

• 临床研究 •

基于美国 FAERS 中玛巴洛沙韦的儿童不良反应
信号挖掘与分析魏安春, 李方波[△]

(重庆西南铝医院, 重庆 401326)

[摘要] 目的 挖掘美国食品药品监督管理局不良事件(AEs)报告系统(FAERS)中玛巴洛沙韦的儿童 AEs 信号,为临床安全用药提供参考依据。**方法** 提取 2018 年第四季度至 2023 年第三季度 FAERS 数据库中首要怀疑药物为玛巴洛沙韦的儿童 AEs 报告 424 份。采用报告比值比(ROR)、比例 ROR(PRR)和贝叶斯可信区间递进神经网络法进行信号检测,3 种方法结果均为阳性判定为可疑信号。**结果** 424 份儿童 AEs 报告中 5~12 岁儿童占比最高[75.00%(318/424)]。系统器官分类(SOC)层面发生 1 093 例次,主要累及损伤/中毒及操作并发症[49.04%(536/1 093)]和全身性疾病及给药部位反应[26.44%(289/1 093)],损伤类、全身类信号强度均明显(ROR=4.71,2.44,PRR=2.11,2.06);首选术语层面检出 18 个可疑信号,前 5 位分别为故意导致的产品使用问题、超说明书使用、异常行为、产品给予年龄不适宜患者、多形性红斑[95%可信区间下限(IC025)=5.90,2.64,1.80,1.59,1.11],其中热性谵妄、热性惊厥、脱水为说明书未记载的新信号(IC025=0.96,0.73,0.03)。**结论** 除已知不良反应外,新信号提示玛巴洛沙韦在儿童中存在未被充分认识的安全风险,需加强临床监测与合理用药。

[关键词] 玛巴洛沙韦; 不良反应; 儿童; 信号挖掘; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.029 中图法分类号:R511.7;R978.7

文章编号:1009-5519(2026)03-0631-06 文献标识码:A

Mining and analysis of adverse reaction signals of baloxavir marboxil in
children based on the US FAERSWEI Anchun, LI Fangbo[△]

(Chongqing Southwest Aluminum Hospital, Chongqing 401326, China)

[Abstract] **Objective** To mine adverse event (AEs) signals of baloxavir marboxil in children from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and provide a reference for clinical medication safety. **Methods** A total of 424 pediatric AEs reports with baloxavir marboxil as the primary suspected drug were extracted from FAERS (Q4 2018 to Q3 2023). Signals were detected using Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). A signal was considered positive if all three methods yielded positive results. **Results** A total of 424 pediatric AEs reports were analyzed, with children aged 5–12 years accounting for the highest proportion [75.00%(318/424)]. At the System Organ Class (SOC) level, 1 093 AEs cases were recorded in total, mainly involving injury, poisoning and procedural complications [49.04%(536/1 093)] and systemic disorders and administration site conditions [26.44%(289/1 093)], both of which showed significant signal strength (ROR=4.71 and 2.44; PRR=2.11 and 2.06, respectively). At the Preferred Term level, 18 suspicious signals were identified, with the top five being intentional product misuse [the lower end of the 95% credibility interval of the Information Component (IC025)=5.90], off-label use (IC025=2.64), abnormal behavior (IC025=1.80), inappropriate age of recipient (IC025=1.59), and erythema multiforme (IC025=1.11). New signals not documented in the drug label included febrile delirium (IC025=0.96), febrile convulsion (IC025=0.73), and dehydration (IC025=0.03). **Conclusion** In addition to known adverse events, new signals indicate unrecognized safety risks of baloxavir marboxil in children, necessitating enhanced clinical monitoring and rational drug use for this population.

