

## 基于 FAERS 数据库的雷莫芦单抗不良事件信号的挖掘与分析

唐平秀, 杨强, 张询研\*

遂宁市中心医院 药学部, 四川 遂宁 629000

**摘要:** 目的 挖掘雷莫芦单抗相关不良反应风险信号, 为其在临床安全使用提供参考。方法 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2014 年 1 月 1 日—2023 年 2 月 1 日雷莫芦单抗报告的不良事件 (AE) 报告, 采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值比 (PRR) 法进行联合检验, 采用国际医学用语词典首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对 AE 进行分类统计和描述性分析。结果 共收集到雷莫芦单抗为首要怀疑药物的 AE 报告 1 786 份, 报告中患者中位年龄 66 岁, 65 岁以上患者占比 60.46%; 男性患者占绝大部分; 主要上报国家是日本; 部分患者为超说明书适应症用药; 严重 AE 占比 54.82%。采用 ROR 法和 PRR 法分析, 获得 123 个 PT 信号, 涉及 18 个 SOC, 其中有 52 个 PT 信号说明书中未记载。本研究挖掘的雷莫芦单抗的主要 AE 与说明书记载一致, 包括高血压、蛋白尿、周围性水肿、骨髓抑制、出血、穿孔等。而伤口愈合并发症、化脓性肉芽肿、脑干出血、间质性肺疾病、腹膜炎等说明书未记载的 AE, 其报告数较多、信号较强, 临床使用时应加以警惕。结论 对数据库中雷莫芦单抗真实世界报告的 AE 信息进行挖掘和分析, 有助于发现新的 AE 风险信号, 提示临床对其加以关注, 从而保障患者用药安全。

**关键词:** 雷莫芦单抗; 不良事件; FAERS 数据库; 数据挖掘; 高血压; 蛋白尿; 伤口愈合并发症; 化脓性肉芽肿

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)04-0969-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.037

## Data mining and analysis of the adverse events induced by ramucirumab based on FAERS database

TANG Ping-xiu, YANG Qiang, ZHANG Xun-yan

Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

**Abstract: Objective** To mine and analyze the adverse events signals of ramucirumab by database, and to provide reference for its safe use in clinical practice. **Method** The reports of ramucirumab from January 1st, 2014 to February 1st, 2023 were extracted from the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. The reporting odds ratio (ROR) and the proportional reporting ratio (PRR) methods were used to mine the signals. The Preferred term (PT) and System Organ Class (SOC) from the International Dictionary of Medical Terms (MedDRA) were used for classification and description. **Results** A total of 1 786 AE reports of ramucirumab were retrieved. The median age of patients was 66 years, and 60.46% of the patients were over 65 years old, the main drug use population was male, the main reporting country was Japan, some patients were used for off-label indications, and the severe AE accounted for 54.82%. Totally 123 PT signals were obtained, involving 18 SOC categories according to the positive screening criteria, of which 52 PT signals were not listed in the specification. Hypertension, proteinuria, peripheral oedema, bone marrow suppression, bleeding, perforation, and other AEs had high frequency and strong signals, which were the same as the common AEs in the instructions. In addition, wound healing complications, pyogenic granuloma, brainstem hemorrhage, interstitial lung disease, peritonitis and so on, which were not mentioned in the instructions, also showed strong signals, which need to be paid more attention to. **Conclusion** Mining and analyzing the real-world AE of ramucirumab using the database is helpful to find its potential AE signals, and clinical attention should be paid to ensure the safety of patients.

