2021年6月该药在中国上市,不仅可以实现患者居家治疗,还可能摆脱国内SMA唯一治疗药物诺西那生钠治疗费用昂贵的艰难处境,让更多患者家庭看到希望。但由于利司扑兰属于罕见病用药,药物的使用者相对较少,可参与临床试验的人数有限,也使得试验结果可能存在一定局限性,因此对于进一步研究利司扑兰长期的有效性和安全性很重要,在上市后的药品再评价中,对于该药利益与风险以及给药剂量改进等方面都应加以关注<sup>[13]</sup>。

美国食品药品监督管理局公共数据开放项目(OpenFDA)于2014年6月2日正式启动,并率先免费开放了药物不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)<sup>[14]</sup>。本文基于OpenFDA数据库,挖掘FAERS数据库中利司扑兰上市后的不良事件及其特点,以期为临床提供参考数据,促进药物的合理使用。

## 资料和方法

### 1 数据来源

登录OpenFDA平台(<https://open.fda.gov/>),设置通用名和商品名“risdiplam + evrysdi”检索2020年8月7日(利司扑兰在美国上市时间)至2022年5月31日期间首要怀疑目标药物为利司扑兰的不良事件报告数据,具体的技术路线检索见图1。然后,将检索到的药物不良事件数据按照《国际医学用语词典》(Med-DRA)中相对应的首选系统器官(system organ classification, SOC)和首选术语(preferred term, PT)进行分类<sup>[15]</sup>。

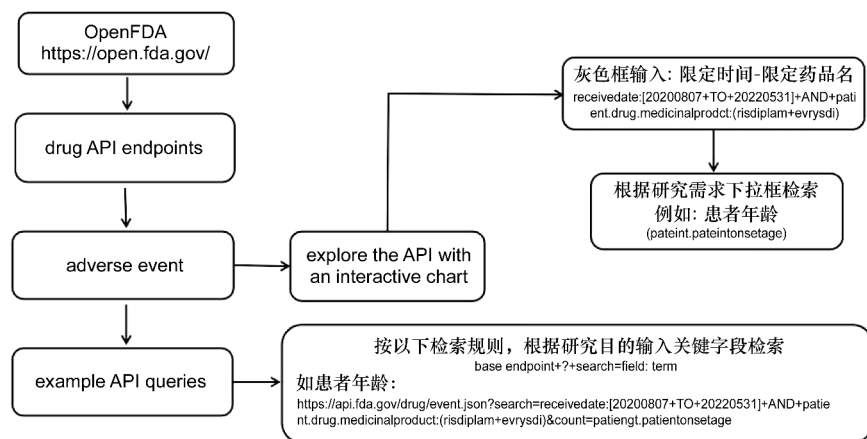


图1 数据检索路线图

## 2 信号检测方法

当前国内外用于药品风险信号监测的方法中比较经典的为比值失衡测量法,该方法在实际药物不良反应监测工作中也被广泛应用。本文对于利司扑兰的不良事件研究采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法2种不良反应风险信号检测方法,基于比值失衡测量法四格表法(见表1),使用ROR及其95%置信区间(confidence interval, CI)和PRR及其 $\chi^2$ 值来确定风险信号<sup>[16]</sup>。ROR = AD/BC; ROR的95% CI =  $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$ ; PRR = A(C + D)/C(A + B); PRR的95% CI =  $e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{A+B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{C+D}}}$ ;  $\chi^2 = \frac{(a + b + c + d)(ad - bc)^2}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$ 。

表1 风险信号计算的四格表

药品	目标不良事件例数	其他不良事件例数	合计
利司扑兰	A	B	A + B
其他药品	C	D	C + D
合计	A + C	B + D	A + B + C + D

