

基于 JADER 数据库的伏诺拉生相关药品不良事件信号检测与分析

黄应文^{1*}, 刘 阳¹, 梁苗苗², 莫春荣¹, 王 林¹, 周先宝¹, 唐 卫¹, 胡永利³, 贺学强^{1#} (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院消化内科, 广西 桂林 541000; 2. 桂林医科大学护理学院, 广西 桂林 541000; 3. 桂林医科大学第一附属医院胃肠外科, 广西 桂林 541000)

中图分类号 R975⁺.2; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1260-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.024



摘要 目的: 基于日本药品不良事件报告(JADER)数据库, 对伏诺拉生相关药品不良事件(ADE)信号进行检测, 为伏诺拉生的临床安全使用提供参考。方法: 采用报告比值比法、比例报告比值法和经验贝叶斯几何均数法对JADER数据库中建库至2023年3月的伏诺拉生相关ADE报告进行数据挖掘。结果: 共筛选得到伏诺拉生相关ADE报告2 731份。其中, 女性患者(1 337份, 占49.0%)和男性患者(1 305份, 占47.8%)所占比例相当; ≥ 50 岁人群占比最高, 达78.10%(2 133份)。符合3个算法的ADE信号有69个, 涉及14个系统器官分类(SOC); ADE信号主要集中在皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、肝胆系统疾病、感染及侵袭类疾病、各类检查等5个SOC。结论: 临床用药中, 应对伏诺拉生相关不良反应引起重视, 尤其是一些新的药品不良反应, 以提高临床用药的安全性。

关键词 伏诺拉生; 药品不良事件; 酸相关性疾病; JADER数据库

Signal Detection and Analysis of Vonoprazan-Related Adverse Drug Events Based on JADER Database

HUANG Yingwen¹, LIU Yang¹, LIANG Miaomiao², MO Chunrong¹, WANG Lin¹, ZHOU Xianbao¹, TANG Wei¹, HU Yongli³, HE Xueqiang¹ (1. Dept. of Gastroenterology, the 924th Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Guangxi Guilin 541000, China; 2. Nursing College, Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541000, China; 3. Dept. of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To detect the signals of vonoprazan-related adverse drug events (ADE) based on the Japan Adverse Drug Event Reporting (JADER) database, and to provide references for clinical safe medication of vonoprazan. **METHODS:** Reporting odds ratio method, proportional reporting ratio method and experience-based Bayesian geometric mean method were used to perform data mining on vonoprazan-related ADE reports in JADER database from database establishment to Mar. 2023. **RESULTS:** A total of 2 731 vonoprazan-related ADE reports were obtained after screening. The proportion of females (1 337 reports, 49.0%) and males (1 305 reports, 47.8%) was comparable, patients aged ≥ 50 years accounted for the highest proportion, totally 78.10% (2 133 reports). There were 69 ADE signals met the three algorithms, involving 14 system organ classifications (SOC). ADE signals mainly concentrated in five SOC, including skin and subcutaneous tissue diseases, gastrointestinal system diseases, hepatobiliary system diseases, infection and invasion diseases, and various examinations. **CONCLUSIONS:** In clinical medication, attention should be paid to adverse drug reactions related to vonoprazan, especially some new adverse drug reactions, so as to improve the safety of clinical medication.

KEYWORDS Vonoprazan; Adverse drug event; Acid-related diseases; JADER database

酸相关性疾病, 包括胃食管反流病、消化性溃疡和佐林格-埃利森综合征等, 是由胃酸过度分泌或对消化道黏膜的损害引起的常见病症, 不仅影响患者的生活质量, 还可导致严重并发症, 如食管炎、溃疡穿孔和出血^[1]。胃酸过度分泌的原因有幽门螺杆菌感染、长期使用非甾体抗炎药、不良生活习惯(饮

食、吸烟、饮酒)和遗传倾向等。近年来, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)作为一线治疗药物, 显著改善了酸相关性疾病患者的治疗效果和生活质量, 但也存在局限性。钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)通过与胃壁细胞钾离子位点竞争性结合, 提供快速、强效且持续的抑酸效果, 是新型抑酸药物^[2]。伏诺拉生是一种新型口服P-CAB, 用于治疗胃酸过多相关的胃肠道疾病, 如胃食管反流病、消化性溃疡和幽门螺杆菌感染。相比传统PPI, 伏诺拉生起效快, 抑制胃质子泵酶的作用持久且可逆^[3]。自2014年在