[Key words] Baloxavir marboxil; Adverse reaction; Child; Signal mining; The US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

作者简介:魏安春(1989—),本科,主管药师,主要从事药物警戒和临床药理学工作。 [△] 通信作者, E-mail:467987606@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260212.1516.002\(2026-02-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260212.1516.002(2026-02-12))

随着全球范围内对新型冠状病毒感染限制的逐渐放宽,流行性感冒(流感)在全球范围内重新出现。在全球范围内 5 岁以下儿童流感发病例数估计为每年 9 000 万例^[1],但每年只有不到 10% 的儿童接受实验室确认的流感医疗保健访问。5 岁以下儿童每年因流感和相关疾病住院的比例为 1 000 人/10 万人^[2]。据估计,全球每年有 28 000 例 18 岁以下儿童死于与流感相关的下呼吸道感染,其中大多数死亡发生于 4 岁以下儿童中^[3]。中低收入国家受流感相关死亡率的影响尤为严重,流感儿童的病死率是发达国家的 15 倍,据估计,5 岁以下儿童中 99% 的流感相关死亡发生在中低收入国家^[1]。

玛巴洛沙韦是新型抗流感药物,其为玛巴洛沙韦酸的前体药物,通过抑制聚合酶酸性蛋白(PA)的帽依赖性核酸内切酶活性阻断流感病毒复制。在针对儿童(<18 岁)用药安全性与有效性的几项大型研究中的 CAPSTONE-1 研究^[4]表明,单剂量玛巴洛沙韦耐受性良好,不良事件(AEs)发生率为 20.7%,发现了 2 个严重的 AEs(嵌顿性腹股沟疝和无菌性脑膜炎),但不知道试验组分配的研究人员认为,这 2 个事件均与试验方案无关。在 CAPSTONE-2 研究^[5]中玛巴洛沙韦 AEs 发生率为 25.0%,5 例患者出现严重 AEs。在 MiniSTONE-2 研究^[6]中玛巴洛沙韦组 AEs 发生率为 46.1%,没有死亡、严重 AEs 或住院的病例报告,胃肠道疾病(呕吐或腹泻)为最常见的 AEs,出现 1 例腹痛的 AEs。此外,还有 2 项小型、开放标签的研究(JapicCTI-163417^[7]和 JapicCTI-173811^[8]),但这些研究均为临床前期或小范围内研究,安全性总体结果不明显,未发现新的安全信号。目前,玛巴洛沙韦已在一些国家上市,但缺乏其上市后儿童应用的安全性研究。玛巴洛沙韦于 2018 年 10 月 24 日在美国获批上市,为进一步研究玛巴洛沙韦上市后在儿童应用中 AEs 发生情况和危险因素,本研究利用美国食品药品监督管理局(FDA) AEs 报告系统(FAERS)中玛巴洛沙韦相关 AEs 信号的挖掘,希望可为儿童流感的治疗提供参考依据,提高临床用药安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 提取 2018 年第四季度至 2023 年第三季度 FAERS 数据库中首要怀疑药物为玛巴洛沙韦的儿童 AEs 报告 424 份作为研究对象。

1.2 数据筛选 借助美国 FDA 的公共数据开放项目平台(<https://open.fda.gov/apis/drug/event/>),以“baloxavir”作为产品成分关键词筛选相关数据,具体检索命令设置为 INDEX(PROD_AI,“BALOXAVIR”)。为确保数据的准确性与唯一性,遵循 FDA 推荐的重复报告剔除方法,从演示表中提取 PRIMARYID、CASEID、FDA_DT 这 3 个关键字段。数据处

理时先依据 CASEID、FDA_DT、PRIMARYID 的顺序进行排序。针对 CASEID 相同的报告仅保留 FDA_DT 值最大的那份报告;若 CASEID 和 FDA_DT 均一致则进一步比较 PRIMARYID,保留该值最大的报告。在数据处理过程中对可能出现的数据缺失情况,若关键信息(如 CASEID、FDA_DT、PRIMARYID 等)缺失,该条数据将被剔除,以保证后续分析的数据质量。若遇到异常值,如明显不符合逻辑的报告时间(如早于药物上市时间等)也会进行人工核查,确认为异常后予以剔除。后续由 2 名专业研究人员依据国际医学用语词典 26.1 版中的药物不良反应术语集,运用首选系统器官分类(SOC)及其下位首选术语(PT)对所收集到的玛巴洛沙韦相关 AEs 报告进行系统分类^[9]。

