Pharmacy Information 药物资讯, 2024, 13(2), 101-109
Published Online March 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/pi
https://doi.org/10.12677/pi.2024.132013

Hans汉斯

基于FAERS对瑞卢戈利安全信号的挖掘与分析

朱咏娟，马泳琪，吴佳彤，何旭阳，曹　楠，张亚安*

东南大学成贤学院制药与化学工程学院，江苏　南京

收稿日期：2024年2月17日；录用日期：2024年3月18日；发布日期：2024年3月28日

摘　要

目的：挖掘瑞卢戈利的安全警戒信号，研究瑞卢戈利上市后真实世界的安全性。方法：基于FAERS对瑞卢戈利2019年1月至2023年8月期间的不良事件(ADE)数据，通过比例失衡法中的报告比值比(ROR)法与比例报告比值比(PRR)法对数据进行挖掘分析。结果：检索到相关瑞卢戈利ADE报告2308例，具有临床参考意义的不良反应风险信号28个，累及11个系统器官，其中19个新信号瑞卢戈利说明书中未提及。结论：在瑞卢戈利临床使用中，应加强对肌肉－骨骼肌系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、血管及淋巴管类疾病以及心血管系统疾病下属ADE的关注度，重视说明书中未提及的血睾酮升高、间质出血等较强的ADE。

关键词

瑞卢戈利，信号挖掘，药物不良事件，FAERS，前列腺癌，子宫肌瘤

Data Mining and Analysis for Safety Signals of Degarelix Based on FAERS

Yongjuan Zhu, Yongqi Ma, Jiatong Wu, Xuyang He, Nan Cao,Ya'an Zhang*

School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Chengxian College, Southeast University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 17th, 2024; accepted: Mar. 18th, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Objective: To mine the safety warning signals of relugolix based on the FAERS, and to study the real-world safety of relugolix after its launch. Methods: The adverse event data of relugolix from January 2019 to August 2023 in FAERS database were collected. The reported odds ratio (ROR) method and proportional reporting odds ratio (PRR) method in the proportional imbalance method were used to mine and analyze the data. Results: A total of 2308 ADR reports of relugolix

*通讯作者。

文章引用: 朱咏娟, 马泳琪, 吴佳彤, 何旭阳, 曹楠, 张亚安. 基于 FAERS 对瑞卢戈利安全信号的挖掘与分析[J]. 药物资讯, 2024, 13(2): 101-109. DOI: 10.12677/pi.2024.132013

were retrieved, and 28 risk signals of adverse reactions with clinical reference significance were identified, involving 11 systems and organs. Compared with relugolix's instructions, 19 were not mentioned. Conclusion: In the clinical use of relugolix, attention should be paid to ADRs associated with musculoskeletal system disorders, general disorders and administration site conditions, vascular disorders and cardiovascular system disorders. More attention should be paid to ADR with strong signals such as blood testosterone increased and intermenstrual bleeding, which are not mentioned in the instructions.

Keywords

Relugolix, Signal Mining, Adverse Drug Event, FAERS, Prostate Cancer, Uterine Myoma

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

据 2020 全球癌症统计报告显示，前列腺癌是男性第二大常见癌症和第五大癌症死因。2020 年全球前列腺癌新发病例和死亡病例分别占男性癌症发病和死亡总数的 14.1%和 6.8% [1]。我国前列腺癌发病大多为 50 岁以上男性，随着近年来中国人口老龄化加剧等原因，发病率也逐年增长[2] [3]。据调查，我国女性子宫肌瘤在人群中的发病率已达 20%~30% [4]。前列腺癌和子宫肌瘤严重危害男性和女性人群的生命健康安全，应予以重视和研究。

