

基于美国 FAERS 数据库的达罗他胺上市后不良 反应信号挖掘与诱发时间特征研究[△]

郑子恢*,赵紫楠,金鹏飞[#](北京医院(国家老年医学中心)药学部/老年疾病国家临床医学研究中心/国家卫生健康委老年医学重点实验室/中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

中图分类号 R969.3;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)08-1011-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.024



摘要 目的:基于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS),分析达罗他胺上市后不良事件谱,并在不良事件条目(PT)层面开展多算法不成比例信号检测与时间过程分析,为临床监测与药物警戒提供依据。方法:检索 FAERS 2019 年 7 月至 2025 年 6 月季度数据文件。以“darolutamide”“Nubeqa”为关键词识别目标药物,仅纳入首要怀疑药物报告。在 PT 层面采用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络与多项伽马泊松收缩模型进行不成比例分析,并通过多算法交叉一致性评估候选信号;在具备条件的报告中计算不良反应诱发时间,并进行分层研究与 Weibull 分布拟合。结果:共纳入达罗他胺首要怀疑药物报告 2 604 份,关联 PT 条目 6 928 条(平均每例 2.66 个 PT)。人群以男性(97.20%)与≥60 岁者(64.44%)为主,报告者中消费者/非卫生专业人员占 48.30%。系统器官分类(SOC)构成主要为全身性疾病及给药部位反应(19.52%)、检查(9.71%)、神经系统(8.98%)与胃肠道(7.92%)。PT 层面高频事件以疲劳/乏力、胃肠道不适、头晕、呼吸困难等为主;4 种算法共同检出信号 67 个。算法均阳性排名前 20 位的 PT 中有 9 项未被中英文说明书明确覆盖,其中间质性肺疾病、骨髓抑制和周围神经病变具有较高临床关注价值。Weibull 拟合 $\beta=0.60$ (95%CI=0.57~0.64)、 $\alpha=62.74$ (95%CI=54.60~72.51),提示事件早期聚集特征。结论:FAERS 真实世界自发报告中,达罗他胺相关不良事件谱以耐受性症状与监测指标异常为主,整体信号强度以轻、中度为主,未见广泛跨系统富集,提示不良反应总体较为温和且可监测、可控。事件发生时间多集中于治疗早期,提示临床应加强用药初期的症状与实验室指标随访;间质性肺疾病、骨髓抑制和周围神经病变可作为后续重点核查的警戒线索。

关键词 达罗他胺;美国 FDA 不良事件报告系统;不良反应

Postmarketing Adverse Event Signal Mining and Time-To-Onset Characterization of Darolutamide Based on the U. S. FAERS Database

ZHENG Zihui, ZHAO Zinan, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital (National Center for Gerontology)/National Clinical Research Center for Gerontology/Key Laboratory of Geriatrics of NHC/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the post-marketing adverse event profile of darolutamide based on the U. S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), perform disproportionality detection using multiple algorithms at the Preferred Term (PT) level, and conduct time-to-onset (TTO) analysis, so as to provide evidence for clinical monitoring and pharmacovigilance. **METHODS:** Quarterly FAERS data files from July 2019 to June 2025 were retrieved. Target drugs were identified using the keywords “darolutamide” or “Nubeqa”, and only those with darolutamide as the primary suspected (PS) drug were included. Disproportionality analysis was performed at the PT level using the Reporting Odds Ratio, Proportional Reporting Ratio, Bayesian Confidence Propagation Neural Network [Information Component (IC)], and Multi-Item Gamma Poisson Shrinker algorithms. Candidate signals were assessed via cross-algorithm consistency. TTO was calculated in eligible reports, followed by stratified analysis and Weibull distribution fitting. **RESULTS:** A total of 2 604 PS reports associated with darolutamide were included, corresponding to 6 928 PT entries (mean 2.66 PTs per case). The population was predominantly male (97.20%) and aged ≥60 years; 48.30% of reports were submitted by consumers/non-healthcare professionals. The main SOC categories were general disorders and administration site conditions (19.52%), investigations (9.71%), nervous system disorders (8.98%), and gastrointestinal disorders (7.92%). Frequent PT-level events included fatigue/asthenia, gastrointestinal discomfort, dizziness, and dyspnea. Sixty-seven signals were detected concurrently by all four algorithms. Among the top 20 PTs with positive signals across all four methods, nine were not explicitly listed in