1.3 统计学处理 在对玛巴洛沙韦相关 AEs 报告进行深入分析时,为精准评估其与不良反应之间的关联强度,采用报告比值比(ROR)^[10]、比例 ROR(PRR)^[11]和贝叶斯可信区间递进神经网络法(BCPNN)^[12]。玛巴洛沙韦的 AEs 信号检测从 SOC、PT 2 个层面展开,借助 3 种基于比值失衡测量法四格表进行检测。见表 1。只有当这 3 种检测方法的结果全部显示为阳性时才将该信号认定为可疑 AEs 信号,其计算方式和阳性信号的判定标准:(1)ROR = ad/bc, 95% 可信区间(95% CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$, 阳性标准为目标药物所对应的目标 AE 报告数量(a) ≥ 3,且 ROR 的 95% CI 下限(IC025) > 1。(2)PRR = a(c+d)/c(a+b), $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$, 阳性标准为目标药物的目标 AE 报告数(a) ≥ 3, PRR > 2, $\chi^2 > 4, P < 0.05$ 。(3)BCPNN 法的信息成分(IC) = $\log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$, 95% CI = E(IC) ± 2 × $\sqrt{V(IC)}$, 阳性标准为 IC025 > 0。发病时间的计算方法为事件发病日期减治疗开始日期,以 \bar{x} 表示。

表 1 与玛巴洛沙韦相关的报告特征

项目	目标 AEs 报告数	其他 AEs 报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

2 结果

2.1 玛巴洛沙韦相关 AEs 报告基本特征 424 份儿童使用玛巴洛沙韦 AEs 报告中男 178 份(41.98%),女 166 份(39.15%),男女比例接近,未知性别 80 份(18.87%); 5 ~ < 12 岁儿童 AEs 报告占比最高[75.00%(318/424)],其次为 12 ~ < 18 岁[19.81%(84/424)]; 60.61%(257/424)的报告适应证不明;

37.74% (160/424) 的报告用于治疗流感; 26.89% (114/424) 的报告为严重报告; 转归包括 (转归类别非互斥): 危及生命 9 份 (2.12%), 住院 51 份 (12.03%), 残疾 1 份 (0.24%), 死亡 3 份 (0.71%), 发生其他严重医疗事件 61 份 (14.39%); AEs 多发生于用药后早期 (0~1 d), ≥50% 事件起始于首日, 发生时间 (110 例有效记录) 0~74 d, 平均 (1.65±7.27) d, 未记录具体发生时间 314 份 (4.06%)。见表 2。

表 2 玛巴洛沙韦相关 AEs 报告基本特征 (n=424)

项目	n	构成比 (%)
性别		
女	166	39.15
男	178	41.98
未知	80	18.87
年龄 (岁)		
<1	3	0.71
1~<5	19	4.48
5~<12	318	75.00
12~<18	84	19.81
年份		
2018	5	1.18
2019	129	30.42
2020	252	59.43
2021	4	0.94
2022	23	5.42
2023	11	2.59
报告者		
消费者	275	64.86
其他健康专业人员	11	2.59
药师	32	7.55
医师	106	25.00

续表 2 玛巴洛沙韦相关 AEs 报告基本特征 (n=424)

项目	n	构成比 (%)
严重性		
非严重	310	73.11
严重	114	26.89

2.2 与玛巴洛沙韦相关的信号检测情况

2.2.1 SOC 层面 共发生 1 093 例次。主要累及损伤/中毒及操作并发症 [49.04% (536/1 093)] 和全身性疾病及给药部位反应 [26.44% (289/1 093)], 其他占 24.52% (268/1 093)。损伤类、全身类信号强度均明显 (ROR = 4.71、2.44, PRR = 2.11、2.06)。见表 3。

表 3 玛巴洛沙韦在 SOC 层面的 AEs 信号强度 (n=1 093)

类别	损伤/中毒及操作并发症	全身性疾病及给药部位反应
检出信号的 PT 数 (n)	4	1
报告例次 [n (%)]	536 (49.04)	289 (26.44)
发生时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	0.11 ± 0.32	0.79 ± 2.12
ROR (95% CI)	4.71 (4.19~5.31)	2.44 (2.13~2.79)
PRR (95% CI)	2.11 (1.90~2.35)	2.06 (1.87~2.28)
χ^2	796.83	180.50
IC (IC025)	1.53 (1.37)	1.04 (0.84)