ROR及PRR值的大小与药物的不良事件关联性强弱相关,值越大关联性越强,反之,值越小关联性越弱。此外,比值失衡测量法挖掘不良反应风险信号的准确性与药物不良事件的报告数量亦相关,如果报告数很少,准确性则会大大降低。根据国内外已发表的文献确定了不良反应风险信号的检测阈值<sup>[17]</sup>:①不良事件报告数目>3。②ROR的95% CI下限>1或PRR≥2且 $\chi^2 \geq 4$ 。满足上述条件提示利

司扑兰与不良事件之间可能相关,视为阳性信号。

## 结果

### 1 不良事件报告的基本情况

检索显示,2020年8月7日—2022年5月31日美国FDA共收到2412390份不良事件报告,筛选出以利司扑兰为首要怀疑药物的不良反应事件报告844份,占全部报告数量的0.035%。自上市至2020年底,利司扑兰的不良事件报告数为132份,其中严重不良事件35份;2021年共收集到不良事件报告589份,包含严重不良事件218份;2022年截至5月31日共报告不良事件123份,其中严重不良事件58份。

利司扑兰不良事件报告基本信息见表2,排除108份报告未注明患者性别外,其余报告患者为女性多于男性;报告患者的年龄分布(年龄未知者除外)主要集中于18岁以下的孩子,共有177份(20.97%);报告呈报人员职业分析结果为患者或非健康专业人士的538份(63.74%)、医师196份(23.22%)、其他健康专业人员76份(9.00%)、药师34份(4.03%);报告呈报分布(未知者除外),美国占比高于其他国家。

表2 利司扑兰不良事件报告的基本情况

项目	例次/份	百分比/%
性别		
男	306	36.26
女	430	50.95
不详	108	12.8

续表 2

项目	例次/份	百分比/%
年龄		
18 岁以下	177	20.97
18 ~ 35 岁	117	13.86
36 ~ 60 岁	79	9.36
60 岁以上	11	1.3
缺失年龄信息	460	54.5
呈报人员		
患者或非健康专业人士	538	63.74
医师	196	23.22
其他健康专业人员	76	9
药师	34	4.03
呈报国家(前 4 位)		
美国	709	84
英国	33	3.91
德国	13	1.54
俄罗斯	10	1.18
其他国家	79	9.36

## 2 风险信号检测结果

根据资料与方法中“2”项的筛选条件:报告数 $\geq 3$ 且 ROR 的 95% CI 下限 $>1$ 或 PRR $\geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 即生成一个阳性风险信号,共计获得风险信号 68 个,涉及报告 844 份。按照报告数量降序排列,筛选出排名前 10 位的利司扑兰相关不良事件分别是:腹泻、虚弱、肺炎、产品储存错误、发热、肌肉无力、胃肠功能紊乱、腹部不适、便秘、上腹痛,其中腹泻频次发生最高为 86 例,其次是虚弱为 47 例,其余数量相当。这些风险信号共涉及报告 315 例,占有所有风险信号的报告数量的 37.32%,涉及系统器官分类分别为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、感染及侵袭等,同时需要注意的是排名前 10 位的不良事件中腹泻数量居首位,具体见表 3。

表 3 报告数量前 10 位的利司扑兰相关不良事件

PT	SOC	频次	PRR ( $\chi^2$ )	ROR (95% CI)
产品存储错误	全身性疾病及给药部位各种反应	24	12.52(243.384)	12.894(8.585,19.365)
胃肠功能紊乱	胃肠系统疾病	22	8.716(143.043)	8.945(5.853,13.671)
肌肉无力	全身性疾病及给药部位各种反应	23	6.412(100.151)	6.58(4.345,9.966)
腹泻	胃肠系统疾病	86	4.543(239.997)	4.993(3.989,6.249)
虚弱	全身性疾病及给药部位各种反应	47	4.132(110.075)	4.337(3.229,5.827)
腹部不适	胃肠系统疾病	21	4.076(46.02)	4.163(2.698,6.424)
便秘	胃肠系统疾病	21	3.438(34.176)	3.507(2.273,5.412)
肺炎	感染及侵袭	28	3.098(38.143)	3.177(2.178,4.634)
上腹痛	胃肠系统疾病	20	3.077(26.222)	3.133(2.009,4.885)
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	23	2.287(15.591)	2.327(1.536,3.523)

