

基于 JADER 数据库的佩玛贝特真实世界不良事件分析

陈 鸿, 王晋竹, 刘一君

绵阳四〇四医院 内分泌代谢科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 基于 JADER 数据库挖掘佩玛贝特不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 从 JADER 数据库提取佩玛贝特自上市至 2025 年 3 月的药品不良事件报告, 联合使用报告比值比法、比例报告比值法、综合标准法和贝叶斯置信度递进神经网络法对其不良事件进行挖掘, 同时评估分析不良事件的临床优先级及发生时间规律。**结果** 挖掘到佩玛贝特为主要怀疑药品的不良事件信号 15 个, 其中 6 个信号为新的不良事件, 包括胆管消失综合征、急性胆囊炎、胆囊炎、高钾血症、胰腺炎和步态障碍。发现 1 个高临床优先级的不良事件横纹肌溶解。不良事件中位发生时间为 70 d, 韦伯分布提示早期失败型曲线。**结论** 除药品说明书收录的不良事件外, 本研究发现了佩玛贝特潜在新的不良事件。用药开始即应加强监护, 保障患者的用药安全。

关键词: 佩玛贝特; JADER 数据库; 高脂血症; 临床优先级; 横纹肌溶解; 胆管消失综合征; 急性胆囊炎; 胆囊炎

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)08-2078-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.033

Real-world adverse event analysis of pemafibrate based on the JADER system

CHEN Hong, WANG Jinzhu, LIU Yijun

Department of Endocrinology and Metabolism, Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To mine adverse event signals associated with pemafibrate based on the JADER database, providing reference for clinical medication safety. **Methods** Adverse event reports for pemafibrate from its market launch to March 2025 were extracted from the JADER database. A combination of reporting odds ratio method, proportional reporting ratio method, combined standard method, and Bayesian confidence propagation neural network method was used to mine its adverse events while assessing the clinical priority and occurrence timing of these events. **Results** A total of 15 adverse reaction signals were identified for pemafibrate as the primary suspected drug. Among these, 6 signals were new adverse events, including disappearing bile duct syndrome, acute cholecystitis, cholecystitis, hyperkalemia, pancreatitis, and gait disorders. One high clinical priority adverse event, rhabdomyolysis, was also identified. The median time to onset of adverse events was 70 d, with a Weibull distribution suggesting an early failure-type curve. **Conclusion** In addition to the adverse reactions listed in the medication instructions, this study identified potential new adverse events associated with pemafibrate. Enhanced monitoring should be implemented from the start of treatment to ensure patient safety.

Key words: pemafibrate; JADER system; hyperlipidemia; clinical priority; rhabdomyolysis; disappearing bile duct syndrome; acute cholecystitis; cholecystitis

高三酰甘油 (TG) 是心血管疾病的独立危险因素。尽管他汀类药物是一线降脂疗法, 但与高三酰甘油血症相关的残余风险仍然存在^[1]。贝特类药物通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 激动作用降低 TG 水平。佩玛贝特是一种新型 PPAR α 激动剂, 用于治疗包括家族性高脂血症在内的血脂异常。2025 年 4 月, 国家药品监督管理局正式批准日本兴和制药研发的佩玛贝特片在国内上市。与非

诺贝特等药物相比, 佩玛贝特显示出对 PPAR α 的高效力和选择性^[2-3]。

临床试验分析表明, 和非诺贝特相比, 佩玛贝特降脂疗效类似或更佳, 且其安全性更高^[1-2]。然而, 受限于临床研究的样本量和随访时间较短可能不能充分暴露其真实世界中的潜在安全风险。药物警戒数据库对药物上市后安全性风险的评估工作提供了有力支持。日本药品和医疗器械管理局不良事

