

# 基于美国 FAERS 数据库对罗莫舒单抗相关药品不良事件警戒信号的新认识<sup>△</sup>

廖文瑜<sup>1,2\*</sup>, 陈 驹<sup>1</sup>, 马晓鹂<sup>2#</sup>(1. 广东医科大学附属第一医院药学部, 广东 湛江 524001; 2. 广东医科大学药学院, 广东 湛江 524023)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)06-0745-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.021



**摘要** 目的: 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘罗莫舒单抗相关药品不良事件 (ADE) 信号, 为该药在我国上市后的药物警戒提供参考数据。方法: 结合罗莫舒单抗的上市时间, 从 FAERS 数据库中提取 2019 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度所有上报的 ADE, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 和贝叶斯置信区间递进神经网络法对 ADE 报告进行分析, 获得所有发生的 ADE, 并发掘药品说明书中未标注的药品不良反应。结果: 在目标时间段内, 共获得 7 034 004 份 ADE 报告。涉及罗莫舒单抗的 ADE 报告有 8 973 份, 其中被确定为主要怀疑药物的 ADE 报告为 7 553 份。患者性别以女性为主 (5 467 份, 占 72.38%), 上报国家主要为美国 (4 103 份, 占 54.32%) 和日本 (2 910 份, 占 38.53%)。ADE 主要涉及 23 个系统器官分类。统计结果显示, 心脏器官疾病的 ROR 为 2.63, PRR 为 2.55, 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病的 ROR 为 2.23, PRR 为 2.10, ADE 风险信号与药品说明书黑框警示一致。同时发现了一些药品说明书未收录的不良反应, 包括血管与淋巴管类疾病, 耳及迷路类疾病, 呼吸系统疾病, 肾脏及泌尿系统疾病, 眼器官疾病, 良性、恶性及性质不明的肿瘤等, 但是高风险信号较低。对具体首选术语进行分类统计, 心力衰竭和关节痛为常见 ADE; 严重的 ADE 甚至导致急性心肌梗死、心脏骤停及下颌骨坏死。结论: 在罗莫舒单抗的临床应用中, 应特别注意合并心脏病的患者, 并及时监测心脏和肌肉系统的功能。当药物损害大于益处时, 需要早期修改治疗方案。

**关键词** 罗莫舒单抗; FAERS 数据库; 药品不良事件; 药物警戒

## New Insights into Romosuzumab Adverse Event Signals Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database<sup>△</sup>

LIAO Wenyu<sup>1,2</sup>, CHEN Ju<sup>1</sup>, MA Xiaoli<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Zhanjiang 524001, China; 2. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Guangdong Zhanjiang 524023, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To identify the adverse drug events (ADE) signals related to romoshaucilumab based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide reference for the post-marketing pharmacovigilance in China. **METHODS:** In conjunction with the marketing time of romoshaucilumab, all reported ADE reports from the third quarter of 2019 to the first quarter of 2024 were extracted from the FAERS database, and the ADE reports were analyzed by using the reporting odds ratio (ROR) method, the proportional reporting ratio (PRR) method and the Bayesian confidence propagation neural network method to obtain all the ADE. Adverse drug reactions that were not mentioned in the drug instructions were recorded. **RESULTS:** A total of 7 034 004 ADE reports were obtained during the target time period. There were 8 973 ADE reports involving romoshaucilumab, of which 7 553 ADE were identified as the primary suspect drugs. The gender of patients was predominantly female (5 467 reports, 72.38%), and the main countries reported were the United States (4 103 reports, 54.32%) and Japan (2 910 reports, 38.53%). These ADE mainly related to 23 systemic organs classification. Statistical results showed that ROR was 2.63 and PRR was 2.55 for heart diseases, ROR was 2.23 and PRR was 2.10 for various musculoskeletal and connective tissue diseases, and the ADE risk signal was consistent with the black box warning in drug instructions. A number of ADE not included in the drug instructions were also identified, including vascular and lymphatic vascular disorders, ear and labyrinthine disorders, respiratory disorders, renal and urinary disorders, ocular disorders, and benign, malignant tumors and tumors of undetermined nature, but with low high-risk signals. Categorical statistics of specific PT showed that heart failure and arthralgia were common ADE, and severe ADE even led to acute myocardial infarction, cardiac arrest and osteonecrosis of the jaw.