瑞卢戈利(relugolix)是治疗晚期前列腺癌的第一个口服促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗剂，其可快速抑制睾丸激素，在针对晚期前列腺癌的关键 III 期 HERO 临床试验中，每日口服一次瑞卢戈利在 48 周的治疗期间内持续去势率大于 90% [5]。此外，瑞卢戈利也可将血清雌二醇和黄体酮浓度降低到绝经后水平。瑞卢戈利可迅速抑制脑垂体释放促黄体生成素(LH)和促卵泡生成素(FSH)，并在 I 期和 II 期临床研究中被证明可以降低睾丸激素水平[6] [7] [8]。III 期临床试验研究结果证明，瑞卢戈利对晚期前列腺癌去势效果与肌内注射亮丙瑞林的疗效和安全性比较为非劣性，是晚期前列腺癌药物去势疗法的新选择[9]。该药于 2019 年 1 月 8 日经日本药品医疗器械管理局(PMDA)批准在日本上市，用于改善子宫肌瘤引起的相关症状；于 2020 年 12 月 8 日由美国食品药品管理局(FDA)批准在美国上市，用于治疗晚期前列腺癌。瑞卢戈利作为口服药物相较传统的注射治疗药物具有一定的优势，在全球市场呈现稳步增长的趋势。尽管该药具有良好的前景，但因为上市时间较短，临床应用的数据较少，对于全面评估此药的安全性仍是挑战。因此，本研究对基于 FAERS 数据库收集到的瑞卢戈利数据进行挖掘，分析药物上市后药品不良事件(Adverse Drug Event, ADE)信号，为临床安全用药提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

OpenVigil 2.1 (http://openvigil.sourceforge.net/)是药物警戒数据提取、挖掘和分析的工具。本研究利用 OpenVigil 2.1 数据平台来查询 FAERS 数据库，以瑞卢戈利的通用名和商品名为检索词进行检索，具体检索词为“relugolix”“relumina”“orgovy”，依瑞卢戈利上市时间，选取 2019 年 1 月 8 日至 2023 年 8 月 2 日数据库接收的瑞卢戈利所有报告统计信息，并使用 OpenVigil 2.1 导出该药上市后至 2023 年 8 月 2

日的个体报告。

2.2. 数据清洗

检索得到瑞卢戈利 ADE 报告 2308 份，使用 MedDRA v24.1 依照《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)的首选术语(Preferred Term, PT)对所得数据编码，并进行系统器官分类(System Organ Class, SOC)。为减少“适应证偏倚”(即将处方药物的适应证报告为 ADR)的影响，本研究将与瑞卢戈利适应证相关的 PT 从分析中删除[10]。

2.3. 信号检测方法

比例失衡法是药物安全评价中最常使用的信号挖掘方法，本研究采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比(proportional reporting ratios, PRR)法对瑞卢戈利的 ADE 进行警戒信号挖掘，该方法有较高灵敏度，且能消除较多偏倚[11]，比例失衡法四格表见表 1。ROR 法不良事件(Adverse Event, AE)报告数(a) ≥ 3，同时 ROR 值 95%置信区间(Confidence Interval, CI)下限 > 1 视为阳性信号；PRR 法 AE 报告数(a) ≥ 3，PRR ≥ 2，且 $x^2 \geq 4$ 表示阳性信号[12]，两种风险信号计算公式见表 2。当 2 种方法中至少有 1 种符合标准时，提示一个阳性信号生成。

Table 1. Fourfold table of disproportional medthod
表 1. 比例失衡法四格表

项目	目标不良事件	其他不良事件	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

Table 2. Formula and threshold value of ROR and PRR
表 2. ROR 法及 PRR 法公式与值域

方法	公式	值域
ROR	$\mathrm{ROR} = \frac{a/c}{b/d}$ $SE(\ln \mathrm{ROR}) = \sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}$ $95\%CI = e^{\ln(\mathrm{ROR}) \pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$	a ≥ 3, 95% CI > 1
PRR	$\mathrm{PRR} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln \mathrm{PRR}) = \sqrt{\left(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(\mathrm{PRR}) \pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}\right)}}$	a ≥ 3, PRR ≥ 2, $x^2 \geq 4$