收稿日期: 2025-06-12

作者简介: 陈 鸿, 主要研究方向为代谢综合征及相关疾病。E-mail: 3203372528@qq.com

件报告系统（JADER）包含自 2004 年 4 月以来上报的药品不良事件报告。本研究拟通过 JADER 数据库分析真实世界中的佩玛贝特不良事件信号，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从 PMDA 网站(www.pmda.go.jp)下载 JADER 数据库 2004 年 4 月—2025 年 3 月上报的所有药品不良事件报告。JADER 数据库共包含 4 个表格，分别是人口统计信息表（DEMO）、药品信息表（DRUG）、不良事件信息表（REAC）和原发疾病表（HIST）。其中 DEMO 包含患者年龄、性别、上报年份、报告来源和报告人身份等信息；DRUG 表包含药品参与度、药品剂量、给药途径、开始服药时间和停止服药时间等；REAC 表包含不良事件、结局转归等信息；HIST 表包含患者原发疾病、报告次数等信息。上述 4 个表格通过患者标识号关联。

1.2 方法

1.2.1 数据清洗去重与标准化 在 JADER 数据库中使用佩玛贝特的药品通用名和商品名进行检索。佩玛贝特检索词为“ペマフィブラート”“パルモディア”。限定药物参与度为“可疑”的报告。

利用《国际医学用语词典》27.1 版本中的首选术语对不良事件进行中日文标化，并进一步对不良事件进行系统器官分类。本研究数据清洗、去重、挖掘均使用 RStudio 软件（4.3.3 版本）进行。

1.2.2 信号挖掘 本研究采用比例失衡法中的报告比值比法（ROR）、综合标准法（MHRA）、多项伽马-泊松缩量评估法（MGPS）和贝叶斯置信递进神经网络法（BCPNN）进行信号挖掘。同时满足 4 种算法视为产生 1 个有效信号。具体如下：目标不良事件的上报数 $a \geq 3$ ，ROR 法：ROR 的 95% 可信区间上限 > 1 时，提示生成 1 个信号；MHRA 法： $PRR \geq 2$ ， $\chi^2 \geq 4$ 提示生成 1 个信号；MGPS 法： $EBGM05 > 2$ ，提示生成 1 个信号；BCPNN 法： $IC025 > 0$ ，提示生成 1 个信号。产生的信号值越大，表明不良事件与目标药品的关联性越强。

1.2.3 不良事件临床优先级分析 为了进一步识别需特别关注的不良事件并优先进行安全性审查，本研究结合目标不良事件报告率、死亡率、特定医学事件和相关证据评估对每一不良事件进行评分划定临床优先级^[4]。临床重要性分 3 个等级进行优先级评估，分别为弱、中、强，对应 0~2、3~5 及 6~8 分的半定量评分，见表 1。

表 1 不良事件临床优先级评估表
Table 1 Clinical priority assessment form for adverse events

评估项目	2 分	1 分	0 分
目标不良事件发生率/%	> 10	1~10	< 1
目标不良事件患者死亡率/%	> 50	25~50	< 25
重要医疗事件或指定医疗事件	指定医疗事件	重要医疗事件	无
证据评估	++	+	-

++：药品说明书收录的不良事件或随机对照临床试验报道的不良事件；+：个案报道或非随机对照临床试验报道的不良事件；-：不良事件仅被本研究挖掘其他未见报道。

++: Adverse events included in the drug instructions or reported in randomized controlled clinical trials; +: adverse events reported in case studies or non-randomized controlled clinical trials; -: adverse events were only identified in this study; others have not been reported.

1.2.4 不良事件发生时间分析 收集佩玛贝特不良事件发生时间，分别使用中位数、韦伯分布和不良事件各时间段累计发生例次百分比分析佩玛贝特不良事件发生时间的规律。韦伯分布包括尺度参数（ α ）和形状参数（ β ）。当 β 值 < 1 且 95% CI 小于 1 时，为早期失败型曲线，提示不良事件的发生率随服药时间的延长而降低。当 β 值在 1 附近且 95% CI 值包含 1 时，为随机失败型曲线，提示随着用药时间的延长不良事件发生率不断发生。当 β 值 > 1 且 95% CI 值不包含 1 时，为迟发

型失败曲线，提示不良事件发生率随着用药时间的延长而增加。

2 结果

2.1 不良事件报告基线特征

佩玛贝特上报不良反应 254 份，涉及患者 166 例，其中男性 130 例，女性 36 例。上报患者年龄集中在 18~65 岁，结局以康复占比最高，上报人员以医务人员占比最高，见表 2。

