

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.028

氟维司群药品不良反应信号挖掘与评价*

刘泽玉¹, 陈润², 王洪贵¹, 郑咏池¹, 陈凤玲¹

(1. 四川省都江堰市人民医院, 四川 成都 611830; 2. 四川省都江堰市中医医院, 四川 成都 611830)

摘要:目的 挖掘并评价氟维司群的药品不良反应(ADR)信号,为临床安全用药提供参考。方法 收集美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2013年第一季度至2021年第二季度的数据,采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法挖掘氟维司群ADR信号。结果 ROR法和PRR法分别检出362个和338个有效的ADR信号,所得信号强度(即ROR值和PRR值)基本重合。经二次筛选后得到信号204个,其中新ADR信号191个,主要集中在良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状,32个),各类检查(27个),全身性疾病及给药部位各种反应(24个),各类神经系统疾病(12个),血管与淋巴管类疾病(11个)。信号强度(由高到低排列)排名前5的首选术语分别为PIK3CA活化性突变、CA15-3升高、雌二醇升高、胸壁转移、胸腔转移。结论 临床应重视该研究中通过ROR法、PRR法检测的氟维司群药品说明书中未提及的新的ADR信号,促进氟维司群安全使用。

关键词: 氟维司群;药品不良反应;报告比值比法;比例报告比值法;信号挖掘

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)18-0107-05

Signal Mining and Evaluation of Adverse Drug Reaction Induced by Fulvestrant

LIU Zeyu¹, CHEN Run², WANG Honggui¹, ZHENG Yongchi¹, CHEN Fengling¹

(1. Dujiangyan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611830; 2. Dujiangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 611830)

Abstract: Objective To mine and evaluate the signals of adverse drug reaction (ADR) induced by fulvestrant, and to provide a reference for clinical safe medication. **Methods** The data from the first quarter of 2013 to the second quarter of 2021 in the Food and Drug Administration's (FDA's) Adverse Event Reporting System (FAERS) were collected, and the reported odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method were adopted to mine the ADR signal of fulvestrant. **Results** A total of 362 effective ADR signals were detected by the ROR method and 338 effective ADR signals were detected by the PRR, and the signal intensity (ROR value and PRR value) was basically the same. After the second screening, 204 signals were obtained, including 191 new ADR signals, which were mainly concentrated in benign, malignant and unknown tumors (including cystic and polypoid tumors, $n=32$), various examinations ($n=27$), systemic diseases and various reactions at the site of administration ($n=24$), various neurological diseases ($n=12$), and vascular and lymphatic diseases ($n=11$). The top five preferred terms of signal intensity (from high to low) were PIK3CA activating mutation, CA15-3 elevation, estradiol elevation, chest wall metastasis, and thoracic metastasis. **Conclusion** Clinical attention should be paid to the new ADR signals detected by ROR and PRR methods in this study, which are not mentioned in the package insert of fulvestrant, so as to promote the safe use of fulvestrant.

Key words: fulvestrant; adverse drug reaction; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; signal mining

乳腺癌是全球第二大高发癌,死亡率居全球第5^[1-2]。2015年我国新发乳腺癌约27.2万例,死亡超7万例^[3]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2020》推荐氟维司群用于晚期激素受体阳性乳腺癌患者^[4]。该药属于雌激素受体下调剂类(SERD)^[5],也是该类药中唯一上市的品种。氟维司群注射液于2002年在美国上市,2004年在欧洲上市,2010年在我国上市,2020年被纳入我国乙类医保目录。2016年加拿大安全通报中注明,氟维司群可致雌二醇水平假性升高;2020年日本发布的警示指出,氟维司群注射液的注射部位坏死和溃疡风险,均提示尽早识别可能的药品不良反应(ADR)至关重要。鉴于目前国内尚无关于氟维司群ADR信号挖掘

的相关报道,在此,整理美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)收集的报告,对氟维司群产生的可疑ADR信号进行挖掘并评价,为国内临床安全合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

来源于FAERS数据库2013年第一季度至2021年第二季度(共34个季度)的数据。

1.2 数据处理

调取不良事件记录表(REAC)和药物信息表(DRUG),导入5.7版Navicat 15 for MySQL软件进行模糊检索(不区分格式),得到以“Fulvestrant”“Faslodex”为