3. 结果

共筛选出与瑞卢戈利相关的报告数为 2308 份，具有临床参考意义的不良反应风险信号 28 个，涉及 11 个系统器官。

3.1. ADE 报告基本分布

数据显示，瑞卢戈利 ADE 报告中患者性别为男性 2261 份(占 97.9%)、女性 22 份(占 0.9%)。不良反应报告患者的主要年龄范围除缺失外为 45~74 岁(566 份，占 24.5%)。瑞卢戈利 ADE 上报数量前三位分别为美国、日本和瑞士。在筛选出的报告中，瑞卢戈利发生严重不良事件的有 417 份，占比 18.0%。严重不良事件以其他和住院或住院时间延长为主，不良事件报告基本信息见表 3。

Table 3. Basic information of patients with relugolix related ADE
表 3. 瑞卢戈利不良事件报告基本信息

项目		例数 n (%)
性别	男性	2261 (97.9)
	女性	22 (0.9)
	缺失	25 (1.0)
年龄	<18	1 (<0.1)
	18~44	6 (0.2)
	45~74	566 (24.5)
	>74	300 (12.9)
	缺失	1435 (62.1)
报告国家	美国	2273 (98.4)
	日本	16 (0.6)
	瑞士	6 (0.2)
	德国	4 (0.1)
	奥地利	1 (<0.1)
	斯洛伐克	1 (<0.1)
严重不良事件	死亡	10 (0.4)
	危及生命	2 (<0.1)
	残疾	3 (0.1)
	住院或住院时间延长	139 (6.0)
	其他	263 (11.3)

3.2. ADE 信号强度分布

将瑞卢戈利数据中的 ADE 信号与药品说明书做比较，得到血睾酮升高、间质出血、肌肉萎缩等 19 个未在说明书中出现的信号。列出瑞卢戈利 ADE 有效风险警戒信号强度排序，其中 ROR 值排列前五位的为潮热(ROR = 63.15)、血睾酮升高(ROR = 58.01)、间质出血(ROR = 55.44)、肌肉萎缩(ROR = 17.99)和性欲降低(ROR = 15.57)，见表 4。

3.3. 患者转归情况

瑞卢戈利上报的 ADE 报告中，最后一次观察患者反应时，出现其他不良事件或未出现不良事件的报告数量最多，有 1891 份(占 81.9%)，出现严重不良事件(包括死亡、危及生命、住院或住院时间延长、致残等其他严重事件)的数量有 417 份(占 18.0%)，见表 5。

Table 4. Relugolix adverse event (ADE) signal intensity ranking
表 4. 瑞卢戈利不良事件(ADE)信号强度排序

排序	ADE 信号(PT)	频数	PRR	ROR (95% CI)	卡方	说明书是否提及
1	潮热	777	53.09	63.15 (58.40; 68.29)	38120.40	是
2	血睾酮升高	21	57.76	58.01 (37.46; 89.84)	1070.75	否
3	间质出血	61	54.76	55.44 (42.77; 71.87)	2995.51	否
4	性欲降低	34	17.87	17.99 (12.81; 25.26)	518.21	是
5	肌肉萎缩	33	15.46	15.57 (11.04; 21.97)	427.69	否
6	思想迟钝	20	12.75	12.80 (8.24; 19.90)	203.26	否
7	盗汗	71	10.99	11.14 (8.80; 14.09)	630.44	否
8	尿急	22	10.08	10.13 (6.65; 15.42)	169.92	否
9	闭经	18	7.34	7.36 (4.57; 11.87)	86.48	否
10	情绪波动	33	6.43	6.47 (4.56; 9.16)	140.81	否
11	糖化血红蛋白升高	21	3.74	3.75 (2.44; 5.76)	39.40	否
12	骨痛	37	3.30	3.32 (2.40; 4.58)	56.99	否
13	多汗症	78	3.27	3.31 (2.64; 4.14)	121.01	否
14	肌痛	97	3.19	3.24 (2.65; 3.96)	144.51	是
15	疲劳	522	2.99	3.23 (2.95; 3.54)	714.19	是
16	困倦	29	2.89	2.90 (2.02; 4.19)	34.06	否
17	虚弱	207	2.80	2.88 (2.50; 3.31)	240.42	否
18	血葡萄糖升高	91	2.69	2.72 (2.21; 3.35)	95.48	是
19	体重增加	119	2.62	2.66 (2.21; 3.19)	117.14	是
20	肌肉无力	44	2.14	2.15 (1.60; 2.90)	25.75	否
21	肠胃胀气	22	2.02	2.03 (1.33; 3.09)	10.41	否
22	头晕	194	2.00	2.04 (1.76; 2.35)	96.61	是
23	发热感	24	1.94	1.95 (1.31; 2.91)	10.10	否
24	平衡疾病	32	1.91	1.91 (1.35; 2.71)	12.92	否
25	肝酶升高	28	1.81	1.82 (1.25; 2.63)	9.40	是
26	血红蛋白降低	33	1.63	1.63 (1.15; 2.31)	7.17	否
27	心悸	37	1.60	1.61 (1.16; 2.23)	7.59	是
28	记忆受损	41	1.39	1.40 (1.03; 1.90)	4.20	否

