

基于美国 FAERS 数据库的尼拉帕利不良事件分析

夏洪颖¹⁾, 尹文洁¹⁾, 李燕华¹⁾, 游丽娜¹⁾, 耿兴星²⁾, 谭飞龙¹⁾

(1) 昆明医科大学附属延安医院药学部, 云南 昆明 650051;

2) 曲靖市第二人民医院药学部, 云南 曲靖 655400)

[摘要] **目的** 挖掘尼拉帕利的风险信号, 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 提取美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2017 年第 1 季度至 2023 年第 2 季度的尼拉帕利相关不良事件 (ADE) 报告。采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 和多项式伽马泊松分布缩减法 (MGPS) 对风险信号进行挖掘, 利用监管活动医学词典 (MedDRA) 26.1 中的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对风险信号进行描述和分类, 并对尼拉帕利 ADE 的发生时间进行分析。**结果** 提取以尼拉帕利为首要怀疑药物的 ADE 报告 16 961 例。通过筛选分析, 共得到 32 个 PTs, 涉及 11 个 SOCs, 与药品说明书记载基本一致。说明书未提及的周围神经病、红细胞计数下降、红细胞压积降低、脱水、潮热等可疑信号需给予关注。中位发生时间为 22 d (IQR 2~98 d), 韦伯分布检验提示早期失败型曲线。**结论** 在使用尼拉帕利时, 尤其是在治疗初期, 除关注血小板计数下降、恶心、疲劳等药品说明书提及的 ADE 外, 还应密切关注周围神经病、红细胞计数下降等说明书中未收录但信号值较强的 ADE, 以保障患者的用药安全。

[关键词] 尼拉帕利; FAERS; 比例失衡法; 风险信号

[中图分类号] R969.3; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)02-0118-08

Signal Analysis of Niraparib-Related Adverse Events Based on US FAERS Database

XIA Hongying¹⁾, YIN Wenjie¹⁾, LI Yanhua¹⁾, YOU Lina¹⁾, Geng Xingxing²⁾, TAN Feilong¹⁾

(1) Department of Pharmacy, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University,

Kunming Yunnan 650051; 2) Department of Pharmacy, The Second People's

Hospital of Qujing, Qujing Yunnan 655400, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk signals of niraparib and provide references for rational and safe clinical medication. **Methods** Niraparib-related adverse drug events (ADEs) reports from Q1 2017 to Q2 2023 were extracted from the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Risk signals were identified using the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) methods. The Risk signals were described and classified by preferred system organ classes (SOCs) and preferred terms (PTs) from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 26.1, and the occurrence of niraparib-related ADEs was also analyzed. **Results** A total of 16,961 ADE reports with niraparib as the primary suspected drug were extracted. Through screening and analysis, 32 PTs were identified involving 11 SOCs, which were largely consistent with the information in the drug label. However, suspicious signals not mentioned in the label, including neuropathy

[收稿日期] 2024-09-14

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金(2024J0371); 云南省医疗机构药师协会科研专项基金(2024YSXH06); 昆明市卫生科技人才培养“千工程”项目(2023-SW(后备)-84); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2023-13-01-017); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2023-13-01-001)

[作者简介] 夏洪颖(1976~), 女, 辽宁丹东人, 医学硕士, 副主任药师, 主要从事临床药理学研究工作。

[通信作者] 谭飞龙, E-mail: tanfl32@163.com

peripheral, decreased red blood cell count, reduced hematocrit, dehydration, and hot flashes, require further attention. The median occurrence time was 22 days (IQR 2–98 days), and the Weibull distribution test indicated an early failure-type curve. **Conclusion** When using niraparib, particularly in early stages of treatment, it is essential to monitor not only the ADEs mentioned in the drug instructions, such as decreased platelet count, nausea and fatigue, but also to pay close attention to the ADEs not included in the instructions, such as peripheral neuropathy and decreased red blood cell count, which exhibit strong signal values, to ensure patient medication safety.

