

基于 FAERS 数据库的福他替尼药品不良事件信号挖掘与分析

王晗纯¹, 成娟^{1,2,3*}

1. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000

3. 兰州大学第一医院东岗院区 血液科, 甘肃 兰州 730000

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) 挖掘福他替尼的药品不良事件信号, 为临床用药提供依据。 **方法** 收集 FAERS 中福他替尼 2018 年第 2 季度—2024 年第 4 季度的数据, 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法和多项经验贝叶斯伽马泊松分布缩减法 (MGPS) 进行信号挖掘, 分析其不良事件发生情况。 **结果** 共得到报告 5 083 份, 上报年份以 2024 年为主, 上报国家以美国为主。不良事件信号 64 个, 累及 15 个系统器官分类 (SOC)。累及的 SOC 主要包括各类检查, 其次为各类损伤、中毒及操作并发症, 胃肠道系统疾病, 各种手术及操作等; 报告数较多的不良事件信号包括腹泻、血小板计数异常、血压升高等。 **结论** 福他替尼在用药过程中发生的常见不良反应与说明书有较高一致性, 临床用药时需警惕不良反应发生。

关键词: 福他替尼; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 药物不良事件; 信号挖掘; 腹泻; 血小板计数异常; 血压升高

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)05-1283-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.031

Signal mining and analysis of adverse events of fostamatinib based on FAERS database

WANG Hanchun¹, CHENG Juan^{1,2,3}

1. The First Clinical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3. Department of Hematology, Donggang Branch of the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To mine the adverse drug event signals of fostamatinib based on the FAERS, to provide a basis for clinical drug use. **Methods** The data of blinatumomab in FAERS from the second quarter of 2018 to the fourth quarter of 2024 were collected, and the signal mining was performed by using the reported odds ratio (ROR) method, proportional reporting ratio (PRR) method, bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method, and multi-item gamma poisson shrinker (MGPS) method to analyze the occurrence of adverse drug event. **Results** A total of 5 083 reports were obtained, with 2024 as the main reporting year and the United States as the main reporting country. There were 64 adverse drug event signals, involving 15 system organ classifications (SOC). The SOC involved mainly included various examinations, followed by various injuries, poisoning, and operational complications, gastrointestinal diseases, various surgeries and operations, etc. Adverse drug event signals with a high number of reports included diarrhea, abnormal platelet count and elevated blood pressure. **Conclusion** The common adverse reactions that occur during the use of fostamatinib are highly consistent with the instructions, and caution should be exercised when using it clinically.

Key words: fostamatinib; FAERS; adverse drug events; signal mining; diarrhea; abnormal platelet count; elevated blood pressure

福他替尼是一种脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂, Syk 抑制剂通过破坏 Syk 依赖性 FC γ 受体介导的巨噬细胞吞噬以改善血小板破坏^[1]。福他替尼是首个

被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗先前治疗失败的慢性原发免疫性血小板减少症患者的口服 Syk 抑制剂, 其经肠道碱性磷酸酶代谢形成有

收稿日期: 2025-01-15

作者简介: 王晗纯, 女, 硕士, 主要从事血液疾病的研究。E-mail: w3234363031@163.com

*通信作者: 成娟, 女, 主任医师, 博士, 主要从事血液疾病的研究。E-mail: chenggu029@163.com

效成分 R406, 和脾脏巨噬细胞中的酪氨酸激酶结合从而抑制抗体介导的吞噬作用^[2]。此外, 福他替尼对类风湿关节炎、颞下颌骨关节炎、慢性淋巴细胞白血病和温抗体自身免疫性溶血性贫血、IgA 肾病等疾病也有一定疗效^[3]。福他替尼于 2018 年 4 月 17 日于美国上市, 2020 年 1 月 9 日于欧盟上市, 福他替尼目前在国内尚未上市, 但 2023 年上海交通大学医学院附属瑞金医院海南医院引进了该药。本研究通过检索 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中的数据, 对福他替尼不良事件进行信号挖掘, 分析其不良事件发生情况, 以期为国内临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 是 2015 年开发的在线数据分析工具, 目前已广泛应用于数据挖掘和药物警戒研究中^[4]。本研究通过该在线工具检索 FAERS 数据库中的数据。检索时