**Key words:** ramucirumab; adverse events; FAERS; data mining; hypertension; proteinuria; wound healing complications; pyogenic granuloma

收稿日期: 2023-02-05

作者简介: 唐平秀, 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: pxtang123@163.com

\*通信作者: 张询研, 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: zhangxunyan1002@126.com

雷莫芦单抗是一种全人源化免疫球蛋白 G1 (IgG1) 单克隆抗体, 通过特异性结合血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2), 从而抑制 VEGFR-2 活化诱导的内皮细胞增殖和迁移, 最终抑制肿瘤血管生成<sup>[1]</sup>。2014 年 4 月, 美国食品药品监督管理局(FDA) 批准雷莫芦单抗用于治疗进展期胃癌或胃食管交界处癌, 目前批准的适应症还包括非小细胞肺癌、结直肠癌、肝细胞癌。2022 年 3 月, 雷莫芦单抗在中国获批用于晚期胃或胃食管结合部腺癌患者的治疗, 成为国内首个且唯一被批准用于晚期胃癌二线治疗的靶向药物, 2022 年 10 月, 其获批用于肝细胞癌患者的治疗。由于雷莫芦单抗在国内上市时间较短, 目前关于其真实世界中安全性的研究比较少, 美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS) 是药品不良事件(adverse events, AE) 自发上报系统, 数据量较大, 可反映药物 AE 在真实世界的发生情况。本研究借助 FAERS 数据库中数据挖掘雷莫芦单抗上市后风险信号, 为临床安全用药提高参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究数据来源于美国 FDA 公共数据开放项目(Open-FDA), AE 报告原始数据由 FAERS 数据库导入, 包含 2004 年以来 FAERS 收集的数据。

### 1.2 方法

**1.2.1 数据提取和清洗** 通过 Open Vigil 2.1 数据平台(<http://openvigil.sourceforge.net/>), 检索以雷莫芦单抗为首要怀疑药物的数据。检索词为“ramucirumab”“CYRAMZA”, 时间段为 2014 年 1 月 1 日—2023 年 2 月 1 日, 下载数据包括人口统计信息、药品使用信息、反应术语、患者结局、用药指征, 将相关资料采用 Microsoft Excel 2019 进行汇总分析。采用国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 首选术语(preferred terms, PT) 和系统器官分类(system organ class, SOC) 对 AE 进行标准化和分类<sup>[2]</sup>。

**1.2.2 数据分析** 采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR) 法<sup>[3]</sup>和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR) 法<sup>[4]</sup>进行联合检验, 计算 ROR 值、PRR 值和  $\chi^2$ , 2 种方法均基于四格表, 见表 1。

计算公式:  $ROR = (a/c)/(b/d)$ ,  $ROR\ 95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}}$ ,  $PRR = [a/(a+b)]/[c/$

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Four grids of proportion imbalance method

药物种类	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>a+b+c+d</i>

$(c+d)]$ ,  $\chi^2 = (ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ 。信号检测阈值: 报告病例数  $\geq 3$ , ROR 法 95% CI 下限  $> 1$ , 则提示生成 1 个信号; PRR 法 PRR 值  $\geq 2$ ;  $\chi^2 \geq 4$ , 则提示生成 1 个信号。本研究定义当 ROR 法和 PRR 法同时生成信号时确定为检出信号, 提示药物和目标 AE 具有统计学关联, 计算数值越大表示信号强度越高, 药物与目标 AE 之间的统计学相关性越强, 即风险信号越强。

## 2 结果

2014 年 1 月 1 日—2023 年 2 月 1 日, FAERS 数据库共收集到 7 623 290 份 PT 层级的 AE, 其中雷莫芦单抗为首要怀疑药物 AE 共 1 786 份。

### 2.1 AE 报告的基本信息

在 1 786 例 AE 报告中, 从上报年份来看, 2014—2022 年上报数分别为 87、160、91、196、298、283、239、250、182 例。上报国家总共包括 54 个, 上报数量排名前 5 位的国家依次为日本、美国、英国、德国、黎巴嫩, 总占比为 81.41%, 我国报告 32 例(占比 1.79%)。从报告性别来看, 男女比例为 2.21, 男性占多数。在已报告年龄的患者中, 平均年龄为 64.46 岁, 中位年龄为 66 岁。在使用适应症上, 除了已批准适应症外, 还存在一些超说明书使用, 用于阑尾癌、膀胱癌、胰腺癌、乳腺癌、间皮瘤, 总占比为 0.5%。严重 AE 报告方面, 在上报的 1 786 份报告中, 有 979 份报告了严重 AE, 包括死亡、残疾、住院/住院时间延长、危及生命, 合计占比 54.82%, 见表 2。