对风险信号检测结果进行分析,排名前 50 位的阳性风险信号所涉及的系统器官共 8 个,依次为:胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵袭、心脏器官疾病、肾脏及泌尿系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病,但总体信号在各系统器官中存在差异,具体见表 4。全身性疾病及给药部位各种反应出现的例数最多,共 177 例,包括产品温度漂移问题、皮肤接触暴露、截留产品存储错误、产品容器问题、产品泄露、产品准备问题、截留用药错误、能量增加、产品储存错误、产品剂量遗漏错误、运动功能障碍、产品包装数量问题、月经失调、食欲增加、口腔感觉异常、肌肉无力、吞咽困难、不明确的障碍、虚弱等,其中产品温度漂移问题的信号值最大(PRR = 60.054,  $\chi^2 =$

119.609;ROR = 60.286,95% CI:19.349 ~ 187.836);其次为胃肠系统疾病的例数共 149 例,包括粪便异常、胃肠功能紊乱、胃病、腹泻、腹部不适、胀气,其中粪便异常的信号值最大(PRR = 18.636,  $\chi^2 = 50.228$ ;ROR = 18.729,95% CI:7.006 ~ 50.066);感染及侵袭共 73 例,包括呼吸系统感染病毒、病毒性肺炎、胃肠道炎症、呼吸系统合胞病毒感染、下呼吸道感染、呼吸道感染、上呼吸道感染、胃炎、新型冠状病毒肺炎、吸入性肺炎、尿路感染,其中呼吸系统感染病毒值最大(PRR = 61.879,  $\chi^2 = 123.375$ ;ROR = 62.119,95% CI:19.936 ~ 193.562);心脏器官疾病共 31 例,包括心动过速和心率加快;肾脏及泌尿系统疾病占 14 例,包括肾结石、蛋白尿和色尿症;在各类神经系统疾病中,位置性眩晕信号最为显著(PRR =

129.999,  $\chi^2 = 638.052$ ; ROR = 131.020, 95% CI: 58.441 ~ 293.737)。50 个风险信号中,尿布性皮炎的信号强度最强 (PRR = 137.632,  $\chi^2 = 278.778$ ; ROR = 138.171, 95% CI: 44.196 ~ 431.962); 50 个

风险信号所涉及的不良事件大部分与说明书一致,其中位置性眩晕、血氧饱和度下降、心动过速、心率加快这 4 个信号说明书未收录,使用时需引起临床重视。具体信息见表 4。

