基于 FAERS 数据库的利特昔替尼不良反应信号挖掘与分析

吴爱林¹, 狄伟^{2*}

1. 贵州中医药大学 第一临床医学院, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州中医药大学 第一附属医院, 贵州 贵阳 550001

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘利特昔替尼的药品不良事件信号, 为临床用药提供依据。**方法** 通过开放性 OpenVigil 2.1 数据平台, 收集 2023 年 6 月 7 日—2024 年 6 月 30 日 FAERS 数据库中利特昔替尼的药品不良事件报告。采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 和比例报告比 (PRR) 进行信号挖掘。**结果** 共检索到以利特昔替尼为主要怀疑对象的相关不良事件报告 546 份, 经过二次筛选得到 17 个不良事件信号。其中焦虑、糖尿病、食物过敏、呕吐、疼痛、哮喘、血压异常等 37 个不良事件信号在药品说明书中未提及。信号数或累积例数较多的系统器官分类包含皮肤及皮下组织类疾病 (38 个信号、208 例), 全身性疾病及给药部位各种反应 (30 个信号、258 例), 各类检查 (28 个信号、210 例), 胃肠道系统疾病 (22 个信号、94 例), 精神类 (17 个信号、64 例), 感染及感染类疾病 (16 个信号、58 例), 各类损伤、中毒及操作并发症 (11 个信号、62 例) 等。**结论** 除说明书提示的常见不良事件外, 还发现了利特昔替尼新的不良事件风险信号。建议临床在关注头痛、腹泻、严重感染、带状疱疹、恶性肿瘤、荨麻疹、血栓栓塞事件等已知常见不良事件的同时, 予以焦虑、抑郁、呼吸困难、糖尿病、关节痛等新的风险信号更多关注。

关键词: 利特昔替尼; 斑秃; 药物不良事件; 信号挖掘; 焦虑; 糖尿病; 食物过敏; 呕吐

中图分类号: R979.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2666-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.037

Signals mining and analysis of adverse drug reaction for ritlecitinib based on FAERS

WU Ailin¹, DI Wei²

1. First Clinical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

2. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Abstract: Objective Mining the adverse drug event signals of ritlecitinib based on the FAERS, to provide a basis for clinical medication. **Methods** The open OpenVigil 2.1 data platform was used to collect adverse drug event reports of ritlecitinib in FAERS database from June 7, 2023 to June 30, 2024. The ROR and PRR in the proportional imbalance method were used for signal mining. **Results** A total of 546 reports of adverse events related to ritlecitinib were retrieved, and 17 adverse drug event signals were obtained after secondary screening. Among them, 37 adverse drug event signals such as anxiety, diabetes, food allergy, vomiting, pain, asthma, and abnormal blood pressure were not mentioned in the drug package insert. The system organ categories with high signal number or cumulative number of cases included skin and subcutaneous tissue diseases (38 signals, 208 cases), systemic diseases and various reactions at the drug administration site (30 signals, 258 cases), various examinations (28 signals, 210 cases), gastrointestinal diseases (22 signals, 94 cases), psychiatric diseases (17 signals, 64 cases), and gastrointestinal diseases (22 signals, 94 cases). Infection and infectious diseases (16 signals, 58 cases), various types of injury, poisoning and operational complications (11 signals, 62 cases), etc. **Conclusions** In addition to the common adverse drug event indicated by the package insert, this study identified new risk signals for adverse events with ritlecitinib. It is recommended to pay more attention to the known common adverse drug event such as headache,

收稿日期: 2024-07-22

基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题 (QZYY-2021-099); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj2022-330)

作者简介: 吴爱林, 女, 硕士。E-mail: 1466022913@qq.com

*通信作者: 狄伟, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中医皮肤病学。E-mail: diwei203@163.com

diarrhea, severe infection, herpes zoster, malignant tumor, urticaria, and thromboembolism events, and to the new risk signals such as anxiety, depression, dyspnea, diabetes, and arthralgia.