Table 5. Patient outcomes
表 5. 患者转归情况

转归情况	例数 n (%)
其他不良事件或未出现不良事件	1954 (81.9)
其他严重不良事件	263 (11.3)
住院或住院时间延长	139 (6.0)
死亡	10 (0.4)
残疾	3 (0.1)
危及生命	2 (<0.1)

3.4. 累及器官系统分析

ADE 有效警戒信号筛查后得到瑞卢戈利累及 11 个系统器官，其中精神病类和肾脏及泌尿系统疾病未在说明书中提及。筛查得到各类检查、肌肉－骨骼肌系统疾病和血管及淋巴管类疾病的 ADE 数量较多且信号较强。表 6 为瑞卢戈利警戒信号 SOC 分类。瑞卢戈利相关各类检查、肌肉－骨骼肌系统疾病和血管及淋巴管类疾病下属 ADE 致严重不事件主要集中于 45~74 岁人群，日使用剂量集中于 120 mg 和 360 mg，与说明书推荐剂量一致，严重不良事件中其他严重不良事件和住院及住院时间延长占比较大。

Table 6. SOC classification of alert signals of relugolix
表 6. 瑞卢戈利警戒信号 SOC 分类

SOC 分类	信号数量	例数	占比(%)
各类检查	6	263	11.3
全身性疾病及给药部位各种反应	4	634	27.4
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	178	7.7
各类神经系统疾病	3	237	10.2
生殖系统及乳腺疾病	3	45	1.9
皮肤及皮下组织类疾病	2	126	5.4
精神病类	2	37	1.6
血管及淋巴管类疾病	1	723	31.3
心脏器官疾病	1	29	1.2
胃肠系统疾病	1	19	0.8
肾脏及泌尿系统疾病	1	17	0.7