* 主治医师。研究方向: 消化系统疾病的内镜及药物治疗。
E-mail: 331883288@qq.com

通信作者: 副主任医师, 博士。研究方向: 消化系统疾病的基础与临床研究。E-mail: 4160294429@qq.com

日本首次获批使用以来,伏诺拉生因其优异的药效和安全性广受关注。研究表明,伏诺拉生在控制胃酸分泌、促进黏膜愈合和提高幽门螺杆菌根除率方面的表现优于传统 PPI^[4-5]。此外,伏诺拉生为对 PPI 反应不佳的患者提供了新的治疗选择,其快速起效和持久作用使患者症状改善更快,减少了治疗期间的不适^[6]。尽管伏诺拉生显示出良好的耐受性和安全性,但其长期使用的安全性数据仍有限,需要持续监测和进一步研究,以确保患者受益最大化,降低潜在风险。自发报告系统(spontaneous reporting system,SRS)是药物警戒学中的关键工具,用于收集和监测药品上市后的安全性信息。自 20 世纪 60 年代建立以来,SRS 一直是识别潜在药品不良反应和药品安全问题的主要方法之一。SRS 依赖于医疗保健专业人员、患者和药品制造商的自愿报告,提供了一种简便且成本较低的方式来监测药品的安全性。日本药物不良事件报告(JADER)数据库是 SRS 的一部分,主要来自日本患者,其药品不良事件(adverse drug event,ADE)信号对东亚人群具有指导价值。由于伏诺拉生由日本企业研发并最早在日本上市,因此 JADER 数据库中记录了其一定量的 ADE 数据。本研究基于 JADER 数据库对伏诺拉生上市后的 ADE 数据进行分析,旨在为其临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过访问日本药品医疗器械综合机构(PMDA)官方网站,获取 JADER 数据库的数据。该数据库以 csv 格式存储,自 2004 年 4 月起收录了由制药企业或医疗机构提交的案例报告。JADER 数据库由 4 个主要数据表构成:人口学信息表,记录患者的性别和年龄等基本信息;药物信息表,详细记录药物的通用名、商品名和参与情况(指该药与报告的不良事件之间的因果关联强度);不良事件信息表,包含 ADE 及结果;原始疾病信息表,收集患者的初始疾病情况。4 个数据表通过共同的主键字段“标识号”相互链接。本研究使用 JADER 数据库 202303 版。

1.2 数据处理

将上述 4 个表格导入 MySQL 数据库进行整合。在药物信息表中,有一个特定字段“药物参与度”,标明药物在 ADE 中的角色,可归类为“可疑”“合用”或“相互作用”。根据“个案安全报告 E2B(R3)地区执行指南”对“药物作用属性”的定义,本研究使用伏诺拉生的日文通用名称“ボノプラザンフマル酸塩,アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩配合剤”或商品名称“タケキャブ錠”作为关键词,分析 JADER 数据库中标记为“可疑”的报告,时间为建库至 2023 年 3 月。此外,借助《国际医学术语词典》(MedDRA) 25.1 版,对不良事件信息表内的伏诺拉生相关 ADE 进行首选术语(PT)及系统器官分类(SOC)的中日文对照与分类汇总。

1.3 数据挖掘方法

本研究采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和多项伽马-泊松缩量估计法(MGPS)中的经验贝叶斯几何平均数(EBGM)进行数据挖掘,见表 1^[7]。

2 结果

2.1 伏诺拉生相关 ADE 报告的基本情况

共筛选得到伏诺拉生相关 ADE 报告 2 731 份;从建库至 2014 年上市前,仅 2012 年报告了 4 例 ADE;2014 年底该药

表 1 3 种算法的公式和标准

算法	公式	标准
ROR 法	$ROR = ad/bc, 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	ROR 的 95%CI 下限>1,a≥3
PRR 法	$PRR = [a(c+d)]/[c(a+b)]$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$
MGPS 法	$EBGM = a(a+b+c+d)/(a+c)(a+b)$ $EB05 = e^{\ln(EBGM) - 1.64(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	EB05>2,a>0