2.2.2 PT 层面 符合 3 种选择方法的 AEs 18 种, 按年龄分为 4 组, 各组 PT 按信号强度排列见表 4。18 种 AEs 中热性谵妄 5 例、热性惊厥 4 例及 5~<12 岁 3 例、脱水 5 例属于说明书中未曾出现的 AEs (IC025 = 0.96、0.73、0.29、0.03)。共有 110 例患者汇报了 AEs 发生时间, <1 岁 3 例, 1~<5 岁 13 例, 5~<12 岁 50 例, 12~<18 岁 44 例; 平均 AEs 发生时间分别为 (1.65±7.27)、(0.33±0.58)、(0.62±0.65)、(0.66±1.33)、(3.16±11.3)d。

表 4 在 FAERS 来源中以 IC025 排名的巴洛沙韦在 PT 层面的 AEs 信号强度

组别	PT	报告例次 (n) ^a	ROR (95% CI)	PRR (95% CI)	χ^2	IC (IC025)
1~<5 岁组 (n=13)	故意导致的产品使用问题	5	82.95 (32.41~212.30)	74.23 (31.97~172.39)	351.13	6.17 (1.22)
	癫痫	6	13.30 (5.64~31.39)	11.73 (5.54~24.82)	59.26	3.55 (1.03)
	非标签使用	6	4.08 (1.73~9.63)	3.69 (1.75~7.80)	12.17	1.88 (0.23)
5~<12 岁组 (n=50)	故意使用产品问题	193	156.63 (129.72~189.12)	121.58 (108.88~143.14)	15 495.33	6.35 (5.59)
	非标签使用	246	10.52 (9.05~12.21)	7.78 (6.99~8.67)	1465.45	2.92 (2.67)
	给予年龄不适宜的患者的产品	15	8.30 (4.94~13.95)	8.17 (4.91~13.61)	91.61	2.99 (1.73)
	异常行为	11	5.13 (2.81~9.35)	5.07 (2.80~9.18)	35.34	2.32 (1.05)
	多形性红斑	4	20.62 (7.42~57.30)	20.53 (7.42~56.80)	68.60	4.25 (0.69)

续表 4 在 FAERS 来源中以 IC025 排名的巴洛沙韦在 PT 层面的 AEs 信号强度

组别	PT	报告例次 (n) ^a	ROR (95%CI)	PRR (95%CI)	χ ²	IC (IC025)
12~<18 岁组 (n=44)	热性惊厥	3	26.48(8.03~87.26)	26.39(8.04~86.64)	66.20	4.58(0.29)
	热性谵妄	3	7.72(2.44~24.41)	7.70(2.44~24.24)	16.96	2.91(0.04)
	给用了不正确的剂量	9	13.47(6.88~26.38)	12.86(6.79~24.36)	98.23	3.68(1.61)
	用药错误	5	42.12(17.18~103.28)	10.99(17.13~98.11)	191.64	5.33(1.20)
	过敏性休克	4	52.84(19.39~143.96)	51.70(19.39~137.85)	194.39	5.66(0.88)
	血管性水肿和风疹	6	7.81(3.45~17.63)	7.58(3.45~16.67)	34.31	2.92(0.85)
	故意导致的产品使用问题	4	15.69(5.80~42.40)	15.37(5.81~40.64)	53.43	3.93(0.67)
	给用了额外剂量	3	35.44(11.22~111.93)	34.88(11.25~108.10)	97.22	5.10(0.40)
	异常行为	3	18.70(5.95~58.82)	18.41(5.97~56.83)	49.03	4.19(0.31)
	皮疹	7	3.14(1.47~6.69)	3.06(1.48~6.32)	9.80	1.61(0.23)
	药物性超敏反应	3	10.79(3.44~33.88)	10.63(3.45~32.75)	26.09	3.40(0.17)
合计	癫痫	4	4.33(1.61~11.68)	4.26(1.61~11.23)	10.00	2.09(0.05)
	故意导致的产品使用问题	202	152.92(129.93~179.98)	124.84(108.88~143.14)	21 264.05	6.74(5.90)
	超说明书使用	257	9.39(8.16~10.81)	7.42(6.66~8.26)	1 460.06	2.88(2.64)
	异常行为	14	9.21(5.42~15.66)	9.11(5.40~15.38)	99.98	3.17(1.80)
	产品给予对象为年龄不适宜的 患者	15	6.97(4.18~11.63)	6.89(4.16~11.42)	74.97	2.77(1.59)
	多形性红斑	5	24.73(10.12~60.39)	24.62(10.12~59.89)	109.66	4.58(1.11)
	热性谵妄	5	3 709.66(433.03~31 780.00)	3 692.70(431.76~31 582.72)	3 075.61	9.27(0.96)
	用药错误	7	6.46(3.06~13.62)	6.42(3.06~13.48)	31.80	2.67(0.90)
	各种谵妄	5	11.31(4.66~27.40)	11.26(4.66~27.18)	46.05	3.47(0.86)
	过敏性休克	5	10.56(4.36~25.59)	10.52(4.36~25.38)	42.49	3.38(0.83)
	热性惊厥	4	19.13(7.08~51.69)	19.06(7.08~51.33)	66.74	4.22(0.73)
	癫痫	15	2.04(1.23~3.40)	2.03(1.23~3.35)	7.84	1.02(0.20)
	给用了不正确的剂量	10	2.23(1.20~4.16)	2.22(1.20~4.12)	6.71	1.15(0.12)
	脱水	5	3.17(1.32~7.66)	3.16(1.32~7.60)	7.38	1.66(0.03)
	腹泻	12	1.91(1.08~3.37)	1.90(1.08~3.33)	5.11	0.92(0.02)

