

基于 JADER 的莫诺拉韦不良事件信号检测与分析

钱佩佩¹, 曹凯¹, 赵亮¹, 徐炳欣¹, 孙腾博², 张现军^{3*}

1. 河南科技大学附属许昌市中心医院 药学部, 河南 许昌 461000

2. 河南科技大学附属许昌市中心医院 科研与教学部, 河南 许昌 461000

3. 河南科技大学附属许昌市中心医院 口腔科, 河南 许昌 461000

摘要: 目的 基于日本药物不良事件报告(JADER)数据库对莫诺拉韦有关药品不良事件(ADE)信号进行检测,为莫诺拉韦的临床安全使用提供参考。方法 采用报告比值比(ROR)法和综合标准(MHRA)法对 JADER 数据库中自 2004 年 4 月—2023 年 3 月的莫诺拉韦相关 ADE 报告进行数据挖掘。结果 共筛选得到莫诺拉韦 ADE 报告 550 份。其中,女性占比 43.09%,男性占比为 48.73%,男女性别比 1.13:1,55 岁及以上人群占比为 81.82%。共发现 ADE 信号 32 个,涉及 12 个系统器官分类(SOC)。ADE 信号主要集中在感染及侵袭类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病和各类检查等。其中 COVID-19 肺炎、COVID-19、单侧耳聋和误吸等 ADE 信号较强。结论 本研究新发现的 ADE 信号对药品说明书中现有的安全性信息提供了有益补充,提示医务人员应加强对相关 ADE 的监测、干预和临床救治,保障患者用药安全。

关键词: 莫诺拉韦; 药品不良事件; 日本药物不良事件报告数据库; 感染及侵袭类疾病

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)11-2867-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.036

Signal detection and analysis of adverse events related to molnupiravir based on Japanese Adverse Drug Event Report database

QIAN Pei-pei¹, CAO Kai¹, ZHAO Liang¹, XU Bing-xin¹, SUN Teng-bo², ZHANG Xian-jun³

1. Department of Pharmacy, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

2. Department of Scientific Research and Education, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

3. Department of Stomatology, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To detect and analyze the adverse events signal related to molnupiravir based on Japanese Adverse Drug Event Report database in order to provide references for the safely clinical use of molnupiravir. **Methods** The signal value of adverse drug events (ADE) related to molnupiravir in Japanese Adverse Drug Event Report database from April 2004 to March 2023 until now was calculated by using reporting odds ratio (ROR) method and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method. **Results** A total of 550 ADE reports related to molnupiravir were searched out, in which the proportion of female was 43.09%, the proportion of male was 48.73%, the male to female ratio was 1.13:1, the proportion of people aged 55 and above was 81.82%. 32 ADE signals related 12 system organs class (SOC) were founded, which were mainly distributed in infections and infestations, general disorders and administration site conditions, gastrointestinal disorders, skin and subcutaneous tissue disorders and investigations. ADEs such as COVID-19 pneumonia, COVID-19, deafness unilateral and aspiration showed strong signals. **Conclusion** The newly founded ADE signals in this study provided a useful supplement to the safety information recorded in the instruction which enlightened the medical staff that proper monitoring, intervention and clinical treatment to relevant ADEs should be strengthened to ensure the safety of patients.

Key words: molnupiravir; adverse drug events; JADER database; infections and infestations

收稿日期: 2023-05-31

基金项目: 许昌市重点研发与推广专项(科技攻关、软科学研究)备案项目(20220213033)

作者简介: 钱佩佩, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学与医院药学。E-mail: hedaqianpei@163.com

*通信作者: 张现军, 男, 本科, 主任医师, 研究方向为口腔医学与医疗管理。E-mail: 281074699@qq.com

莫诺拉韦是核苷类似物 N_4 -羟基胞苷 (NHC) 的异丙酯前体药物, 可通过诱导致死突变抑制病毒复制^[1-2]。该药最早由埃默里药物研究所 (Emory Institute for Drug Development, EIDD) 研发, 用于治疗委内瑞拉马脑炎病毒 (venezuelan equine encephalitis virus, VEEV), 后来由 Ridgeback Therapeutics 公司与美国默克公司合作开发用于治疗轻中度新型冠状病毒感染 (COVID-19)^[3]。2021 年 11 月 4 日, 英国药品和保健品监管局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 批准莫诺拉韦胶囊用于治疗轻中度 COVID-19 患者, 其成为全球首个获批用于 COVID-19 的口服小分子药物^[4]。2021 年 12 月 24 日, 日本厚生劳动省特例批准莫诺拉韦胶囊为 COVID-19 治疗药物^[5]。2022 年 12 月 29 日, 我国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 应急附条件批准默沙东公司新冠病毒治疗药物莫诺拉韦胶囊进口注册, 用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者^[6]。目前, 由于莫诺拉韦上市时间较短, 药品说明书及相关临床研究提供的安全性信息较为有限。