Key words: ritlecitinib; alopecia areata; adverse drug events; signal mining; anxiety; diabetes; food allergy; vomiting

斑秃是具有遗传易感性的疾病，其发病与环境刺激、精神因素等相关。斑秃是慢性、非特异性炎症性的毛发脱落，不伴随瘢痕形成。此病在年轻群体中较常见，儿童亦受其影响，其终身罹患风险约为 2%。1990—2019 年，全球斑秃的发病人数新增了 1 068 万人，涨幅超过 49.41%^[1-2]。斑秃的发病机制错综复杂，其与生长期毛囊免疫特权的丧失密切相关。在这一病理过程中， γ -干扰素 (IFN- γ) 与白细胞介素-15 (IL-15) 扮演着至关重要的角色。IL-15 通过与 T 细胞膜上特异性受体的结合，触发了 Janus 激酶 (JAK) 1/3-信号传导及转录激活蛋白 5 (STAT5) 信号通路的活化，进而诱导 IFN- γ 的生成。IFN- γ 的释放则持续加剧局部炎症反应，导致毛囊结构受损而出现脱发^[3-4]。利特昔替尼作为一种口服选择性 JAK3/酪氨酸激酶抑制剂，在 2023 年 6 月获美国食品药品监督管理局 (FDA) 授权应用于 12 岁及以上青少年及成人斑秃的治疗。同年 10 月，该药物在国内市场成功上市，成为我国唯一一个针对 12 岁及以上青少年重度斑秃患者的靶向药物。本研究通过检索 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中的数据，对利特昔替尼不良事件进行信号挖掘，分析其在真实世界中不良事件发生情况，以期为临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究来源于 FAERS 数据库，利用在线药物警戒工具 Open Vigil 2.1 对数据进行提取和筛选，为确保数据完整性，限定检索词为目标药物的通用名“ritlecitinib”及商品名“litfulo”，收集 2023 年 6 月 7 日—2024 年 6 月 30 日利特昔替尼上报的不良事件报告。

1.2 数据整理

FAERS 数据库采用国际医学科学组织理事会《国际医学用语词典》(Med DRA) 26.0 版进行编码。采用 Med DRA 药品不良反应术语集的 SOC 和 PT 层级，对不良事件描述用语进行映射和翻译。将属于同一个 PT 的不良事件报告合并，按照 SOC 对 PT 进行分类整理。

1.3 数据挖掘分析

本研究采用了比例失衡法挖掘利特昔替尼药物

的不良事件信号，其原理基于表 1 所呈现的比例失衡四格表架构，旨在对比分析目标药物及其对应事件的发生率与背景频率之间的差异^[5]。采用比例失衡法中 2 种常用的方法：ROR、PRR 这 2 种指标共同构成了本研究中不良事件信号识别与分析的关键工具。计算公式分别为 $ROR = (a/c) / (b/d)$ ，ROR 值的 95% 置信区间 (CI) = $e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ ，其中当 $a \geq 3$ 并且 ROR 值的 95% CI 下限 > 1 时，表示生成 1 个有效不良事件信号； $PRR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$ ， $\chi^2 = (ad-bc)^2 / (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ ，当 $a \geq 3$ ， $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时，表示生成 1 个有效不良事件信号^[6]。信号的数值越大表示信号越强，即目标药物与该不良事件之间的联系越强^[7]。本研究联用 ROR 和 PRR 2 种方法，即以不良事件报告数 ≥ 3 、ROR 值的 95% CI 下限 > 1 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 作为确定不良事件有效信号的判定条件。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Proportional imbalance method four grid table

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 不良事件报告基本信息

2023 年 6 月 7 日—2024 年 6 月 30 日，通过 FAERS 检索到主要怀疑与利特昔替尼相关的不良事件报告 546 份。利特昔替尼相关不良事件报告基本情况如表 2 所示，女性所占比 (57.14%) 高于男性所占比 (33.70%)；年龄主要分布于 18~64 岁 (43.04%) 和 ≥ 65 岁 (16.67%)；由于利特昔替尼获批上市时间为 2023 年 6 月，所以报告时间以 2023 年 7 月以后为主，上报国家以美国为主 (71.25%)。