注:a 为同时包含目标药物和目标 ADE 的报告数;b 为包含目标药物的其他 ADE 的报告数;c 为包含目标 ADE 的其他药物的报告数;d 为包含其他药物和其他 ADE 的报告数;EBGM 为经验贝叶斯几何平均数;MGPS 采用经验贝叶斯方法,即通过最大似然估计获得先验分布,然后将先验分布和似然分布结合起来获得后验分布,后验分布的第 5 个百分位数用“EB05”表示,被解释为 EBGM 的单侧 90%CI 下限。

上市后 ADE 的报告数快速增长,从 2016 年开始维持在约 350 份/年;男性、女性患者占比分别为 49.0%、47.8%;≥50 岁人群占比最高,为 78.11%,见图 1、表 2。

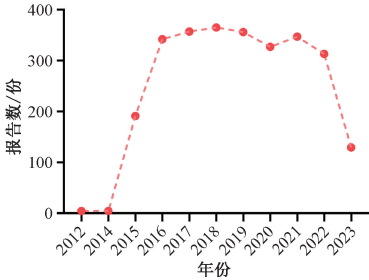


图 1 2012—2023 年伏诺拉生相关 ADE 报告数分布

表 2 伏诺拉生相关 ADE 报告的临床特征

项目	特征	ADE 报告数/份	占 ADE 总报告数的比例/%
性别(n=2 731)	女性	1 337	48.96
	男性	1 305	47.78
	未知	89	3.26
年龄/岁(n=2 731)	≤10	17	0.62
	>10~<30	64	2.34
	30~<50	359	13.15
	50~<70	849	31.09
	70~<90	1 157	42.37
	90~100	80	2.93
	成人	24	0.88
	高龄	47	1.72
	未知	134	5.65
结局*(n=4 096)	后遗症	32	0.78
	康复	1 473	35.96
	轻度康复	814	19.87
	死亡	292	7.13
	未康复	223	5.44
	未知	1 262	30.81
适应证†(前 7 位)(n=4 096)	幽门螺杆菌感染	673	16.43
	胃食管反流病	616	15.04
	高血压	401	9.79
	饮酒	183	4.47
	胃溃疡	181	4.42
	糖尿病	168	4.10
	慢性胃炎	143	3.49
报告人员(n=2 731)	消费者	63	2.31
	医疗专业人员	294	6.88
	药剂师	540	19.77
	医师	1 937	70.93
	未知	3	0.11
报告类型(n=2 731)	自发报告	2 575	94.29
	研究报告	99	3.63
	未知	57	0.21

注:“*”表示同一患者 ID 报告可能上报多个结局;“#”表示同一个患者 ID 可能上报多个适应证。

2.2 ADE 报告的信号检测情况

本研究从 JADER 数据库中挖掘伏诺拉生的 ADE 信号,分析同时符合 ROR、PRR 和 EBGm 算法的 PT 得到最后检出信号,共 69 个,见表 3。最常见的 PT 为多形性红斑、药疹、皮疹,属于皮肤及皮下组织类疾病;此外,也发现了一些药品说明书未报告的新信号,如维生素 B₁ 缺乏症、食管念珠菌病、血胃泌

激素升高、胎儿心率异常、韦尼克脑病、肌阵挛、Wernicke-Korsakoff 综合征、身材矮小、急性全身发疹性脓包性皮病、眼黏膜皮肤综合征、高胃泌素血症、胃黏膜肥大、眼部疾病。根据 SOC 进行分类,伏诺拉生对 14 个 SOC 产生一定的影响。其中报告数排序居前 5 位的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、肝胆系统疾病、感染及侵袭类疾病、各类检查,见表 4。