[**Key words**] Niraparib; FDA adverse event reporting system; Disproportionality measurement; Risk signal

卵巢癌是女性中排名第八的常见恶性肿瘤, 且其死亡率在妇科癌症中位居第一。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPis) 通过阻碍癌细胞的DNA修复功能, 重新定义了铂类药物化疗后卵巢癌的维持治疗策略^[1]。尼拉帕利 (Niraparib, 商品名 Zejula) 是一种高效且选择性强的PARP抑制剂, 作为铂敏感期的维持疗法, 无论患者是否携带乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 突变, 该药都显著延长了一线及复发性卵巢癌患者的无进展生存期^[2]。尼拉帕利于2017年3月在美国获得批准, 2019年12月进入中国市场, 并于2020年12月被纳入国家医保目录, 适用于晚期或对铂类药物敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌成年患者的维持治疗。

尼拉帕利在上市后展现出显著的抗癌效果, 但由于其上市时间较短, 安全性问题仍需重点关注。临床试验表明, 该药常见的不良反应包括血小板减少、贫血、中性粒细胞减少、高血压和疲劳等症状^[3-4]。然而, 2020年英国发布了一项警告, 指出尼拉帕利在早期用药过程中可能引发严重高血压和可逆性后部脑病综合征的风险^[5]。此外, Galahad^[6] 研究显示尼拉帕利可能会导致致命的不良事件发生。随着尼拉帕利的广泛使用, 不良事件 (adverse drug event, ADE) 预计将会逐渐增多, 但其具体的临床表现及发生时机仍未完全明确。美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 的不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 是全球最大的自发报告平台, 公开提供与药物不良反应和用药错误等相关的多种信息, 为药物安全性监测和研究提供了宝贵的资源。本研究将通过FAERS数据库对尼拉帕利相关的不良事件数据进行深度分析, 为该药的安全合理使用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库中 2017 年第 1 季度至 2023 年第 2 季度的尼拉帕利 ADE 报告。FAERS 数据库数据结构符合国际安全报告指南, 使用监管活动医学词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 中的术语对 ADE 进行编码, 其数据文件由患者人口统计和管理信息 (demographic and administrative information, DEMO)、药物信息 (drug information, DRUG)、不良事件 (adverse drug reaction information, REAC)、患者结局 (patient outcome information, OUTC)、报告来源 (information on report sources, RPSR)、药物治疗开始和结束日期 (drug therapy starts dates and end dates, THER) 和使用/诊断适应症 (indications for use/diagnosis, INDI) 组成。根据 FDA 推荐的去重方法, 按照 DEMO 表的 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。为提高准确度, 使用尼拉帕利作为主要怀疑药物 (primary suspect drug, PS) 进行检索, 检索词为 “Niraparib” 和 “Zejula”。运用 MedDRA 26.1 中首选系统器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT) 进行 ADE 编码。

1.2 数据分析

采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 法、贝叶斯可信区间递进神经网络 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法、多项式伽马泊松分布缩减 (multi-item gamma poisson shrinker, MGPS) 法评估尼拉帕利与 ADE 之间的潜在关联^[7]。本研究中用于分析

的数据是同时满足 4 种算法标准的 ADE 信号。数值越高,表明目标药物与 ADE 之间的关联越强。

1.3 统计学分析

重要信号被定义为在欧盟发布的重要医疗事件 (important medical events, IMEs) 清单 (27.0 版) 记载的 ADE^[8]; 可疑信号被定义为未在药品说明书中列出的 ADE; ADE 发生时间被称作不良事件发生日期 (DEMO 文件中 EVENT_DT) 与尼拉帕利开始使用日期 (THER 文件中 START_DT) 之间的间隔, 剔除输入错误或日期不准确的报告, 使用中位数、四分位数间距 (interquartile range, IQR) 和 Weibull 分布检验计算分析 ADE 发生时间。Weibull 分布由尺度参数 (α) 和形状参数 (β) 表征。当 $\beta < 1$, 其 95%CI < 1 时, 认为 ADE 发生率随着时间的推移而下降 (早期失败型曲线); 当 β 等于或接近 1, 其 95%CI 值包含 1 时, ADE 发生率随着时间的推移而不断发生 (随机失败型曲线); 当 $\beta > 1$ 时, 且其 95%CI 值不包括 1 时, ADE 发生率随着时间的推移而增加 (磨损型故障曲线)^[9]。数据使用 SAS 9.4、Microsoft Excel 2019、Prism 8.0 和 R 4.4.0 进行处理和统计分析。

2 结果

2.1 尼拉帕利 ADE 报告的基本特征

在纳入分析的 9456056 例 ADEs 报告中, 共提取到以尼拉帕利作为 PS 报告 16 961 例, 数据筛选见图 1。大多数报告来自女性 (65.56%); 年龄以 45 ~ 64 岁居多 (13.76%), 平均年龄 (64.87 ± 10.95) 岁, 中位数年龄 65 (58 ~ 73) 岁; 上报国家

以美国为主 (82.32%); 报告者以消费者居多 (68.65%); 报告数最多的年份为 2022 年 (22.59%); 大多数报告适应症为卵巢癌 (72.50%); 严重 ADE 以住院或延长住院 (23.26%) 为主。见表 1。