4. 讨论

4.1. 肌肉－骨骼肌系统反应

根据本研究的信号挖掘结果显示，骨痛、肌肉无力是利用瑞卢戈利治疗子宫肌瘤常见的不良反应，且均未在药品说明书中被提及。骨密度的降低可能会引起全身性的骨痛、抽筋的症状，产生骨质疏松症，容易发生脆性骨折；还可能导致肌肉组织代谢障碍，产生肌肉无力、发酸、发软等表现。研究显示，低雌激素效应与骨质流失有关[13]，睾酮激增也可能导致骨骼疼痛、脊髓压迫[7]。研究中表明，骨密度以剂量－反应的方式下降。使用较高剂量的瑞卢戈利出现治疗突发性不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAE)的几率更大，并且与安慰剂组相比，瑞卢戈利 20 mg 组和 40 mg 组出现 TEAE 的频率更高[14]。值得注意的是，利用瑞卢戈利单药治疗 12 周后不仅会导致骨密度降低和血管舒缩不良事件增多，而且在第 12 周时会出现腰椎和全髋骨密度相对于基线均有所降低。而将瑞卢戈利单药治疗转成瑞卢戈利联合治疗后，虽未能逆转骨量变化，但避免了骨密度的进一步降低[15]。此外，与瑞卢戈利单一疗法相比，瑞卢戈利、雌二醇和醋酸炔诺酮的联合使用可能会最大限度地降低与雌激素水平低下相关的骨质流失和血管舒张症状的风险，有可能实现长期使用[16]。其中，一项为期 6 周的研究表明，与瑞卢戈利单药治疗相比，1 mg 雌二醇和 0.5 mg 醋酸炔诺酮与瑞卢戈利联合使用可以预防血管舒缩症状，增加骨转换标志物，并且全身雌二醇浓度可维持在有效范围内[17]。因此，为最大限度地降低对肌肉－骨骼肌系统的影响，临床上可考虑利用瑞卢戈利和其他药物进行联合治疗。此外，本研究中挖掘出的虚弱、肌肉萎缩、平衡疾病等信号，可能也与骨密度下降有关，这些还需要进一步的研究证实。

4.2. 血管及淋巴管类疾病反应

本研究发现血管及淋巴管类反应中“潮热”的阳性风险信号最高，有效风险警戒信号强度和 ADE 上报数均处于前列。瑞卢戈利为 GnRH 抑制剂，有抑制垂体分泌 LH 和 FSH 的效果，使雌二醇和炔诺酮快速降至绝经后水平，但是卵巢激素的持续低水平状态会使雌激素水平下降，从而导致潮热。在 HERO III 期临床试验[18]中，不良事件一般是轻度到中度的，3 级或 4 级的睾丸激素抑制相关事件分别仅限于四名和两名患者产生的热潮和疲劳，这些不良事件与雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)抑制睾丸激素是紧密相关的。一项研究[19]发现在 52 周内利用瑞卢戈利治疗，严重或非严重不良事件的发生率未出现不成比例的增加现象，其中出现次数最多的不良反应为潮热。值得注意的是，此反应在最开始接受瑞卢戈利单药治疗的女性中累计报告数量较多。这些研究的受试者数量相对有限，因此对于个体患者，潮热出现的确切原因可能还需要考虑个体因素、其他疾病或合并治疗的影响。例如部分更年期女性可形成围绝经期综合征从而引发潮热，如若将雌激素和黄体酮一起使用治疗，预计会使潮热频率降低约 75% [20]。

4.3. 全身性疾病及给药部位各种反应

研究发现全身性疾病及给药部位各种反应的阳性风险信号为疲劳、虚弱、平衡疾病和发热感，且占比较多，其中疲劳是其中发生频数最高的阳性风险信号。研究挖掘到疲劳的阳性风险信号，提示瑞卢戈利所致的疲劳较其他 ADT 的治疗药物如阿帕他胺、达罗他胺等更为常见。瑞卢戈利所致的患者身体低能量和疲劳与人的体能和实际活动量减少显著相关，并且可能进一步提高心血管事件发生率。由于人的体能和功能状态是衡量生活质量的核心标准，所以在利用瑞卢戈利进行治疗时，疲劳这一药物不良反应需要引起重视。建议医护人员给予足够重视并采取恰当的防治措施，进一步研究其不良反应发生的相关机制，以确保瑞卢戈利的合理应用。