### 2.2 雷莫芦单抗风险信号挖掘结果

本研究获得的 1 786 份雷莫芦单抗相关 AE 报告共涉及 PT 776 个, 经过 PRR 法和 ROR 法分析后, 获得 123 个阳性信号, 涉及全身性疾病及给药部位各种反应、良性/恶性及性质不明的肿瘤、胃肠系统疾病、呼吸系统/胸及纵隔疾病、血液及淋巴系统疾病、血管与淋巴管类疾病等 18 个 SOC, 具体见表 3。与雷莫芦单抗说明书对比, 123 个阳性信号腹膜炎、深静脉血栓、史蒂文斯-约翰逊综合征、

表 2 雷莫芦单抗 AE 报告的基本信息

项目	分类	n/例	构成比/%
性别	男	1 031	58
	女	467	26
	未知	288	16
年龄	<18 岁	1	0
	18-64 岁	413	23
	≥65 岁	633	35
	未知	750	42
上报国家 (前 3 名)	日本	749	42
	美国	517	29
	英国	112	6
适应证 (前 3 名)	胃食管癌	649	36
	肺癌	383	21
	结直肠癌	214	12
上报时间	2014—2016 年	338	19
	2017—2019 年	777	44
	2020—2022 年	671	38
结局	死亡	508	28
	危及生命	45	3
	残疾	20	1
	住院/住院时间延长	406	23

PT 中有 52 个说明书中未记载, 包括间质性肺病、过敏反应等。

将 123 个阳性信号 PT 按照报告频次和信号强度即 ROR (95%CI 下限) 分别进行排序, 将排名前 20 位的 PT 进行展示, 见表 4。报告数前 20 位和信号强度前 20 位的 PT 大部分为说明书记载 AE, 但也有部分 PT 未被说明书收录, 包括间质性肺疾病、腹膜炎、吻合口并发症、伤口缝合破裂、化脓性肉芽肿、游走性血栓静脉炎。

### 3 讨论

#### 3.1 AE 报告基本信息分析

雷莫芦单抗的 AE 上报从 2018 年开始增加, 能与其多个适应症陆续批准以及在其他国家陆续上市有关。从已报告的 1 786 例 AE 数据来看, 42% 的数据来自日本, 一方面源于日本是胃癌大国, 另一方面也跟其积极治疗理念相关, 其在 2014 日本胃癌治疗指南 (第四版) 中即将雷莫芦单抗联合紫杉醇方案列为胃癌二线治疗的 1 类推荐, 将雷莫芦