表 4 利司扑兰具体的 ADE 信号检测结果

PT	PT 中文	SOC	报告数 /个	ROR(95% CI)	PRR( $\chi^2$ )
dermatitis diaper	尿布性皮炎	皮肤及皮下组织类疾病	3	138.171(44.196,431.962)	137.632(278.778)
vertigo positional	位置性眩晕	各类神经系统疾病	6	131.02(58.441,293.737)	129.999(638.052)
respiratory tract infection viral	呼吸系统感染病毒	感染及侵袭	3	62.119(19.936,193.562)	61.879(123.375)
product temperature excursion issue	产品温度漂移问题	全身性疾病及给药部位各种反应	3	60.286(19.349,187.836)	60.054(119.609)
exposure via skin contact	皮肤接触暴露	全身性疾病及给药部位各种反应	6	57.317(25.623,128.211)	56.874(274.67)
intercepted product storage error	截留产品存储错误	全身性疾病及给药部位各种反应	5	54.152(22.434,130.718)	53.804(208.154)
product container issue	产品容器问题	全身性疾病及给药部位各种反应	13	45.35(26.185,78.542)	44.595(509.724)
pneumonia viral	病毒性肺炎	感染及侵袭	3	42.523(13.658,132.387)	42.36(83.053)
mechanical ventilation	机械通气	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	42.291(13.584,131.665)	42.129(82.576)
gastrointestinal inflammation	胃肠道炎症	感染及侵袭	4	27.177(10.163,72.674)	27.04(75.813)
product leakage	产品泄漏	全身性疾病及给药部位各种反应	3	24.949(8.02,77.615)	24.855(46.818)
product preparation issue	产品准备问题	全身性疾病及给药部位各种反应	3	24.293(7.809,75.573)	24.202(45.465)
intercepted medication error	截留用药错误	全身性疾病及给药部位各种反应	6	22.216(9.942,49.641)	22.049(100.3)
respiratory syncytial virus infection	呼吸道合胞病毒感染	感染及侵袭	4	20.88(7.81,55.822)	20.776(56.741)
abnormal faeces	粪便异常	胃肠道系统疾病	4	18.729(7.006,50.066)	18.636(50.228)
ligament sprain	韧带扭伤	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	13.755(4.424,42.769)	13.705(23.751)
energy increased	能量增加	全身性疾病及给药部位各种反应	3	13.687(4.402,42.558)	13.637(23.611)
pneumothorax	气胸	呼吸系统、胸及纵隔疾病	6	13.157(5.89,29.39)	13.061(55.287)
product storage error	产品存储错误	全身性疾病及给药部位各种反应	24	12.894(8.585,19.365)	12.52(243.384)
product dose omission in error	产品剂量遗漏错误	全身性疾病及给药部位各种反应	3	12.68(4.078,39.427)	12.635(21.544)
motor dysfunction	运动功能障碍	全身性疾病及给药部位各种反应	4	12.255(4.586,32.753)	12.196(30.663)
product packaging quantity issue	产品包装数量问题	全身性疾病及给药部位各种反应	3	10.59(3.406,32.924)	10.552(17.26)
menstrual disorder	月经失调	全身性疾病及给药部位各种反应	3	10.564(3.398,32.844)	10.527(17.207)
gastrointestinal disorder	胃肠功能紊乱	胃肠道系统疾病	22	8.945(5.853,13.671)	8.716(143.043)
lower respiratory tract infection	下呼吸道感染	感染及侵袭	9	7.87(4.078,15.187)	7.789(46.725)
respiratory tract infection	呼吸系统感染	感染及侵袭	5	7.375(3.06,17.774)	7.333(21.387)
increased appetite	食欲增加	全身性疾病及给药部位各种反应	4	7.324(2.741,19.569)	7.291(15.878)
respiratory disorder	呼吸障碍	呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	7.286(3.461,15.339)	7.229(31.62)
paraesthesia oral	口腔感觉异常	全身性疾病及给药部位各种反应	3	6.639(2.136,20.636)	6.617(9.239)
muscular weakness	肌肉无力	全身性疾病及给药部位各种反应	23	6.58(4.345,9.966)	6.412(100.151)
upper respiratory tract infection	上呼吸道感染	感染及侵袭	8	6.393(3.185,12.832)	6.336(30.849)
gastritis	胃炎	感染及侵袭	5	6.309(2.618,15.205)	6.274(17.218)
nephrolithiasis	肾结石	肾脏及泌尿系统疾病	8	6.184(3.081,12.412)	6.129(29.438)
muscle twitching	肌肉抽搐	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5	5.948(2.468,14.335)	5.916(15.814)
gastric disorder	胃病	胃肠道系统疾病	9	5.761(2.986,11.117)	5.705(30.426)
proteinuria	蛋白尿	肾脏及泌尿系统疾病	3	5.402(1.738,16.792)	5.385(6.778)
tachycardia	心动过速	心脏器官疾病	15	5.318(3.19,8.868)	5.234(47.383)
heart rate increased	心率加快	心脏器官疾病	16	5.236(3.191,8.592)	5.147(49.575)