间设置为 2018 年第 2 季度—2024 年第 4 季度, 目标药物名称为“Fostamatinib”, 获取首要怀疑药物 (PS) 为福他替尼的不良事件报告数据。

1.2 方法

1.2.1 数据标准化 依照《监管活动医学词典》(MedDRA) 对所收集的不良反应描述用语进行首选术语 (PT) 标准化。按照系统器官分类 (SOC) 对 PT 进行分组整理。

1.2.2 数据筛选与统计分析 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法和多项经验贝叶斯伽马泊松分布缩减法 (MGPS) 进行信号挖掘。ROR 法的计算基于比例失衡测量法四格表, 见表 1, 其具有灵敏度高、偏倚较少的优点; ROR 法可以估计相对危险度; BCPNN 法结果稳定、特异性高; MGPS 法能够有效避免假阳性^[5], 具体公式算法见表 2。根据表 2 对每个 PT 进行筛选, PT 必须同时满足 4 种算法。统计分析使用 Microsoft Excel 2021 软件。

表 1 比例失衡四联表

Table 1 Contents of fourfold table of disproportionality

药物种类	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$N=a+b+c+d$

表 2 计算公式及阈值

Table 2 Computational equations and formulas

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 > 1, 则提示生成 1 个信号
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}}$	$a \geq 3$; PRR 的 95%CI 下限 > 1; PRR ≥ 2 则提示生成 1 个信号

表 2 (续)

方法	公式	阈值
BCPNN 法	$y=y_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC)=\log_2 \frac{(a+y_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+y)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC)=(\frac{1}{\ln 2})^2 [\frac{N-a+y-y_{ij}}{(a+y_{ij})(1+N+y)}+\frac{N-a-b+a-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)}+\frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)}]$ $SD=\sqrt{V(IC)}$ $IC025=E(IC)-2SD$	$a\geq 3$; BCPNN 的 95% CI 下限 (IC025) > 0, 则提示生成 1 个信号
MGPS 法	$EBGM=a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $95\%CI=e^{\ln(EBGM)\pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	MGPS 的 95%CI 下限 ≥ 2 , 则提示生成 1 个信号

2 结果

2.1 福他替尼相关不良事件报告的基本特征

共检索得到 2018 年第 2 季度—2024 年第 4 季度以福他替尼为 PS 的不良事件报告 11 589 例。按照上述信号判定标准纳入福他替尼相关的不良事件信号 64 个, 包含不良事件报告 5 083 份, 见表 3。

表 3 福他替尼不良事件信号基本信息
Table 3 Basic information of fostamatinib adverse events signal

基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	2 744	35.03
	女	1 742	55.18
	不明或缺失	487	9.79
年龄/岁	<18	5	0.10
	$\geq 18\sim\leq 44$	248	4.99
	$>44\sim\leq 64$	522	10.50
	$>64\sim\leq 75$	434	8.73
	>75	467	9.39
	不明或缺失	3 297	66.30
国家	美国	4 779	96.23
	日本	78	1.57
	加拿大	37	0.75
	法国	16	0.32
	其他	56	1.13
发病时间区间/d	<30	71	2.17
	$\geq 30\sim\leq 180$	1 043	31.81
	$>180\sim\leq 360$	917	27.97
	$>360\sim\leq 720$	869	26.50
	>720	379	11.56

2.2 福他替尼不良事件信号累计 SOC

将得到的阳性信号进行 SOC 分类, 涉及 15 个 SOC。报告量最多的为各类检查, 其次为各类损伤、中毒及操作并发症, 胃肠系统疾病, 各种手术及操作等, 见表 4。

2.3 福他替尼 PT 分析

将 64 个不良事件信号按发生频次和信号强度分别进行排序, 筛选出排列前 30 位的 PT, 按发生频次排名, 如表 5 所示, 前 5 名依次为腹泻、血小

表 4 不良事件信号的 SOC 分类结果
Table 4 Results of SOC classification of adverse events signals