表 3 伏诺拉生相关 ADE 信号的 SOC 分类和 PT 分布

SOC	PT	ADE 报告数/份	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	EBGM(95%CI 下限)
代谢及营养类疾病	低镁血症	26	12.27 (8.26~18.23)	12.19 (253.46)	11.61 (7.82)
	消瘦	6	5.07 (2.26~11.39)	5.06 (19.14)	4.97 (2.21)
	维生素 B ₁ 缺乏症	3	22.29 (6.80~73.08)	22.28 (55.43)	20.34 (6.21)
肝胆系统疾病	肝功能异常	103	2.60 (2.14~3.17)	2.56 (98.08)	2.55 (2.09)
	肝脏疾病	53	2.89 (2.2~3.79)	2.86 (63.64)	2.84 (2.16)
	药物诱导的肝损伤	52	3.08 (2.34~4.06)	3.06 (71.21)	3.03 (2.30)
	黄疸	17	5.17 (3.19~8.37)	5.15 (55.66)	5.06 (3.12)
	肝坏死	3	19.11 (5.87~62.16)	19.10 (47.39)	17.67 (5.43)
感染及侵袭类疾病	难辨梭状芽孢杆菌感染	23	21.11 (13.75~32.41)	21.00 (400.48)	19.28 (12.56)
	假膜性结肠炎	20	11.36 (7.24~17.82)	11.31 (178.95)	10.81 (6.89)
	艰难梭状芽孢杆菌性结肠炎	18	13.47 (8.36~21.69)	13.41 (195.08)	12.71 (7.89)
	食管念珠菌病	13	12.15 (6.95~21.26)	12.12 (125.80)	11.54 (6.60)
	细菌性胃炎	6	41.83 (17.48~100.10)	41.77 (201.08)	35.33 (14.77)
	胃肠念珠菌病	6	46.16 (19.15~111.24)	46.09 (219.32)	38.36 (15.92)
	葡萄球菌肺炎	5	12.39 (5.03~30.51)	12.38 (49.54)	11.78 (4.78)
各类检查	血胃泌激素升高	25	1 867.94 (563.75~6 189.25)	1 856.55 (4 967.70)	199.81 (60.30)
	胎儿心率异常	3	39.34 (11.53~134.30)	39.32 (95.22)	33.57 (9.83)
各类神经系统疾病	韦尼克脑病	6	26.77 (11.47~62.47)	26.73 (132.71)	23.98 (10.28)
	肌阵挛	4	5.72 (2.12~15.43)	5.71 (15.16)	5.59 (2.07)
	Wernicke-Korsakoff 综合征	3	167.21 (37.41~747.36)	167.09 (283.02)	95.91 (21.46)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	身材矮小	5	92.94 (32.73~263.93)	92.83 (320.61)	65.82 (23.18)
	胃癌	36	10.27 (7.34~14.37)	10.19 (285.61)	9.79 (7.00)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	胃泌素瘤	7	781.08 (162.21~3 761.15)	779.75 (1 209.85)	174.06 (36.15)
	费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病	5	18.59 (7.46~46.31)	18.57 (76.71)	17.21 (6.91)
	食道癌	5	7.19 (2.95~17.54)	7.19 (25.80)	6.99 (2.87)
	胃类癌瘤	3	167.21 (37.41~747.36)	167.09 (283.02)	95.91 (21.46)
	类癌瘤	3	95.55 (24.7~369.63)	95.48 (196.33)	67.14 (17.35)
	转移性肿瘤	3	19.11 (5.87~62.16)	19.10 (47.39)	17.67 (5.43)