表 3 雷莫芦单抗 AE 累及的系统和器官

Table 3 Systems and organs involved in ramucirumab AE

累及 SOC	阳性信号 PT (例次)
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少 (63)、血液系统毒性 (4)、血小板计数下降 (22)、血红蛋白降低 (12)、粒细胞缺乏症 (4)、骨髓增生异常综合征 (4)*、骨髓抑制 (6)、骨髓衰竭 (8)*、发热性中性粒细胞减少 (38)
血管与淋巴管类疾病	主动脉夹层 (4)、游走性血栓静脉炎 (3)*、血栓性血小板减少性紫癜 (3)*、血栓性微血管病 (9)、静脉栓塞 (3)*、栓塞 (4)、深静脉血栓形成 (15)*、弥散性血管内凝血 (9)*、门静脉血栓形成 (6)*、静脉血栓形成 (4)*、高血压 (48)、出血 (26)、化脓性肉芽肿 (3)*
心脏器官疾病	心功能不全 (19)*
胃肠系统疾病	直肠出血 (9)、小肠穿孔 (4)、小肠出血 (5)、胃溃疡出血 (4)、胃穿孔 (13)、胃出血 (8)、胃肠道穿孔 (24)、胃肠道出血 (28)、吐血 (11)、食管狭窄 (4)*、食管静脉曲张出血 (8)、食管穿孔 (4)、十二指肠溃疡出血 (4)、十二指肠穿孔 (4)、憩室穿孔 (3)、口炎 (19)、口腔黏膜红斑 (3)、口腔出血 (3)、腹膜炎 (25)*、大肠穿孔 (4)、大肠出血 (5)、肠梗阻 (11)、肠穿孔 (5)、便血 (8)、腹水 (37)
肾脏及泌尿系统疾病	血尿 (8)*、肾病综合征 (31)、蛋白尿 (40)
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗部分缓解者 (5)*、死亡 (215)、水肿 (23)、输液相关反应 (28)、输液部位外渗 (3)、身体健康状况恶化 (22)*、丧失自主活动能力 (10)*、出血性休克 (5)、半身不遂 (3)*、黏膜炎症 (17)、瘘管 (7)*、穿孔 (9)
皮肤及皮下组织类疾病	掌跖红肿综合征 (7)、瘀点 (3)*、史蒂文斯-约翰逊综合征 (8)*、痤疮样皮炎 (4)*
免疫系统疾病	过敏性休克 (6)*、过敏反应 (10)*
良性、恶性及性质不明的肿瘤	肿瘤穿孔 (10)、肿瘤出血 (26)、肿瘤标志物增加 (3)*、脑膜转移 (4)*、肝转移 (4)*、肺转移 (3)*、血管瘤 (5)、恶性肿瘤进展 (221)*、恶性胸腔积液 (4)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸腔积液 (21)、气胸 (12)、间质性肺病 (100)*、急性呼吸窘迫综合征 (4)*、咯血 (19)、肺炎 (24)、肺栓塞 (21)*、肺部疾病 (13)、鼻出血 (24)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨坏死 (5)*、骨折 (6)*
各类损伤、中毒及操作并发症	愈合受损 (6)、吻合口并发症 (4)*、伤口缝合破裂 (4)*
各类神经系统疾病	蛛网膜下腔出血 (4)*、周围感觉神经病变 (3)*、小脑出血 (14)*、神经系统症状 (37)、脑干出血 (3)*、可逆性后部脑病综合征 (6)、发冷 (3)、多发性神经病 (3)*、短暂性脑缺血发作 (9)

续表 3

累及 SOC	阳性信号 PT (例次)
各类检查	血氧饱和度降低 (8)*、血胆红素升高 (6)、C 反应蛋白增加 (5)*
感染及感染类疾病	耶氏肺孢子虫肺炎 (3)、牙脓肿 (3)*、细菌性肺炎 (3)、吸入性肺炎 (15)、术后伤口感染 (3)*、脓毒性休克 (12)、腹脓肿 (3)*、败血症 (20)
肝胆系统疾病	黄疸 (6)*、高氨血症 (6)*、肝脏疾病 (7)、肝硬化 (4)*、肝性脑病 (15)、肝衰竭 (12)*、胆囊炎 (8)*
代谢及营养类疾病	营养不良 (3)*、低钠血症 (9)、低白蛋白血症 (6)
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退症 (5)

\*表示雷莫芦单抗药品说明书中未提及的 AE

\* Indicates an AE not mentioned in the instructions of ramucirumab

表 4 雷莫芦单抗报告频次和信号强度排名前 20 位 PT

Table 4 Top 20 PT in terms of reported frequency and signal strength of ramucirumab

排序	报告频次前 20 位 PT	报告频次	ROR (95% CI 下限)	排序	信号强度前 20 位 PT	报告频次	ROR(95% CI 下限)
1	恶性肿瘤进展	221	28.656	1	肿瘤穿孔	10	367.312
2	死亡	215	2.694	2	吻合口并发症	4	102.327
3	间质性肺疾病	100	30.099	3	肿瘤出血	26	93.500
4	中性粒细胞减少	63	4.336	4	穿孔	9	73.134
5	高血压	48	2.978	5	伤口缝合破裂	4	56.644
6	蛋白尿	40	22.316	6	胃肠道穿孔	24	54.544
7	发热性中性粒细胞减少	38	8.279	7	肾病综合征	31	51.651
8	腹水	37	16.267	8	胃穿孔	13	39.702
9	神经系统症状	37	4.268	9	间质性肺疾病	100	30.099
10	肾病综合征	31	51.651	10	恶性肿瘤进展	221	28.656
11	胃肠道出血	28	2.612	11	食管静脉曲张出血	8	27.768
12	输液相关反应	28	10.622	12	化脓性肉芽肿	3	27.297
13	出血	26	2.268	13	十二指肠穿孔	4	26.560
14	肿瘤出血	26	93.500	14	食管穿孔	4	25.379
15	腹膜炎	25	18.057	15	游走性血栓性静脉炎	3	23.145
16	胃肠道穿孔	24	54.544	16	蛋白尿	40	22.316
17	肺炎	24	10.204	17	血管瘤	5	18.479
18	鼻出血	24	3.143	18	腹膜炎	25	18.057
19	水肿	23	4.808	19	恶性胸腔积液	4	16.753
20	血小板计数下降	22	2.186	20	腹水	37	16.267