自发报告系统 (Spontaneous Reporting System, SRS) 是重要的药物警戒工具, 被公认能够反映真实世界临床实践, 可用于检测药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 信号^[7]。目前, 国外典型 SRS 包括美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库、日本药物不良事件报告 (Japanese Adverse Drug Event Report, JADER) 数据库等^[8]。目前, 已有文献基于 FAERS 对莫诺拉韦有关 ADE 信号进行了检测^[2]。与 FAERS 相比, JADER 数据库中的数据主要来源于日本患者, 相关 ADE 信号可能对东亚人群更具有参考意义。因此, 本研究基于 JADER 数据库对莫诺拉韦上市后的 ADE 报告进行数据挖掘, 旨在为莫诺拉韦相关 ADE 信息进行进一步补充, 为其安全合理使用提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

从日本药品和医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 网站 (www.pmda.go.jp) 下载 JADER 数据库。JADER 数据库以 csv 文件的形式储存, 由人口统计信息 (demo) 表、药物信息 (drug) 表、副作用信息 (reac)

表以及原发疾病 (hist) 表 4 个表组成。最近更新的数据库为 202303 版, 提供了自 2004 年 4 月以来制药公司或医疗机构报告的案例信息, 共包含了 823 662 例 ADE 报告, 见图 1。



图 1 JADER 数据库包含的 4 个信息表

Fig. 1 Four information tables included in JADER

1.2 数据处理

将 demo 表、drug 表、reac 表和 hist 表导入 mysql 数据库。以莫诺拉韦日文通用名“モルヌピラビル”或者商品名“ラゲブリオ”为检索词进行检索, 分析“药物参与度”为“可疑”的报告。

利用《国际医学用语词典》(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 25.1 对 REAC 表中检索到的莫诺拉韦相关 ADE 的首选语 (preferred terms, PT) 和器官分类 (system organ class, SOC) 进行中日文映射, 并进行统计描述。

1.3 数据挖掘方法

本研究采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和 MHRA 综合标准法进行信号检测。以 ROR 法中报告数 $a \geq 3$ 、95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 , 且 MHRA 法中报告数 $a \geq 3$ 、 $PRR > 2$ 、 $\chi^2 > 4$ 为检测阈值, 筛选出有信号的 PT^[9-10]。

2 结果

2.1 莫诺拉韦 ADE 报告基本情况

以莫诺拉韦为“可疑”药物的报告共 550 份，ADE 共 723 个，涉及 187 个 PT。在 550 例患者的报告中，女性占比 43.09%，男性占比 48.73%，男女性别比 1.13：1，55 岁及以上人群占比为 81.82%，

见表 1。

2.2 莫诺拉韦 ADE 信号

莫诺拉韦药品说明书【不良反应】项中共收集了来自 1 项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究（MOVE-OUT）和上市后经验的共 4 个 SOC 项下的 10 个 PT，见表 2。

表 1 莫诺拉韦 ADE 报告基本情况

Table 1 Characteristics of ADE reports related to molnupiravir

项目	n/例	占比/%	项目	n/例	占比/%
性别			报告类型		
男性	268	48.73	自发性报告	513	93.27
女性	237	43.09	研究报告	37	6.73
未知	45	8.18	报告者资质 ^a		
年龄/岁			医生	260	47.27
5~14	1	0.18	药师	316	57.45
15~24	6	1.09	其他医疗保健专业人士	45	8.18
25~34	18	3.27	消费者或其他非医疗保健专业人士	16	2.91
35~44	24	4.36	报告年度和季度		
45~54	40	7.27	2022 年第 1 季度	186	33.82
55~64	65	11.82	2022 年第 2 季度	135	24.55
65~74	133	24.18	2022 年第 3 季度	166	30.18
75~84	150	27.27	2022 年第 4 季度	63	11.45
85~94	70	12.73	转归情况 ^b		
95~104	6	1.09	痊愈	224	30.98
成人	1	0.18	好转/缓解	106	14.66
老年	26	4.73	未好转/未缓解/持续	27	3.73
未知	10	1.82	痊愈伴有后遗症	1	0.14
			致死	149	20.61
			未知	216	29.88

a: 部分病例由多个报告者报告；b: “转归情况”项按 ADE 例数统计，其余项目按报告例数统计

a: some cases were reported by multiple reporters; b: “outcome” item is counted according to the number of ADE cases, and the remaining items are counted according to the number of reported cases