△ 基金项目: 广东省科学技术厅广东省科技计划项目 (No. 2023A1414020048)

\* 主管药师。研究方向: 药品不良反应。E-mail: 1169702364@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: mxlorczb@163.com

**CONCLUSIONS:** In the clinical application of romoshaucilumab, special attention should be paid to patients with heart disease, and the function of heart and muscle system should be monitored in time. Early modification of the therapeutic regimen is needed when the drug impairment outweighs the benefits.

**KEYWORDS** Romoshaucilumab; FAERS database; Adverse drug events; Pharmacovigilance

骨质疏松症是一种以骨量出现低下、骨组织微结构破坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病。该病的严重性、慢性特征及进展性不仅显著降低了患者的生活质量,还带来了公共卫生问题,给社会和家庭造成了巨大的医疗负担<sup>[1]</sup>。目前,针对骨质疏松症的治疗主要可归纳为2种策略,即抑制骨吸收和促进骨形成。绝大多数治疗药物主要是针对骨吸收的抑制,包括双膦酸盐、降钙素、雌激素及其类似物、地舒单抗等;而促进骨形成的药物则仅限于甲状旁腺激素活性1-34氨基酸片段(特立帕肽)。随着对Wnt信号通路研究的深化,出现了一种新型骨质疏松治疗药物,即硬骨抑素单克隆抗体——罗莫舒单抗,2019年该药经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗骨折风险较高的绝经后女性的严重骨质疏松症,《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》指南推荐罗莫舒单抗治疗有脆性骨折史、骨折风险高或严重的绝经后骨质疏松症女性,以降低骨折发生的风险<sup>[2-4]</sup>。

罗莫舒单抗是一种双重机制的新型药物,既可以减慢骨量流失,也能促进骨骼形成,从而快速提高骨密度,降低骨折发生率<sup>[5]</sup>。不少研究表明,罗莫舒单抗可以显著降低绝经后骨质疏松症妇女的高骨折风险,并有效改善骨密度<sup>[6]</sup>。从机制角度出发,硬化素不仅与骨代谢密切相关,在血管稳态的病理生理中也具有重要作用。作为Wnt信号通路的特定调节因子,硬化素通过骨-血管相互作用,加剧动脉硬化和升高心血管疾病的风险(如慢性肾病)<sup>[7-8]</sup>。罗莫舒单抗作为一种骨硬化蛋白抑制剂,可能对多个生理系统产生影响,从而引发不良反应。尽管该药已上市5年,但仍需进行大量研究以揭示其上市后可能出现的药品不良事件(adverse drug event, ADE)<sup>[9]</sup>。尽管临床研究结果表明,罗莫舒单抗可能与心脏毒性、肾损害、低钙血症等ADE相关<sup>[10]</sup>,但目前缺乏关于罗莫舒单抗所有ADE的广泛数据研究,关于其真实世界的使用情况尚需进一步探讨。

真实世界数据是指在日常生活环境中收集的各种与健康状况、医疗治疗及康复保健相关的临床信息。依托自发性报告的不良反应/事件监测具有诸多优点,包括广泛的覆盖范围、能够积累大量个案报告、评估全国或区域范围内的不良反应流行情况,以及发现极为罕见的严重不良反应/事件等<sup>[11]</sup>。罗莫舒单抗目前在我国进行Ⅲ期临床试验,其安全性信息在真实世界中的系统性分析仍较为有限。本研究基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库挖掘罗莫舒单抗的所有ADE信号,从全球真实世界数据中揭示其安全性特征,为该药在我国的临床应用提供重要的数据支持和科学参考<sup>[12]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究所采用的药物数据源自FAERS数据库的公共平台。ADE数据以季度为单位进行更新,并以ASCII格式存储。ADE的报告由医务人员或患者自愿提交,遵循“可疑即报”的原则。报告的内容涵盖了患者的基本信息、使用的药物及联

合用药情况、ADE的详细描述以及相关处理结果等。所有提取的数据均依据国际医学用语词典(MedDRA)24.0版的首选术语(PT)进行编码。鉴于罗莫舒单抗的上市时间,本研究提取了2019年第3季度至2024年第1季度的数据。