注：^a 同一患儿报告可包含多个 AEs。

3 讨 论

3.1 数据库选择 本研究选择 FAERS 数据库基于以下考量：(1)FAERS 是全球最大的自发呈报系统之一，包含美国境内外药品 AEs 和用药错误信息；(2)数据更新频率高（每季度发布），适用于分析新型药物（如玛巴洛沙韦）上市后的安全性；(3)数据通过 API 接口开放，便于研究人员直接获取和处理。虽然 FAERS 存在局限性，如 AEs 报告依赖自愿提交，可能存在低报、漏报或过度报告（如媒体关注事件）；部分报告缺少关键细节（如患者年龄、用药剂量），影响信号分析准确性等，但其统计结果在一定程度上可用于评估真实世界药物 AEs 的发生情况。

3.2 临床意义 总体而言，在药物上市后持续关注 AEs 风险信号、报告疑似与药物相关的反应将有助于

评估药物的安全性。综合 2018 年第四季度至 2023 年第三季度共 20 个季度 AEs 报告的年度数据，玛巴洛沙韦在男性（39.15%）和女性（41.98%）中 AEs 发生率相当，集中于 5~<12 岁年龄区间（75.00%），使用量于 2018—2020 年持续增加，并于 2020 年达高峰（252 例），然后迅速下降，2021—2023 年仅有 38 例上报，在新型冠状病毒感染流行期间由于采取防控措施，发生流感并使用该药物人群基数变小，可能导致不良反应报告数低估、信号掩盖等，干扰安全性评估，可能延缓安全问题的发现。一项玛巴洛沙韦的事后研究表明，<6 岁（56 例）和 6~<12 岁（81 例）者分别有 39.0% 和 39.5% 发生 AEs。最常见的 AEs 为呕吐，发生于小于 6 岁 [8.5% (5/59)]、6~<12 岁 [11.1% (9/81)] 患者。除 2 例 6、9 岁患者外，所有呕吐 AEs 均发生于