[△] 基金项目:国家卫生健康委创新药物上市后临床研究科研专项(WKZX2023CX210007)

* 副主任药师。研究方向:医院药学、循证药学、大数据挖掘。E-mail:12686@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:医院药学。E-mail:J790101@163.com

Chinese or English prescribing information, among which interstitial lung disease, myelosuppression, and peripheral neuropathy were of great clinical concern. Weibull fitting yielded $\beta = 0.60$ (95% $CI = 0.57-0.64$) and $\alpha = 62.74$ (95% $CI = 54.60-72.51$), indicating early-onset clustering. CONCLUSIONS: In real-world spontaneous reports from FAERS, darolutamide-related adverse events are dominated by tolerable symptoms and abnormal monitoring indicators, with overall mild-to-moderate signal strength and no extensive cross-system enrichment, suggesting a generally mild, monitorable, and manageable safety profile. Most events occur in the early stage of treatment, indicating that intensified clinical follow-up of symptoms and laboratory parameters is needed during the initial phase of therapy. Interstitial lung disease, myelosuppression, and peripheral neuropathy may serve as key pharmacovigilance signals for further verification.

KEYWORDS Darolutamide; U. S. FDA Adverse Event Reporting System; Adverse reaction

达罗他胺片是一种用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌的口服药物,属于非甾体雄激素受体抑制剂^[1-3]。达罗他胺结构独特、血脑屏障穿透较低,被认为与较少的中枢神经系统相关不良反应有关^[4,6]。但临床试验受样本量、纳排标准及随访时长限制,难以全面捕捉真实世界中罕见或迟发的不良反应。美国FDA不良事件报告系统(FAERS)收集全球上市后自发报告,是药物警戒与信号发现的重要数据源^[7]。因此,利用FAERS数据刻画达罗他胺药品不良事件(adverse drug event, ADE)谱并进行不成比例信号检测,有助于完善安全性认识并为临床监测提供依据。

FAERS数据库是开展上市后药物警戒的重要自发报告数据库,能够在大规模真实世界用药背景下为潜在安全性问题提供早期信号^[8]。然而,FAERS数据具有被动上报、信息缺失、重复报告、合并用药与基础疾病混杂等局限,因此需要采用规范化的信号挖掘方法并结合多层次描述框架,以提高结果的可解释性与稳健性。基于此,本研究以达罗他胺为对象,利用FAERS数据从“系统层级分布-术语层级信号-时间过程特征”三个维度开展分析,为该药的安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与病例去重

数据来源为美国FAERS数据库中的公开数据。对DEMO、DRUG、REAC等表进行关联,并参经常用去重规则对同一病例(CASEID)的多版本报告进行去重(保留最新版本;若同日多版本则保留PRIMARYID较大者)^[9]。本次全库处理的规模指标为:去重前DEMO记录数23 053 225条,去重后DEMO记录数3 802 484条;去重后DRUG记录数19 250 741条,REAC记录数57 212 286条;以达罗他胺为首要怀疑药物(primary suspect, PS)的报告共2 604例,关联不良事件首选语(preferred term, PT)条目共6 928条。

1.2 研究对象与变量提取

(1)研究对象:将药品名称进行归一化后,以“darolutamide”“Nubeqa”为关键词识别目标药物。研究纳入目标药物在DRUG表中被标记为PS的报告。(2)不良事件:在REAC表提取对应PT条目,并按《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)系统器官分类(system organ class, SOC)与PT进行汇总。SOC层面计算各SOC占全部不良事件条目的构成比;为便于比较SOC相对贡献,将占比最高的SOC设为权重 $W = 100\%$,其余SOC按占比与最高SOC的比值进行标准化。(3)人口学与报告特征:提取性别、年龄分组、报告者职业类型、上报年份等信息。