### 1.2 数据处理

将数据导入MySQL 15.0软件并使用Navicat Premium 15软件进行处理,筛选关键词“romosozumab”“罗莫舒单抗”及“罗莫佐单抗”相关的ADE。剔除拼写错误、重复报告以及无关不良事件的ADE,将ADE用MedDRA的PT进行编码,按照系统器官分类(SOC)进行分类,并且对以目标药物为首要怀疑对象的报告进行挖掘,筛选ADE报告,通过BioPortal工具及Excel 2019软件,对ADE信号挖掘结果按照SOC及PT进行整理分析。

### 1.3 ADE信号挖掘

本研究采用比值失衡测量法挖掘安全信号。比值失衡测量法是目前最常用的不良反应/事件信号挖掘方法之一,分为频数法和贝叶斯法2种<sup>[13-14]</sup>。频数法主要包含报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法,ROR的优势在于能够纠正由于目标事件报告数量少而导致的偏差,而PRR相较于ROR的优势在于其特异性更高。PRR和ROR值越大,研究的目标药物与目标ADE之间的关联性则越强。采用上述方法的目的是减少样本偏差。此外,本研究还结合了贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法和经验贝叶斯几何平均数(EBGM)算法,以互补其优势并拓宽检测范围。所有算法的具体计算公式和信号满足条件见表1—2。

表1 比率失衡测量算法

项目	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物:罗莫舒单抗	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 4种信息检测方法的检测指标和计算公式

检测方法	计算公式	信号生成满足条件
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	(1) $a \geq 3$
		(2) $ROR \geq 2$ <sup>[13]</sup>
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	(3) $95\%CI > 1$
PRR法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$	(1) $a \geq 3$
		(2) $PRR \geq 2$
	$\chi^2 = \frac{\left( \left  ad - bc \right  - \frac{n}{2} \right)^2}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$ $n = a + b + c + d$	(3) $\chi^2 \geq 4$
BCPNN法	$E(IC) = \log_2 \frac{(C_{xy} + \gamma_{11})(C + \alpha)(C + \beta)}{(C + \gamma)(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)}$	(1) $a \geq 3$
	$95\%CI = E(IC) \pm 2 \times \sqrt{V(IC)}$	(2) $IC_{025} > 0$
EBGM法	$EBGM = \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)/(a+b)}$	EBGM05 > 2 <sup>[14]</sup>
	$95\%CI = e^{\ln(EBGM) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	

## 2 结果

### 2.1 罗莫舒单抗的 ADE 基本信息

本研究共获得 FAERS 数据库中 2019 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度的 7 034 004 份 ADE 报告。涉及罗莫舒单抗的 ADE 报告有 8 973 份,各年分布情况见表 3。罗莫舒单抗被确定为可疑药物的 ADE 报告为 7 553 份,其中女性患者明显多于男性患者(72.38% vs. 5.96%);上报人职业基本以医务人员为主;值得注意的是,绝大多数报告来自美国和日本(占总数的 92.85%);严重的 ADE 方面,药品导致患者死亡的 ADE 占 6.55%,见表 4。

表 3 罗莫舒单抗上市后相关 ADE 报告的时间分布(份)

年份	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度	合计
2019 年	—	—	308	414	722
2020 年	380	248	299	390	1 317
2021 年	303	378	428	434	1 543
2022 年	451	463	1098	575	2 587
2023 年	536	584	574	566	2 260
2024 年	544	—	—	—	544

注:“—”表示本研究的样本纳入时间为 2019 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度,故未该季度无相关数据。

表 4 罗莫舒单抗为主要可疑药物的 ADE 报告的基本信息( $n=7 553$ )

项目	特征	ADE 报告/份	占 ADE 总报告数的比例/%
报告年份	2019 年(第 3—4 季度)	551	7.30
	2020 年	1 047	13.86
	2021 年	1 317	17.44
	2022 年	2 188	28.97
	2023 年	1 942	25.71
	2024 年(第 1 季度)	508	6.73
	性别	女性	5 467
男性		450	5.96
未知		1 636	21.66
年龄/岁	<45	36	0.48
	45~<60	199	2.63
	60~<75	1 192	15.78
	75~<80	586	7.76
	≥80	1 190	15.76
上报人	未知	4 350	57.59
	医师	3 428	45.39
	患者	2 075	27.47
	药师	1 922	25.45
	其他医疗专业人员	75	0.99
报告国家	未知	53	0.70
	美国	4 103	54.32
	日本	2 910	38.53
	其他	320	4.24
	荷兰	84	1.11
	德国	70	0.93
严重的 ADE	英国	66	0.87
	其他	3 432	45.44
	住院治疗	1 624	21.50
	死亡	495	6.55
	危及生命	119	1.58
防止永久性损伤/损坏所需的干预	残疾	92	1.22
		10	0.13

