

基于 FAERS 数据库的厄达替尼不良事件信号挖掘与分析

杨芝芳, 尹小娟, 杨沙, 刘佩, 寇楠, 何亚楠, 李惠敏, 李凤超, 温慧敏*

四川省骨科医院 药学部, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良反应事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 对厄达替尼得相关不良反应事件进行数据挖掘, 为厄达替尼的临床应用提供参考依据。**方法** 挖掘 FAERS 数据库 2019 年第 2 季度—2022 年第 2 季度的厄达替尼的药品不良事件数据, 并采用报告比值法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 对挖掘的数据进行分析。**结果** 共收集到以厄达替尼为首要怀疑药物的不良时间报告 593 例。其中男性所占比例 (50.08%) 高于女性所占比例 (35.08%)。年龄多集中在 46~80 岁。上报国家以美国为主 (77.07%)。将无效信号排除后, 共得到药品不良事件信号 71 个, 依据 MedDRA 对该 71 个信号的首选术语 (PT) 进行分类, 共涉及到 16 个系统器官分类 (SOC), 排名前 5 位的依次是全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠紊乱疾病、社会环境及感染及侵染类疾病。**结论** 厄达替尼常见的药品不良事件与说明书记载的无较大差异, 具有一致性, 但涉及到的 SOC 分类与说明书具有一定的差异性, 可为临床安全用药提供参考。

关键词: 厄达替尼; 药品不良事件信号; 数据挖掘; 身性疾病及给药部位各种反应; 皮肤及皮下组织类疾病

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)03-0709-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.039

Risk signal mining of adverse event related to erdafitinib based on FAERS

YANG Zhi-fang, YIN Xiao-juan, YANG Sha, LIU Pei, KOU Nan, HE Ya-nan, LI Hui-min, LI Feng-chao, WEN Hui-min

Department of Pharmacy, Sichuan Province Orthopedic Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To conduct data mining of adverse events related to erdafitinib based on the FDA adverse event reporting system (FAERS), so as to provide reference for future clinical application of erdafitinib. **Methods** Adverse drug event data of erdafitinib in FAERS database from second quarter of 2019 to 2022 were mined, and the mined data were analyzed by ROR and PRR methods. **Results** A total of 593 cases of adverse time reports with erdafitinib as the primary suspected drug were collected. The proportion of males (50.08%) was higher than that of females (35.08%). Most of them are 46 — 80 years old. The United States was the main reporting country (77.07%). After excluding invalid signals, a total of 71 adverse drug event signals were obtained, which were classified according to MedDRA's preferred term (PT), involving 16 SOC. The top 5 were systemic diseases and reactions at the site of administration, skin and subcutaneous tissue diseases, gastrointestinal disorders, social environment, and infections and infections. **Conclusion** The common adverse drug event signals of erdafitinib are not significantly different from those recorded in the instructions and are consistent, but the SOC classification involved is somewhat different from the instructions, which can provide a reference for safe clinical use.

Key word: erdafitinib; adverse drug event signal; data mining; systemic diseases and reactions at the site of administration; skin and subcutaneous tissue diseases

厄达替尼是一种成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 其可以阻断成纤维细胞生长因子受体的活性, 适用于铂类化疗期间或是化疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性

膀胱癌^[1]。2019 年 4 月 12 日由美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 这是 FDA 批准的首个针对 *FGFR3/FGFR2* 基因变异型局部晚期或转移性膀胱癌的靶向药物。此外, 该药还可用于治疗其他癌

收稿日期: 2022-11-27

作者简介: 杨芝芳, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事中药临床药学工作。E-mail: 573112143@qq.com

*通信作者: 温慧敏, 女, 副主任药师, 主要从事中药临床药学工作。E-mail: 13401502@qq.com

症,如胆管癌、食管癌及转移性非小细胞肺癌等^[2]。基于多项临床研究,厄达替尼可能会引起眼部疾病、高磷血症、胚胎-胎儿毒性、胃肠功能紊乱、代谢及营养失调、皮肤干燥、味觉障碍、感染等不良反应^[2-5]。目前,厄达替尼在中国国内安全性研究较少,临床使用中可能会出现说明书中未记载的不良反应,因此需要对真实世界的数据进行进一步的挖掘,以期厄达替尼日后的临床合理应用使用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国 FDA 不良反应事件报告系统 (FAERS)。美国 FAERS 数据库为自发呈报系统,数据上报人员多为医务工作者或患者或药品制造商,该数据库自 2004 年开始对外公开,其收集到的数据可在一定程度上反映真实世界中药物不良事件的发生情况^[6]。本研究挖掘 FAERS 数据库自厄达替尼上市 2019—2022 年连续 12 个季度的药物不良事件数据。