1.3 信号检测与一致性评估

在PT层面构建2×2列联表: a =目标药物-目标事件共现报告数; b =目标药物-其他事件; c =其他药物-目标事件; d =其他药物-其他事件。(1)报告比值比(ROR): $ROR = (a/c)/(b/d)$,并计算95%置信区间(CI);(2)比例报告比(PRR): $PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$;(3)贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN):以信息成分(IC)衡量不成比例,并给出IC的区间估计;(4)多项伽马泊松收缩模型(MGPS):经验贝叶斯方法,输出EBGM及其区间估计。筛选阳性信号的标准为ROR法:信号数(a) ≥ 3 和95%CI下限 >1 ;PRR法: $a \geq 3$ 且PRR值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$;MGPS法:信息成分2.5百分位数(IC025) >0 ;BCPNN法:经验贝叶斯5百分位数(EBGM05) >2 ^[10]。为提高信号稳健性,本研究对上述算法的检出信号进行交叉一致性评估,绘制维恩图展示信号集合的交并关系。

1.4 不良反应诱发时间统计与韦伯分布拟合

对不良反应发生时间(time to onset, TTO)进行分层(0~30、31~60、61~90、91~120、121~150、151~180、181~360、 ≥ 360 d)统计;采用韦伯(Weibull)分布对TTO进行拟合,得到尺度参数 α 与形状参数 β ,并据 β 判断时间动力学类型: $\beta < 1$ 为早发型, $\beta \approx 1$ 为随机型, $\beta > 1$ 为迟发型^[11]。

2 结果

2.1 报告纳入概况

本研究共纳入达罗他胺作为PS的不良报告2 604份;相应不良事件PT条目共6 928条,平均每份报告2.66个PT,以达罗他胺为首要怀疑药物的报告呈现出“老年男性”特征,且报告来源中近半数来自消费者/非专业人士。详见表1。

表1 达罗他胺作为PS的报告基本特征($n = 2\ 604$)

项目	分类	例(%)	项目	分类	例(%)
性别	女	0 (0)	年龄/岁	未知	778 (29.88)
	男	2 531 (97.20)		>90	130 (4.99)
	未知	73 (2.80)		75~89	772 (29.65)
报告者类型	消费者/非专业人士	1 258 (48.31)		60~74	776 (29.80)
	医生	789 (30.30)		45~59	141 (5.41)
	医护与药师	422 (16.21)		18~44	6 (0.23)
	其他	165 (6.34)		0~17	1 (0.04)

2.2 上报国家分布

报告来源地域分布高度集中:美国报告量占比最高(约60%~65%),是FAERS数据的主要贡献国;日本次之。德国、加拿大、哥伦比亚及中国为次要来源,其中中国报告偏少。整体上,报告主要集中于北美与东亚,欧洲居中,拉美及其他地区较少。

2.3 结局分布

结局方面,缺失条目261条,其中其他严重结局占

49.60%,住院占21.62%。见表2。

表 2 不良事件结局分布

结局代码	结局含义	计数/例	占比/%
OT	其他严重结局	1 292	49.60
HO	住院	563	21.62
DE	死亡	450	17.28
RI	需要干预以防永久损害	5	0.19
DS	致残	6	0.23
LT	危及生命	27	1.04

2.4 SOC 层级不良事件分布

为明确达罗他胺相关不良反应的系统分布特征,本研究基于 FAERS 数据库中 6 928 条首要怀疑用药记录进行汇总与权重标准化分析。结果显示,不良反应主要集中于全身性疾病及给药部位反应(1 352 例,19.52%)、各类检查异常(673 例,9.71%)、神经系统疾病(622 例,8.98%)及胃肠道疾病(549 例,7.92%)。其后依次为损伤、中毒及操作并发症,肿瘤,肌肉骨骼等系统损害;皮肤、呼吸、泌尿为 3%~5%,精神、代谢、心脏约占 2%~3%,肝胆、眼耳、内分泌等少见且多低于 2%。整体呈四大系统占比最高,其余逐级递减的分布规律,提示后续信号挖掘可优先聚焦上述高发系统。见图 1。