单抗单药方案列为 2 类推荐<sup>[5]</sup>。资料显示 AE 报告的男女比例为 2.21, 男性占多数, 与雷莫芦单抗上市前 2 个主要 III 期临床研究 REGARD 研究和 RAINBOW 研究基本类似, 其男女比例分别为 2.45、2.23<sup>[6-7]</sup>。使用雷莫芦单抗患者的年龄为 15~96 岁, 中位年龄 66 岁, 在已报告年龄人群中, 65 岁以上患者占比 60.46%, 与 RAINBOW 研究的 38% 存在较大差异, 老年患者 AE 更加多发, 其表现也可能与药品说明书略有差异。同时一些超说明书适应症的应用, 如阑尾癌、膀胱癌、胰腺癌等, 也可能引起一些说明书未记载 AE 的出现。报告结局方面, 严重 AE 占比 54.82%, 其中死亡占比最高, 这可能与该药主要用于肿瘤患者后线的治疗相关。

### 3.2 药品说明书已知 AE

根据雷莫芦单抗的说明书和关键临床研究, 其

常见 AE 包括高血压、蛋白尿、周围性水肿、骨髓抑制、出血、穿孔等。本研究根据 ROR 法和 PRR 法联合检测到 123 个阳性信号 PT, 涉及多个系统和器官, 上述说明书收录的 AE 在报告频次和信号强度排名前 20 位的 PT 中基本都有体现, 考虑这些 AE 主要与雷莫芦单抗药理作用相关, 这也提示在临床治疗过程中应对这些 AE 给以高度的重视。

### 3.3 药品说明书未记载 AE

根据 ROR 法和 PRR 法联合检测到的 123 个阳性信号 PT 中有 52 个说明书中未记载。排除与雷莫芦单抗适应证以及肿瘤转移、进展等相关的报告, 在信号强度前 50 位的 PT 中有 15 个未记载, 包括吻合口并发症 (ROR=281.19)、伤口缝合破裂 (ROR=153.59)、化脓性肉芽肿 (ROR=85.62)、游走性血栓性静脉炎 (ROR=72.48)、脑干出血 (ROR=

46.13)、间质性肺疾病 (ROR=36.87)、门静脉血栓形成 (ROR=30.98)、腹膜炎 (ROR=27.53)、静脉血栓形成 (ROR=18.61)、高氨血症 (ROR=17.01)、瘘管 (ROR=14.94)、腹脓肿 (ROR=14.48)、弥散性血管内凝血 (ROR=12.91)、痤疮样皮炎 (ROR=11.80)、胆囊炎 (ROR=9.46); 在报告频次前 50 位的 PT 中有 9 个未记载, 包括间质性肺疾病 (100 例)、腹膜炎 (25 例)、肺栓塞 (21 例)、心功能不全 (19 例)、深静脉血栓形成 (15 例)、小脑出血 (14 例)、肝衰竭 (12 例)、过敏反应 (10 例)、弥散性血管内凝血 (9 例)。部分未在说明书记载的不良反应在雷莫芦单抗临床研究中已有报道, 包括痤疮样皮炎、瘘管、肺栓塞、静脉血栓形成、伤口愈合并发症、肝损伤或肝衰竭、充血性心力衰竭、间质性肺疾病、呼吸困难<sup>[8-11]</sup>。