2.2 ADE 报告及信号对应 SOC 构成比

尼拉帕利相关报告在 SOC 层级信号值分布在 27 个 SOC 见表 2。按 PT 报告数排名, 前三位分别为各类检查、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。4 项指标中至少有 1 项符合标准的显著性 SOC 为各类检查、胃肠系统疾病、血液及淋巴系统疾病、代谢及营养类疾病、血管与淋巴管类疾病、各种手术及医疗操作。

2.3 ADE 风险信号

尼拉帕利相关报告在 PTs 水平上的信号值有 259 个信号同时符合 4 种算法标准, 见图 2。排除与用药无关、显示疾病进展且报告数小于 300 例的 PTs 后, 最终获得 32 个 PTs, 涉及 11 个 SOC 见图 3。在药品说明书中, 常见的记录包括血液及淋巴系统疾病、心血管系统疾病、胃肠道疾病、全身性疾病以及给药部位的各种反应、各类检查结果和精神类疾病, 这些内容都在本次数据挖掘中得到了反映。其中, 报告数量较多的信号如血小板减少、高血压、恶心、便秘、疲劳、失眠及食欲下降等, 也都在尼拉帕利的说明书中有明确记录。可疑信号包括脱水、红细胞计数下降、红细胞压积降低、周围神经病变、活动减少、腹胀和潮热。重要信号包括周围神经病、肾功能损害、肠梗阻和血小板减少症。

2.4 尼拉帕利 ADE 发生时间

治疗开始后, ADE 的发生率是由药物的作用

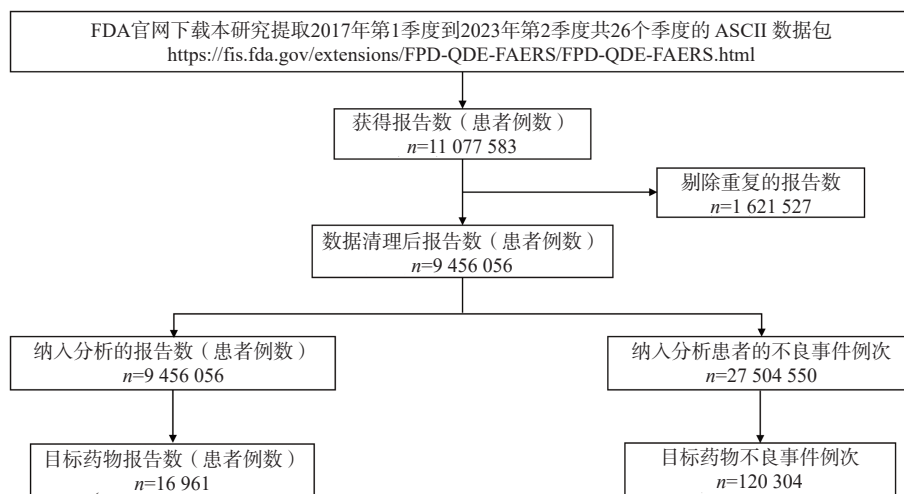


图 1 数据筛选流程图

Fig. 1 Data screening flowchart

表 1 尼拉帕利不良事件报告的基本情况

Tab. 1 Basic information on adverse event reports for niraparib

项目	分类	报告数(n)	占比(%)
性别	男性	224	1.32
	女性	11 119	65.56
	数据缺失	5 618	33.12
年龄(岁)	<18	6	0.04
	18~44	193	1.14
	45~64	2 334	13.76
	64~74	1 717	10.12
	≥75	1 040	6.13
	数据缺失	11 671	68.81
	上报国家	美国	13 963
日本		966	5.70
加拿大		502	2.96
其他国家		1 530	9.02
上报者	消费者	11 643	68.65
	医师	3 194	18.83
	药师	1 421	8.38
	其他健康专业人员	444	2.62
	未知	259	1.52
上报年份(年)	2017	931	5.49
	2018	3 168	18.68
	2019	1 376	8.11
	2020	2 321	13.68
	2021	2 973	17.53
	2022	3 831	22.59
适应症	2023	2 361	13.92
	卵巢癌	12 296	72.50
	输卵管癌	810	4.78
	腹膜癌	737	4.34
严重 ADE	其他癌或未知	3 118	18.38
	住院或延长住院	3 945	23.26
	死亡	1 089	6.42
	危及生命	762	4.49
	残疾	42	0.25

机制决定的, 并且往往随时间变化而变化, 同时与药物治疗无关的 ADE 以恒定的速率发生, 韦伯分布检验能够评估 ADE 发生率的变化比例。本研究中, 纳入分析报告数为 4 203, 中位发生时间为 22 d (IQR 2~98d), $\beta = 0.67$, $95\%CI < 1$, ADE 发生率随着时间推移而降低, 属于早期失败型曲线。见图 4。