SOC	信号数	报告数	构成比/%
各类检查	14	1 557	21.9
各类损伤、中毒及操作并发症	12	1 561	18.8
胃肠系统疾病	11	929	17.2
各种手术及医疗操作	8	397	12.5
全身性疾病及给药部位各种反应	3	124	4.7
各类神经系统疾病	3	23	4.7
血管与淋巴管类疾病	2	179	3.1
皮肤及皮下组织类疾病	2	25	3.1
感染及侵染类疾病	2	168	3.1
血液及淋巴系统疾病	2	18	3.1
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1	67	1.6
精神病类	1	19	1.6
眼器官疾病	1	8	1.6
生殖系统及乳腺疾病	1	5	1.6
代谢及营养类疾病	1	3	1.6

板计数异常、血压升高、挫伤、新冠感染；按信号强度进行排序，如表 6 所示，前 5 名依次为血小板计数异常、睡眠需求增加、脾切除术、骨髓活检、口腔血疱。其中脑雾、尿路感染、情绪障碍、味觉障碍、眶周肿等未在说明书中提及。

3 讨论

3.1 福他替尼不良事件报告基本信息分析

本研究调取到的 5 083 份不良事件报告中，女性患者发生率高于男性患者（55.18% vs 35.03%），可能与免疫性血小板减少症女性发病率略高于男性相关^[6]。年龄未上报的占比较多，但在上报的人群中，主要分布在>60 岁人群，可能与免疫性血小

板减少症在老年人群发病率较高相关。报告国家中以美国为主要呈报国家（4 779 例，96.23%），可能与福他替尼最早于美国上市，2020 年在欧盟上市有关，我国现未上市。

3.2 福他替尼不良事件信号累及的 SOC 分析

在不良事件信号累及的 15 个 SOC 中，最常报告和最显著的信号是各类检查，其次为各类损伤、中毒及操作并发症，胃肠系统疾病，各种手术及操作等，与说明书描述有一致性。除外检查及操作并发症，报告最多的 SOC 为胃肠系统疾病，以腹泻为主，与说明书具有一致性，临床用药时应高度关注该系统不良反应的发生。

表 5 发生频次排名前 30 位的 PT

Table 5 Top 30 PT of frequency

PT	频次	ROR 值（95%CI）	PRR（ χ^2 ）	IC025/IC-2SD	EBGM05
腹泻	722	6.44	6.10	2.49	5.65
血小板计数异常	296	20 392.40	19 871.58	7.88	2 927.70
血压升高	231	8.11	7.97	2.76	6.98
挫伤	93	5.22	5.18	2.01	4.22
新冠感染	89	2.69	2.68	1.09	2.18
腹部不适	88	2.88	2.87	1.18	2.32
尿路感染*	79	2.51	2.50	0.97	2.00
鼻衄	67	4.74	4.72	1.81	3.71
血红蛋白降低*	59	2.99	2.98	1.15	2.31
肝酶升高	56	4.65	4.63	1.74	3.56
白细胞计数降低	54	2.64	2.63	0.96	2.01
胃胀	40	3.82	3.81	1.38	2.79
排便频率增加	34	7.23	7.22	2.12	5.15
脾切除术	33	152.47	152.04	4.29	104.10
瘀点	20	10.20	10.19	2.19	6.55
急救护理	20	39.00	38.93	3.16	24.86
情绪障碍*	19	3.23	3.23	0.89	2.06
肝功能检查值升高	17	4.65	4.64	1.27	2.88
全血细胞计数异常	14	4.38	4.37	1.09	2.59
味觉障碍*	13	4.05	4.05	0.96	2.35
血小板疾病	11	23.14	23.12	2.19	12.72
牙龈出血	10	4.16	4.16	0.82	2.23
输血	9	4.47	4.46	0.82	2.32
粪便松软	9	7.36	7.35	1.25	3.82
肛门失禁	9	5.91	5.90	1.07	3.07
眶周肿*	8	9.60	9.59	1.33	4.78
乏力	8	4.04	4.03	0.63	2.02
脑雾*	7	5.16	5.16	0.74	2.46
口腔黏膜起疱	6	4.93	4.92	0.57	2.21
疫苗接种并发症*	6	35.71	35.69	1.49	15.87

*为说明书未报告的不良反应。

* refers to adverse reactions not reported in the instructions.