1.2 数据处理

以“厄达替尼”“erdafitinib”“tbalversa”为检索词,提取到与厄达替尼相关的药品不良事件报告。药物在不良事件报告中角色代码为“首要怀疑药品 (primary suspect drug)”,排除“次要怀疑药品

(secondary suspect drug)”“伴随的 (concomitant)”相关不良事件报告。

采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA)药物不良反应术语集中的系统器官分类 (system organ class, SOC) 和首选术语 (preferred terms, PT) 对纳入的厄达替尼相关不良事件报告进行分类和描述,其中 SOC 为不良事件的类别,PT 为不良事件的标准名称,将属于同名不良反应 PT 进行合并。

1.3 信号挖掘

本研究采用报告比值法 (reporting odds ratio, ROR) 和比例报告比值法 (proportional reporting ratio, PRR) 对厄达替尼的不良事件信号进行信号挖掘,在比例失衡法四格表的基础上 (表 1),结合公式 (表 2) 计算 ROR、PRR 值和 χ^2 。ROR 与 PRR 值越大,则表示信号越强,目标药物与目标不良事件的相关性就越大^[6]。

表 1 比例平衡法四格表

Table 1 Four grids of proportional balance method

药品种类	目标不良反应 报告数	其他不良反 应报告数	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 ROR 法与 PRR 法公式及阈值

Table 2 Formulas and thresholds of ROR method and PRR method

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = (a/c) / (b/d)$ $95\%CI = \exp(\ln ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个药品不良事件信号
PRR	$PRR = a / (a+b) / [c / (c+d)]$ $\chi^2 = \frac{(ab-cd - \frac{N}{2})^2 \times N}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$ $N = a+b+c+d$	$a \geq 3$; PRR 值 > 2 ; $\chi^2 > 4$, 则提示生成 1 个药品不良事件信号

2 结果

2.1 药物不良事件报告的基本情况

从 FDA 种提取到的数据经过筛选处理后,共检索到 1 265 例厄达替尼药物不良事件报告,以厄达替尼为首要怀疑药物的不良事件报告总数为 593 例。性别构成上男性 297 例,女性 208 例,男性所占比例 (50.08%) 高于女性所占比例 (35.08%)。年龄 19~45 岁占 3.04%, 46~60 岁占 6.75%, 61~80 岁占 24.95%。上报国家以美国为主,占比 77.07%,

其次是法国 6.91%, 中国位居第 5 位,占比 1.35%。2020 年与 2021 年上报数据相对持平,较 2019 年有明显升高,2022 年由于只提取到第 2 季度的数据,所以相对较少,见表 3。

2.2 药物不良事件信号挖掘结果

以厄达替尼为目标药物,从 FAERS 数据库中共挖掘出 901 个 PT,整理重复 PT,最后共挖掘出 362 个信号。通过阈值筛选即 ROR: $a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 > 1 , 且 $a \geq 3$; PRR 值 > 2 ; $\chi^2 > 4$, 则

表 3 厄达替尼不良事件报告的基本情况

Table 3 Basic information of ertatinib adverse event reports

项目	分类	报告数/例	占比/%
性别	女	208	35.08
	男	297	50.08
年龄	数据缺失	88	14.84
	≤18 岁	6	1.01
	19~45 岁	18	3.04
	46~60 岁	40	6.75
	61~80	148	24.95
	>80 岁	34	5.73
	数据缺失	347	58.52
上报国家	美国	457	77.07
	法国	41	6.91
	以色列	16	2.70
	加拿大	14	2.36
	中国	8	1.35
	其他国家	57	9.61
上报年限	2019 年	75	12.65
	2020 年	198	33.39
	2021 年	194	32.72
	2022 年	126	21.24

提示生成 1 个药物不良事件信号, 最终生成 71 个信号。依据 MedDRA 对该 71 个信号的 PT 进行分类, 共涉及到 16 个 SOC, 排名前 5 位的依次是全身性疾病及给药部位各种反应 (169)、皮肤及皮下组织类疾病 (142)、胃肠紊乱疾病 (130)、社会环境 (79) 及感染及侵染类疾病 (75), 见表 4。