	Ⅳ型过敏反应	11	64.66 (33.03~126.59)	64.49 (533.24)	50.24 (25.66)
	药物性过敏反应	9	4.33 (2.24~8.38)	4.32 (22.55)	4.26 (2.20)
	多形性红斑	202	13.82 (11.95~15.98)	13.19 (2 156.22)	12.5 (10.81)
	药疹	198	11.30 (9.77~13.08)	10.80 (1 687.88)	10.35 (8.94)
免疫系统疾病	皮疹	125	4.40 (3.68~5.27)	4.30 (312.40)	4.23 (3.54)
	史蒂文斯-约翰逊综合征	60	4.65 (3.60~6.02)	4.60 (166.15)	4.53 (3.50)
	中毒性表皮坏死松解症	39	5.80 (4.21~7.98)	5.75 (149.44)	5.63 (4.09)
	中毒性皮疹	23	6.25 (4.12~9.47)	6.22 (98.08)	6.08 (4.01)
	急性全身发疹性脓包性皮病	13	4.78 (2.75~8.28)	4.76 (37.87)	4.68 (2.70)
	眼黏膜皮肤综合征	12	9.09 (5.10~16.20)	9.06 (82.74)	8.75 (4.91)
	全身剥脱性皮炎	11	7.72 (4.23~14.10)	7.71 (62.07)	7.48 (4.10)
	溃疡出血	11	26.14 (13.99~48.85)	26.07 (237.44)	23.44 (12.54)
	息肉	5	32.80 (12.82~83.91)	32.76 (134.23)	28.69 (11.22)
	黏膜出血	3	30.40 (9.10~101.61)	30.38 (75.01)	26.85 (8.03)
肾脏及泌尿系统疾病	嗜酸细胞性膀胱炎	8	81.17 (36.12~182.42)	81.01 (463.63)	59.68 (26.55)
	色素尿	3	7.11 (2.25~22.47)	7.11 (15.27)	6.92 (2.19)
胃肠系统疾病	出血性小肠结肠炎	66	36.08 (27.78~46.87)	35.52 (1 910.54)	30.77 (23.69)
	显微镜下结肠炎	45	28.3 (20.73~38.65)	28.00 (1 041.39)	24.99 (18.30)
	胃肠出血	43	2.94 (2.17~3.98)	2.92 (53.77)	2.89 (2.14)
	胃溃疡	35	9.00 (6.41~12.64)	8.93 (237.27)	8.63 (6.14)
	胃溃疡出血	29	7.83 (5.40~11.36)	7.78 (165.83)	7.56 (5.21)
	呕血	27	8.45 (5.75~12.42)	8.40 (169.79)	8.13 (5.53)
	胃息肉	23	46.42 (29.59~72.80)	46.16 (841.94)	38.41 (24.49)
	胃出血	19	11.19 (7.05~17.75)	11.14 (167.07)	10.66 (6.72)
	高胃泌素血症	19	283.51 (143.96~558.31)	282.20 (2 348.81)	125.06 (63.50)
	胃肠息肉出血	17	26.78 (16.18~44.33)	26.67 (375.21)	23.93 (14.45)
	上消化道出血	11	4.24 (2.33~7.71)	4.23 (26.67)	4.17 (2.30)
	小肠出血	10	4.2 (2.25~7.86)	4.20 (23.90)	4.14 (2.21)
	十二指肠溃疡出血	9	5.16 (2.66~10.01)	5.15 (29.47)	5.06 (2.61)
	十二指肠溃疡	9	4.50 (2.33~8.72)	4.50 (23.99)	4.43 (2.29)
	胃黏膜肥大	9	200.95 (81.61~494.78)	200.51 (940.34)	106.00 (43.05)
	食管狭窄	7	16.44 (7.63~35.45)	16.42 (94.39)	15.36 (7.12)
	消化不良	6	17.38 (7.57~39.92)	17.36 (85.83)	16.18 (7.04)
	粪便变色	5	6.52 (2.68~15.88)	6.51 (22.68)	6.36 (2.61)