表 6 信号强度排名前 30 位的 PT
Table 6 Top 30 PT of signal intensity

PT	频次	ROR 值（95%CI）	PRR（ χ^2 ）	IC025/IC-2SD	EBGM05
血小板计数异常	296	20 392.40	19 871.58	7.88	2 927.70
睡眠需求增加	3	174.10	174.05	0.50	53.02
脾切除术	33	152.47	152.04	4.29	104.10
骨髓活检	8	94.29	94.22	2.08	45.87
口腔血泡	3	94.01	93.99	0.49	29.39
口腔挫伤	3	77.48	77.46	0.49	24.35
乳品不耐受*	3	74.61	74.59	0.48	23.47
急救护理	20	39.00	38.93	3.16	24.86
疫苗接种并发症	6	35.71	35.69	1.49	15.87
血小板输注	8	35.06	35.04	1.90	17.35
血小板疾病	11	23.14	23.12	2.19	12.72
前列腺手术	3	14.72	14.72	0.29	4.72
高血压急症	3	13.93	13.93	0.27	4.47
眼挫伤	5	13.36	13.36	0.94	5.54
皮肤伤口	3	10.75	10.75	0.20	3.45
瘀点	20	10.20	10.19	2.19	6.55
眶周肿*	8	9.60	9.59	1.33	4.78
新冠感染	3	8.69	8.69	0.13	2.79
血疱	5	8.26	8.26	0.72	3.43
血压升高	231	8.11	7.97	2.76	6.98
粪便松软	9	7.36	7.35	1.25	3.82
排便频率增加	34	7.23	7.22	2.12	5.15
白色便	3	7.14	7.14	0.05	2.30
血压异常	24	6.68	6.67	1.86	4.46
眼部手术	5	6.62	6.62	0.59	2.75
腹泻	722	6.44	6.10	2.49	5.65
肛门失禁	9	5.91	5.90	1.07	3.07
食物中毒*	5	5.32	5.32	0.45	2.21
脑雾*	7	5.16	5.16	0.74	2.46
月经出血过多	5	5.09	5.09	0.42	2.12

*为说明书未报告的不良反应。
* refers to adverse reactions not reported in the instructions.

3.3 福他替尼不良事件信号分析

3.3.1 腹泻 腹泻是福他替尼的常见不良事件，患者中有 31%发生腹泻，1%发生严重腹泻^[7]。虽然这种不良事件的确切原因尚不清楚，但福他替尼的活性部分 R406 在肝脏中被细胞色素代谢，并在肠道微生物群厌氧修饰后通过粪便排泄^[2]，可能与腹泻发生相关。本研究结果发现，胃肠系统是报告数量最多的 SOC，其中不良事件报告以腹泻为主，其次是胃胀、排便频率增加、肛门失禁、粪便性状改变如粪便松软、白色便等。在临床用药过程中需要关注患者腹泻的发生，积极进行对症处理，如调整患者饮食、给予止泻药物、调整肠道微生物菌群等。

3.3.2 高血压 高血压也是在说明书中提及的不良反应，约 2.33%的患者出现血压升高，约 1%的患者可能出现高血压危象^[8]。研究报道 R406 抑制血

管内皮生长因子受体（VEGFR）-1、VEGFR-2、酪氨酸激酶原癌基因、干细胞生长因子受体可能是导致血压升高的原因^[2]。在福他替尼 III 期试验中，28%的患者出现高血压，可以通过中断剂量、减少剂量、服用治疗高血压药物或增加治疗高血压药物的剂量来进行管理。本研究挖掘到与说明书一致的不良反应如高血压、血压升高、高血压危象证实了福他替尼在真实世界中的主要不良反应为高血压。在用药过程中监测血压尤为重要，且利于医生及时处理。如果治疗后血压持续升高，可以考虑停药。

3.3.3 肝功能异常 在 2 项 III 期多中心试验中，146 名接受福他替尼治疗的患者，10 例报告丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（轻度 6 例，中度 4 例），7 例报告天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（轻度 4 例，中度 3 例），减少剂量后肝功能恢复正常^[9]。在