吻合口并发症 (ROR=281.19) 和伤口缝合破裂 (ROR=153.59) 的信号强度非常强, 说明书虽未记载, 但是在注意事项部分也提及接受抑制 VEGF 或 VEGFR 通路的抗体治疗时可能会影响伤口愈合, 雷莫芦单抗作为一种 VEGFR-2 的拮抗剂, 应在择期手术前 28 d 暂停使用, 同时在外科大手术后至少 2 周内不应使用, 直到伤口充分愈合, 这提醒临床工作者应严格把握其在手术前后的停药间隔, 减少伤口愈合并发症。化脓性肉芽肿 (ROR=85.62) 是一种获得性良性血管增生性肿瘤, 好发于面颈部, 目前认为其是由大量增生的毛细血管和水肿的间质构成<sup>[12]</sup>。目前有多篇文献报道雷莫芦单抗引起的化脓性肉芽肿<sup>[13-16]</sup>, 其具体发生机制尚不清楚, 可能与基因突变引起的 VEGFR-2 过表达以及血管生成失衡相关, 临床在使用雷莫芦单抗时应加以关注。游走性血栓性静脉炎 (ROR=72.48) 是血栓性静脉炎的一种少见类型, 侵犯大小静脉, 具有游走性复发性特征, 其病因不清, 但与恶性肿瘤关系非常密切, 因此本研究虽然挖掘出较强的信号, 但无法判断其与药物使用是否有关联。本研究还挖掘出了不同部位的脑出血信号, 包括蛛网膜下腔出血 (ROR=5.62)、小脑出血 (ROR=5.31)、脑干出血 (ROR=46.13), 说明书和临床研究均未记载, 目前暂未见雷莫芦单抗相关脑出血的文献报道, 尚不明确脑出血是否与疾病进展相关。部分说明书未记载的感染相关 AE 风险信号也较强, 如腹膜炎 (ROR=27.53)、腹脓肿 (ROR=14.48)、胆囊炎 (ROR=9.46), 这提示临床应密切监测患者感染

相关症状体征。

本研究中, 间质性肺疾病是风险信号较强且报告频次较高的 AE。在 RAINBOW-Asia 研究中, 对照组即安慰剂联合紫杉醇治疗组出现了 1 例间质性肺疾病引起的死亡, 但是研究者认为其与治疗不相关<sup>[17]</sup>。在 RELAY 研究中, 即 1 项对比雷莫芦单抗/安慰剂联合厄洛替尼用于 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌一线治疗的 III 期临床研究, 雷莫芦单抗联合厄洛替尼组发生间质性肺病或肺炎的比例较厄洛替尼单药组低 (1.81% vs 2.67%)<sup>[8]</sup>。间质性肺病被认为是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 比较突出的 AE, 研究者认为 RELAY 研究中间质性肺病或肺炎发生情况与其他 EGFR TKI 联合抗血管生成药物的临床研究结果相似, 联合治疗可以降低间质性肺病的发生率<sup>[18]</sup>, 其可能的机制为 EGFR-TKI 与抗 VEGFR 制剂联合治疗时, 抗 VEGFR 制剂对肺组织存在潜在的保护作用<sup>[19]</sup>。基于上述原因, 雷莫芦单抗说明书中未记载间质性肺疾病这一 AE。本研究是以雷莫芦单抗为首要怀疑药物挖掘出的 AE 风险信号, 进一步分析报告的 100 例间质性肺疾病患者的合并用药信息, 合并使用的 EGFR TKI 仅为厄洛替尼, 且只有 3 例患者, 作为次要怀疑药物上报; 其中作为次要怀疑或者伴随使用的药物中, 紫杉醇报告了 40 例, 多西他赛有 50 例。日本研究者报道了在雷莫芦单抗联合紫杉醇用于胃癌治疗的单中心研究中, 19 例患者中有 1 例出现了 3 级间质性肺疾病, 最终中断治疗<sup>[20]</sup>。JVDF 研究中, 雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗用于经治晚期非小细胞肺癌、胃食管癌或尿路上皮癌, 报道了 1 例胃食管交界腺癌患者在治疗 1 周期后, 出现 3 级腹痛、结肠炎、肝炎、间质性肺疾病、黄疸, 以及 4 级胆汁淤积, 最终在治疗第 40 天死亡<sup>[21]</sup>。这提示使用雷莫芦单抗发生间质性肺疾病不仅与厄洛替尼联用相关, 还可能出现在与其他药物联用时, 其具体机制有待进一步研究, 临床使用时应加以警惕。