对信号强度进行排序, 排列前 10 位的分别为指甲不舒服、指甲毒性、指甲脱离、高磷酸盐血症、干皮病、血磷增加、皮肤钙化、指甲变色、指甲脱落、脉络膜视网膜病, 见表 5。

3 讨论

3.1 药物不良事件发生的基本情况分析

本次研究挖掘到的关于厄达替尼不良事件中, 男性患者比例略高于女性患者, 目前针对于厄达替尼的不良反应的发生是否有性别特异性还未见具体的相关研究, 考虑更多的应该是疾病男女发生的概率。在报告的年龄分布中, 未成年人的占比仅

表 4 厄达替尼各系统信号检测结果

Table 4 Signal detection results of ertatinib systems

SOC (例数)	PT (例数)
产品问题 (32)	产品使用问题 (12)*、无适应症使用 (3)、产品使用在未经批准的适应症 (17)
耳及迷路类疾病 (11)	耳鸣 (11)*
良性肿瘤, 恶性和未明确病因 (包括囊肿及息肉) (24)	恶性肿瘤进展 (7)、肿瘤 (4)、中枢神经系统转移 (3)、转移性肿瘤 (10)
代谢及营养类疾病 (3)	食欲下降 (3)
肝胆系统疾病 (5)	肝炎 (5)
感染及侵染类疾病 (75)	脓毒症 (7)、肺炎 (8)、蜂窝组织炎 (12)、指甲真菌病 (4)*、骨髓炎 (9)、指甲真菌病 (3)*、口腔念珠菌病 (11)、外阴阴道炎真菌感染 (9)、细菌性关节炎 (11)
各类检查 (35)	血磷增加 (19)*、高磷酸盐血症 (16)
各类神经系统疾病 (55)	摄食障碍 (3)*、吞咽困难 (7)、感觉过敏 (5)、味觉丧失 (3)、周围神经病变 (14)、味觉障碍 (23)
各种肌肉骨骼及结缔组织病 (34)	肢体疼痛 (21)、下颚疼痛 (11)
肾脏及泌尿系统疾病 (18)	血尿 (5)、尿路感染 (13)
皮肤及皮下组织类疾病 (142)	皮肤病 (3)、皮肤溃疡 (3)、泡 (5)、脱发 (16)、手足红斑 (9)、皮肤干燥 (12)、湿疹 (11)、毛发生长异常 (12)、干皮病 (3)*、指甲疾病 (18)、指甲脱落 (14)、指甲毒性 (4)、指甲变色 (22)、指甲不舒服 (5)、指甲脱离 (5)
全身性疾病及给药部位各种反应 (169)	死亡 (158)、水肿 (11)
社会环境 (79)	不良事件 (10)、治疗停止 (7)、住院 (14)、药物不良反应 (15)、产品处方错误 (8)、疾病进展 (25)
胃肠紊乱疾病 (130)	肠梗阻 (7)、结肠炎 (6)、口腔溃疡 (3)、腹泻 (39)、口干 (33)、口腔炎 (42)
血管及淋巴管类疾病 (14)	深静脉血栓 (9)、钙化防御 (5)
眼器官疾病 (75)	视力障碍 (8)、视网膜炎 (3)*、流泪 (7)、眼睛疾病 (12)、视网膜色素上皮脱落 (4)、干眼 (21)、视网膜脱落 (12)、脉络膜视网膜病 (8)

*为厄达替尼说明书上未记载的不良反应

* is an adverse reaction not documented in ertatinib's instructions

表 5 厄达替尼不良事件信号强度排名前 10 位的 PT
Table 5 Top 10 PT of ertatinib in terms of signal intensity of adverse events

PT	报告数/例	PRR	ROR
指甲不舒服	5	2 259.27	2 276.44
指甲毒性	4	936.77	943.89
指甲脱离	5	874.37	921.25
高磷酸盐血症	16	467.62	481.22
干皮病	3	426.75	428.36
血磷增加	19	371.83	384.12
指甲变色	22	214.17	221.66
指甲脱落	14	163.63	167.07
脉络膜视网膜病	8	158.71	161.13
指甲疾病	18	101.88	105.02

有 1.01%，考虑与该疾病在儿童中的发生率有关。在上报国家中，以美国占比最大，达到了 77.07%，而中国仅占 1.35%，除了上市地域方面的区别，是否与发病人种族间的差异有关缺少具体的研究。分析 2019 年上市后到 2022 年第 2 季度的上报数量，发现 2020 年与 2021 年上报数量相当，根据 2022 年 2 个季度上报数量推算 2022 年上报数据会较 2021 年与 2020 年有所上升。