SOC	PT	ADE 报告数/份	ROR (95%CI)	PRR(χ^2)	EBGM(95%CI 下限)
血液及淋巴系统疾病	口腔黏膜糜烂	5	10.52 (4.29~25.81)	10.51 (41.09)	10.08 (4.11)
	慢性胃炎	4	20.74 (7.44~57.82)	20.72 (68.70)	19.05 (6.83)
	十二指肠肠息肉	3	334.42 (55.86~2 001.99)	334.18 (398.62)	134.27 (22.43)
	全血细胞减少症	58	3.71 (2.85~4.81)	3.67 (111.10)	3.62 (2.79)
	粒细胞缺乏症	26	3.71 (2.51~5.47)	3.69 (50.23)	3.65 (2.47)
	缺铁性贫血	6	7.78 (3.45~17.57)	7.77 (34.21)	7.54 (3.34)
眼器官疾病	眼部疾病	3	6.56 (2.08~20.68)	6.55 (13.71)	6.39 (2.03)

表 4 ADE 报告中报告数排序居前 20 位的 PT 及其 SOC

序号	SOC	PT	ADE 报告数/份	ROR (95%CI)	PRR(χ^2)	EBGM(95%CI 下限)
1	皮肤及皮下组织类疾病	多形性红斑	202	13.82 (11.95~15.98)	13.19 (2 156.22)	12.50 (10.81)
2	皮肤及皮下组织类疾病	药疹	198	11.30 (9.77~13.08)	10.80 (1 687.88)	10.35 (8.94)
3	皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	125	4.40 (3.68~5.27)	4.30 (312.40)	4.23 (3.54)
4	肝胆系统疾病	肝功能异常	103	2.60 (2.14~3.17)	2.56 (98.08)	2.55 (2.09)
5	胃肠系统疾病	出血性小肠结肠炎	66	36.08 (27.78~46.87)	35.52 (1 910.54)	30.77 (23.69)
6	皮肤及皮下组织类疾病	史蒂文斯-约翰逊综合征	60	4.65 (3.60~6.02)	4.60 (166.15)	4.53 (3.50)
7	血液及淋巴系统疾病	全血细胞减少症	58	3.71 (2.85~4.81)	3.67 (111.10)	3.62 (2.79)
8	肝胆系统疾病	肝脏疾病	53	2.89 (2.20~3.79)	2.86 (63.64)	2.84 (2.16)
9	肝胆系统疾病	药物诱导的肝损伤	52	3.08 (2.34~4.06)	3.06 (71.21)	3.03 (2.30)
10	胃肠系统疾病	显微镜下结肠炎	45	28.30 (20.73~38.65)	28.00 (1 041.39)	24.99 (18.30)
11	胃肠系统疾病	胃肠出血	43	2.94 (2.17~3.98)	2.92 (53.77)	2.89 (2.14)
12	皮肤及皮下组织类疾病	中毒性表皮坏死松解症	39	5.80 (4.21~7.98)	5.75 (149.44)	5.63 (4.09)
13	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	胃癌	36	10.27 (7.34~14.37)	10.19 (285.61)	9.79 (7.00)
14	胃肠系统疾病	胃溃疡	35	9.00 (6.41~12.64)	8.93 (237.27)	8.63 (6.14)
15	胃肠系统疾病	胃溃疡出血	29	7.83 (5.4~11.36)	7.78 (165.83)	7.56 (5.21)
16	胃肠系统疾病	呕血	27	8.45 (5.75~12.42)	8.40 (169.79)	8.13 (5.53)
17	代谢及营养类疾病	低镁血症	26	12.27 (8.26~18.23)	12.19 (253.46)	11.6 (7.82)
18	血液及淋巴系统疾病	粒细胞缺乏症	26	3.71 (2.51~5.47)	3.69 (50.23)	3.65 (2.47)
19	各类检查	血胃泌激素升高	25	1 867.94 (563.75~6 189.25)	1 856.55 (4 967.70)	199.81 (60.30)
20	感染及侵袭类疾病	难辨梭状芽孢杆菌感染	23	21.11 (13.75~32.41)	21.00 (400.48)	19.28 (12.56)

2.3 ADE 发生时间分布

1 770 份伏诺拉生相关 ADE 报告提供了 ADE 发生的准确时间,ADE 发生时间的中位数为 8 d,四分位距为 44 d,其中 1 324 例(占 74.80%)发生于开始使用伏诺拉生的第 1 个月内,见图 2。

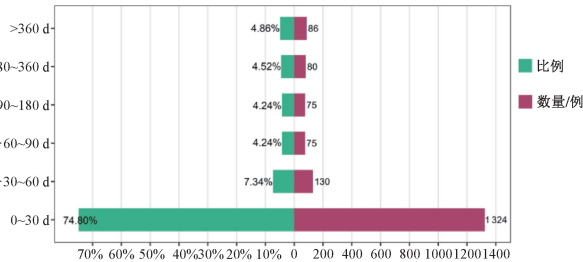


图 2 伏诺拉生相关 ADE 报告中的 ADE 发生时间分布

3 讨论

3.1 ADE 报告中的病例信息

本研究结果显示,伏诺拉生相关 ADE 报告中,覆盖的年龄范围很大,从<10 岁的儿童至 100 岁的老人,表明该药在临床上应用广泛。基于保护患者隐私原因,JADER 数据库登记年龄时使用四舍五入的方式记录为 10 的倍数。但是依然可以发现,≥70 岁患者占比>45%。因此,考虑老年人生理机能减退、基础疾病和联合用药较多等因素,其 ADE 发生风险更高,应给予关注。上报时间方面,因该药于 2014 年底被批准在日本上市,所以 ADE 报告数最少,从 2015 年开始快速增多,之后趋于稳定。