### 2.2 罗莫舒单抗相关 ADE 信号的 SOC 分布

罗莫舒单抗导致的 ADE 主要涉及 23 个 SOC,按照 ROR 法及 PRR 法的计算标准,有统计学意义的 SOC 为心脏器官疾病(ROR = 2.63)和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(ROR = 2.23);其余具备较强信号的有各类损伤、中毒及操作并发症(ROR = 2.06),检验指标的改变(ROR = 1.29),各类神经系统

疾病(ROR = 1.12),全身性疾病及给药部位各种反应(ROR = 1.08),以及血管与淋巴管类疾病(ROR = 1);值得注意的是,SOC 分析发现部分药品说明书未收录的不良反应,包括血管与淋巴管类疾病,耳及迷路类疾病,呼吸系统疾病,肾脏及泌尿系统疾病,眼器官疾病,良性、恶性及性质不明的肿瘤等,但是高风险信号较低,见表 5。

表 5 罗莫舒单抗相关 ADE 信号的 SOC 分布

SOC	PT 例次数	ROR	PRR	95%CI	EBCM
心脏器官疾病	798	2.63*	2.55*	1.35	2.54
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1 713	2.23*	2.10*	1.07	2.09
各类损伤、中毒及操作并发症	3 509	2.06	1.82	0.86	1.81
检验指标的改变	1 182	1.29	1.27	0.35	1.27
各类神经系统疾病	1 295	1.12	1.11	0.15	1.11
全身性疾病及给药部位各种反应	3 010	1.08	1.06	0.09	1.06
血管与淋巴管类疾病 <sup>a</sup>	297	1.01	1.01	0	1.00
耳及迷路类疾病 <sup>a</sup>	64	0.97	0.97	-0.04	0.97
代谢及营养类疾病 <sup>a</sup>	274	0.89	0.89	-0.16	0.89
内分泌系统疾病 <sup>a</sup>	30	0.71	0.71	-0.49	0.71
肾脏及泌尿系统疾病 <sup>a</sup>	207	0.66	0.66	-0.59	0.66
胃肠系统疾病	757	0.58	0.61	-0.72	0.61
感染及侵袭类疾病	534	0.58	0.60	-0.75	0.61
皮肤及皮下组织类疾病	519	0.55	0.57	-0.82	0.57
眼器官疾病 <sup>a</sup>	164	0.53	0.54	-0.90	0.54
呼吸系统疾病 <sup>a</sup>	336	0.45	0.46	-1.10	0.47
肝胆系统疾病 <sup>a</sup>	52	0.39	0.42	-1.33	0.42
良性、恶性及性质不明的肿瘤 <sup>a</sup>	250	0.39	0.41	-1.34	0.40
免疫系统疾病 <sup>a</sup>	65	0.34	0.35	-1.53	0.35
精神类	242	0.27	0.28	-1.84	0.28
血液及淋巴系统疾病	73	0.26	0.27	-1.90	0.27
生殖系统及乳腺疾病 <sup>a</sup>	18	0.18	0.19	-2.43	0.19
各种先天性家族性遗传性疾病 <sup>a</sup>	8	0.18	0.18	-2.45	0.18

注:“\*”为有统计学意义的数据(ROR>2,PRR>2);“<sup>a</sup>”为药品说明书中未提及的 ADE。

### 2.3 具体 ADE 信号挖掘

本研究进一步分析了罗莫舒单抗 SOC 信号强度下的具体 ADE,对“心脏器官疾病”和“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”分类下的具体信息按占比进行排序,排序居前 10 位的 ADE 见图 1。