ADE 发病时间的分布情况, 分为 8 个区间, 见图 5。结果表明, 大部分病例发生在用药后的

第 1 个月 ($n = 2374$, 56.48%), 其余时间发生的病例比例相似。值得注意的是, 尼拉帕利治疗 1 年后仍可 ADE 发生 ($n = 335$, 7.97%)。

3 讨论

3.1 尼拉帕利的作用机制

BRCA1/2 基因在 DNA 修复及细胞生长调控中起着至关重要的作用。当这些基因发生突变或失去功能时, DNA 双链断裂将无法通过同源重组途径进行修复, 最终导致癌变, 即形成同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD)。PARP 在修复 DNA 单链断裂的过程中起到了关键作用, 而在 HRD 的癌细胞中, DNA 双链断裂无法修复, 而 PARPi 又进一步阻断了单链修复, 从而产生“合成致死”效应, 促使癌细胞发生凋亡。尼拉帕利是一种强效的 PARP1/2 选择性抑制剂, 能够通过竞争性结合 NAD^+ 与 PARP 酶的活性位点来抑制 PARP 活性。尼拉帕利还通过结合 PARP1/2 的 NAD^+ 结合口袋, 诱发构象改变, 使 PARP 被“捕获”在受损 DNA 上, 从而阻断了 DNA 的修复, 导致细胞死亡^[10-11]。

3.2 尼拉帕利的相关临床研究

尼拉帕利在中国人群的 III 期临床试验中显示出良好的疗效。NORA 研究表明, 尼拉帕利组与安慰剂组的中位无进展生存期 (PFS) 分别为 18.3 个月和 5.4 个月 (HR, 0.32; $95\%CI$: 0.23~0.45; $P < 0.0001$), 且无论 BRCA 基因突变状态如何, 接受个性化起始剂量 (ISD) 的患者都能获得相似的生存期获益^[12]。PRIME^[13] 研究也表明, 经过意向治疗 (ITT) 的患者, 尼拉帕利的中位 PFS 为 24.8 个月, 而安慰剂组为 8.3 个月 (HR, 0.45; $95\%CI$: 0.34~0.60; $P < 0.001$), 并且无论生物标志物状态或术后残留情况如何, 新诊断的卵巢癌患者通过尼拉帕利单药 ISD 一线维持治疗都能获益, 同时药物的安全性也得到了保证。

3.3 尼拉帕利 ADE 报告基本信息分析

在一些研究中, 尼拉帕利联合其他化疗药物, 如 Liu 等^[14] 的研究中与多塔利单抗和贝伐珠单抗联合使用, 或 Reiss 等^[15] 的研究中与纳武利尤单抗或伊匹木单抗联合使用, 用于治疗卵巢癌或胰腺癌。因此, 本研究将尼拉帕利作为主要研究对象, 以减少联合用药带来的干扰因素。尼拉帕利 ADE 报告显示, 女性患者的比例为 65.56%, 而男性仅为 1.32%, 这与该药物主要用于治疗卵巢

表 2 尼拉帕利相关报告在 SOC 层级的信号值
Tab. 2 Signal values of reports related to niraparib at the SOC level

