

基于 FAERS 数据库对瑞波西利不良事件的信号检测与分析

孙彩虹^{1,2}, 李文凤³, 梁瑜¹, 李晓¹, 崔萌纳¹, 江凯¹, 全香花^{1*}

1. 青岛大学附属医院 药学部, 山东 青岛 266003

2. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002

3. 青岛大学附属医院 乳腺病诊疗中心, 山东 青岛 266003

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库对瑞波西利不良事件 (ADE) 进行分析, 为临床安全用药提供参考。**方法** 通过访问 FAERS 数据库, 检索 2017 年 3 月 13 日—2023 年 3 月 31 日瑞波西利的 ADE 的数据。采用报告比值比 (ROR) 法联合贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 进行信号挖掘, 分析 ADE 的发生情况。**结果** 共获得 371 个 ADE 信号, 涉及 23 个系统器官类别 (SOC), 收集报告 30 999 份。主要上报国家是美国; 涉及的 SOC 主要包括各类检查、血液及淋巴系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、良性与恶性及性质不明的肿瘤、呼吸系统与胸及纵膈疾病等。最常报告的 ADE 信号包括中性粒细胞减少症、白细胞计数降低、脱发、食欲减退、便秘等。说明书未收录的 ADE 如大红细胞症、丹毒、日光性雀斑样痣、免疫功能降低等 26 个可疑信号需给予关注。**结论** 瑞波西利在真实世界中常见的 ADE 与说明书一致, 但也存在一些新的疑似 ADE, 临床用药时应予以重视。

关键词: 瑞波西利; FAERS 数据库; 药物不良事件; 信号挖掘; 大红细胞症; 丹毒; 日光性雀斑样痣; 免疫功能降低

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2600-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.038

Signal detection and analysis of adverse events of ribociclib based on FAERS database

SUN Cai-hong^{1,2}, LI Wen-feng³, LIANG Yu¹, LI Xiao¹, CUI Meng-na¹, JIANG Kai¹, QUAN Xiang-hua¹

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

2. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China

3. Breast Disease Therapy Center, Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao 266003, China

Abstract: **Objective** To analyze the adverse events of ribociclib based on the adverse event (ADE) reporting system (FAERS) database of the united states food and drug administration, so as to provide reference for clinical safe use of drugs. **Methods** ADE in ribociclib from 13 March 2017 to 31 March 2023 were retrieved by accessing the FAERS database. The reported ratio ratio (ROR) method combined with Bayesian confidence interval progressive neural network (BCPNN) method was used for signal mining and the occurrence of ADE was analyzed. **Results** A total of 371 ADE signals were obtained involving 23 system organ classes (SOC), and 30 999 reports were collected. The main reporting countries are the United States, SOC involved mainly includes various examinations, blood and lymphatic system diseases, systemic diseases and various reactions at the administration site, benign and malignant tumors with unknown nature, respiratory system and thoracic and mediastinal diseases, etc. The most frequently reported ADE signals include neutropenia, decreased white blood cell counts, alopecia, anorexia, constipation, and others. Twenty-six suspicious signals of ADE such as erythrocytosis, erysipelas, freckle-like nevus solaris, and decreased immune function that were not included in the manual should be paid attention. **Conclusion** The common adverse reactions of ribociclib in the real world were consistent with the instructions, but there were some new suspected adverse reactions, which should be paid attention to during clinical medication.

Key words: ribociclib; FAERS database; adverse drug events; signal detection; erythrocytosis; erysipelas; freckle-like nevus solaris; decreased immune function

收稿日期: 2023-05-14

基金项目: 山东省医学会临床科研资金—齐鲁专项 (YXH2022ZX02067)

作者简介: 孙彩虹, 女, 在读研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: ibuprofen.sun@foxmail.com

*通信作者: 全香花, 女, 博士, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤药学研究。E-mail: quanxh2000@163.com