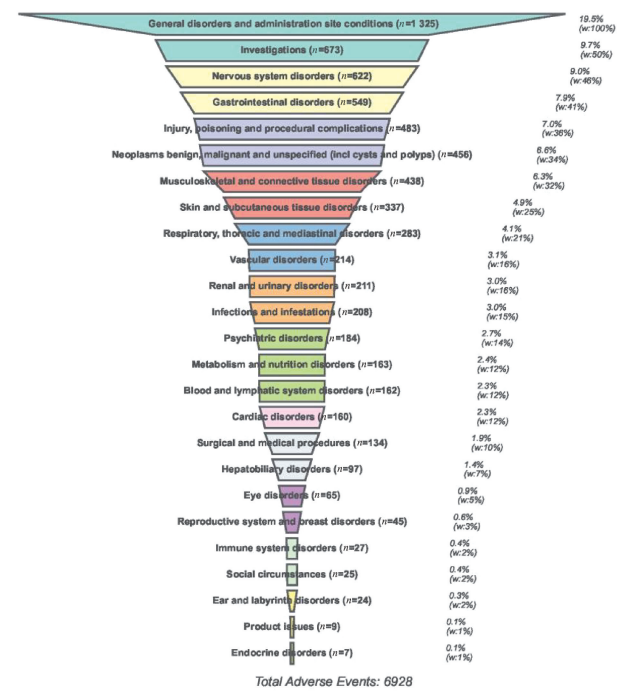


图 1 达罗他胺相关不良事件按 SOC 分布

SOC 层级信号强度分析结果显示,在 FAERS 数据库中共纳入 6 928 条达罗他胺相关 PT。基于 ROR 与 PRR(χ^2)的不成比例分析显示,整体呈现信号数量有限,以轻度不成比例为主的特征:多数 SOC 的 ROR 接近 1 且 95%CI 包含 1,或 ROR<1,提示达罗他胺相关报告未表现出广泛的跨系统风险聚集,总体安全性信号较为平稳。“良性、恶性及性质未明肿瘤(含囊肿与息肉)”为信号最强的 SOC($ROR=2.64,95\%CI=2.40\sim2.91;PRR=2.54$),该类别与研究人群的基础疾病特征高度重叠,更可能反映肿瘤病程事件(进展/复发/转移)及疾病相关记录在自发报告中的集中呈现,而不宜直接等同于药物诱发新发肿瘤的风险。除肿瘤类 SOC 外,各类检查($ROR=1.65,$

$95\%CI=1.53\sim1.79;PRR=1.59$)、肾脏及泌尿系统疾病($ROR=1.63,95\%CI=1.42\sim1.87;PRR=1.61$)与血管障碍($ROR=1.47,95\%CI=1.28\sim1.68;PRR=1.45$)呈现中度信号,全身性疾病及给药部位反应仅呈现轻度信号($ROR=1.15,95\%CI=1.08\sim1.22;PRR=1.12$),肌肉骨骼及结缔组织疾病($ROR=1.24,95\%CI=1.13\sim1.37;PRR=1.23$)、血液及淋巴系统疾病($ROR=1.39,95\%CI=1.19\sim1.63;PRR=1.38$)、外科及医疗操作($ROR=1.42,95\%CI=1.20\sim1.69;PRR=1.42$)及肝胆系统疾病($ROR=1.53,95\%CI=1.25\sim1.87;PRR=1.52$)亦达到统计学标准,但总体效应量仍处于可控范围,见图 2。

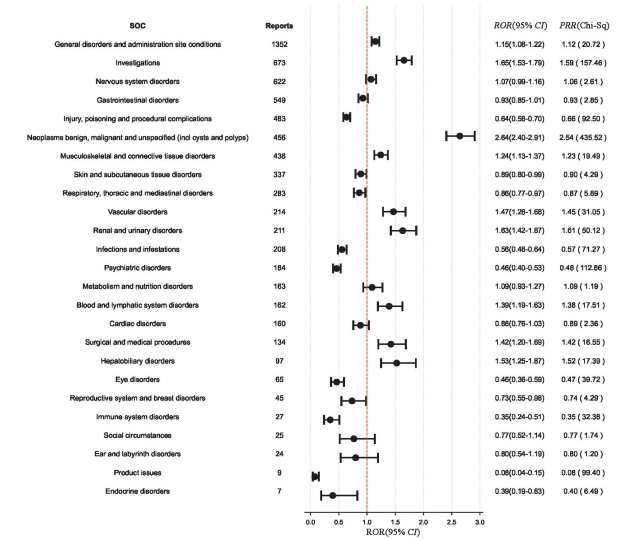


图 2 达罗他胺相关不良事件在 SOC 层级的不成比例信号强度森林图(ROR 与 PRR)