SOC	例次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	IC(IC025)	EBGM (EBGM05)
各类检查	21 531	3.56 (3.51-3.61)*	3.10 (32 134.13)*	1.62 (1.60)*	3.07 (3.03)*
胃肠道系统疾病	19 614	2.21 (2.17-2.24)*	2.01 (10 724.16)*	1.00 (0.98)*	2.00 (1.97)
全身性疾病及给药部位各种反应	17 539	0.80 (0.78-0.81)	0.83 (768.56)	-0.27 (-0.30)	0.83 (0.81)
各类损伤、中毒及操作并发症	8 995	0.61 (0.60-0.62)	0.64 (2 061.92)	-0.64 (-0.67)	0.64 (0.63)
各类神经系统疾病	8 603	0.92 (0.90-0.94)	0.93 (50.83)	-0.11 (-0.14)	0.93 (0.91)
精神病类疾病	6 406	0.99 (0.96-1.01)	0.99 (0.67)	-0.01 (-0.05)	0.99 (0.97)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5 321	0.87 (0.85-0.89)	0.88 (97.66)	-0.19 (-0.23)	0.88 (0.85)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4 716	0.86 (0.83-0.88)	0.86 (108.76)	-0.21 (-0.26)	0.86 (0.84)
皮肤及皮下组织类疾病	3 926	0.54 (0.52-0.56)	0.55 (1 504.81)	-0.85 (-0.90)	0.55 (0.54)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	3 916	0.94 (0.91-0.97)	0.94 (15.36)	-0.09 (-0.14)	0.94 (0.91)
感染及侵袭类疾病	3 238	0.48 (0.47-0.50)	0.50 (1 743.50)	-1.01 (-1.06)	0.50 (0.48)
血液及淋巴系统疾病	3 053	1.56 (1.51-1.62)*	1.55 (601.82)	0.63 (0.58)*	1.55 (1.49)
代谢及营养类疾病	2 871	1.19 (1.15-1.24)*	1.19 (88.51)	0.25 (0.20)*	1.19 (1.15)
血管与淋巴管类疾病	2 544	1.11 (1.07-1.15)*	1.11 (26.84)	0.15 (0.09)*	1.11 (1.06)
各种手术及医疗操作	2 113	1.29 (1.23-1.35)*	1.28 (133.80)	0.36 (0.30)*	1.28 (1.23)
肾脏及泌尿系统疾病	1 627	0.65 (0.62-0.68)	0.65 (308.46)	-0.62 (-0.69)	0.65 (0.62)
心脏器官疾病	1 290	0.51 (0.49-0.54)	0.52 (590.12)	-0.95 (-1.03)	0.52 (0.49)
眼器官疾病	981	0.42 (0.39-0.45)	0.42 (779.89)	-1.23 (-1.32)	0.43 (0.40)
社会环境	403	0.73 (0.66-0.81)	0.73 (38.86)	-0.44 (-0.59)	0.73 (0.67)
免疫系统疾病	362	0.24 (0.22-0.27)	0.25 (847.53)	-2.02 (-2.17)	0.25 (0.22)
肝胆系统疾病	330	0.33 (0.30-0.37)	0.33 (438.81)	-1.57 (-1.73)	0.34 (0.30)
耳及迷路类疾病	328	0.63 (0.56-0.70)	0.63 (72.13)	-0.67 (-0.83)	0.63 (0.56)
生殖系统及乳腺疾病	301	0.33 (0.30-0.37)	0.34 (398.23)	-1.57 (-1.73)	0.34 (0.30)
内分泌系统疾病	141	0.45 (0.38-0.53)	0.45 (94.75)	-1.14 (-1.38)	0.45 (0.38)
产品问题	117	0.05 (0.05-0.07)	0.06 (1 908.94)	-4.15 (-4.42)	0.06 (0.05)
各种先天性家族性遗传性疾病	33	0.10 (0.07-0.14)	0.10 (261.10)	-3.25 (-3.74)	0.10 (0.07)
妊娠期、产褥期及围产期状况	5	0.01 (0.00-0.03)	0.01 (462.55)	-6.29 (-7.47)	0.01 (0.00)

注:*表示算法中具有统计学显著信号。

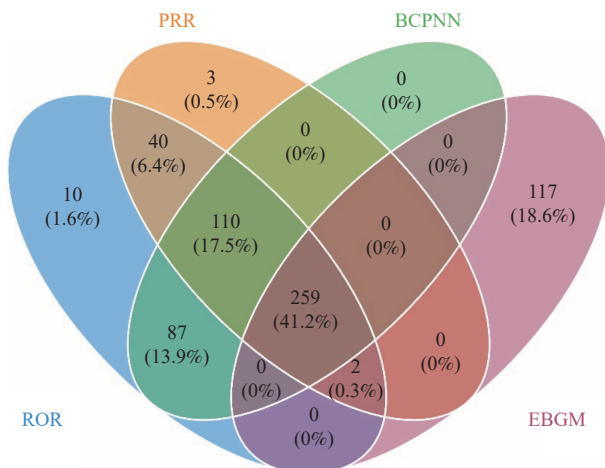


图 2 4 种算法相交的韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of the four algorithms

癌和输卵管癌相吻合。年龄分布以 45 ~ 64 岁患者为主 (13.76%)，这与中国卵巢癌诊疗指南中指出的卵巢癌多见于绝经后女性一致^[16]。主要报告国家为美国，其他国家的报告较少，可能与数据库开发程度、药物原研国及各国上市时间不同有关。临床转归显示，尼拉帕利导致的严重 ADE 以住院或延长住院时间为主，其次为死亡和危及生命事件，这表明临床医务人员需要充分了解该药物的安全性并加强对患者的用药监护和教育。同时，报告中性别和年龄信息的缺失较为明显，需在分析时谨慎对待。