荟萃分析中发现约 4.18% 的患者出现肝功能异常^[8]。本研究挖掘到肝酶升高、肝功能检查值升高的不良报告，与说明书具有一致性。在使用过程中需要监测患者肝功能，及早发现不良反应进行处理。

3.4 新发现可疑不良反应

本研究挖掘到新发现的可疑不良反应，如脑雾、尿路感染、情绪障碍、味觉障碍、眶周肿等，均未在说明书中提及。脑雾是一个口语术语，患者和临床医生经常使用它来描述思维和注意力的主观困难、健忘、缺乏精神清晰度、对话反应缓慢以及偶尔出现的词汇选择问题。脑雾反映了注意力、短期和工作记忆、处理速度和注意力缺陷。本研究中脑雾报告数为 7 例，ROR95%CI 下限 5.16。但目前未有临床试验及病例报告中提及此类不良事件。出现脑雾的患者除了认识功能改变外，还存在疲劳症状，疲劳在福他替尼说明书中记载，但其与脑雾发生间的关系尚不可知，仍需进一步临床研究。除此之外，1 项荟萃分析表明约有 1% 的患者在使用福他替尼过程中出现头晕^[10]。III 期临床实验中还报道了 1 例患者出现轻度短暂性脑缺血发作^[9]。临床上需警惕中枢神经系统症状发生，并尽早干预。

本研究中尿路感染上报例数为 79 例，在福他替尼说明书、临床试验中均未报道过使用福他替尼后发生尿路感染相关不良事件。但在 FIT1 和 FIT2 中，与安慰剂组相比，福他替尼组患者呼吸道感染率更高，中度或重度感染率相似（分别为 8%、6%）^[7]。治疗过程中部分患者出现中性粒细胞减少，可能与感染发生相关^[11]。在临床用药过程中，应警惕感染的发生，对于尿路感染，还需进一步临床研究。

情绪障碍上报例数为 19 例，但均未具体说明情绪障碍的表现及可疑诊断。在日本的 III 期临床试验中提到使用福他替尼的患者中有 1 例出现情绪不稳定导致患者提前停药^[11]。在用药过程中需注意患者情绪变化及心理状态评估，及早处理不良反应。目前尚无使用福他替尼后出现味觉障碍、眶周肿的报告，此类不良反应有待进一步临床研究。

综上所述，临床使用福他替尼时，不仅需注意说明书中提到的不良事件，还需注意说明书中未提及的不良事件，积极采取防治措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Auteri G, Biondo M, Mazzoni C, *et al.* Sustained response off therapy after fostamatinib: A chronic refractory ITP case report [J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13462.
- [2] Matsukane R, Suetsugu K, Hirota T, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of fostamatinib and its active moiety R406 [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(7): 955-972.
- [3] Zhang Y X, Zhang D H, Xu Q Y, *et al.* Fostamatinib alleviates temporomandibular joint osteoarthritis by maintaining cartilage homeostasis through MAPK/NF- κ B and AKT/mTOR pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147: 113996.
- [4] 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.
- [5] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [6] Xiao Z R, He Z Q, Nguyen H L L, *et al.* Obesity is associated with adverse outcomes in primary immune thrombocytopenia - a retrospective single-center study [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(9): 3453-3461.
- [7] Ali M A, Anwar M Y, Aiman W, *et al.* Safety and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in immune thrombocytopenic Purpura: A systematic review of clinical trials [J]. *J Xenobiot*, 2023, 13(1): 29-41.
- [8] Tungjitviboonkun S, Bumrungratanayon N, Jitwimungsanon J, *et al.* Efficacy and safety of fostamatinib in refractory immune thrombocytopenia: A meta-analysis from randomized controlled trials [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(9): 3357-3368.
- [9] Moore D C, Gebru T, Muslimani A. Fostamatinib for the treatment of immune thrombocytopenia in adults [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76(11): 789-794.
- [10] Elliott T R, Hsiao Y Y, Randolph K, *et al.* Efficient assessment of brain fog and fatigue: Development of the fatigue and altered cognition scale (FACs) [J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): e0295593.
- [11] Kuwana M, Ito T, Kowata S, *et al.* Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study [J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(6): 802-811.

[责任编辑 高源]