### 3.4 本研究局限性

FAERS 是自发呈报系统, 所以其上报的数据存在偏差、缺失及错报等情况, 不能收集该药物的所有不良反应; 同时, 采用 ROR 及 PRR 法进行数据挖掘, 只能表明不良反应与药物存在统计学关联, 无法明确 AE 与药物之间是否存在因果关系; FAERS 中国内人群 AE 数据上报较少, 该类人群使

用的具体安全信息有待进一步验证。

#### 4 结论

本研究对 2014 年 1 月 1 日—2023 年 2 月 1 日上报 FAERS 数据库的雷莫芦单抗相关风险信号进行了挖掘和分析。结果显示, 获得的 1 786 份雷莫芦单抗相关 AE 报告经 ROR 及 PRR 法检测出 123 个阳性信号, 涉及 18 个 SOC。除了常见 AE 外, 本研究还挖掘出多个说明书、临床研究未记载但风险信号较强的 AE, 包括伤口愈合并发症、化脓性肉芽肿、脑出血、间质性肺疾病、腹膜炎等, 为临床安全用药提供参考, 提示临床工作者在使用雷莫芦单抗时应注意对其进行监测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Spratlin J L, Cohen R B, Eadens M, *et al.* Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 780-787.
- [2] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [3] 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.
- [4] Slattey J, Alvarez Y, Hidalgo A. Choosing thresholds for statistical signal detection with the proportional reporting ratio [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(8): 687-692.
- [5] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1-19.
- [6] Fuchs C S, Tomasek J, Yong C J, *et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39.
- [7] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235.
- [8] Nakagawa K, Garon E B, Seto T, *et al.* Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655-1669.
- [9] Garon E B, Ciuleanu T E, Arrieta O, *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9944): 665-673.
- [10] Tabernero J, Yoshino T, Cohn A L, *et al.* Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 499-508.
- [11] Zhu A X, Kang Y K, Yen C J, *et al.* Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282-296.
- [12] Mahmoudnejad N, Zadmehr A, Madani M H. Vulvar pyogenic granuloma in adult female population: A case report and review of the literature [J]. *Case Rep Urol*, 2021, 2021: 5525092.
- [13] Watanabe R, Nakano E, Kawazoe A, *et al.* Four cases of paradoxical cephalocervical pyogenic granuloma during treatment with paclitaxel and ramucirumab [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(5): e178-e180.
- [14] Aragaki T, Tomomatsu N, Michi Y, *et al.* Ramucirumab-related oral pyogenic granuloma: A report of two cases [J]. *Intern Med*, 2021, 60(16): 2601-2605.
- [15] Daze R P, Dinkins J, Mahoney M H. Osimertinib and ramucirumab induced pyogenic granulomas: A possible synergistic effect of dual oncologic therapy [J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e15076.
- [16] Ibe T, Hamamoto Y, Takabatake M, *et al.* Development of pyogenic granuloma with strong vascular endothelial growth factor receptor-2 expression during ramucirumab treatment [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(11): e231464.
- [17] Xu R H, Zhang Y, Pan H, *et al.* Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): A randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(12): 1015-1024.
- [18] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, *et al.* Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung

- cancer (NEJ026): Interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 625-635.
- [19] Hamada S, Ichiyasu H, Ikeda T, *et al*. Protective effect of bevacizumab on chemotherapy-related acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 72.
- [20] Tsuchiya H, Yamada M, Okumura N, *et al*. Therapeutic effect and adverse events of ramucirumab in patients with gastric cancer in our hospital [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2018, 45(10): 1549-1551.
- [21] Herbst R S, Arkenau H T, Santana-Davila R, *et al*. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): A multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1109-1123.

[责任编辑 高源]