PT	PT 中文	SOC	报告数 /个	ROR(95% CI)	PRR( $\chi^2$ )
liver function test increased	肝功能检查升高	各类检查	3	5.145(1.655,15.991)	5.129(6.272)
diarrhoea	腹泻	胃肠道系统疾病	86	4.993(3.989,6.249)	4.543(239.997)
oxygen saturation decreased	血氧饱和度下降	各类检查	6	4.993(2.236,11.151)	4.962(15.243)
dysphagia	吞咽困难	全身性疾病及给药部位各种反应	14	4.532(2.671,7.691)	4.468(34.421)
ill-defined disorder	不明确的障碍	全身性疾病及给药部位各种反应	7	4.381(2.081,9.223)	4.35(14.892)
asthenia	虚弱	全身性疾病及给药部位各种反应	47	4.337(3.229,5.827)	4.132(110.075)
COVID-19	新型冠状病毒肺炎	感染及侵袭	11	4.327(2.385,7.847)	4.279(24.529)
abdominal discomfort	腹部不适	胃肠道系统疾病	21	4.163(2.698,6.424)	4.076(46.02)
pneumonia aspiration	吸入性肺炎	感染及侵袭	3	4.081(1.313,12.683)	4.068(4.216)
chromaturia	色尿症	肾脏及泌尿系统疾病	3	4.017(1.292,12.484)	4.005(4.095)
urinary tract infection	尿路感染	感染及侵袭	18	3.975(2.490,6.345)	3.905(36.258)
flatulence	胀气	胃肠道系统疾病	7	3.973(1.887,8.363)	3.946(12.614)

## 讨 论

### 1 报告构成情况分析

SMA 作为罕见病越来越受到社会各界的关注,利司扑兰是基于我国罕见病监管政策快速获批的 SMA 治疗药物,其获批上市极大地满足了我国患者的治疗需求<sup>[18]</sup>,由于其上市时间较短且用于儿童罕见病的治疗,故本文对其进行药物警戒研究可以客观地评价其安全性,为临床药物的安全使用提供参考,同时对防止一些重大药物安全事件的发生具有重要意义。根据利司扑兰不良事件报告的年度分布情况可以发现,上市首年其不良事件报告数仅 132 例,第 2 年报告数增至 589 例,2022 年报告数下降至 123 例,分析原因是该病属于罕见病,患者相对较少,而且临床人员在刚开始使用药物治疗疾病的过程中出现不良事件的认识比较少,随着医务人员临床使用经验的积累、药物使用监护的加强以及采取相应的预防措施可以减少一些不良事件的发生。不良事件报告主要发生在 18 岁以下的儿童,因为主要发病群体为出生后 18 个月内的幼儿患者,故临床使用中相关人员应密切关注使用该药物的患儿,警惕严重不良事件的发生。

### 2 筛选出的阳性信号分析

综合分析利司扑兰不良事件的报告例数及风险信号强度发现,报告数前 10 位的不良事件主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道系统疾病、感染及侵袭。利司扑兰不良事件报告中腹泻报告频次排第 1 名,可能由于利司扑兰的剂型是口服溶液

用散,经口服发挥作用较易造成胃肠道系统不良反应。排第 2 名的风险信号是虚弱,因为大多数使用该药的是婴幼儿患者,婴幼儿免疫力较低造成该不良事件较多。通过与药品说明书对比可知,本研究挖掘得到的不良事件与药品说明书收录的基本一致。风险信号异常强烈的有尿布性皮炎、位置性眩晕、呼吸系统感染病毒、产品温度漂移问题、皮肤接触暴露、截留产品存储错误、产品容器问题等,这些不良事件在药品说明书均有说明。位置性眩晕、血氧饱和度下降、心动过速、心率加快这 4 个信号在说明书中未提及,因此在使用利司扑兰治疗期间和治疗后的患者中应密切监测患者症状,在临床使用该药时应该重视这些阳性信号。同时需要注意的是产品温度漂移问题、截留产品存储错误、产品存储错误、产品容器问题这些不良事件信号强度高且发生频次较多,主要原因是由于利司扑兰的用法用量需要注意的事项较多。利司扑兰说明书中对于用法用量特别强调该药必须由医疗卫生专业人士配置后分发,每天尽量在同一时间点使用利司扑兰提供的专业口服喂药器给药,吸入喂药器的药品应在 5 min 内服用,若超过时限,需重新准备新药液。服用药物后,应及时喝水来确保药物被完全吞服,对于吞咽困难的患者,应通过鼻胃管或鼻造瘘管给药。综上,对于利司扑兰的正确使用与规范管理需要进一步提高,避免因产品使用错误造成不良事件的发生。