给药 30 min 后。所有 AEs 均为轻度或中度^[13]。本研究获取的玛巴洛沙韦 AEs 信号及安全性相关信息与当前已有的临床研究结论相契合。这一契合度在很大程度上验证了本研究方法的可靠性,同时,也侧面反映出玛巴洛沙韦在儿童群体中的应用具备一定安全性。但也发现了一些具有参考价值的 AEs 信号,如热性谵妄、热性惊厥和脱水,其中脱水在 JapicCTI-163417^[7] 研究中曾有过 1 例报告,而由玛巴洛沙韦引起的热性谵妄、热性惊厥还鲜见相关文献报道。考虑可能是接受玛巴洛沙韦治疗的患者反复发烧或症状复发所致,这些患者又集中于甲型流感(H3N2)或乙型流感的小于 6 岁患者中^[13]。从药代动力学差异角度来看,儿童的生理特点与成人不同,药物在儿童体内的吸收、分布、代谢、排泄过程存在差异,可能影响玛巴洛沙韦不良反应的发生情况,如血脑屏障受损或不成熟时玛巴洛沙韦代谢产物玛巴洛沙韦酸可能诱发神经精神疾病,12 岁以下儿童服用玛巴洛沙韦较成人更易发生谵妄和惊厥^[14],与儿童脑部发育不完善有关;另外,儿童肝肾功能发育尚未完全,对药物代谢能力较弱,可能导致药物在体内蓄积,增加发生不良反应的风险。综合考虑不良反应信号与药代动力学差异有助于更全面地理解这些信号产生的原因,为临床合理用药提供更精准依据。虽然新的 AEs 信号报告数不多,但 IC 值较高,提示其与药物使用的相关性值得临床医生关注,特别是在儿童这一特殊人群中。在 AEs 信号中包含故意违规使用产品、超说明书用药、对不适龄患者用药、一般性用药错误及剂量错误等情况,这些情况可能导致药物不良反应的误判或漏判,如故意违规,使用产品可能掩盖药物真实的不良反应情况。玛巴洛沙韦作为新上市的单剂量口服抗病毒药物,2022 年 8 月 FDA 批准扩展适用人群,治疗症状出现不到 48 h 的 5~12 岁、急性无并发症的儿童流感患者。同时,基于 CAPSTONE-1^[4]、CAPSTONE-2^[5] 和 MiniSTONE-2^[6] 研究结果,日本也用于大于或等于 5 岁无基础疾病的患者和大于或等于 12 岁高危患者的流感治疗。根据 3 期 BLOCKSTONE(JapicCTI-184180)研究^[15] 结果,巴洛沙韦还被用于大于或等于 5 岁患者的暴露后预防。但该药未被批准用于小于 5 岁患者,需引起临床医生的重视。原因可能与 52.2% 的小于 6 岁甲型 H3N2 流感患者在治疗中出现 PA/I38X 取代病毒,其比例高于 6~<12 岁患者和成人及青少年甲型 H3N2 流感患者^[8]。已有研究表明,PA/I38X 病毒发生变异的概率在小于 5 岁儿童中较高^[4-6],而 PA/I38X 已被证明是巴洛沙韦敏感性降低的最常见决定因素^[16]。同时,本研究结果显示,5 岁以下儿童服用玛巴洛沙韦时 AEs 发生时间略快于 5 岁以上儿童。可能与儿童药物代

谢速率、体内分布、生理功能的差异相关。5 岁以下儿童的药物代谢速率通常比 5 岁以上儿童更快。可能是因为在儿童阶段肝脏、肾脏代谢和排泄功能尚未发育完全,导致药物在体内的清除速率较高,可能导致药物的血药浓度下降更快,从而加速 AEs 的发生;另外,5 岁以下儿童相对于体重来说具有较大的体液量和较小的脂肪组织量,可能导致药物的分布容积相对较大,从而影响药物在体内的分布速度和范围。如药物在体内的分布速度较快可能更快地达到对组织和器官产生不良影响的临界浓度^[17-18]。本研究尚存在一定局限性,说明书收录的 AEs,尤其是在药品罕见 AEs 的探寻方面受限于纳入条件严苛、样本量有限、治疗时长及随访时间不足等因素,其结果常与真实世界的情形有所出入。对新上市的药物而言,即便在人群中已被广泛使用,其临床试验也很少包括儿科患者。此外,儿科临床试验完成率,难以建立可推广的研究设计,缺乏被接受和验证的临床终点,受试者稀少和安慰剂效应夸大,以及无法检测长期 AEs^[19-21]。由于对偏倚和混杂因素的统计控制不足,临床转化有限^[22],导致缺乏了解如何安全地治疗这一弱势群体。因此,药品上市后的 AEs 监测与完善工作至关重要。通过数据库挖掘药品 AEs 信号,在药物安全性评价中优势明显,特别是能发现不少潜在、迟发的 AEs 风险信号^[23]。