2.5 PT 层级信号分析

整体上,达罗他胺相关不良反应覆盖多个 SOC,且在核心 SOC 下形成集中的 PT 聚集,呈现“多系统覆盖、少数系统集中”的层级特征。“全身性疾病及给药部位情况”SOC 下,主要聚集乏力、虚弱、全身不适等药物耐受性相关 PT,同时包含治疗中断、剂量调整等用药管理相关 PT,反映肿瘤长期治疗中患者主观感受与用药管理信息在报告中占比突出。“各类检查”SOC 以实验室及临床监测指标异常 PT 为主,与前列腺癌患者高频随访监测的诊疗特点相关;“肾脏及泌尿系统疾病”SOC 下排尿症状、相关并发症条目集中,符合该人群基础疾病谱与治疗场景特征。神经系统、胃肠道 SOC 分别汇集头晕头痛、感觉异常及恶心呕吐、腹泻等常见非特异性不适 PT;肌肉骨骼及结缔组织疾病 SOC 以关节肌肉疼痛、活动受限为核心。“损伤、中毒及操作并发症”SOC 下跌倒、外伤及医疗操作相关 PT 聚集明显,提示老年肿瘤患者基础风险与治疗多重因素共同影响报告结构。详见图 3。

从 PT 层级的不成比例分析结果来看,达罗他胺相关报告总体呈现“少数 PT 出现统计学信号且信号多与肿瘤基础病程/监测行为密切相关”的特征,整体支持其上市后安全性表现相对稳定。在本次纳入的 Top30 的 PT 中,多项常见非特异性不适(如恶心、呕吐、腹泻、头晕、呼吸困难等)多数落在不显著区间(95%CI 跨越 1 或 IC 跨越 0),提示达罗他胺并未表现出广泛的跨系统“症状类 PT 过度聚集”,与其总体耐受性良好

的上市后监测线索,而非直接指向风险升高的证据;后续可在控制合并用药与共病因素的基础上,通过病例叙述核查、分层敏感性分析及时间关联评估等方法进一步验证其稳健性。需

要强调的是,FAERS 属于自发报告系统,信号检测反映的是“报告不成比例”而非真实发生率或因果关联,相关结果应结合临床背景与其他证据体系进行综合解读。见表 3。

表 3 4 种算法均为阳性的 PT (Top20)

