

基于 FAERS 数据库的艾拉司群真实世界不良反应分析

胡 晔¹, 龚奇能², 张琳琳¹, 缪 阳¹, 尹存林¹, 黄 磊¹, 吴 慧^{1*}

1. 盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224000

2. 南通市第一人民医院, 江苏 南通 226001

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) 分析艾拉司群的药品不良事件信号, 为临床安全用药提供依据。**方法** 收集 FAERS 数据库中 2023 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度的报告数据, 筛选以艾拉司群为首要怀疑药物的报告。采用报告比值比进行不良事件信号分析。**结果** 共获取艾拉司群为首要怀疑药物的不良事件报告病例数 6 635 份, 涉及 17 744 例次不良事件。共挖掘信号 120 个, 涉及 14 个系统器官分类。报告例次数排名前 5 位的信号为恶心、疲劳、呕吐、腹泻和便秘。信号强度前 5 名的信号为食道灼伤、食道刺激、骨折疼痛、骨痛和腋窝肿块。发现新的不良事件如背痛、血钙升高、毛发生长异常等。艾拉司群为引起的药品不良事件发生时间中位数为 44.5 d, 42.06% 的病例发生在治疗的第 1 个月内。**结论** 医务人员使用艾拉司群治疗时, 应重点关注胃肠系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病等方面。还需警惕新的不良反应事件, 保障患者安全用药。

关键词: 艾拉司群; 药品不良事件; 信号挖掘; 真实世界研究; 恶心; 疲劳; 呕吐; 食道灼伤; 食道刺激

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)04-1038-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.036

Real-world adverse reaction analysis of elacestrant based on FAERS database

HU Ye¹, GONG Qineng², ZHANG Linlin¹, MIAO Yang¹, YIN Cunlin¹, HUANG Lei¹, WU Hui¹

1. The First people's Hospital of Yancheng, Yancheng 224000, China

2. The First people's Hospital of Nantong, Nantong 226001, China

Abstract: Objective To analyze the adverse drug event signals of elacestrant based on the FAERS, to provide a basis for safe clinical use of the drug. **Methods** To collect reported data from the first quarter of 2023 to the fourth quarter of 2024 by FAERS database, screen reports with elacestrant as the first suspected drug, and perform adverse event signaling analysis by using the ratio of reports to ratios. **Results** A total of 6 635 reported cases of adverse events with elacestrant as the first suspected drug were obtained, involving 17 744 adverse events. A total of 120 signals were mined, involving 14 system-organ classifications. The top 5 signals in terms of number of reported cases were nausea, fatigue, vomiting, diarrhea, and constipation. The top 5 signals in terms of signal strength were esophageal burning, esophageal irritation, fracture pain, bone pain and axillary mass. New adverse events such as back pain, elevated blood calcium, and abnormal hair growth were identified. The median duration of adverse drug events caused by elacestrant as was 44.5 d, with 42.06% of cases occurring within the first month of treatment. **Conclusions** Medical personnel should pay attention to gastrointestinal diseases and various musculoskeletal and connective tissue diseases when using elacestrant treatment. It is also necessary to be alert to new adverse events to ensure patient safety.

Key words: elacestrant; adverse drug event; signal mining; real-world study; nausea; fatigue; vomiting; esophageal burning; esophageal irritation

GLOBOCAN 的 2020 年数据显示乳腺癌为全球发病率最高的恶性肿瘤^[1]。雌激素受体 (ER) 介导的信号通路在乳腺癌疾病发展中扮演着重要的

角色, 成为乳腺癌治疗的重要靶点之一^[2-3]。当前, 选择性雌激素受体下调剂为关注度较高的一类 ER+ 乳腺癌内分泌治疗药物^[4-5]。艾拉司群为新型可口服

收稿日期: 2024-11-28

基金项目: 南通市卫生健康委员会科研课题 (MSZ2023016)

作者简介: 胡 晔, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学与药物警戒。E-mail: xhzwork@163.com

*通信作者: 吴 慧, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: wuhui0922@hotmail.com