2.2 不良事件累及 SOC 分析

将得到的信号进行 SOC 分类，涉及 24 个 SOC。报告量最多的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、胃肠系统疾病及精神病类，见表 3。

表 2 利特昔替尼不良事件报告的基本情况

Table 2 Basic information of adverse event reports of ritlecitinib

项目	分类	报告数量	构成比/%
性别	男	184	33.70
	女	312	57.14
年龄	未报告	50	9.16
	<18 岁	90	16.48
	18~64 岁	235	43.04
	≥65 岁	91	16.67
	未报告	130	23.81
报告国家 (前 5 位)	美国	389	71.25
	德国	44	8.06
	加拿大	33	6.04
	英国	11	2.01
	日本	11	2.01
报告时间	2023.7.1—2023.9.30	309	56.59
	2023.10.1—2023.12.31	5	0.92
	2024.1.1—2024.3.31	9	1.65
	2024.4.1—2024.6.30	223	40.84

表 3 不良事件信号的 SOC 分类

Table 3 SOC classification of adverse event signals

SOC	信号数	报告数	占比/%
皮肤及皮下组织类疾病	38	208	17.76
全身性疾病及给药部位各种反应	30	258	22.03
各类检查	28	210	17.93
胃肠系统疾病	22	94	8.03
精神病类	17	64	5.47
感染及侵袭类疾病	16	58	4.95
各类损伤、中毒及操作并发症	11	62	5.29
呼吸系统、胸及纵隔疾病	10	30	2.56
各类神经系统疾病	7	38	3.25
免疫系统疾病	6	28	2.39
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	12	34	2.90
各种手术及医疗操作	3	6	0.51
内分泌系统疾病	3	10	0.85
血管与淋巴管类疾病	3	8	0.68
血液及淋巴系统疾病	3	6	0.51
眼器官疾病	3	6	0.51
代谢及营养类疾病	2	16	1.37
耳及迷路类疾病	2	8	0.68
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	2	4	0.34
社会环境	2	6	0.51
生殖系统及乳腺疾病	2	6	0.51
心脏器官疾病	2	7	0.60
肝胆系统疾病	1	2	0.17
肾脏及泌尿系统疾病	1	2	0.17

2.3 不良事件信号分析

对以利特昔替尼为主要怀疑对象的 546 份报告进行 ROR 法和 PRR 法筛选,共挖掘到 17 个有效

不良事件信号。按照发生频次进行降序排列,如表 4 所示,利特昔替尼发生频次排名前 10 位的不良事件大多数说明书中已记载。按照信号强度进行降序排列,如表 5 所示,信号强度排名前 10 位的不良事件中血胆固醇异常、食物过敏、血压异常、糖尿病是利特昔替尼说明书中未记载的不良事件。

表 4 利特昔替尼发生频次排名前 10 位的不良事件

Table 4 Top 10 adverse events with the frequency of ritlecitinib

不良事件	PRR	ROR (95% CI 下限)	频次
治疗产品效果不全	11.776	8.245	44
血肌酸磷酸激酶升高	29.225	14.123	38
脱发	4.532	2.395	36
病情恶化	2.254	1.185	18
焦虑	2.364	1.133	14
糖尿病	8.921	4.310	14
产品处方错误	13.039	6.303	14
荨麻疹	3.912	1.883	14
胸痛	3.191	1.334	10
食物过敏	39.752	16.650	10