### 3 研究局限

SMA 为罕见病,利司扑兰上市时间较短(尤其在中国),所以临床数据有限,且使用利司扑兰的患

者大部分是婴幼儿,因此无法准确获取一些利司扑兰在该年龄段人群相关的不良事件。OpenFDA 目标数据库为自发呈报数据库,本研究报告主要呈报人员职业分析结果为患者或非健康专业人士,受患者是否患有基础疾病、治疗过程以及合理用药等因素的影响,数据质量难以保证,因此挖掘得到的结果可能会出现一定的偏倚<sup>[19]</sup>;报告主要来自美国,我国患者的数据很少,得到的结果是否适用于我国人群也有待研究和确定。但总体而言基于 OpenFDA 对新上市药品不良事件数据进行挖掘与分析,可以发现一些说明书未提及的风险信号,为临床安全提供参考,仍具有重要的研究意义。

### [参 考 文 献]

- [1] KOLB SJ, KISSEL JT. Spinal muscular atrophy [J]. *Neurol Clin*, 2015, 33(4): 831-846.
- [2] SINGH NN, HOFFMAN S, REDDI PP, et al. Spinal muscular atrophy: broad disease spectrum and sex-specific phenotypes [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(4): 166063.
- [3] SINGH RN, SINGH NN. Mechanism of splicing regulation of spinal muscular atrophy genes [J]. *Adv Neurobiol*, 2018, 20: 31-61.
- [4] 北京医学会医学遗传学分会, 北京罕见病诊疗与保障学会. 脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(40): 3130-3140.
- [5] 杨东铃, 阮毅燕. 脊髓性肌萎缩症治疗研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(2): 204-209.
- [6] DHILLON S. Risdiplam: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(17): 1853-1858.
- [7] 陈霞, 刘丽华, 王涛. 从利司扑兰浅谈我国罕见病药物的审评审批 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(8): 883-888.
- [8] 刘丽华, 赵建中, 谢松梅, 等. 罕见病药物的临床审评: 挑战与思考 [J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(9): 673-678.
- [9] SIVARAMAKRISHNAN M, MCCARTHY KD, CAMPAGNE S, et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1476.
- [10] 黄美欢, 曹建国, 韩春锡, 等. 脊髓性肌萎缩症的诊断及多学科综合管理进展 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(7): 665-670.
- [11] DARRAS BT, MASSON R, MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(5): 427-435.
- [12] DARRAS BT, MASSON R, MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(5): 427-435.
- [13] 无, 潘建廷, 谭虎, 等. 脊髓性肌萎缩症的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020(3): 263-268.
- [14] KAKAZU J, WALKER NL, BABIN KC, et al. Risdiplam for the use of spinal muscular atrophy [J]. *Orthrop Rev (Pavia)*, 2021, 13(2): 25579.
- [15] MARKATI T, FISHER G, RAMDAS S, et al. Risdiplam: an investigational survival motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy (SMA) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(5): 451-461.
- [16] 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍 [J]. *中国执业药师*, 2015, 12(10): 18-22.
- [17] Anna C Zhao-Wong, 朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(1): 74-78.
- [18] SERVAIS L, BARANELLO G, SCOTO M, et al. Therapeutic interventions for spinal muscular atrophy: preclinical and early clinical development opportunities [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(5): 519-527.
- [19] CIRMI S, EL ABD A, LETINIER L, et al. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS) [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 826.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-09-05