的选择性雌激素受体下调剂药物,在对既往至少接受 1 种内分泌治疗后出现疾病进展的 ER+/HER2-晚期或转移性乳腺癌患者(包括 ESR1 突变患者)的最新研究中,艾拉司群显示出较好的临床疗效^[6]。随着艾拉司群的使用日益增多,引起人们对药物不良反应的关注^[7]。由于艾拉司群的上市时间较短,对艾拉司群的研究大多集中在药理学、药动学和药效学等方面,其安全性还需进一步研究,有关长期安全性和相关不良反应的全面数据研究较少。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)是全球最大药品不良反应监测数据库之一,它为评估药物安全性提供了庞大的数据支撑。本研究基于 FAERS 数据库进行数据挖掘,以期在艾拉司群真实世界使用中发现具有临床指导意义的不良事件,为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究从 FAERS 数据库中提取 2023 年第 1 季度—2024 年第 4 季度的数据。按照 CASEID、FDA_DT 以及 PRIMARYID 排序,对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的,对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的报告。以此来识别和删除重复报告。通过搜索 ELACESTRANT、ORSERDU 为首要怀疑(PS)药物的报告。在这些报告基础上,根据《监管活动医学词典》(MedDRA 27.0),对报告中不良事件类别与首选系统器官分类(SOC)、不良事件名称与首选术语(PT)进行匹配和描述。排除明显药物不相关、产品问题以及与原发疾病相关的 PT。

1.2 分析方法

报告比值比(ROR)是药品不良事件信号挖掘的常用方法,其灵敏度高,分析结果偏倚小。本研究采用 ROR 进行不良事件信号检测。ROR 法的计算方法基于比例失衡四格表,见表 1。ROR 法中,

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}, ROR 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$$

当报告数 $a \geq 3$,且 95%CI 下限 > 1 ,表示生成 1 个阳性信号。本研究用于信号分析的数据是符合 ROR 法的不良事件信号,信号的数值越大,表示目标药物与相关不良事件的联系越强。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本内容

从 FAERS 数据库中共提取到 6 635 份不良事

件报告,涉及 17 744 例次不良事件。如表 2 所示,在报告病例中,女性患者(6 290 例,94.80%)显著高于男性患者(58 例,0.87%),这可能与乳腺癌发生人群有关联。观察年龄方面,可以发现 65 岁以上的患者(3 351 例,50.50%)占比第 1 位。报告国家中,美国报告病例数最多(6 525 例,98.34%)。结局方面,住院或住院时间延长发生率最高(506 例,7.63%),其次为死亡(408 例,6.15%)。

2.2 不良事件信号的 SOC 分布

本研究基于 ROR 法筛选后,共筛选到不良事件信号 120 个,涉及 14 个 SOC。按不良事件报告例次排序,前 3 名相应的 SOC 为胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,见表 3。

2.3 不良事件信号的检测结果

通过对艾拉司群相关不良事件 PT 报告例数进

表 1 比值失衡法四格表

Table 1 Four-table table of ratio imbalance method

药品	目标不良反应数	其他不良反应数	共计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
共计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 艾拉司群相关不良事件报告基本情况

Table 2 Basic profile of relevant adverse drug event reports with elacestrant

项目	<i>n</i> /例	构成比/%	
性别/例	男	58	0.87
	女	6 290	94.80
	未知	287	4.33
年龄/岁	<18	2	0.03
	18~64	2 825	42.58
	≥65	3 351	50.50
	未知	457	6.89
国家	美国	6 525	98.34
	其他国家	110	1.66
结局	住院或住院时间延长	506	7.63
	死亡	408	6.15
	危及生命	15	0.23
	残疾	3	0.05
	其他	623	9.39
	未知	5 080	76.56

表 3 艾拉司群不良事件信号累及 SOC

Table 3 Signal accumulation SOC for adverse events of elacestrant

SOC	PT 数	不良事件报告例次
胃肠系统疾病	27	3 994
全身性疾病及给药部位各种反应	9	1 918
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	16	1 126
各类神经系统疾病	10	591
各类检查	23	548
代谢及营养类疾病	7	490
呼吸系统、胸及纵隔疾病	6	219
血管与淋巴管类疾病	3	200
皮肤及皮下组织类疾病	4	137
感染及侵袭类疾病	5	129
各类损伤、中毒及操作并发症	4	35
肝胆系统疾病	3	22
肾脏及泌尿系统疾病	2	9
精神病类	1	3

行排序, 报告数排名前 5 名的 PT 分别为恶心、疲劳、呕吐、腹泻和便秘, 见表 4。在报告例数排名前 25 位的 PT 中, 除药品说明书中常见的药品不良事件外, 挖掘到未在说明书中提及的不良事件如背痛和体质量降低。