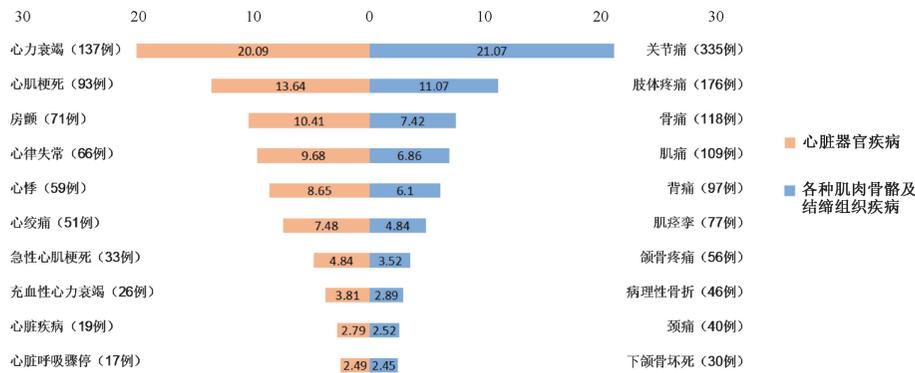
## 3 讨论

### 3.1 ADE 报告的基本信息

根据世界卫生组织对骨质疏松症的定义,全球>50 岁人群中,21.2%的女性和 6.3%的男性受到骨质疏松症的影响,而绝经后骨质疏松症是最常见的类型<sup>[15]</sup>。罗莫舒单抗于 2019 年在日本上市,因其疗效确切,随后在其他国家也陆续上市。因此,在 7 553 份涉及罗莫舒单抗的 ADE 中,上报国家以美国(占 54.32%)和日本(占 38.53%)为主。罗莫舒单抗主要用于治疗绝经后女性伴有高骨折风险的骨质疏松症,以此来解释 ADE 报告中女性患者占比高(72.38%)较为充分<sup>[2]</sup>。结合罗莫舒单抗上市后的 ADE 上报时间分析,随着药物在临床上的推广,其使用数据将会越来越丰富。

### 3.2 已知 ADE 分析

经过前期文献调研,本研究是目前关于罗莫舒单抗较为全面的研究之一,样本数量充足,有助于发现更多有价值的 ADE,从而减少统计误差<sup>[16]</sup>。本研究发现,心脏器官疾病是罗莫舒单抗应用中最具影响力的 SOC 之一。硬化素在血管系统中的表达被证实与血管钙化相关。有研究结果显示,硬化素在血管钙化区域的表达上调。罗莫舒单抗抑制硬化素后,可



条形图内数据单位为“%”。

图1 “心脏器官疾病”和“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”分类下占比排序居前10位 ADE 的蝴蝶图

能会干扰血管钙化的自然过程,导致动脉硬化或其他心血管疾病的风险增加<sup>[17]</sup>。之前的临床研究也前瞻性地预示了罗莫舒单抗的心血管疾病风险,ARCH 研究结果显示,罗莫舒单抗组中 2.5% 的患者发生了严重的心血管事件,如心肌梗死、心力衰竭和脑卒中,而随机分配到阿仑膦酸钠组的患者中有 1.9% 发生了类似事件;罗莫舒单抗组与阿仑膦酸钠组的心血管死亡率相似,分别为 0.8%、0.6%<sup>[18]</sup>。此外,大规模的绝经后骨质疏松症妇女骨折研究 (FRAME 研究) 发现,罗莫舒单抗组与安慰剂组的心血管事件发生率相似,分别为 0.5%、0.4%<sup>[19]</sup>。一项涉及 245 例骨质疏松症男性患者的随机对照试验发现,与安慰剂相比 (2.5%),罗莫舒单抗组的严重心血管事件略有增加 (4.9%),特别是在那些存在心血管风险的患者中<sup>[20]</sup>。在药物上市后也有关于心脏风险的报告,罗莫舒单抗治疗骨质疏松症后,患者出现心律失常和心力衰竭<sup>[21]</sup>。此外,一项系统评价和 Meta 分析结果显示,罗莫舒单抗不会增加或减少原发性骨质疏松症的特定心血管结局,包括心肌梗死、心房颤动或心力衰竭<sup>[22]</sup>。但是,一项在 33 961 例欧洲个体中的孟德尔随机化和全基因组关联研究发现,较低水平的硬化素可能会增加高血压、2 型糖尿病、心肌梗死和心血管疾病的风险<sup>[23]</sup>。因此,临床医师在使用药物时应严格遵守药品说明书中的禁忌,并在与患者讨论心血管疾病风险时,采取个体化的共同决策方法,权衡骨折预防的益处与潜在的心血管风险。