3.2 药物不良事件信号分析

3.2.1 说明书有记录的不良事件信号 根据厄达替尼说明书中所记载的不良事件与本次所挖掘到的不良事件信号匹配，发现大多数不良事件在本次研究中被包含，查阅相关文献，与文献报道的常见不良反应具有一致性。如皮肤及皮下组织类疾病，胃肠道紊乱、各类神经系统疾病、感染及侵染类疾病等系统的不良反应。

3.2.2 新的/可疑的不良反应 本次研究还发现了一系列说明书中未记载新的 SOC，如耳及迷路类疾病（耳鸣）、各类检查（血磷增加）、感染及侵染类疾病（指甲真菌感染）等，此外，在产品使用过程中产品使用问题、无适应症使用、产品使用在未经批准的适应症等所占报告数较大，且信号强度也较大，提示临床药师在药物使用中加强用药教育。

3.2.3 强烈可疑的不良事件信号 在厄达替尼不良事件信号强度排序前 10 位中，关于指甲疾病共有 6 个 PT，说明在厄达替尼使用过程中，需多考虑其引发的指甲相关的不良反应。提示临床药师在药物使用过程中可加强该方面的药物监测。关于厄达替尼引起的眼部不良反应如眼炎，研究报道，为避免带来不可逆转的损伤，用药期间病人应定期进行眼部检查，根据检查结果调整具体用药剂量^[7]。此

外，关于病人的血磷水平增加，也应进行实时监测，特别是针对用药后的第 3 个星期开始，如果血磷检验值低于正常水平，则建议适当增加厄达替尼的临床用药剂量^[8]。

此外，还有研究发现厄达替尼具有胚胎毒性，对胎儿及新生儿有一定的危害损伤。此次数据挖掘未采集到相关数据，但平日临床药师在药物使用中应注意监测相关不良反应^[9]。

3.3 研究局限性

本研究采用的是 PRR 法和 ROR 法，研究报道 PRR 法虽然很敏感，但是若提取到的病例报告数较少，则容易产生假阳性信号；而 ROR 法一般不会受某一事件报告数多少的影响^[10]。所以为了提高准确性，本研究采用了 PRR 法和 ROR 法联合对厄达替尼的不良事件信号进行挖掘和分析。本次研究使用的是 FAERS 数据库，其属于自发呈报系统，可能存在漏报、数据信息的缺失，如上报报告中患者年龄缺失占比高达 58.52%，无法精准统计到不良反应发生率。厄达替尼全球上市尚短，相关的不良事件监测的数据还不完善，且厄达替尼尚未在中国上市，关于中国的上报数据则更加缺乏。

厄达替尼作为第 1 个靶向治膀胱癌的药物，作为治疗 FGFR3/FGFR2 基因变异型局部晚期或转移性膀胱癌的有效药物，这在治疗膀胱癌的道路上具有重大意义。且有研究发现厄达替尼对其他癌症也有一定的疗效，使其在医疗上的应用更加广泛。目前厄达替尼尚未在中国上市，但是其显著的临床疗效奠定了其日后用药广泛性的基础，因此研究厄达替尼安全性对其日后的临床应用具有极大的参考价值，未其以后的临床使用奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王炎, 李妍. 选择性 FGFR 抑制剂厄达替尼临床应用研究进展 [J]. 甘肃科技纵横, 2022, 51(6): 77-79.
- [2] Markham A. Erdafitinib: First global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(9): 1017-1021.
- [3] Nishina T, Takahashi S, Iwasawa R, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics of erdafitinib, a panfibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(3): 424-434.
- [4] Nadal R, Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 76: 10-21.
- [5] Loriot Y, Necchi A, Park S H, et al. Erdafitinib in locally

- advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338-348.
- [6] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 194-200.
- [7] Bahleda R, Italiano A, Hierro C, *et al*. Multicenter phase I study of erdafitinib (JNJ-42756493), oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 4888-4897.
- [8] Perera T P S, Jovcheva E, Mevellec L, *et al*. Discovery and pharmacological characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a functionally selective small-molecule FGFR family inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(6): 1010-1020.
- [9] 孙晓华. 靶向成纤维细胞生长因子受体激酶抑制剂厄达替尼的合成工艺研究 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2021.
- [10] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考 [J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(2): 117-122.

【责任编辑 高源】