PT	SOC	a	ROR	95%CI	PRR	IC	IC025	PRR(χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC(IC025)
疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	255	3.03	2.67~3.43	2.96	1.56	1.37	2.96(334.07)	2.96(2.61)	1.56(1.37)
虚弱	全身性疾病及给药部位各种反应	111	2.66	2.20~3.20	2.63	1.39	1.10	2.63(112.81)	2.63(2.18)	1.39(1.10)
周围神经病变*	各类神经系统疾病	110	10.83	8.97~13.08	10.68	3.41	3.02	10.68(965.03)	10.67(8.83)	3.41(3.02)
潮热*	血管与淋巴管类疾病	93	11.31	9.22~13.88	11.17	3.48	3.03	11.17(861.32)	11.16(9.09)	3.48(3.03)
肢体疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	89	2.68	2.18~3.31	2.66	1.41	1.08	2.66(92.73)	2.66(2.16)	1.41(1.08)
食欲减退	代谢及营养类疾病	76	3.00	2.39~3.76	2.97	1.57	1.20	2.97(99.93)	2.97(2.37)	1.57(1.20)
外周肿胀*	全身性疾病及给药部位各种反应	52	3.12	2.38~4.10	3.11	1.63	1.18	3.11(74.41)	3.11(2.36)	1.63(1.18)
肾功能损害	肾脏及泌尿系统疾病	52	5.66	4.31~7.43	5.62	2.49	1.97	5.62(197.81)	5.62(4.28)	2.49(1.97)
中性粒细胞计数降低	各类检查	38	8.61	6.26~11.85	8.57	3.10	2.38	8.57(254.07)	8.56(6.23)	3.10(2.38)
骨髓抑制*	血液及淋巴系统疾病	33	11.05	7.85~15.56	11.00	3.46	2.59	11.00(299.74)	10.99(7.80)	3.46(2.59)
间质性肺疾病*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	31	5.89	4.14~8.39	5.87	2.55	1.84	5.87(125.31)	5.87(4.12)	2.55(1.84)
血肌酐升高*	各类检查	28	3.79	2.61~5.49	3.78	1.92	1.25	3.78(57.19)	3.78(2.60)	1.92(1.25)
丙氨酸氨基转移酶升高	各类检查	27	3.90	2.68~5.70	3.89	1.96	1.27	3.89(58.08)	3.89(2.67)	1.96(1.27)
发热性中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	24	3.30	2.21~4.93	3.29	1.72	1.01	3.29(38.36)	3.29(2.21)	1.72(1.01)
肝功能异常	肝胆系统疾病	23	5.67	3.77~8.54	5.66	2.50	1.65	5.66(88.14)	5.65(3.75)	2.50(1.65)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	各类检查	22	3.67	2.42~5.58	3.66	1.87	1.11	3.66(42.64)	3.66(2.41)	1.87(1.11)
步态无力*	全身性疾病及给药部位各种反应	21	6.06	3.95~9.30	6.04	2.59	1.68	6.04(88.35)	6.04(3.93)	2.59(1.68)
水肿*	全身性疾病及给药部位各种反应	20	3.35	2.16~5.20	3.34	1.74	0.96	3.34(32.86)	3.34(2.15)	1.74(0.96)
肝脏疾病	肝胆系统疾病	19	3.88	2.48~6.09	3.88	1.95	1.11	3.88(40.56)	3.87(2.47)	1.95(1.11)
尿频*	肾脏及泌尿系统疾病	16	3.45	2.11~5.63	3.44	1.78	0.89	3.44(27.71)	3.44(2.11)	1.78(0.89)

注: * 为中国及美国说明书均未收录的 PT。

2.8 报告年度分布与 TTO

按年份汇总的上报趋势见图 6。2019—2024 年报告量呈持续上升,分别为 31、132、170、239、538、944 例,显示达罗他胺相关 FAERS 报告在上市后及临床使用扩大阶段逐步累积,并在 2023—2024 年进入明显的“放量期”(2024 年较 2023 年净增 406 例)。2025 年报告量为 550 例,较 2024 年有所回落,更可能与数据截取时点导致年度不完整及报告滞后等因素有关,因此不宜简单解读为真实风险下降或暴露减少。这种“逐年累积-快速上升-短期回落”的时间序列形态符合自发报告系统中药物上市后监测的常见规律,即报告量同时受真实用药规模、监管/媒体关注度、企业主动药物警戒以及报告滞后共同影响。

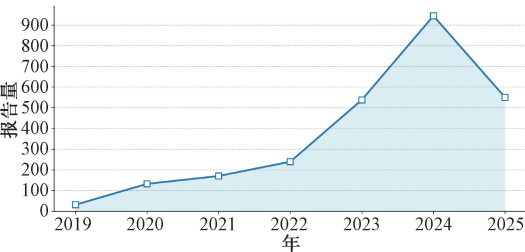


图 6 报告年度趋势图

TTO 分布见图 7。总体报告中 TTO 缺失较多(missing = 2 036),仅 568 例可计算 TTO(约占全部报告的 21.8%)。在可计算 TTO 的病例中,起病时间呈现明显“早期聚集”特征:0~30 d 占 47.5%(270 例),其次为 31~60 d(74 例,13.0%)、61~90 d(61 例,10.7%),即 90 天内累计约 71.3%;其后各时间窗占比逐步降低(91~120 d 6.3%、121~150 d 5.1%、151~180 d 2.5%、181~360 d 8.3%、>360 d 6.5%)。该分布提示达罗他胺相关可记录不良事件在治疗早期更易被识别并触发上报,而较晚期事件相对分散,亦可能受到随访间隔、合并治疗更替及信息缺失等影响。