本研究的数据提示,心脏器官疾病,各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,以及各类损伤、中毒及操作并发症是罗莫舒单抗治疗中最常见的 3 种不良反应类别。患者在使用罗莫舒单抗治疗期间,由于骨质疏松症导致脆性增加和骨量减少,骨折和骨痛的发生率较高<sup>[24]</sup>。值得注意的是,下颌骨坏死被认为是长期使用抗骨重吸收抑制剂 (如双膦酸盐和地舒单抗) 所引起的罕见但严重的并发症,尽管在用抗硬化素单克隆抗体治疗的实验性牙周炎大鼠中未观察到这一现象<sup>[25]</sup>。然而,临床中也有病例报告将下颌骨坏死归因于牙科手术等因素<sup>[18,26]</sup>。真实世界中,罗莫舒单抗引起下颌骨坏死的风险十分低<sup>[12]</sup>。全身性疾病及给药部位各种反应的 PT 数为 3 010 例次,有研究对比发现,接受罗莫舒单抗治疗的患者 (4.4%) 比接受阿仑膦酸钠治疗的患者 (2.6%) 报告了更多的注射部位反应,但大多数反应程度较轻,这可能与罗莫舒单抗的溶解度和异质性

有关<sup>[26]</sup>。

### 3.3 新的 ADE 分析

本研究发现了新的可能造成严重损害且未被记录在罗莫舒单抗药品说明书中的潜在 ADE,如血管与淋巴管类疾病、耳及迷路类疾病、代谢及营养类疾病、肾脏及泌尿系统疾病、眼器官疾病等。ADE 报道往往具备相关性,如血管与淋巴管类疾病的发生与已知 ADE 的发生息息相关,血清中硬化素的变化导致血管钙化。目前,普遍的观点建议对接受硬骨抑素治疗的患者进行心血管事件的持续评估<sup>[27]</sup>。罗莫舒单抗在代谢及营养类疾病方面的影响主要是可能导致低钙血症 (血钙水平低),对于已有低钙水平的患者需加强监护<sup>[8,10]</sup>。在肾脏及泌尿系统方面,罗莫舒单抗由于分子较大,主要清除途径为网状内皮系统,只有极少的肾脏排泄<sup>[28]</sup>。参考 Defante 等<sup>[29]</sup> 的研究,相对于地舒单抗引起的肾小球滤过率下降风险增加,罗莫舒单抗对肾小球滤过率变化的影响较小。但罗莫舒单抗同样为单克隆抗体,建议辅以尿白蛋白定量等客观指标来完善对肾功能的评估,以便更好地预测肾功能恶化的风险。总之,对于药品说明书中已提及的药品不良反应,需要早期识别,尽早干预与治疗;对于未提及的潜在药品不良反应,临床实际用药中应该给予关注,尽量避免严重不良反应的发生,提高临床用药的安全性。

### 3.4 本研究的局限性

在临床试验的严格限制之外,真实世界的证据是研究患者特征的宝贵工具。本研究统计了罗莫舒单抗上市后近 5 年的 ADE,样本量大,增加了研究结果的有效性。客观来说,本研究也存在一定局限性:(1) 数据偏倚,纳入的病例主要来自美国和日本,既往病史、联合用药、药物相互作用等因素不可避免地导致数据偏倚;(2) 报告局限性,由于 ROR 法基于报告数量,无法推断药物与 ADE 之间的因果关系,研究结果可能存在假阳性;(3) 数据缺失,ADE 报告人中包括非专业人员,相关人口统计学信息 (如年龄、性别) 和临床信息 (如疾病严重程度、治疗措施、ADE 发生时间) 缺失,导致统计分析困难及结果不准确;(4) 数据质量问题,真实世界中的数据存在漏报、少报、多报、重报以及报告质量参差不齐等问题。尽管 ROR 法具有灵敏度高、可消除大量偏倚等优点,但其挖掘的 ADE 信号受报告数量影响较大,在未来的临床研究中仍需要更多地收集和报告,来改进本研究的局限性。