3.2 伏诺拉生相关 ADE 分析

本研究结果显示,伏诺拉生相关 ADE 报告涉及 26 个

SOC,报告数排序居前 5 位的是皮肤及皮下组织疾病、胃肠系统疾病、肝胆系统疾病、感染及侵袭类疾病、各类检查。此前一项基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库的分析结果显示,胃肠系统疾病居第 1 位,而皮肤及皮下组织疾病居第 16 位^[7]。上述研究结果与本研究差异较大,可能与总报告数和使用的算法有关,本研究纳入的 ADE 报告数为 2 731 份,而该研究仅纳入 987 份;本研究使用 ROR、PRR 和 EBGM 3 种算法,而该研究仅使用了前 2 种算法,可能导致一些不符合信号检测标准的 ADE 被剔除。此外,FAERS 数据库包含了欧美等国家的数据,而 JADER 数据库仅上报日本本土数据,因此,使用伏诺拉生时,对不同地区或人种的不良反应类型及其程度也需要进一步研究和考量。日本一项比较 3 药联合方案根除幽门螺杆菌的皮肤不良反应的研究结果也显示,与阿莫西林、克拉霉素、兰索拉唑的三联方案和阿莫西林、克拉霉素、雷贝拉唑的三联方案比较,阿莫西林、克拉霉素、伏诺拉生的三联方案的皮肤不良反应发生率最高^[8]。

本研究结果显示,伏诺拉生相关 ADE 报告中,最常见的 PT 为多形性红斑、药疹、皮疹、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症,均归属皮肤及皮下组织类疾病,而该类不良反应在药品说明书被列为重要不良反应,需要引起重视。其他不良反应如肝功能异常、血细胞减少、药物性超敏反应、艰难梭状芽孢杆菌性结肠炎等也均与药品说明书报告相符,说明了本研究的结果可靠。

此外,本研究中还发现了一些新的 PT 信号,如维生素 B₁ 缺乏症及其所致的韦尼克脑病和 Wernicke-Korsakoff 综合征、食管念珠菌病、血胃泌激素升高、胎儿心率异常、肌阵挛、身材矮小、急性全身发疹性脓包性皮病、眼黏膜皮肤综合征、高胃泌

素血症、胃黏膜肥大、眼部疾病。

本研究中,在消化系统疾病、各种检查中均发现了血胃泌激素升高的异常信号,且信号强度大,而高胃泌激素会引起相应的胃肠道改变,对此进行着重讨论。有研究发现,不管是在正常人群还是食管炎患者中,与 PPI 相比,伏诺拉生诱导的血清胃泌素水平都更高^[9-10]。然而,上述研究的持续时间太短,用药最长时间也仅为 8 周,无法探索血清胃泌素水平升高的长期临床意义。也有研究结果表明,在长期使用伏诺拉生治疗期间未发现胃泌素水平持续升高,但是严重萎缩性胃炎患者的胃泌素水平轻度升高^[11]。另有研究结果则显示,无论给药时间如何,在轻度或无萎缩性胃炎患者中,伏诺拉生组的血液胃泌素水平显著高于 PPI 组;在严重萎缩性胃炎患者中,伏诺拉生组与 PPI 组的血液胃泌素水平没有显著差异^[12]。这表明伏诺拉生在轻度或无萎缩性胃炎患者中可能比常规 PPI 具有更强的抑酸作用。高胃泌素血症被认为可能会导致类癌的发展,壁细胞和肠嗜铬样细胞团增生,进而导致停药时大量酸分泌过多,以及患者症状突然复发,因此,尚未确定由伏诺拉生引起的胃泌素水平升高是否绝对安全^[13]。日本的一项研究比较了 P-CAB 组(仅纳入伏诺拉生)与组胺 2 型受体拮抗剂(H2RA)组的胃癌发生率,结果显示,使用 P-CAB 与更高的胃癌风险相关,并且使用时间越大,胃癌发生率越高^[14]。本研究结果也提示在良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)中的异常信号包括胃癌、胃类癌、胃泌素瘤等。虽然伏诺拉生究竟是否会增加肿瘤的发病概率及机制尚无有效定论,但由于其对胃肠道有一定的保护作用,可能会掩盖胃恶性肿瘤的症状,不利于胃肿瘤的早期发现,因此在使用该药前应排除胃肠道肿瘤。