根据 ROR 值, 对艾拉司群的不良事件信号强度进行排名, 信号强度前 5 名的 PT 分别为食道灼伤、食道刺激、骨折疼痛、骨痛和腋窝肿块, 见表 5。在信号强度排名前 25 位的 PT 中, 发现腋窝肿块、肝痛、血钙升高、毛发生长异常、嘴唇疼痛、淋巴水肿和发育停滞等未在说明书提及的药物不良事件。

2.4 不良事件发生的时间分布情况

经过剔除不准确、缺失或未知的发病时间报告后, 对获得的报告进行不良事件发生时间的分析。共获得不良事件报告 856 例, 中位数为 44.5 d。如图 1 所示, 超过一半的病例发生在开始治疗后 1 个月内 (360, 42.06%) 和第 2 个月内 (154, 17.99%)。此外, 研究表明, 治疗半年后不良反应发生率不可忽视, 占病例总数的 8.18%。

3 讨论

本研究共收集 6 635 份不良事件报告。从患者的性别分布来看, 与艾拉司群相关的不良事件在女性 (94.80%) 的发生率高于男性 (0.87%)。这与以往研究显示女性乳腺癌发病率高于男性的结果一

表 4 艾拉司群不良事件报告例数排名前 25 PT

Table 4 Top 25 PTs with reported cases of elacestrant adverse events

PT	例次	ROR (95%CI)
恶心	1 374	7.52 (7.12, 7.95)
疲劳	1 023	4.57 (4.29, 4.87)
呕吐	621	5.37 (4.96, 5.83)
腹泻	502	2.65 (2.42, 2.89)
便秘	369	5.86 (5.29, 6.50)
疼痛	343	2.17 (1.95, 2.42)
食欲减退	342	5.04 (4.53, 5.61)
关节痛	318	2.29 (2.05, 2.55)
虚弱	225	2.28 (2.00, 2.60)
消化不良	222	9.08 (7.95, 10.38)
腹部不适	215	4.34 (3.79, 4.97)
头痛	207	1.30 (1.14, 1.49)
肌痛	197	4.81 (4.18, 5.54)
潮热	183	7.74 (6.68, 8.96)
上腹痛	158	2.92 (2.5, 3.42)
骨痛	152	10.85 (9.23, 12.75)
头晕	146	1.22 (1.03, 1.43)
难受	143	1.36 (1.15, 1.60)
背痛*	126	2.05 (1.72, 2.45)
血胆固醇升高	124	9.57 (8.01, 11.44)
肢体疼痛	118	1.62 (1.35, 1.94)
咳嗽	115	1.27 (1.06, 1.53)
体质量降低*	108	1.36 (1.12, 1.64)
胃食管反流病	95	4.76 (3.89, 5.83)
尿路感染	95	1.79 (1.47, 2.20)

*说明书未列出。

* Not listed in the instructions.

致^[8]。年龄分布方面, 年龄为 65 岁以上 (50.50%) 的患者发生不良事件最为常见, 表明监测老年患者使用艾拉司群的安全性具有重要意义。结局方面, 住院或住院时间延长发生率最高 (7.63%), 其次为死亡 (6.15%), 提示监测艾拉司群相关不良事件的重要性。

本研究中筛选的阳性 PT 信号涉及 14 个 SOC。主要涉及的 SOC 为胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类神经系统疾病和各类检查等。胃肠系统疾病主要涉及恶心、呕吐、腹泻、便秘、消化不良和腹部不适。全身性疾病及给药部位各种反应主要涉及疲劳、疼痛及虚弱。各种肌肉骨骼及结缔组织疾病主要涉及关节痛、肌痛和骨痛。这与药品说明书的描述已知风险是一致的, 强调了认识和监测这些已知风险的重要性^[9]。胃肠系统疾病是抗肿瘤药常

表 5 艾拉司群不良事件报告信号强度前 25 名 PT
Table 5 Top 25 PTs with reported signal intensity of elacestrant-related adverse events