3.4 尼拉帕利主要 ADE 分析

不良事件报告中最多的 3 个系统器官分类 (SOC) 分别是各类检查、胃肠道疾病以及全身性

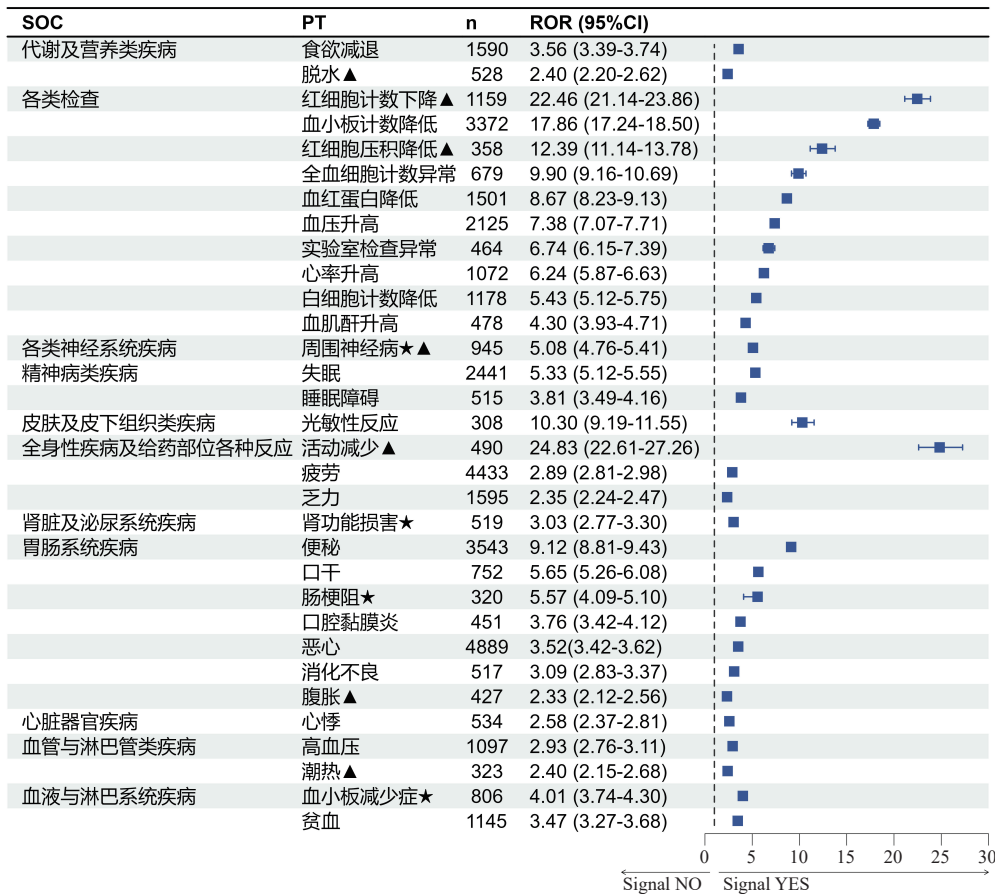


图 3 尼拉帕利相关 ADE 在 PT 层级的信号强度

Fig. 3 Signal strength of niraparib-related ADEs at the PT level.

注: ★表示重要医疗事件清单中记载的 ADE 信号, ▲表示说明书中尚未记载的 ADE 信号。

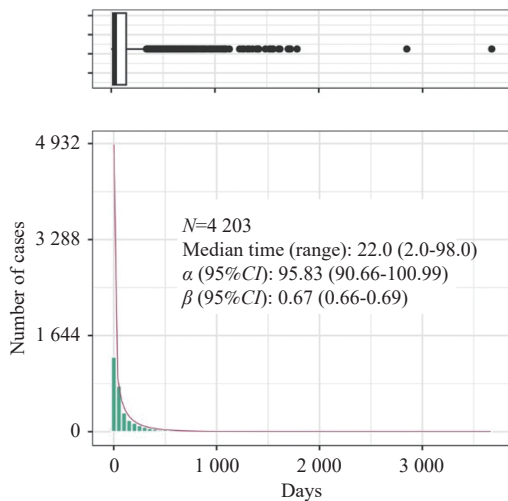


图 4 尼拉帕利相关 ADEs 发生时间直方图及韦伯分布图
Fig. 4 Histogram and Weibull distribution of the occurrence time of niraparib-related ADEs

疾病和给药部位的反应。血小板计数下降在各类检查中最为常见, 符合药品说明书及临床试验结果^[17]。根据美国临床肿瘤学会(ASCO)指南, 尼拉帕利对血小板计数的影响在 3 种 PARPi 中最大,