内分泌治疗是激素受体阳性（HR）、人表皮生长因子受体 2 阴性（HER2）乳腺癌的重要治疗方式，然而有的患者在初始内分泌治疗就不敏感，还有患者在治疗一段时间后会产耐药性^[1]。这些患者预后较差，需要新的治疗方法，内分泌治疗联合细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6（CDK4/6）抑制剂是一个重要的治疗策略，两者联合疗效显著。瑞波西利是目前唯一一个能使患者在绝经前/绝经后总生存期均获益的 CDK4/6 抑制剂，在 2017 年 3 月 13 日，瑞波西利获美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，并于 2023 年 1 月 19 日又获得国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，为 HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者带来新治疗选择。

瑞波西利的不良反应在国内外陆续被报道，但因上市时间较短，真实世界研究数据有限，临床安全性还需要进一步评估。本研究通过检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）中的数据，对瑞波西利药物不良事件（ADE）进行信号挖掘并分析，为该药临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil 2.1 是一个在药物警戒研究中被广泛应用的工具，其可在线进行数据挖掘和数据分析^[2]。本研究通过 OpenVigil 2.1 工具检索 FAERS 数据库中的数据，限定时间为 2017 年 3 月 13 日（上市时间）—2023 年 3 月 31 日，目标药物名称限定为“Kisqali（商品名）”和“Ribociclib（通用名）”，获取首要怀疑药物（PS）为瑞波西利 ADE 报告数据。

1.2 方法

1.2.1 数据标准化 根据《监管活动医学词典》去标准和汉译 ADE 首选术语（PT），合并同一个 PT 的 ADE 报告，并将这些 PT 按照系统器官（SOC）进行分类整理。

1.2.2 数据筛选与统计分析 报告比值比法（ROR）通过比例失衡测量四格表进行计算，见表 1，其灵敏度高，能消除大量偏倚，但特异性相对较低，假阳性出现几率大；贝叶斯可信区间递进神经网络法（BCPNN）在考虑比例失衡的同时，还应用贝叶斯定律，通过计算信息成分成确定药品与 ADR 的信号强弱，使 ADE 信号检测结果更加稳定，特异性更高，在早期回顾性 ADE 信号挖掘研究中应用广泛^[3]。但该方法易忽略其他信息，容易增加后期信号验证工作。本研究为了减少由单个算法产生的偏

表 1 比例失衡测量四格表

Table 1 Proportion imbalance measurement four-cell table

药物种类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 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>

差，将 2 种方法联用，具体公式见表 2。根据表 2 中的准则进行筛选 PT，只有在同时满足 2 种算法的标准时才会产生 1 个 ADE 信号。最后为了减少并消除“适应证偏倚”，需删除与药品适应证相关的 PT，确定最终分析的 ADE 信号。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

共检索到瑞波西利为 PS 的 ADE 报告 30 999 份。本研究共挖掘出与瑞波西利相关的 371 个 ADE 信号，涉及 11 036 份 ADE 报告，见表 3。ADE 信号以女性（29 569 例，95.4%）和 41 岁以上（14 653 例，47.3%）的患者居多；ADE 信号较多在美国（6 170 例，20%）、欧洲（7 356 例，23.7%）等国家上报；亚洲国家，如中国（11 例，0.04%）、日本（3 例，0.01%）上报数较少。ADE 信号共涉及 23 个 SOC，在各类检查 SOC、血液及淋巴系统疾病 SOC、全身性疾病及给药部位各种反应、良性及恶性及性质不明的肿瘤 SOC、呼吸系统及胸及纵膈疾病 SOC 等分布广泛，见表 4。

2.2 ADE 风险信号分析

由于恶性肿瘤本身具有局部浸润和远处转移的特点，因此无法判断肿瘤转移、疾病进展和治疗改变等良性及恶性等性质不明的肿瘤 SOC 的 ADE 信号是否与瑞波西利存在必然联系。此外，筛选并排除产品问题、各类损伤、中毒及手术并发症等与用药无关的信号后，根据发病率和信号强度对 ADE 信号进行排序，前 20 位的 PT 如表 5 所示。由表可见，中性粒细胞减少症、白细胞计数降低、脱发、食欲减退、便秘等信号发生频次较高。