表 5 利特昔替尼信号强度排名前 10 位的不良事件

Table 5 Top 10 adverse events ranked by ritlecitinib signal strength

不良事件	PRR	ROR (95% CI 下限)	频次
斑秃	175.226	158.892	6
血胆固醇异常	40.103	39.737	6
食物过敏	39.752	39.392	10
血肌酸磷酸激酶升高	29.225	29.031	38
血压升高	20.046	19.823	4
产品处方错误	13.039	13.002	14
皮炎	12.537	12.503	6
治疗产品效果不全	11.776	11.746	44
血压异常	9.558	9.539	6
糖尿病	8.921	8.905	14

2.4 新发现可疑不良事件

如表 6 所示,依据不良事件信号的发生频率分级准则,对 546 项不良事件信号进行系统分类。剔除了与药物不良反应无关的信号,包括产品缺陷、各类损伤情形、中毒事件、操作诱导的并发症及社会环境因素等。记录前 50 个不良事件,并将此与药品说明书进行比对。对比结果显示,除已收录于说明书中的已知不良反应外,本研究还挖掘出 37 项新的可疑药物不良反应。

3 讨论

3.1 不良事件报告基本信息分析

本研究调取到的 546 份不良事件报告中,发现女性患者发生比例高于男性(57.14% vs 33.70%),

表 6 利特替替尼可疑不良反应

Table 6 Suspected adverse reactions of ritlecitinib

SOC	PT (报告数)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发 (36)、皮疹 (20)*、瘙痒 (18)、荨麻疹 (14)*、斑秃 (10)、痤疮 (8)*、皮炎 (6)*、湿疹 (6)、多汗 (6)
全身性疾病及给药部位各种反应	药物无效 (60)、治疗产品效果不全 (44)、病情恶化 (38)*、虚弱 (14)、胸痛 (10)、胸部不适 (10)、药物相互作用 (8)、感受异常 (6)*、疼痛 (6)
胃肠道系统疾病	腹泻 (22)*、恶心 (12)、上腹痛 (6)、消化不良 (6)、呕吐 (6)
各类检查	血肌酸磷酸激酶升高 (38)*、体质量增加 (8)、血胆固醇异常 (6)、血压升高 (8)、血压异常 (6)、血肌酐升高 (4)、丙氨酸氨基转移酶升高 (4)*
精神病类	焦虑 (18)、抑郁 (6)、情绪困扰 (6)、应激 (6)、精神障碍 (4)
感染及侵染类疾病	COVID-19 (14)、鼻咽炎 (8)、带状疱疹 (4)、流行性感冒 (4)
各类神经系统疾病	头痛 (24)*
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难 (8)、哮喘 (8)、咳嗽 (6)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛 (8)、背痛 (6)
免疫系统疾病	药物性超敏反应 (10)*、食物过敏 (10)
代谢及营养类疾病	糖尿病 (14)
耳及迷路类疾病	听觉减退 (6)*
心脏器官疾病	心肌梗死 (5)*

*为说明书未报告的不良反应。

* adverse reactions not reported in the instructions.

可能由于斑秃女性患病率高于男性导致此现象。陈东宇等^[1]针对 1990—2019 年全球斑秃疾病负担进行了流行病学剖析,结果显示,在不同年龄层群体中,女性相较于同龄男性,展现出更高的伤残调整生命年 (DALY) 累积值及其相应的 DALY 率,这一发现凸显了性别间在斑秃所致健康负担上的差异。在报告来源国家中,美国上报 389 例,占比高达 71.25%,成为最主要的报告国。相比之下,中国提交的报告数量仅为 4 例,这一现象可能归因于利特替替尼药物在我国上市时间相对滞后、其高昂的价格以及国内对 FAERS 数据库应用的不普遍等多重因素的综合影响。

3.2 不良事件信号累及的 SOC 分析

在不良事件信号累及的 24 个 SOC 中,最常报告和最显著的信号是皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、胃肠道系统疾病及精神病类等,与说明书描述有一致性,说明本研究的可靠性。SOC 的报告中,皮肤及其附属皮下组织疾病类别以信号数 38、报告数 208 份居榜首,显著超出其他 SOC 分类,凸显了该类疾病相关不良事件在临床实践中的普遍性与重要性。因此,在临床用药过程中,对这类不良事件应给予特别重