使用初期发生血小板减少症的风险最高^[18]。血小板减少的发生率为 14%~61%, 而 3/4 度血小板减少的发生率为 1%~34%, 因此需要根据患者的基线体重和血小板计数来调整剂量, 以确保安全性和有效性^[10, 19]。胃肠道不良反应如恶心以及全身性反应如疲劳是常见的非血液学不良事件, 在 NOVA 和 PRIMA 研究中, 分别有 73.6% 和 57.4% 的患者出现恶心, 59.4% 和 34.7% 的患者出现疲劳, 但多为低级别反应, 罕见停药情况^[1]。此外, 虽然药品说明书中提到肌肉骨骼疼痛、尿路感染、焦虑症、骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病、可逆性后部脑病综合征等 ADE, 但由于临床数据有限或报告缺失, 这些 ADE 未能通过 4 种算法同时得到证实。

3.5 尼拉帕利 ADE 的发生时间

韦伯分布分析表明, 尺度参数 α 为 95.83, 形状参数 β 为 0.67, 提示尼拉帕利 ADE 发生率随时间推移逐渐下降, 呈现出早期失败型曲线的特征。图 3 显示了尼拉帕利 ADE 发生的时间分布, 显示出 ADE 可能在用药后长达 1 年以上的时间内

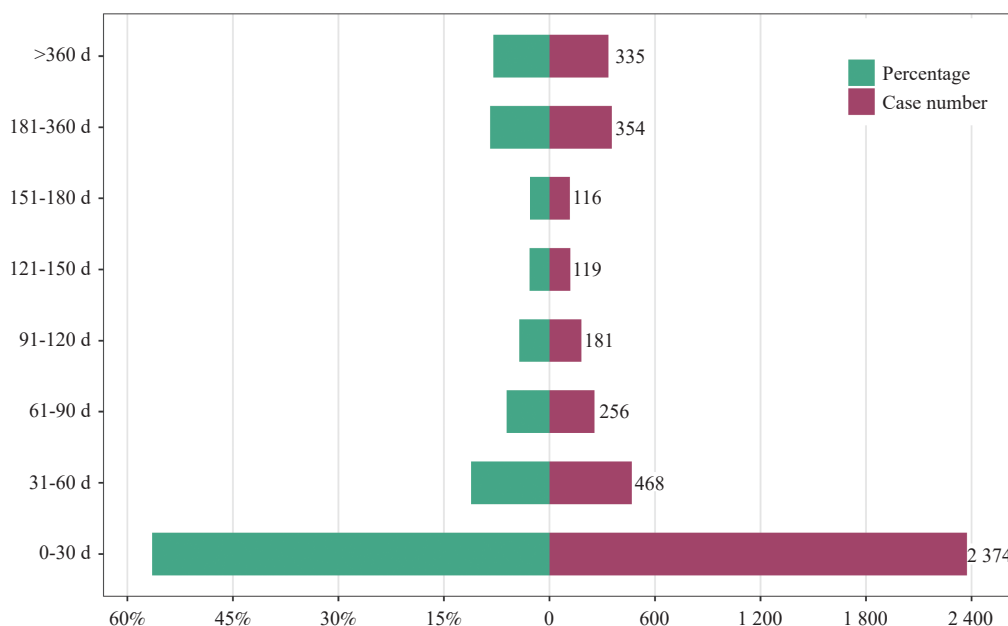


图 5 尼拉帕利相关 ADE 的发生时间分布

Fig. 5 Distribution of occurrence time of niraparib-related ADEs

发生。特别是在开始用药的第 1 个月，报告的 ADE 病例数显著增多，随后不同时间段的病例发生比例趋于平衡，说明在治疗 1 年内，ADE 可能随时发生。此外，研究发现，超过 1 年时间仍有 7.97% 的患者报告 ADE，与韦伯分布模型的结果一致，这强调了在初始治疗阶段对患者进行密切监测的重要性。

3.6 新发现的可疑 ADE 信号

本研究发现尼拉帕利的 32 个阳性信号中，有 7 个为可疑信号，其中 4 个为重要信号。首先，神经系统疾病中的周围神经病信号较强，需引起临床重视。一项基于欧洲 Eudravigilance (EV) 数据库的研究指出，2022 年有 87 例尼拉帕利使用者报告了周围神经病变，报告频率高于其他 PARPi^[20]。其机制可能与尼拉帕利作为一种强效的多巴胺转运蛋白 (DAT) 抑制剂有关 ($IC_{50} = 51\text{ nM}$)，抑制 DAT 功能可能会破坏多巴胺的平衡，进而引发神经毒性^[21]。有趣的是，Balko 等^[22] 的研究表明 PARPi 可能减轻紫杉醇引发的周围神经病变，这一现象还需进一步临床验证。其次，各类检查中红细胞计数下降和红细胞压积降低的信号较强，研究表明尼拉帕利对 PARP-2 具有更强的选择性，抑制 PARP-2 可导致红细胞寿命缩短和红细胞发育受损^[23]。因此，临床中应定期监测红细胞计数，及时采取干预措施。代谢类疾病中，脱水 ADE 信号可能与呕吐腹泻有关，临床使用尼拉帕利时需密切观察患者，在必要时，可给予止泻药或通过静脉输液补充电解质。