综上所述,使用罗莫舒单抗过程中可能会出现心脏病、肌痛、全身性疾病及给药部位反应等不良反应。应特别注意合并心血管疾病或脑卒中高风险的患者,使用罗莫舒单抗时需权衡利弊。当药物损害大于益处时,需要早期修改治疗方案。本研究为罗莫舒单抗的临床应用提供了药物警戒。但罗莫舒单抗的安全性需更多的真实世界数据支持,以减少报告中偏倚和混杂因素。

## 参考文献

[1] AIBAR-ALMAZÁN A, VOLTES-MARTÍNEZ A, CASTELLOTE-CABALLERO Y, et al. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9465.

[2] ARCEO-MENDOZA R M, CAMACHO P M. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167-178.

[3] GREGSON C L, ARMSTRONG D J, BOWDEN J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17(1): 58.

[4] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2023, 16(10): 865-885.

[5] MARINI F, GIUSTI F, PALMINI G, et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(2): 213-238.

[6] KOBZA A O, PAPAIOANNOU A, LAU A N, et al. Romosozumab in the treatment of osteoporosis[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(13): 965-981.

[7] CATALANO A, BELLONE F, MORABITO N, et al. Sclerostin and vascular pathophysiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4779.

[8] BRANDENBURG V M, VERHULST A, BABLER A, et al. Sclerostin in chronic kidney disease-mineral bone disorder think first before you block it! [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(3): 408-414.

[9] 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(6): 864-870.

[10] BAEK K H, CHUNG Y S, KOH J M, et al. Romosozumab in postmenopausal Korean women with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(1): 60-69.

[11] 国家药监局药品评价中心. 推动药物警戒事业发展 助力药品安全监管[N]. *中国医药报*, 2023-10-31(003).

[12] PENG J, WANG H, LIU Z, et al. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1017391.

[13] EVANS S J, WALLER P C, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.

[14] XU Z H, XU J J, YAO Z H, et al. Evaluating medical device adverse event signals using a likelihood ratio test method[J]. *J*

*Biopharm Stat*, 2021, 31(1): 37-46.

[15] International Osteoporosis Foundation. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures [EB/OL]. [2024-11-12]. <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures>.

[16] CHEN Z P, LI M, LI S Z, et al. A pharmacovigilance analysis of FDA adverse event reporting system events for romosozumab[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(4): 339-342.

[17] ZHU D X, MACKENZIE N C W, MILLÁN J L, et al. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19595.

[18] SAAG K G, PETERSEN J, BRANDI M L, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1417-1427.

[19] LANGDAHL B, HOFBAUER L C, FERRARI S, et al. Romosozumab efficacy and safety in European patients enrolled in the FRAME trial[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(12): 2527-2536.

[20] SINGH S, DUTTA S, KHASBAGE S, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(1): 1-12.

[21] ALNAQBI K A, AL ZEYUUDI J, ALJABERI A K. Correction: cardiac arrhythmia and heart failure shortly after starting romosozumab for osteoporosis: a case-based review[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): c148.

[22] LV F, CAI X L, YANG W J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis[J]. *Bone*, 2020, 130: 115121.

[23] ZHENG J, WHEELER E, PIETZNER M, et al. Lowering of circulating sclerostin may increase risk of atherosclerosis and its risk factors: evidence from a Genome-Wide association meta-analysis followed by Mendelian randomization[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(10): 1781-1792.

[24] YANG T L, SHEN H, LIU A Q, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 91-103.

[25] HADAYA D, GKOUVERIS I, SOUNDIA A, et al. Clinically relevant doses of sclerostin antibody do not induce osteonecrosis of the jaw (ONJ) in rats with experimental periodontitis[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(1): 171-181.

[26] COSMAN F, CRITTENDEN D B, ADACHI J D, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1532-1543.

[27] GOLLEDGE J, THANIGAIMANI S. Role of sclerostin in cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(7): e187-e202.

[28] RYMAN J T, MEIBOHM B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(9): 576-588.

[29] DEFANTE M L R, ALZOGARAY V, GONÇALVES CELSO D S, et al. Monoclonal antibodies in patients with osteoporosis and renal insufficiency: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2024, 10(2): 47-53.

(收稿日期:2024-11-12 修回日期:2025-01-16)