4.4. 心血管系统反应

心血管安全是前列腺癌男性特别应该关注的问题，因为一般来说 ADT 会进一步增加心血管风险。然而根据不良反应信号挖掘结果显示，瑞卢戈利相关心血管系统疾病的 ADE 上报数较少，以及有效风险警戒信号强度较弱。HERO III 期临床试验[18]显示，瑞卢戈利实现了快速、持续的睾丸激素水平抑制，优于亮丙瑞林，发生重大不良心血管事件的风险降低了 54%，亮丙瑞林的不良事件发生几率是瑞卢戈利的 4.8 倍。并且，在多项回顾性和前瞻性研究[21] [22]中显示，在患有前列腺癌的男性中，GnRH 拮抗剂的心血管风险低于促黄体生成素释放激素激动剂(LHRH)。此外，据世界卫生组织不良药物反应个别病例安全报告数据库的分析显示，LHRH 激动剂对整体心脏事件和特定心脏事件都有信号，但 GnRH 拮抗剂总体上没有心脏事件的信号[23]。综上所述，使用瑞卢戈利可能会缓解围绕 ADT 而产生的一些心血管问题，并且要进一步的研究证实。

4.5. 其他方面

本研究发现瑞卢戈利不良反应 ADE 信号强度在说明书未提及的有 19 种，占比为 67.8%，如血睾酮升高、间质出血、肌肉萎缩等。其中情绪波动、思想迟钝和尿急累及精神病类和肾脏及泌尿系统疾病，这两个系统的不良反应在说明书中均未被提及。此外，由于各种因素导致的其他不良事件，也应引起注意并进行研究。该药上市时间较短，临床暴露出的严重 ADE 不完全，因此若患者发生新的不良事件，应予以重点关注。

综上所述，通过对 FAERS 数据库中瑞卢戈利相关 ADE 进行安全信号的挖掘，共检测到 19 个说明书中未收录的安全性信号，瑞卢戈利 ADE 涉及的系统较多，提示临床上在使用中除应密切关注说明书提到

的各类检查、肌肉－骨骼肌系统疾病和血管及淋巴管类疾病外，还应关注精神病类和肾脏及泌尿系统疾病的不良事件，加强用药监护，注意用药安全。目前 ADE 研究多为随机对照试验与网络荟萃，本研究的数据来源于真实世界，基于真实世界的数据挖掘分析更具真实客观性，但也存在一定局限性，如本研究未考虑药物剂型对风险警戒信号的影响；FAERS 数据库存在漏报、重复上报等情况；ROR 法得到的有效信号并不能说明药物－不良事件有必然的因果关系[24]；严重不良事件相关危险因素分析中无法获知如既往疾病史、不同疗程等其他因素。瑞卢戈利是治疗晚期前列腺癌的首个口服 GnRH 受体拮抗剂，其他疗法往往需进行植入皮肤下治疗，瑞卢戈利口服的便捷性及临床治疗效果的有效性，均表明其具有重要的临床价值，故需使用更多的数据和研究设计对其进行进一步研究，以期降低临床用药风险。

基金项目

江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目(HCX23013)，东南大学成贤学院大学生创新创业训练计划项目(YXQ2024004)，江苏高校哲学社会科学研究一般项目(2023SJYB0659)，东南大学成贤学院东南大学成贤学院一流课程立项建设项目(ylkc2304)。

参考文献

[1] 刘宗超，李哲轩，张阳，等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.

[2] 韩苏军，张思维，陈万青，等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志，2013，18(4): 330-334.

[3] Gu, X.Y., Zheng, R.S., Zhang, S.W., *et al*. (2018) Analysis on the Trend of Prostate Cancer Incidence and Age Change in Cancer Registration Areas of China, 2000 to 2014. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **52**, 586-592.

[4] 李斌，邱君君，华克勤. 腹腔镜手术治疗子宫肌瘤的临床应用决策[J]. 国际妇产科学杂志，2012，39(5): 416-420+432.