2.2 不良事件信号累及的 SOC

佩玛贝特不良事件涉及 20 个 SOC，排名前 5

表 2 佩玛贝特不良事件报告基线信息

Table 2 Baseline information for adverse event reporting of pemaifibrate

类别	项目	n/例 (占比/%)
性别	男性	130 (78.3)
	女性	36 (21.7)
年龄/岁	18~65	87 (52.4)
	≥65	75 (45.2)
	缺失	4 (2.4)
报告人	医务人员	125 (75.3)
	患者	10 (6.0)
	其他	1 (0.6)
结局转归	康复	122 (48.0)
	缓解	76 (29.9)
	未康复	16 (6.3)
	遗留后遗症	1 (0.4)
	未知	39 (15.4)

位的分别为肝胆系统疾病 (29.9%)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (20.5%)、各类检查 (9.1%)、代谢及营养类疾病 (8.7%)、肾脏及泌尿系统疾病 (7.9%)。其中肝胆系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病同时符合 4 种信号计算方法, 共计 7 个 SOC 生成信号, 见表 3。

2.3 不良事件累及的 PT 分析

挖掘到佩玛贝特不良事件信号 15 个, 其中横纹肌溶解、胆石症和血肌酸磷酸激酶升高位居佩玛贝特不良事件报告数的前 3 位。此外, 挖掘到 6 个药品说明书未记载的不良事件, 包括胆管消失综合

表 3 佩玛贝特累及的 SOC 信号例数及构成比

Table 3 Number and composition ratio of SOC signals involved by pemaifibrate

SOC	n/例 (占比/%)	信号个数
肝胆系统疾病*	76 (29.9)	6
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病*	52 (20.5)	1
各类检查	23 (9.1)	2
代谢及营养类疾病	22 (8.7)	2
肾脏及泌尿系统疾病	20 (7.9)	1
胃肠系统疾病	11 (4.3)	1
全身性疾病及给药部位各种反应	10 (3.9)	2
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	4 (1.6)	—
各类神经系统疾病	4 (1.6)	—
免疫系统疾病	4 (1.6)	—
血管与淋巴管类疾病	4 (1.6)	—
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4 (1.6)	—
血液及淋巴系统疾病	3 (1.2)	—
各类损伤、中毒及操作并发症	3 (1.2)	—
皮肤及皮下组织类疾病	3 (1.2)	—
心脏器官疾病	3 (1.2)	—
眼器官疾病	3 (1.2)	—
感染及侵袭类疾病	2 (0.8)	—
各种手术及医疗操作	2 (0.8)	—
生殖系统及乳腺疾病	1 (0.4)	—

*代表同时符合 4 种信号计算方法的 SOC。

*represents a SOC that simultaneously conforms to four signal calculation methods.

征、急性胆囊炎、胆管炎、高钾血症、胰腺炎和步态障碍, 见表 4。

表 4 佩玛贝特不良事件报告情况

Table 4 Reporting situation of adverse events of pemaifibrate

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM05	IC025
横纹肌溶解	41	38.01 (27.19, 53.14)	32.04 (1 232.81)	31.88 (22.81)	4.99 (3.32)
胆石症	18	182.14 (112.12, 295.89)	169.30 (2 934.15)	164.91 (101.51)	7.37 (5.69)
血肌酸磷酸激酶升高	12	19.78 (11.07, 35.35)	18.90 (203.29)	18.84 (10.54)	4.24 (2.56)
急性肾损伤	10	5.99 (3.18, 11.28)	5.80 (39.93)	5.79 (3.08)	2.53 (0.86)
胆管消失综合征*	9	414.67 (208.98, 822.82)	400.01 (3 368.92)	376.23 (189.60)	8.56 (6.86)
药物诱导的肝损伤	7	7.00 (3.30, 14.85)	6.84 (34.98)	6.83 (3.22)	2.77 (1.10)
急性胆囊炎*	7	72.54 (34.09, 154.40)	70.57 (474.99)	69.80 (32.80)	6.13 (4.45)
胆管炎*	6	35.79 (15.89, 80.61)	34.97 (197.01)	34.78 (15.44)	5.12 (3.44)
胆管结石	5	85.14 (34.93, 207.53)	83.48 (402.25)	82.41 (33.81)	6.36 (4.68)
高钾血症*	4	5.79 (2.15, 15.55)	5.71 (15.58)	5.71 (2.12)	2.51 (0.84)
胰腺炎*	4	13.33 (4.96, 35.83)	13.13 (44.80)	13.11 (4.88)	3.71 (2.04)
药物相互作用	4	7.70 (2.87, 20.70)	7.60 (22.94)	7.59 (2.83)	2.92 (1.25)
高脂血症	4	113.47 (41.90, 307.34)	111.70 (431.28)	109.78 (40.53)	6.78 (5.09)
肝酶升高	4	21.09 (7.84, 56.74)	20.78 (75.11)	20.71 (7.70)	4.37 (2.69)
步态障碍*	3	9.95 (3.18, 31.08)	9.84 (23.82)	9.83 (3.15)	3.30 (1.62)