PT	例次	ROR (95%CI)
食管灼伤	5	44.47 (17.85, 110.82)
食道刺激	5	37.48 (15.13, 92.88)
骨折疼痛	3	11.24 (3.58, 35.29)
骨痛	152	10.85 (9.23, 12.75)
腋窝肿块*	3	10.36 (3.30, 32.47)
脂质升高	6	9.87 (4.40, 22.14)
血胆固醇升高	124	9.57 (8.01, 11.44)
血电解质降低	4	9.17 (3.41, 24.63)
消化不良	222	9.08 (7.95, 10.38)
肝痛*	10	8.81 (4.71, 16.46)
反流	7	8.73 (4.13, 18.42)
胸部肌肉骨骼疼痛	35	8.29 (5.94, 11.58)
骨病损	7	7.75 (3.67, 16.35)
潮热	183	7.74 (6.68, 8.96)
恶心	1 374	7.52 (7.12, 7.95)
血钙升高*	14	7.35 (4.34, 12.46)
肝病损	9	7.19 (3.72, 13.88)
毛发生长异常*	11	6.75 (3.72, 12.24)
血甘油三酯升高	21	6.49 (4.22, 9.98)
骨骼肌肉疼痛	42	6.46 (4.77, 8.76)
嘴唇疼痛*	4	6.17 (2.30, 16.54)
淋巴水肿*	13	6.11 (3.54, 10.57)
口腔感染	6	6.01 (2.69, 13.44)
便秘	369	5.86 (5.29, 6.50)
发育停滞*	5	5.57 (2.31, 13.45)

*说明书未列出。

* Not listed in the instructions.

见的不良事件，主要为抗肿瘤药在发挥药效时，也会对正常细胞产生影响。此外患者使用抗肿瘤药后，免疫系统功能下降，病原体可侵犯胃肠系统，易引起腹泻发生^[10]。有研究表明，雌激素通过与雌激素受体相互作用来影响疼痛感知和疼痛抑制，涉及中枢神经系统多个部位，如脊髓背角、前额叶皮层、前扣带回皮层、脑干等^[11]。艾拉司群的药理作用为与雌激素受体的结合，降低复合物的稳定型，使得易被胞内蛋白酶降解，从而使得体内雌激素受体水平下降^[12]。

在 PT 方面，共收集到 120 个阳性信号。最常见的不良事件为恶心、疲劳、呕吐、腹泻和便秘。这些不良事件与药品说明书相符。1 项对艾拉司群的随机、开放标签、III 期临床试验，发现接受艾拉司群治疗的患者出现恶心（35%）、乏力（19%）、呕吐（19%）等不良事件，分级为 3、4 级的不良事件较少发生^[13]。在 1 项研究中，接受艾拉司群治疗的患者中有 12.00%发生了严重不良反应，表现为恶心和肌痛等^[14]。因此，在艾拉司群使用过程中，需注意监护患者胃肠道功能，以及提醒患者关于此药物的不适宜使用场景。用药前医务人员可根据相关指南，判断是否需要给与预防性止吐药物。药品说明书推荐患者每天大约在同一时间服用，与食物一起

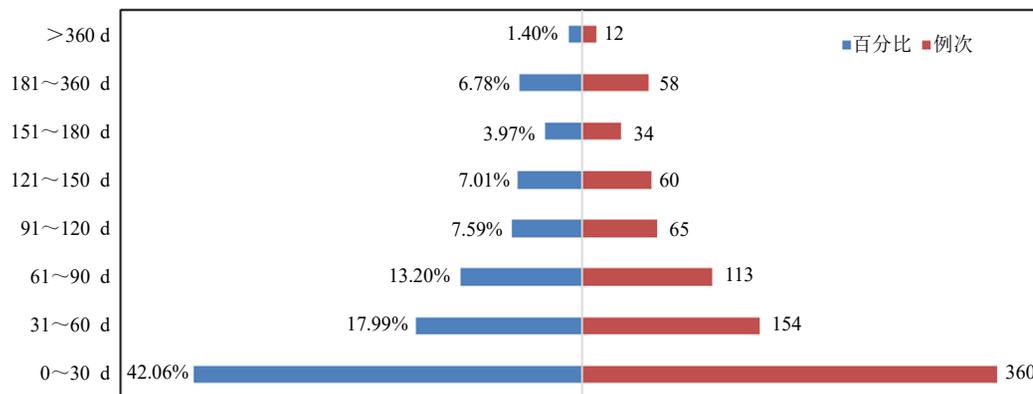


图 1 不良事件发生的时间分布情况

Fig. 1 Distribution of adverse events occurrence

服用以减少恶心和呕吐。本研究中食道灼伤、食道刺激的 ROR 信号强度较强。药品说明书提示胃食管反流是药物不良反应之一。食道灼伤和食道刺激可能是由于胃食管反流进一步引起。此外，脂质升高和血胆固醇升高的 ROR 信号强度较高。有研究表明服用艾拉司群的患者发生高胆固醇血症和高