*基金项目:广东省药理学学会药物警戒联盟研究课题[GDPSPA-XY20190007]。

第一作者:刘泽玉,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)028-61722624(电子信箱)409192399@qq.com。

首要怀疑药物(PS)的报告4 946份[包含20 069个药物不良事件(ADE)数据]。采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA, 24.1版)对FAERS数据库中的首选术语(PT)进行编码,将PT栏中含义相同或相近的报告进行合并。

1.3 数据挖掘与分析

1.3.1 信号检测方法

目前国内外常用的ADR信号检测方法主要为比例失衡法^[6],该法可分为频数法和贝叶斯法,其中频数法包括报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和综合标准(MHRA)法^[7]。本研究中基于经典比值失衡四格表(表1),采用相应方法计算ROR值、PRR值和95%置信区间(95%CI),从而确定信号,对氟维司群的可疑ADR信号进行挖掘。ROR值、PRR值越大表示信号强度越强,即目标药物与目标ADR之间的联系越强^[8-9]。具体计算公式及信号生成条件见表2。

表1 比值失衡四格表

Tab.1 Fourfold table of unbalance ratios

名称	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>N = a + b + c + d</i>

表2 2种信号检测方法的计算公式及信号生成条件

Tab.2 Calculation formula and signal generation condition of the two signal detection methods

检测方法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{(a/c)}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	$a \geq 3$ 且 95%CI 下限 > 1 则生成1个信号
PRR法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96SE(\ln PRR)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 则生成1个信号

1.3.2 二次筛选

由于ROR法、PRR法均有很强的灵敏性,因此较易出现假阳性信号^[10]。为得到信号较强、较常出现的PT,提高阈值,对有信号的PT进行二次筛选^[11]。筛选原则为 $a > 5$ 且 $a + c \geq 100$ ^[12]。

2 结果

2.1 氟维司群ADR信号

经整理得总的ADE 36 524 057个,以氟维司群为PS的ADR 20 069个。经ROR法和PRR法分别检测出362个和338个有效的ADR信号,所得信号强度(即

ROR值和PRR值)基本重合。二次筛选后,ROR法和PRR法均检测出ADR信号204个,对应ADE 8 770个。其中信号强度排名(按ROR值排序)前50的ADR信号见表3。

2.2 ADR信号累及系统/器官

将二次筛选后有信号的PT与其在MedDRA中的累及系统/器官相对应。涉及信号种类数量较多的有:各类检查(34个信号),良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状,32个信号),全身性疾病及给药部位各种反应(25个信号);累积ADR信号较多的有良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状,2 882个),全身性疾病及给药部位各种反应(1 446个),血管与淋巴管类疾病(1 371个)。详见表4。

2.3 新的可疑ADR信号挖掘

将表4中列举的204个ADR信号,与药品说明书中的ADR进行对比,发现191个为药品说明书中未列出的新的ADR信号,主要涉及良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状,32个信号,其中肿瘤转移、肿瘤进展等ADR应归为氟维司群的疗效欠佳或无效),各类检查(27个),全身性疾病及给药部位各种反应(24个),各类神经系统疾病(12个),血管与淋巴管类疾病(11个),呼吸系统、胸及纵隔疾病(11个),各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(11个),感染及侵染类疾病(10个)等。

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,严重威胁患者的生命。每年新发乳腺癌病例中,3%~10%的妇女在确诊时即有远端转移^[13]。晚期乳腺癌中雌激素受体(ER)+/人表皮生长因子受体-2(HER2)-的乳腺癌患者占60%~70%^[14]。《中国晚期乳腺癌维持治疗专家共识》推荐,对于ER+,HER2-晚期乳腺癌患者,一线接受化疗获益后使用内分泌维持治疗为合理选择。在细胞周期蛋白依赖性激酶(CKD)4/6抑制剂问世前,氟维司群是ER+晚期乳腺癌的标准一线治疗药物^[15]。

氟维司群为ER的拮抗剂及下调剂,可使ER转录活性区域失活,从而加速ER降解和功能丧失^[16]。氟维司群是近10年来唯一上市的新型抗乳腺癌内分泌药物,也是晚期乳腺癌一线治疗药物,因此,尽可能多地了解其ADR至关重要。