3.3 建议 针对不同年龄儿童使用玛巴洛沙韦提出以下用药建议:(1)5 岁以下儿童应重点监测神经系统症状(如热性谵妄、惊厥)及脱水情况;鉴于目前美国 FDA 尚未批准该药物用于 5 岁以下儿童,务必严格遵循药品说明书规定的剂量使用,杜绝超说明书用药行为;对代谢功能尚未发育完善的婴幼儿,需密切监测药物血药浓度及不良反应。(2)对于 5~<12 岁儿童,着重监测异常行为、过敏反应(如多形性红斑)等;建议在单剂口服给药后进行 30 min 的密切观察,警惕急性胃肠道反应的发生。(3)对于青少年(\geq 12 岁),重点关注过敏性休克、血管性水肿等不良反应;对于合并基础疾病(如哮喘)者,用药前需充分权衡利弊,用药后应留观 1 h。(4)在玛巴洛沙韦超说明书使用与用药错误防控方面,建议加强对医护人员关于药物适应证的专业培训,避免将其用于新型冠状病毒感染等未获批的适应证;建立儿童用药剂量自动核查系统,以降低因年龄不适宜而导致的用药风险。(5)关于用药长期安全性监测建议建立随访机制,为接受治疗的儿童建立为期 6 个月的随访档案,追踪迟发性 AEs,如对神经发育的影响等。同时,进一步开展针对 5 岁以下儿童的药代动力学研究,明确该年龄段儿童药物代谢差异对用药安全性的影响。

参考文献

- [1] NAIR H, BROOKS W A, KATZ M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1917-1930.
- [2] CAINI S, SPREEUWENBERG P, KUSZNIERZ G F, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999—2014 [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 269.
- [3] COLLABORATORS G. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1): 69-89.
- [4] HAYDEN F G, SUGAYA N, HIROTSU N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 913-923.
- [5] ISON M G, PORTSMOUTH S, YOSHIDA Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1204-1214.
- [6] BAKER J, BLOCK S L, MATHARU B, et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: a randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2) [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 700-705.
- [7] HIROTSU N, SAKAGUCHI H, SATO C, et al. Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: safety and clinical and virologic outcomes [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(4): 971-981.
- [8] YOKOYAMA T, SAKAGUCHI H, ISHIBASHI T, et al. Baloxavir marboxil 2% granules in Japanese children with influenza: an open-label phase 3 study [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 706-712.
- [9] LIU S, MA W, MOORE R, et al. RxNorm: prescription for electronic drug information exchange [J]. *IT Prof*, 2005, 7(5): 17-23.
- [10] ROTHMAN K J, LANES S, SACKS S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519-523.
- [11] 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.
- [12] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal Generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.
- [13] HIROTSU N, SAKAGUCHI H, FUKAO K, et al. Baloxavir safety and clinical and virologic outcomes in influenza virus-infected pediatric patients by age group: age-based pooled analysis of two pediatric studies conducted in Japan [J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 35.
- [14] NAKAZAWA M S I, HARA K, KOMEDA T, et al. Safety and effectiveness of baloxavir marboxil for the treatment of influenza in Japanese clinical practice: a postmarketing surveillance of more than 3000 patients [J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(7): 729-735.
- [15] IKEMATSU H, HAYDEN F G, KAWAGUCHI K, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 309-320.
- [16] LINA B, BOUCHER C, OSTERHAUS A, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the influenza resistance information study [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(2): 267-278.
- [17] ANDERSON B J. My child is unique; the pharmacokinetics are Universal [J]. *Paediatr Anaesth*, 2012, 22(6): 530-538.
- [18] ENIOUTINA E Y, CONSTANCE J E, STOCKMANN C, et al. Pharmacokinetic considerations in the use of antivirals in neonates [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(12): 1861-1878.
- [19] HWANG T J, ORENSTEIN L, KESSELHEIM A S, et al. Completion rate and reporting of mandatory pediatric postmarketing studies under the US pediatric research Equity act [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(1): 68-74.
- [20] MOMPER J D, MULUGETA Y, BURCKART G J. Failed pediatric drug development trials [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(3): 245-251.
- [21] WHARTON G T, MURPHY M D, AVANT D, et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): e512-e518.
- [22] CASTRO-PASTRANA L I, CARLETON B C. Improving pediatric drug safety: need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge [J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2011, 18: e76-e88.
- [23] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.

(收稿日期: 2025-03-06 修回日期: 2025-10-11)