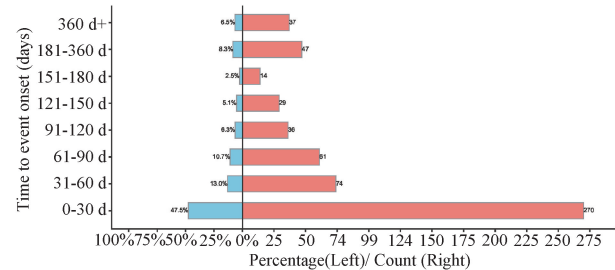


图 7 不良反应诱发时间分布

进一步对 TTO 进行 Weibull 分布拟合(图 8)显示:TTO 中位数为 34.1 d,IQR=6.0~104.0 d,范围 1~1 563 d;拟合参数 $\beta=0.60$ (95% CI = 0.57 ~ 0.64)、 $\alpha=62.74$ (95% CI = 54.60 ~ 72.51),属于典型早发型模式($\beta<1$ 提示危险率随时间递减)。这意味着在可观测到的病例中,不良事件更倾向于在用药初期发生或被记录,而随着治疗时间延长,新增事件的相对发生/报告速率可能下降。需要强调的是,FAERS 为自发报告系统,TTO 分析易受起止日期记录完整性、报告滞后、病例选择(仅

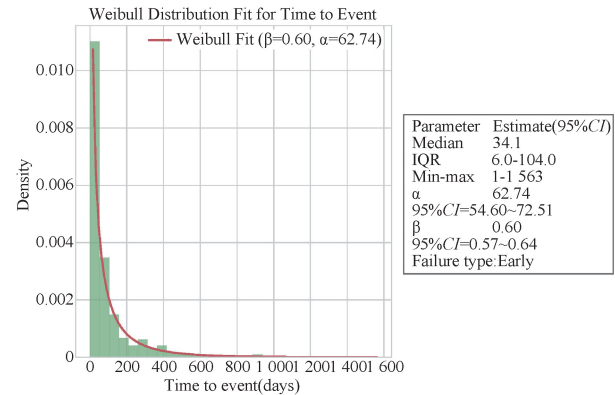


图 8 不良反应诱发时间 Weibull 分布拟合

纳入可计算 TTO 者)及合并用药/疾病进展混杂影响,因此上述时间模式更适合解释为“上市后监测中可观测事件的时间聚集特征”,而非严格的发生率推断。

3 讨论

本研究基于 FAERS 公开数据,纳入达罗他胺作为首要怀疑药物(PS)的 2 604 份报告及 6 928 条 PT 术语,从“人群特征-SOC/PT 分布-信号强度-多算法一致性-时间过程”开展分析。SOC 构成显示不良事件主要集中于全身性疾病及给药部位反应(19.52%)、检查(9.71%)、神经系统(8.98%)与胃肠道(7.92%),提示报告负担以耐受性症状与监测指标异常为主;PT 层面高频条目亦以疲劳/乏力、胃肠道不适、头晕、呼吸困难等非特异性症状为主,而信号强度较高的条目更多涉及实验室/器官功能异常及部分疾病状态/监测相关术语。总体上,这些结果为达罗他胺上市后安全性谱提供了结构化描述,但需置于 FAERS 缺乏暴露分母、信息缺失与混杂/报告偏倚等局限下解读。

报告人群以男性和老年人(≥60 岁)为主体,符合达罗他胺的适应证人群结构;但年龄缺失率接近 30%且近半数报告来自消费者/非专业人士,提示部分临床细节可能不完整,从而影响分层的稳健性与术语归类准确性。结局方面,OT 占 49.60%/住院占 21.6%/死亡占 17.3%,反映了肿瘤人群报告中较高的严重性负担;需明确的是,FAERS 结局为报告标注,不能据此推断因果关系或风险大小,因此本研究主要将其用于刻画结局构成,而非药物相关风险评估。

SOC 层级的不成比例分析与构成比例并不完全一致;神经系统与胃肠道虽报告频次较高,但 ROR 分别为 1.07(0.99~1.16)和 0.93(0.85~1.01),未达统计学显著性;精神障碍(ROR=0.46)和感染及侵染(ROR=0.56)的 ROR 均低于 1。相对而言,阳性信号集中于肿瘤类(ROR=2.64)、检查(ROR=1.65)、肾泌尿(ROR=1.63)和血管(ROR=1.47)等 SOC,且效应量多为轻、中度。这种“高频不一定富集”的现象提示富集程度除受报告频次影响外,还受背景基线、适应证人群结构与报告模式影响,因此 SOC 结果更适合作为后续 PT 层级精细定位和敏感性分析的线索,而非直接导出机制性结论。