本研究基于 FAERS 数据库，采用比例失衡法对现实世界中尼拉帕利相关 ADE 进行挖掘分析。本研究挖掘信号在既往相关研究的基础上，发现了可疑的新的信号，如周围神经病、红细胞计数下降、红细胞压积降低、脱水、潮热等。这些强信号的发现，在一定程度上可以弥补上市前临床研究样本量相对较小的不足。但 FAERS 数据库有自身局限性包括可能存在报告不足和数据不完整、缺乏并发症等详细的临床信息以及无法确定因果关系等。持续监测和进一步研究对于确保患者安全和优化治疗效果至关重要。

[参考文献]

- [1] Maiorano M F P, Maiorano B A, Biancofiore A, et al. Niraparib and advanced ovarian cancer: A beacon in the non-BRCA mutated setting[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1261.
- [2] Scott L J. Niraparib: First global approval[J]. *Drugs*, 2017, 77(9): 1029-1034.
- [3] Del Campo J M, Matulonis U A, Malander S, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2968-2973.
- [4] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2968-2973.

- parib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med.*, 2019, 381(25): 2391–2402.
- [5] 英国警示尼拉帕利的严重高血压及可逆性后部脑病综合征风险 [J]. *中国药物价*, 2021, 38(2): 152.
- [6] Smith M R, Scher H I, Sandhu S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): A multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 362–373.
- [7] Jiang Y, Zhou L, Shen Y, et al. Safety assessment of brexipiprazole: Real-world adverse event analysis from the FAERS database[J]. *J Affect Disord*, 2024, 346: 223–229.
- [8] Mao X, Zhang R, Liang X, et al. A pharmacovigilance study of FDA adverse events for sugammadex[J]. *J Clin Anesth*, 2024, 97: 111509.
- [9] 苏小涵, 曾姣, 李雪, 等. 基于美国 FAERS 数据库的乳腺癌患者使用阿贝西利不良事件分析 [J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(5): 580–586.
- [10] 孔北华, 刘继红, 黄鹤, 等. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2022 版) [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(8): 561–572.
- [11] Hirschl N, Leveque W, Granitto J, et al. PARP inhibitors: Strategic use and optimal management in ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 932.
- [12] Wu X H, Zhu J Q, Yin R T, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 512–521.
- [13] Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (LBA 5) [J]. *Gynecologic Oncology*, 2022, 166: S50–S51.
- [14] Liu J F, Gaillard S, Wahner Hendrickson A E, et al. Niraparib, dostarlimab, and bevacizumab as combination therapy in pretreated, advanced platinum-resistant ovarian cancer: Findings from cohort A of the OPAL phase II trial[J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2300693.
- [15] Reiss K A, Mick R, Teitelbaum U, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: A randomized, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): e446.
- [16] 国家卫生健康委员会办公厅. 卵巢癌诊疗指南(2022 年版)[EB/OL]. (2022-04-11) [2024-09-02]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>
- [17] Zhao M, Qiu S, Wu X, et al. Efficacy and safety of niraparib as first-line maintenance treatment for patients with advanced ovarian cancer: Real-world data from a multicenter study in China[J]. *Target Oncol*, 2023, 18(6): 869–883.
- [18] 刘畅浩, 林少丹, 林仲秋. 《PARP 抑制剂在卵巢癌中的应用: ASCO 指南》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(9): 835–839.
- [19] Berek J S, Matulonis U A, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 859.
- [20] Jesus M, Cabral A, Monteiro C, et al. Peripheral neuropathy potentially associated to poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: An analysis of the Eudravigilance database[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(7): 6533–6545.
- [21] Tian X, Chen L, Gai D, et al. Adverse event profiles of PARP inhibitors: Analysis of spontaneous reports submitted to FAERS[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 851246.
- [22] Balko R A, Hendrickson A W, Grudem M E, et al. Can poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors palliate paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with cancer? [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2019, 36(1): 72–75.
- [23] Farrés J, Llacuna L, Martín-Caballero J, et al. PARP-2 sustains erythropoiesis in mice by limiting replicative stress in erythroid progenitors[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7): 1144–1157.