表 2 莫诺拉韦药品说明书中记载的不良反应

Table 2 ADRs recorded in the instruction of molnupiravir

来源	SOC	PT
MOVE-OUT 研究	胃肠道系统疾病	腹泻、恶心、呕吐
	各类神经系统疾病	头晕、头痛
	皮肤及皮下组织类疾病	皮疹、荨麻疹
上市后经验	免疫系统疾病	超敏反应
	皮肤及皮下组织类疾病	血管性水肿、红斑、皮疹、荨麻疹

本研究采用 ROR 法和 MHRA 法对莫诺拉韦相关 ADE 进行信号检测，发现有信号的 PT 共 32 个，涉及 12 个 SOC。其中，有 22 个 PT 和 9 个 SOC 未在药品说明书中记载。报告例数最多的前 5 项 SOC 分别为感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病

和各类检查。检测出信号最强的 5 个 PT 分别为不良事件、COVID-19 肺炎、COVID-19、单侧耳聋和误吸，见表 3。

3 讨论

本研究显示，莫诺拉韦有关 ADE 报告中，55 岁以上患者占比达到了 81.82%。一方面，考虑与老年人生理机能减退、基础疾病和合并用药较多等因素导致的 ADE 发生风险更高有关。另一方面，可能与该药被推荐用于高龄等具有进展为重症 COVID-19 的高风险因素人群有关。

本研究中，感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应 2 个 SOC 项下 ADE 频数最多，部分 ADE 信号较强，但其中也存在一些疑问。如 COVID-19、COVID-19 肺炎、感染性肺炎和感染性吸入性肺炎很可能是患者使用抗病毒药物的目标

表 3 莫诺拉韦 ADE 信号 SOC 和 PT 分布
Table 3 SOC and PTs of ADE signals related to molnupiravir

SOC 术语	n/例	PT	n/例	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
感染及侵染类疾病	139	COVID-19 ^a	91	109.86 (87.85, 137.38)	97.69 (8 147.58)
		感染性吸入性肺炎 ^a	22	14.80 (9.67, 22.66)	14.38 (259.31)
		COVID-19 肺炎 ^a	21	155.35 (98.97, 243.86)	150.99 (2 754.49)
		细菌性肺炎 ^a	5	4.47 (1.85, 10.79)	4.45 (10.14)
全身性疾病及给药部位各种反应	96	死亡 ^a	41	9.82 (7.16, 13.47)	9.32 (296.57)
		不良事件 ^a	32	232.21 (159.78, 337.46)	221.97 (6 103.42)
		病情恶化 ^a	17	11.64 (7.19, 18.87)	11.39 (150.37)
		体温过低 ^a	6	21.25 (9.47, 47.67)	21.08 (94.54)
胃肠系统疾病	78	腹泻	19	3.17 (2.01, 5.01)	3.12 (25.41)
		恶心	18	3.83 (2.4, 6.11)	3.76 (33.88)
		呕吐	13	3.32 (1.92, 5.76)	3.28 (18.48)
		黑便 ^a	10	6.4 (3.42, 11.96)	6.33 (39.62)
		便血 ^a	9	8.63 (4.47, 16.68)	8.54 (52.43)
		吞咽困难 ^a	9	14.27 (7.38, 27.60)	14.10 (96.22)
皮肤及皮下组织类疾病	32	中毒性皮疹 ^a	11	11.67 (6.42, 21.2)	11.50 (94.81)
		药疹 ^a	10	2.03 (1.08, 3.78)	2.01 (4.15)
		荨麻疹	8	3.29 (1.64, 6.61)	3.26 (10.42)
		大疱性皮炎 ^a	3	25.04 (8.00, 78.39)	24.94 (46.45)
各类检查	19	血氧饱和度降低 ^a	16	16.14 (9.81, 26.55)	15.81 (205.90)
		国际标准化比率升高 ^a	3	6.71 (2.15, 20.89)	6.68 (9.34)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	17	误吸 ^a	6	28.25 (12.57, 63.46)	28.02 (128.60)
		缺氧 ^a	6	8.5 (3.80, 19.01)	8.44 (32.13)
		呼吸系统疾病 ^a	5	13.41 (5.55, 32.42)	13.32 (45.04)
代谢及营养类疾病	16	食欲减退 ^a	12	2.39 (1.35, 4.22)	2.36 (8.16)
		喂养障碍 ^a	4	19.66 (7.32, 52.78)	19.55 (52.54)
各类神经系统疾病	13	意识丧失 ^a	9	2.44 (1.26, 4.71)	2.42 (6.2)
		晕厥 ^a	4	3.26 (1.22, 8.72)	3.25 (4.18)
肾脏及泌尿系统疾病	12	尿潴留 ^a	12	5.24 (2.96, 9.28)	5.17 (36.33)
精神病类	12	幻觉 ^a	8	6.99 (3.48, 14.06)	6.93 (34.79)
		幻觉, 视觉 ^a	4	9.59 (3.58, 25.68)	9.54 (22.53)
心脏器官疾病	7	心动过缓 ^a	7	3.30 (1.56, 6.94)	3.27 (8.9)
耳及迷路类疾病	4	单侧耳聋 ^a	4	89.28 (32.66, 244.01)	88.79 (253.03)