在药理学层面,达罗他胺是一种非甾体雄激素受体(androgen receptor,AR)拮抗剂,主要通过抑制 AR 介导的转录活性发挥抗肿瘤作用;其较低的中枢暴露倾向与本研究“精神障碍 SOC 未见富集,神经系统 SOC 未达显著性”的观察在方向上具有一定一致性,但 FAERS 仅提供报告层面的相对证据的证据,不能据此建立因果关系链。在多算法一致性方面,四法共同检出信号 67 个,提示存在跨方法的稳定核心;同时,MGPS 单独检出较多,反映了算法对稀疏数据的敏感性差异,支持通过多算法交叉提高稳健性。时间过程显示,TTO 可计算病例占 21.8%,其中 0~30 d 病例占 47.5%,Weibull 分布的 $\beta=0.60$ (0.57~0.64)提示早期聚集,可作为临床监测中“起始阶段加强随访”的依据,但不应外推为真实风险随时间递减的趋势。最后,四算法均阳性的前 20 个 PT 中有 9 项未被中英文说明书明确覆盖,其中潮热、尿频、水肿(含外周肿胀)、肌酐升高等可能受背景发生率与共病/合并用药影响;而间质性肺疾病、骨髓抑制与周围神经病变因严重性或指向性较强,更适合作为后续个案核查和分层验证的重点监测线索,而非直接认定为新的不

良反应。

综上所述,基于 FAERS 中达罗他胺作为首要怀疑药物的 2 604 份报告(包含 6 928 条 PT),SOC 和 PT 层面的不成比例分析未显示广泛的跨系统风险富集,整体信号强度以轻至中度为主,提示其在真实世界自发报告体系中的不良反应总体较为温和,以耐受性相关事件为主,且临床可监测、可控。可计算 TTO 的病例显示,事件多在用药早期出现或被记录,提示临床重点应放在治疗初期的症状管理以及肝肾功能、血常规等监测。值得关注的是,在四算法一致且说明书未明确覆盖的少数 PT 中,间质性肺疾病、骨髓抑制及周围神经病变具有较高的临床警戒价值,可作为后续重点随访和核查的信号线索。

参考文献

[1] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer [EB/OL]. (2019-07-31) [2026-03-10]. <https://www. accc-cancer. org/view/fda-approves-darolutamide-for-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>.

[2] U. S. Food and Drug Administration. NUBEQA (darolutamide) prescribing information [EB/OL]. [2026-03-10]. <https://www. nubeqahcp. com/>.

[3] Bayer. Bayer receives approval for Nubeqa in China for the treatment of men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer [EB/OL]. (2021-02-03) [2026-03-10]. <https://www. worldpharmatoday. com/press-releases/bayer-receives-approval-for-nubeqa-in-china-for-the-treatment-of-men-with-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer/>.

[4] Fizazi K, Shore N, Tammela T L, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1235-1246.

[5] Smith M R, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(12): 1132-1142.

[6] Wolters F. Comparison of cerebral blood flow in regions relevant to cognition after enzalutamide, darolutamide, or placebo [J]. Drugs R D, 2023, 23: 406.

[7] U. S. Food and Drug Administration. FDA adverse event reporting system (FAERS): latest quarterly data files [EB/OL]. (2026-01-24) [2026-03-10]. <https://www. fda. gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers-database>.

[8] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. J Pharm Pharm Sci, 2013, 16(1): 100-110.

[9] Kreimeyer K, Menschik D, Winiecki S, et al. Using probabilistic record linkage of structured and unstructured data to identify duplicate cases in spontaneous adverse event reporting systems [J]. Drug Saf, 2017, 40(7): 571-582.

[10] Bate A, Evans S J W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(6): 427-436.

[11] Liu Yanhong, Feng Rong. Real-world safety characteristic of igiturimod: a pharmacovigilance study based on the japanese adverse drug event report (JADER) database [J]. Biol Pharm Bull, 2025, 48(9): 1419-1427.

(收稿日期:2026-04-17 修回日期:2026-07-10)