视与密切关注。

3.3 新的不良事件风险信号

利特替替尼最常见的不良反应为头痛、腹泻、痤疮、皮疹、荨麻疹、毛囊炎、发热、特应性皮炎、头晕、血肌酸磷酸激酶升高、带状疱疹、红细胞计数降低和口腔炎等,同时不建议哺乳期和严重肝功能损害的患者使用^[8]。在信号强度方面,出现了较多说明书所提及的不良事件信号,因此,本研究中“新的不良事件风险信号”排除了这部分,侧重关注说明书未提及且无法从已知不良事件进行预判的风险信号。

本研究发现“新的不良事件风险信号”涉及皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、胃肠道系统疾病、精神病类等 13 个 SOC 分类。其中精神病类常与斑秃的发病密切相关。陈信津等^[9]深入探究了斑秃患者家庭环境与社会因素与其心理特质及人格构型之间的关联性,结果表明,相较于对照组,患者群体在躯体化倾向、强迫症状、人际敏感度、抑郁情绪、焦虑状态、敌意表现、恐惧心理、偏执思维、精神病性症状以及整体症状自评量表得分上均呈增高趋势,具有统计学意义。该研究表明斑秃患有心理健康、精神等问

题的概率较大。全身性疾病及给药部位各种反应中治疗产品效果不全有 44 例, 考虑与其治疗范围相关。如利特昔替尼能显著下调非节段型白癜风患者皮肤和血液中的促炎生物标志物并增加黑素细胞产物^[10]。其中呼吸系统、胸及纵隔疾病及内分泌系统疾病说明书中暂未提及, 临床使用该药物时需注意。

4 结论

利特昔替尼是一种选择性 JAK3/络氨酸激酶抑制剂, 首个批准用于 12 岁及以上青少年重度斑秃患者的靶向药物。本研究基于 FAERS 数据库对利特昔替尼上市后的不良事件信号进行了回顾性分析, 为其临床安全管理补充了基于真实世界数据的证据。利特昔替尼的不良事件发生频次与药品说明书报道较为一致, 但不良事件信号强度提示了较多新的不良事件风险信号。建议临床在关注头痛、腹泻、痤疮、皮疹、感染等已知常见不良反应的同时, 予以精神病类、呼吸困难、糖尿病、关节痛等新的风险信号更多关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈东宇, 杨晓雨, 樊文龙, 等. 1990-2019 年全球斑秃疾病负担的流行病学分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(7): 763-768.
- [2] Fang E F, Scheibye-Knudsen M, Jahn H J, *et al.* A research agenda for aging in China in the 21st century [J]. *Ageing*

Res Rev, 2015, 24(Pt B): 197-205.

- [3] 陈立新, 廉佳, 王莹, 等. JAK-STAT 信号通路抑制剂在皮肤病治疗中的应用 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2024, 23(2): 188-191.
- [4] Chapman S, Kwa M, Gold L S, Lim H W. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(2): 406-413.
- [5] 高鹗, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 337-340.
- [6] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, *et al.* Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [7] 雷静, 刘耀, 熊瑞, 等. 基于 FAERS 数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 224-230.
- [8] King B, Pezalla E, Fung S, *et al.* Overview of alopecia areata for managed care and payer stakeholders in the United States [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2023, 29(7): 848-856.
- [9] 陈信津, 霍瑞玲, 代红梅, 等. 斑秃患者家庭及社会因素与其心理及人格特征的相关性分析 [J]. 中国美容医学, 2023, 32(8): 170-173.
- [10] Guttman-Yassky E, Del Duca E, Da Rosa J C, *et al.* Improvements in immune/melanocyte biomarkers with JAK3/TEC family kinase inhibitor ritlecitinib in vitiligo [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(1): 161-172.e8.

[责任编辑 高源]