a 为药品说明书中未收录的 ADE

a is ADE not included in the drug instructions

疾病,而非 ADE 本身。另一方面,由于报告者大多是医疗保健专业人士,考虑也可能是对目标疾病治疗失败的表述,这与 Laurini 等^[2]利用 FAERS 数据库得到的莫诺拉韦安全性信息相一致。另外,不良事件的 ROR 值和 PRR 值分布达到 232.21 和 287.11,是信号最强的 ADE,但此种表述比较笼统。最后,死亡、病情恶化很可能是报告者将 ADE 和原发疾病的结局混淆。因此,从药品安全性评价的角度来

看,这些 ADE 的可分析性和参考价值较低。

除以上 2 个 SOC 外,ADE 中最常见的 SOC 是胃肠系统疾病,部分 ADE 与药品说明书和其他临床研究显示的安全性信息相一致^[2, 11-12],也从一定程度上验证了本研究的可靠性。

需要特别关注的是本研究中发现的部分有一定临床意义的 ADE 信号。如信号较强的单侧耳聋、发生频数较高的血氧饱和度降低、黑便、尿潴留等。

但需要指出的是,比例失衡法检测到的信号值仅代表目标药物与目标 ADE 存在统计学相关性,并不能确定药物与 ADE 间生物学因果关系。如单侧耳聋目前已发现的病因包括病毒或细菌感染,也有文献指出 COVID-19 本身也可能导致听力损失^[13-14]。因此,该 ADE 信号与莫诺拉韦之间的因果关系尚不能完全确定。但同样提示我们应在药物治疗过程中关注相关 ADE,及时进行必要的专科检查。另外,体温过低、血氧饱和度降低、国际标准化比率升高和呼吸衰竭等 ADE 可能是 COVID-19 感染患者进展为重症、危重症的临床表现^[15-16]。所以,还需要开展相应的前瞻性研究或者队列研究来验证这些结果,并进行持续的上市后监测。

本研究对莫诺拉韦真实世界临床实践中的安全性进行了初步评估,希望能够为该药的安全合理使用提供一定参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孟晗,于芳,何宇鹏,等. 新型口服广谱抗病毒药物—EIDD-2801 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(7): 12-15.
- [2] Laurini G S, Montanaro N, Motola D. Safety profile of molnupiravir in the treatment of COVID-19: A descriptive study based on FAERS data [J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 34
- [3] Singh A K, Singh A, Singh R, et al. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(6): 102329.
- [4] Tian L, Pang Z, Li M, et al. Molnupiravir and its antiviral activity against COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 855496.
- [5] 日本厚生労働省. 新型コロナウイルス治療薬の特例承認について [EB/OL]. (2021-12-24) [2023-01-24]. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23047.html.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准默沙东公司新冠病毒治疗药物莫诺拉韦胶囊进口注册 [EB/OL]. (2022-12-30) [2023-01-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20221230152354151.html>.
- [7] Hatahira H, Abe J, Hane Y, et al. Drug-induced gingival hyperplasia: A retrospective study using spontaneous reporting system databases [J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2017, 3: 19.
- [8] 李宗阳, 敬赟鑫, 李彩霞, 等. 国外典型药物警戒数据库研究及经验借鉴 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(4): 265-273.
- [9] 刘兆平. 药物警戒与安全性评价 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2009: 217-221.
- [10] 李莉, 杨卓, 杨佳, 等. 基于 FAERS 的阿达木单抗相关不良事件风险信号挖掘 [J]. 中国药房, 2022, 33(16): 2006-2011.
- [11] Singh A K, Singh A, Singh R, et al. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19 [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(2): 102396.
- [12] Masyeni S, Iqhrammullah M, Frediansyah A, et al. Molnupiravir: A lethal mutagenic drug against rapidly mutating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2—A narrative review [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(7): 3006-3016.
- [13] 余元勋, 邱建新. 中国分子内耳疾病学 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2017: 149.
- [14] 张雨菲. COVID-19 相关听力损失的临床特点及机制 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [15] 邱海波. 医疗机构医务人员三级训练指南 重症医学科 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2018: 18-19.
- [16] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 关于印发新型冠状病毒感染重症病例诊疗方案(试行第四版)的通知 [EB/OL]. (2023-01-13) [2023-01-24]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/ad34a9b598654b90a5c8c99440cce21b.shtml>.

[责任编辑 高源]