*药品说明书未收录的不良反应。

* adverse reactions not included in the drug instructions.

2.4 不良事件临床优先级分析

佩玛贝特 15 个不良事件中横纹肌溶解为唯一的高临床优先级，胆石症等 10 个不良事件为中临床优先级，急性胆囊炎等 4 个不良事件为低临床优

先级，见表 5。

2.5 不良事件发生时间分析

111 份不良事件报告提供了服药、停药时间，佩玛贝特相关不良事件的中位发生时间为 70 d

表 5 佩玛贝特不良事件临床优先级分析
Table 5 Clinical priority analysis of adverse events of pemafibrate

不良事件	报告率得分	死亡率得分	重要医学事件（1）或特定 医学事件（2）得分	证据评估得分	优先级（总分）
横纹肌溶解	2	0	2	2	高（6）
胆石症	1	0	0	2	中（3）
血肌酸磷酸激酶升高	1	0	0	2	中（3）
急性肾损伤	1	0	2	2	中（5）
胆管消失综合征*	1	0	1	1	中（3）
药物诱导的肝损伤	1	0	2	2	中（5）
急性胆囊炎*	1	0	1	0	低（2）
胆囊炎*	1	0	1	0	低（2）
胆管结石	1	0	1	2	中（4）
高钾血症*	1	0	1	0	低（2）
胰腺炎*	1	0	2	2	中（5）
药物相互作用	1	0	0	2	中（3）
高脂血症	1	0	0	2	中（3）
肝酶升高	1	0	0	2	中（3）
步态障碍*	1	0	0	0	低（1）

*药品说明书未收录的不良反应。

* adverse reactions not included in the drug instructions.

（IQR 29~232 d）， β 值为 0.71，95% CI 0.61~0.81 小于 1，为早期失败型曲线。进一步分析高临床优先级不良事件横纹肌溶解的发生时间，41 例患者中 23 例提供了完整的服药、停药时间， β 值为 0.66，95% CI 0.46~0.85，同为早期失败型曲线。佩玛贝特不良事件累计发生例次占比以用药后第 1 个月最多见，其次为用药 1 年后，占比分别为 30.6%、26.1%。

3 讨论

3.1 不良事件报告基线特征

本研究男性上报不良事件多于女性，与研究报道的日本高三酰甘油血症男性患病率高于女性有一定关系^[5]。不良事件上报人员年龄以中青年为主，推测与日本男女性人群均在 40~60 岁年龄段患病率达峰有关。我国高三酰甘油血症流行病学数据显示患者年龄、性别与日本人群类似，一定程度说明本研究结果对临床监测佩玛贝特不良事件有一定参考价值^[6]。

3.2 佩玛贝特相关不良事件

文献报道，佩玛贝特所致不良事件以肝胆系统

疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病和肾脏及泌尿系统疾病较多见，与本研究报告排行前 5 位的 SOC 基本一致^[7]。本研究共挖掘到横纹肌溶解、胆石症和血肌酸磷酸激酶升高发生例次位列前 3，与药品说明书相符合，表明本研究较好的可信度。