经二次筛选信号强度排名前50的ADR信号中,排名第3的为雌二醇升高,与2016年加拿大卫生部安全通报中氟维司群可致雌二醇水平假性升高的报道一致;注射部位神经损伤、注射部位坏死、注射部位溃疡、坐骨神经损伤、注射部位感觉减退、注射部位血肿等注射部位反应分别排名第7,19,41,43,44,48,与日本2020年发布的“建议增加注射部位坏死和溃疡的警

表3 经二次筛选信号强度排名前50的ADR信号
Tab.3 Top 50 ADR signals in terms of signal intensity after secondary screening

PT	发生 次数	ROR	ROR 95%CI下限	PRR	χ ² 值 (PRR)	PT	发生 次数	ROR	ROR 95%CI下限	PRR	χ ² 值 (PRR)
PIK3CA活化性突变	23	370.65	236.67	308.13	7 036.94	腹膜转移	27	35.63	24.34	34.97	890.24
CA15-3升高	43	222.67	162.19	198.54	8 438.03	SARS-CoV-2 阴性	6	35.44	15.80	34.79	196.94
雌二醇升高	17	183.12	111.19	166.48	2 795.38	东部肿瘤协作组体能状态下降	12	33.70	19.04	33.11	373.65
胸壁转移	14	129.35	75.21	120.84	1 663.59	肾肌酐清除率升高	7	32.91	15.58	32.34	212.67
胸腔转移	11	126.70	68.75	118.52	1 281.83	疱疹性脑膜脑炎	7	32.16	15.23	31.62	207.62
皮肤转移	37	112.19	80.47	105.74	3 833.66	恶性肿瘤进展	1 017	30.72	28.83	30.25	27 322.23
注射部位神经损伤	8	109.45	53.62	103.30	810.59	骨盆转移	6	29.58	13.20	29.13	163.01
卵巢转移	11	105.92	57.66	100.15	1 079.76	脊柱转移	29	28.55	19.78	28.13	758.05
转移性乳腺癌	239	103.75	91.01	98.27	22 749.37	腹部淋巴结病	9	26.46	13.70	26.09	217.20
心电图PR缩短	6	102.99	45.24	97.52	573.35	癌性淋巴管炎	9	25.95	13.44	25.60	212.81
子宫附件肿块	7	92.30	43.19	87.89	601.42	嗜碱性粒细胞计数升高	7	25.52	12.10	25.19	162.61
骨转移	363	79.36	71.38	76.14	26 445.98	转移	51	24.60	18.66	24.29	1 136.46
肾盂肾炎	6	77.98	34.44	74.81	437.07	肾上腺转移	7	24.40	11.57	24.09	154.95
膀胱转移	6	71.35	31.56	68.70	400.37	癌胚抗原升高	13	23.64	13.67	23.35	278.04
肿瘤标志物升高	105	70.66	58.11	68.07	6 905.96	肝病损	33	22.30	15.82	22.04	662.15
复发性乳腺癌	55	63.25	48.32	61.16	3 247.66	注射部位溃疡	6	21.07	9.42	20.84	113.38
急性应激障碍	6	56.56	25.10	54.89	317.52	新冠肺炎	33	18.65	13.23	18.47	544.83
肝转移	283	50.68	45.00	49.35	13 224.86	坐骨神经损伤	6	18.10	8.10	17.94	95.97
注射部位坏死	27	48.02	32.76	46.82	1 209.62	注射部位感觉减退	9	17.37	9.01	17.21	137.45
骨髓转移	7	46.83	22.11	45.68	305.95	双重感染	7	17.07	8.11	16.92	104.90
转移性骨癌	6	41.51	18.48	40.60	231.84	阴道异味	7	16.83	7.99	16.68	103.20
淋巴结转移	78	40.42	32.29	39.57	2 922.69	心电图T波异常	6	15.18	6.80	15.07	78.81
恶性胸腔积液	21	38.51	24.99	37.73	750.50	注射部位血肿	18	15.18	9.54	15.06	236.20
肺转移	129	36.52	30.66	35.83	4 341.66	腋痛	7	14.95	7.10	14.84	90.34
腹膜恶性肿瘤	7	36.50	17.27	35.80	236.82	浸润性导管乳腺癌	17	14.74	9.15	14.63	215.86