本研究还发现胃、十二指肠息肉及胃黏膜肥厚的信号。据报道,PPI 诱导的高胃泌素血症会导致组织病理学改变,包括壁细胞突出(PCP)进入腺腔和胃底腺囊性扩张,这些变化被称为 PPI 相关胃病的特征性内镜检查结果^[15]。而 P-CAB 同样可以导致相关性胃黏膜病变,包括胃底腺息肉、增生性息肉、多发白色和扁平隆起病变、鹅卵石状黏膜、黑斑、白斑、胃黏膜发红等,这些胃黏膜的组织病理学改变与高胃泌素血症呈正相关^[16]。还有研究发现,使用伏诺拉生喂养大鼠后,在大鼠胃黏膜、食管胃交界处发生胰腺腺泡细胞化生^[17]。部分个案报道也显示,长期使用伏诺拉生可导致胃息肉并出血,将伏诺拉生更换为 H2RA 后,息肉明显缩小,贫血改善,提示伏诺拉生可产生可逆的增生性息肉和贫血^[18-20]。有研究提示,将伏诺拉生更换为埃索美拉唑后,非癌性胃中白色球形病变数量显著减少^[21]。

3.3 本研究的局限性

基于 JADER 数据的研究有其局限性。(1)该报告系统是自愿的,可能导致报告偏差和不完整性,从而高估或低估某些 ADE 的发生频率。(2)JADER 数据库中的 ADE 报告缺乏详细的临床信息,如共病、其他药物使用情况和基线健康状态,限制了深入的因果关系评估和危险因素分析。此外,数据质量受报告者填报质量的影响,可能存在信息遗漏或错误。

总之,本研究基于 JADER 数据库对伏诺拉生真实世界临床实践中的安全性进行了评估,发现了一些新的 ADE 和由于伏诺拉生极强的抑酸效果及由此引起的异常高胃泌素水平进而导致的胃肠改变等,希望为临床安全用药提供参考依据。

参考文献

[1] 袁耀宗. 酸相关性疾病的抑酸标准及抑酸药物选择[J]. 中华

消化杂志, 2023, 43(9): 579-582.

[2] HUANG K Z, WEBER H C. Potassium-competitive acid blockers and acid-related disorders [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2024, 31(3): 107-114.

[3] PENG X, YAO J Y, MA Y Q, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-amoxicillin dual regimen with varying dose and duration for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(6): 1210-1216.

[4] SHIRLEY M. Vonoprazan: a review in *Helicobacter pylori* infection [J]. Drugs, 2024, 84(3): 319-327.

[5] SCARPIGNATO C, HUNT R H. The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35(4): 344-355.

[6] SIMADIBRATA D M, LESMANA E, FASS R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(5): 796-805.

[7] 唐静, 毛戈. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库分析伏诺拉生的药物不良事件[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(2): 198-203.

[8] KIKUCHI S, NOBEYAMA Y, SAEKI H, et al. Characteristics of cutaneous adverse drug reactions caused by triple-combination drug therapy used for *Helicobacter pylori* eradication [J]. J Dermatol, 2020, 47(3): 277-282.

[9] KAGAMI T, SAHARA S, ICHIKAWA H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to *CYP2C19* genotype [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(10): 1048-1059.

[10] ASHIDA K, SAKURAI Y, NISHIMURA A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(6): 685-695.

[11] SHINOZAKI S, OSAWA H, MIURA Y, et al. Long-term changes in serum gastrin levels during standard dose vonoprazan therapy[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 57(12): 1412-1416.

[12] KOJIMA Y, TAKEUCHI T, SANOMURA M, et al. Does the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan cause more hypergastrinemia than conventional proton pump inhibitors? A multicenter prospective cross-sectional study[J]. Digestion, 2018, 97(1): 70-75.

[13] YANG X X, LI Y Y, SUN Y Y, et al. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(2): 302-311.

[14] ARAI J, MIYAWAKI A, AOKI T, et al. Association between vonoprazan and the risk of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(6): 1217-1225. e6.

[15] KIM G H. Proton pump inhibitor-related gastric mucosal changes [J]. Gut Liver, 2021, 15(5): 646-652.

[16] KUBO K, KIMURA N, KATO M. Potassium-competitive acid blocker-associated gastric mucosal lesions[J]. Clin Endosc, 2024, 57(4): 417-423.

[17] EDELMUTH R C L, RIASCOS M C, AL ASADI H, et al. Gastric development of pancreatic acinar cell metaplasia after Vonoprazan therapy in rats[J]. Surg Endosc, 2023, 37(12): 9366-9372.

[18] GOTO C, OKIMOTO K, MATSUSAKA K, et al. Long-term vonoprazan administration causes gastric fundic gland-type hyperplastic polyps and chronic bleeding[J]. Clin J Gastroenterol, 2023, 16(2): 159-163.

(下转第 1269 页)