研究报道，与贝特类药物相关的横纹肌溶解危险因素包括药物联合治疗、慢性肾病、糖尿病和甲状腺功能减退症^[8-9]。贝特类药物诱导的横纹肌溶解机制是多因素的，涉及药动学、药物相互作用等。患者服用佩玛贝特期间宜做好监测，出现肌痛、肌无力等症状应及时就诊。

此外，本研究挖掘到 6 个药品说明书未记载的不良事件，包括胆管消失综合征、胰腺炎、急性胆囊炎、胆囊炎、高钾血症和步态障碍。有研究报道有机阴离子转运蛋白 1B3 表达的减少可能与佩玛贝特所致消失性胆管综合征的发生有关^[10]。用药期间除加强监测外，对于发生胆管消失综合征的患者使用熊去氧胆酸治疗可改善症状。佩玛贝特相关的胰腺炎未见报道，除考虑药物相关不良事件外，不排除高三酰甘油血症诱发的急性胰腺炎。其余不良事

件暂无报道,有待实践或临床试验进一步验证。

3.3 不良事件临床优先级

本研究引入了评分量表来进一步分析不良事件信号,以便医务人员优先考虑高临床优先级信号并避免不必要的警告。横纹肌溶解是本研究挖掘到的唯一高临床优先级不良事件,提示服用佩玛贝特期间应注意监测相关临床症状,减少潜在不良事件造成的影响。此外,本研究挖掘到药物相互作用不良事件,虽然文献报道佩玛贝特与他汀类药物的相互作用较小,但仍不能忽视佩玛贝特与其他同服药物的潜在相互作用^[11]。

3.4 不良事件发生时间

本研究发现,佩玛贝特所致不良事件的发生随着用药时间的延长而降低,与不良事件累计例次占比以用药后第 1 个月占比最高相符合,提示患者用药初期即应开始进行监护。此外,用药 1 年后,仍有一定比例的不良事件发生,提示服用佩玛贝特期间应全程做好不良事件的识别,及时发现及时治疗,必要时停药和或换药,最大程度降低不良事件带来的影响。

4 结论

本研究的发现补充了药品说明书,揭示了佩玛贝特潜在新的不良事件,研究结果提示佩玛贝特所致的横纹肌溶解风险不容忽视,开始服用佩玛贝特时需加强监护,保障患者的用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ida S, Kaneko R, Murata K. Efficacy and safety of pemafibrate administration in patients with dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 38.
- [2] Wang H Z, Li H O, Zhou Y J, *et al*. Pemafibrate tends to

have better efficacy in treating dyslipidemia than fenofibrate [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(44): 4725-4734.

- [3] Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, *et al*. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249: 36-43.
- [4] Cecco S, Puligheddu S, Fusaroli M, *et al*. Emerging toxicities of antibody-drug conjugates for breast cancer: Clinical prioritization of adverse events from the FDA adverse event reporting system [J]. *Target Oncol*, 2024, 19(3): 435-445.
- [5] Iso H. Changes in coronary heart disease risk among Japanese [J]. *Circulation*, 2008, 118(25): 2725-2729.
- [6] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255.
- [7] Dai W L, Lv Q, Li Q L, *et al*. Efficacy and safety of pemafibrate, a novel selective PPAR α modulator in Chinese patients with dyslipidemia: A double-masked, randomized, placebo- and active-controlled comparison trial [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2025, 32(2): 125-140.
- [8] Wu J Y, Song Y, Li H, *et al*. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: Review of 76 published cases and a new case report [J]. *Eur J Clin Pharm*, 2009, 65(12): 1169-1174.
- [9] Zhou J J, Li D F, Cheng Q S. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with post-pancreatitis diabetes mellitus: A rare case report and a review of the literature [J]. *Medicine*, 2020, 99(21): e20390.
- [10] Yamauchi R, Takata K, Fukunaga A, *et al*. Improvement of vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2022, 15(4): 784-790.
- [11] Yamashita S, Rizzo M, Su T C, *et al*. Novel selective PPAR α modulator pemafibrate for dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and atherosclerosis [J]. *Metabolites*, 2023, 13(5): 626.

[责任编辑 高源]