[5] Shirley, M. (2023) Relugolix: A Review in Advanced Prostate Cancer. *Targeted Oncology*, **18**, 295-302. https://doi.org/10.1007/s11523-022-00944-4

[6] Hiroyoshi, S., Hiroji, U., Atsushi, M., *et al*. (2019) Phase I Trial of TAK-385 in Hormone Treatment-Naïve Japanese Patients with Nonmetastatic Prostate Cancer. *Cancer Medicine*, **8**, 5891-5902. https://doi.org/10.1002/cam4.2442

[7] MacLean, D.B., Shi, H., Faessel, H.M., *et al*. (2015) Medical Castration Using the Investigational Oral GnRH Antagonist TAK-385 (Relugolix): Phase 1 Study in Healthy Males. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **100**, 4579-4587. https://doi.org/10.1210/jc.2015-2770

[8] Saad, F., Bailen, J.L., Pieczonka, C.M., *et al*. (2016) Second Interim Analysis (IA2) Results from a Phase II Trial of TAK-385, an Oral GnRH Antagonist, in Prostate Cancer Patients (Pts). *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 200. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.200

[9] 陈本川. 靶向激素依赖性失衡所致晚期前列腺癌治疗新药——瑞卢戈利(Relugolix) [J]. 医药导报，2021，40(7): 984-991.

[10] 吴紫阳，何娜，程吟楚，等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(6): 740-744.

[11] 阳宇，李宽. 基于 OpenFDA 不良事件数据库对拉考沙胺和左乙拉西坦的分析[J]. 海峡药学, 2023, 35(4): 84-88.

[12] 何雄，马俊龙，阳国平. 基于 FAERS 对靶向 HER2 抗体偶联药品不良反应/事件的分析[J]. 中国药物警戒，2023，20(8): 915-920.

[13] Osuga, Y., Enya. K., Kudou, K., *et al*. (2019) Relugolix, a Novel Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist, in the Treatment of Pain Symptoms Associated with Uterine Fibroids: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study in Japanese Women. *Fertility and Sterility*, **112**, 922-929. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.013

[14] Tasuku, H., Yutaka, O., Yusuke, S., *et al*. (2021) Relugolix, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist, Reduces Endometriosis-Associated Pain Compared with Leuprorelin in Japanese Women: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Noninferiority Study. *Fertility and Sterility*, **117**, 397-405. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.013

[15] Al-Hendy, A., Lukes, A.S., Poindexter, A.N., *et al*. (2021) Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *New England Journal of Medicine*, **384**, 630-642. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008283

[16] Giudice, L.C., As-Sanie, S., Arjona Ferreira, J.C., *et al*. (2022) Once Daily Oral Relugolix Combination Therapy versus Placebo in Patients with Endometriosis-Associated Pain: Two Replicate Phase 3, Randomised, Double-Blind, Studies (SPIRIT 1 and 2). *The Lancet*, **399**, 2267-2279. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5

[17] Lukes, A., Johnson, B., Jones, L., *et al*. (2017) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Relugolix, a Potent Oral Once-Daily Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Receptor Antagonist, as Monotherapy and in Combination with Estradiol/Norethindrone Acetate Add-Back Therapy. *Human Reproduction*, **32**, 267-268. https://doi.org/10.26226/morressier.5912d9e9d462b80292386dda

[18] Shore, N.D., Saad, F., Cookson, M.S., *et al*. (2020) Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 2187-2196. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325

[19] Al-Hendy, A., Lukes, A.S., Poindexter, A.N., *et al*. (2022) Long-Term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstetrics Gynecology*, **140**, 920-930. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004988

[20] 刘霞. 美批准首款治疗更年期严重潮热药物[N]. 科技日报, 2023-05-19(004).

[21] Albertsen, C.P., Klotz, L., Tombal, B., *et al*. (2014) Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *European Urology*, **65**, 565-573. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.032

[22] David, M., Avivit, P., Yaara, B., *et al*. (2019) Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *The Journal of Urology*, **202**, 1199-1208. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000384

[23] Cone, E.B., Marchese, M., Reese, S.W., *et al*. (2020) Lower Odds of Cardiac Events for Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonists versus Agonists. *BJU International*, **126**, 9-10. https://doi.org/10.1111/bju.15059

[24] 芦小燕, 董昭兴, 陈维, 等. 基于 Openvigil 药物警戒数据分析网站的间质性肺疾病相关药物风险信号研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1536-1541.