甘油三酯血症的发生率分别为 30%和 27%，3 级和 4 级高胆固醇血症和高甘油三酯血症的发生率分别为 0.9%和 2.2%^[9]。这提示患者服用艾拉司群后需定期监测血脂，根据血脂数值调整用药方案。

此外，本研究发现背痛、肝痛、嘴唇疼痛、血钙升高、毛发生长异常和发育停滞等新的不良事

件。背痛、肝痛和嘴唇疼痛可能与雌激素受体水平下降相关，使用药物治疗时，可嘱托患者发生疼痛应及时告知医务人员。医务人员可评估患者疼痛程度，及时对症处理。有研究表明在人体内，雌激素可通过作用于雌激素受体对钙代谢进行调节^[15]。艾拉司群可使得体内的雌激素受体水平下降，可能会引起血钙升高。毛发生长异常和发育停滞等不良事件，提示药物可能存在内分泌影响。作为一种新的乳腺癌治疗药物，艾拉司群导致上述不良事件的机制目前尚不清楚，值得进一步研究。这些信号的发现具有重要意义，提示在治疗期间需要加强相关方面的监测，也可临床医生在制定药物治疗方案时提供依据。

本研究结果表明，使用艾拉司群治疗的患者发生不良事件的中位时间为 44.5 d，大多数病例是发生在使用艾拉司群治疗的初始 2 个月内。因为艾拉司群上市时间较短，还需继续监测发生时间超过一年的不良事件发生情况。这些结果提示需格外注意患者用药后初始 2 个月的不良反应，及时发现艾拉司群引起的不良反应，保障患者用药安全。

综上所述，艾拉司群对乳腺癌患者有显著的疗效，但也存在一系列的不良反应和潜在风险，特别是恶心、疲劳、背痛和血钙升高。因此，应对使用艾拉司群治疗的患者进行更严格的监测和评估，特别是对有胃肠系统疾病的患者，要保障安全用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
 [2] Maharjan C K, Mo J, Wang L, *et al.* Natural and synthetic estrogens in chronic inflammation and breast cancer [J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 206.
 [3] Fu X Y, De Angelis C, Schiff R. Interferon signaling in

estrogen receptor-positive breast cancer: A revitalized topic [J]. *Endocrinology*, 2022, 163(1): bqab235.
 [4] Haines C N, Wardell S E, McDonnell D P. Current and emerging estrogen receptor-targeted therapies for the treatment of breast cancer [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(6): 985-1001.
 [5] Shagufta, Ahmad I, Mathew S, *et al.* Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer [J]. *RSC Med Chem*, 2020, 11(4): 438-454.
 [6] Hoy S M. Elacestrant: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(6): 555-561.
 [7] Huang J, Su A P, Yang J, *et al.* Postmarketing safety concerns of teprotumumab: A real-world pharmacovigilance assessment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 110(1): 159-165.
 [8] Ly D, Forman D, Ferlay J, *et al.* An international comparison of male and female breast cancer incidence rates [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8): 1918-1926.
 [9] 林家桐, 申玉婷, 朱震基. 内分泌治疗乳腺癌的新药: Elacestrant [J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(11): 30-35.
 [10] 范晓, 尚涛, 柳文. 抗肿瘤药物不良反应调查及临床合理用药评价 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(10): 1392-1395.
 [11] 包晓航. 雌激素在卵巢切除小鼠疼痛调制中的作用 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
 [12] 钮嘉辉, 王小伟, 尤启冬. 选择性雌激素受体下调剂研究进展 [J]. *药学进展*, 2019, 43(4): 282-292.
 [13] Bidard F C, Kaklamani V G, Neven P, *et al.* Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III EMERALD trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28): 3246-3256.
 [14] 曾凡新, 王柯△. 口服选择性雌激素受体降解剂抗乳腺癌新药艾拉司群 [J]. *世界临床药物*, 2024, 45(3): 338-340.
 [15] 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5): 704-708.

[责任编辑 高源]