示信息”一致。此次检测出的 ADR 信号中涉及注射部位的还有其他 12 项,提示局部反应的风险不容忽视,同时提醒医务工作者应进一步思考采取哪些措施来将对患者的伤害降至最低。此外,心电图 PR 缩短、心电图 T 波异常、急性应激障碍、肾肌酐清除率升高、疱疹性脑膜脑炎、嗜碱性粒细胞计数升高、肝病损、双重感染等信号强度较强的 ADR 也需临床重视。

氟维司群 ADR 中常见的血管与淋巴管类疾病与各类检查,其中大多数表现为中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、白细胞减少症、全血细胞减少症等骨髓抑制毒性及肝酶、血肌酐、心电图异常,需引起临床重视,使用该类药物时定期监测血常规、肝肾功能及进行心电图检查,既往有骨髓抑制或肝肾功能异常或心脏疾病的患者在使用该类药物时应更谨慎。

另外,可能出现的严重的新的 ADR 信号也需引起关注。1) 全身性疾病及给药部位各种反应,如死亡、全身状况恶化、多器官功能不全综合征;2) 呼吸系统、胸及纵隔疾病,如肺栓塞、呼吸困难、喉痉挛;3) 皮肤及皮

下组织类疾病,如大疱性皮炎;4) 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,如颌骨骨坏死;5) 肝胆系统疾病,如肝脏疾病;6) 感染及侵染类疾病,如疱疹性脑膜脑炎、尿脓毒症;7) 心脏器官疾病,如急性冠脉综合征。

最后需特别指出,ROR 法、PRR 法作为信号检测工具,仅能体现目标药物与 ADR 之间的联系强度,无法判断其是否具有因果关系,还需进一步的研究及论证加以证明^[17]。此外,本研究中未考虑联合用药的影响,ADR 信号检测可能存在误差,临床使用时还应警惕氟维司群药品说明书中未记载的新的 ADR 信号及信号强度较强的严重 ADR 信号。

参考文献

[1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 – 108.
[2] ALBESHAN SM, MACKEY MG, HOSSAIN SZ, et al. Breast cancer epidemiology in gulf cooperation council countries: a regional and international comparison [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(3): e381 – e392.

表 4 ADR 信号累及系统 / 器官 (n = 8 770)
Tab. 4 ADR signals involved systems / organs (n = 8 770)

累及系统 / 器官	有信号的PT	累积ADR信号数	占比(%)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	恶性肿瘤进展*、骨转移*、肝转移*、转移性乳腺癌*、乳腺癌*、肺转移*、淋巴结转移*、复发性乳腺癌*、中枢神经系统转移*、皮肤转移*、脊柱转移*、腹膜转移*、恶性胸腔积液*、女性乳腺癌*、浸润性导管乳腺癌*、胸壁转移*、骨癌*、癌症疼痛*、胸腔转移*、卵巢转移*、第二种原发性恶性肿瘤*、复发性*、癌症淋巴管炎*、骨髓转移*、腹膜恶性肿瘤*、肾上腺转移*、膀胱转移*、转移性骨癌*、骨盆转移*、肿瘤疼痛*、脑膜转移*、转移性肿瘤*	2 882	32.86
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡*、注射部位痛*、疾病进展*、全身状况恶化*、注射部位肿块*、黏膜炎症*、注射部位结节*、注射部位坏死*、注射部位外渗*、多器官功能不全综合征*、注射部位血肿*、耐药*、注射部位不适*、肿块*、注射部位疤痕*、注射部位硬结*、注射部位感觉减退*、注射部位神经损伤*、腋痛*、注射部位炎症*、临终状态*、注射部位溃疡*、注射部位损伤*、注射部位囊泡*、治疗部分应答	1 446	16.49
血管与淋巴管类	潮热、淋巴水肿*、栓塞、中性粒细胞减少症*、贫血*、血小板减少症、白细胞减少症*、全血细胞减少症*、淋巴结核*、骨髓功能衰竭*、血毒性*、骨髓抑制*、腹部淋巴结核*、纵隔淋巴结核*	1 371	15.63
各类检查	肿瘤标志物升高*、血肌酐升高*、红细胞计数降低*、CA15-3升高*、红细胞压积降低*、全血细胞计数异常*、心电图QT间期延长*、身高低*、血胆红素升高*、转氨酶升高*、雌二醇升高*、全血细胞计数减少*、射血分数降低*、癌胚抗原升高*、血尿酸升高*、血尿素升高*、东部肿瘤协作组体能状态下降*、肾小球滤过率降低*、肾肌酐清除率升高*、嗜碱性粒细胞计数升高*、单核细胞计数降低*、平均细胞体积增大*、总蛋白升高*、激素水平异常*、心电图PR间期缩短*、SARS-CoV-2阴性*、心电图T波异常*、中性粒细胞计数异常*、脂肪酶升高*	705	8.04
呼吸系统和胸及纵隔	呼吸困难*、咳嗽*、胸腔积液*、肺栓塞*、间质性肺疾病*、咽喉紧缩感*、肺炎*、支气管痉挛*、喉痉挛*、病性呼吸*、上气道咳嗽综合征*、口咽不适感*	849	9.68
各类神经系统	周围神经病*、坐骨神经痛*、多发性神经病*、晕厥前期*、神经痛、味觉障碍*、可逆性后部脑病综合征*、感知觉缺失*、腕管综合征*、脑水肿*、颅内压力增高*、嗅觉异常*、神经压迫*、腓总神经麻痹*	272	3.10
各种肌肉骨骼及结缔组织	骨痛*、颌骨骨坏死*、胸部肌肉骨骼疼痛*、脊柱疼痛*、骨骼疾病*、肌肉骨骼不适*、骨病损*、病理性骨折*、椎管狭窄*、肌炎*、颌骨疾病*	262	2.99
肝胆系统	肝衰竭、肝病损*、肝脏疾病*、黄疸*、胆汁淤积*、肝脏毒性*、肝硬化*、高胆红素血症*、肝肿大*、门静脉血栓形成	203	2.31
胃肠系统	腹水*、口腔黏膜炎*、食管炎*、口部感觉异常*、嗝气*、食管狭窄*、口肿胀*、阿弗他溃疡*、恶心想吐	175	2.00
代谢及营养类	高血糖症*、低钾血症*、维生素D缺乏*、代谢紊乱*、钙缺乏症*、细胞死亡*、铁缺乏症*、恶液质*	137	1.56
感染及侵袭类	新冠肺炎*、结膜炎*、注射部位脓肿*、尿酸毒症*、非典型肺炎*、疱疹性脑膜炎*、双重感染*、丹毒*、肾盂肾炎*、注射部位感染*、冠状病毒感染*	111	1.27
各类损伤、中毒及操作并发症	产品使用过程中的技术性错误*、操作性疼痛*、瘢痕*、股骨颈骨折*、椎体压缩骨折*、坐骨神经损伤*	88	1.00
皮肤及皮下组织类	掌跖红肿综合征*、皮肤毒性*、皮肤反应*、皮肤肿块*、指甲折断*、多形性红斑*、黄色皮肤*、大疱性皮炎*	85	0.97
生殖系统及乳腺	乳房硬块*、乳房疼痛*、子宫附件肿块*、阴道异味*、绝经期症状*	50	0.57
肾脏及泌尿系统	尿气味异常*、肾盂积水*	32	0.36
心脏器官	心包积液*、急性冠脉综合征*、三尖瓣关闭不全*	30	0.34
眼器官	流泪增加*、视神经乳头水肿*	30	0.34
各种先天性家族性遗传性	PIK3CA活化性突变*、基因突变*	29	0.33
免疫系统	免疫抑制*	7	0.08
精神系统	急性应激障碍*	6	0.07

注:*表示新的ADR。

Note:*refers to new ADR.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 – 132.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 93.

[5] 曹 森. 乳腺癌治疗药 Fulvestrant[J]. 药学进展, 2002, 26(2): 124 – 125.

[6] 任经天, 王胜锋, 侯永芳, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍[J]. 中国药物警戒, 2010, 8(7): 356 – 359.

[7] HAUBEN M, ZHOU XF. Quantitative methods in pharmacovigilance; focus on signal detection[J]. Drug Saf, 2003, 26(3): 159 – 186.

[8] 张婧媛, 白羽霞, 韩 晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412 – 416.

[9] 李 慧. 自发呈报系统中药品属性选择对不良反应信号检测的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.

[10] GOPALAN PK, VILLEGAS AG, CAO C, et al. CDK4 / 6 inhibition stabilizes disease in patients with p16 – null non – small cell lung cancer and is synergistic with mTOR inhibition[J]. Oncotarget, 2018, 9(100): 37352 – 37366.