采用 ROR 法和 BCPNN 法对报告例数排名前 100 位（9 226 个，占总 ADE 的 83.6%）的 ADE 进行检测，如表 6 所示，共有 66 个可疑信号生成，包含 28 个说明书中未提及的可疑信号。这些 ADE 在各类检查、血液及淋巴系统疾病、全身疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病等 14 类 SOC 内均有所分布。说明书提及的中性粒细胞减少症、

表 2 ROR 法与 BCPNN 法公式
Table 2 Formulas of ROR and BCPNN

方法	计算公式	阈值	参数说明
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$ $95\%CI = e^{(\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d})}$	$a \geq 3$, 且 95%CI 下限 > 1 , 则生成 1 个信号	a 为目标药物的目标 ADE 报告数 b 为目标药物其他 ADE 报告数 c 为其他药物的目标 ADE 报告数 d 为其他药物的其他 ADE 报告数
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = (\frac{1}{\ln 2})^2 [\frac{N-a+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)}]$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC_{0.25} = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3$, 且 95%CI 下限 > 0 , 则生成 1 个信号	$N = a + b + c + d$ γ 、 γ_{ij} 为 Dicichlet 分布的参数 α_i 、 α 、 β_j 、 β 为 Beta 分布的参数 SD 为标准差 $IC_{0.25}$ 为 IC 的 95%CI 下限 设 $\alpha = \beta = 2$, $\gamma_{ij} = \beta_j = \alpha_i = 1$

表 3 基本信息

Table 3 Basic information

基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	378	1.20
	女	29 569	95.40
	不明或缺失	1 052	3.40
年龄/岁	≤ 40	1 436	4.63
	41~64	7 929	25.60
	≥ 65	6 724	21.70
	不明或缺失	14 910	48.10
国家	美国	6 170	20.00
	欧洲	7 356	23.70
	日本	3	0.01
	中国	11	0.04
	其他	17 459	56.30
严重 ADE	死亡	5 435	17.50
	致残	284	0.90
	危及生命	1 683	5.40
	住院或住院时间延长	9 552	30.80
报告总数		30 999	

表 4 SOC 分类结果

Table 4 Results of SOC classification

SOC	信号数	报告数	构成比/%
各类检查	92	3 057	27.70
血液及淋巴系统疾病	35	1 312	11.89
良性、恶性及性质不明的肿瘤	29	916	8.30
生殖系统及乳腺疾病	21	542	4.91
全身性疾病及给药部位各种反应	21	1 048	9.50
呼吸系统、胸及纵隔疾病	20	656	5.94
肝胆系统疾病	20	546	4.95
皮肤及皮下组织类疾病	18	632	5.73
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	18	556	5.04
胃肠系统疾病	17	362	3.28
心脏器官疾病	16	265	2.40
各类损伤、中毒及操作并发症	12	202	1.83
感染及侵染类疾病	11	64	0.58
代谢及营养类疾病	11	348	3.15
各类神经系统疾病	9	116	1.05
精神病类	6	80	0.72
肾脏及泌尿系统疾病	4	21	0.19
免疫系统疾病	4	209	1.89
眼器官疾病	2	39	0.35
各种先天性家族性遗传性疾病	2	14	0.13
社会环境	1	3	0.03
各种手术及医疗操作	1	18	0.16
产品问题	1	30	0.27

表 5 发生频次排名前 20 位的 PT
Table 5 Top 20 PT with frequency

排序	PT	例数	ROR	IC 值
1	中性粒细胞减少症	631	14.885 520	3.778 752
2	白细胞计数降低	474	13.429 210	3.658 179
3	脱发	329	4.575 219	2.146 142
4	食欲减退	239	3.332 878	1.705 844
5	便秘	232	3.414 116	1.741 044
6	心电图 QT 间期延长	228	16.088 830	3.954 479
7	白细胞减少症	192	11.930 850	3.534 299
8	中性粒细胞计数降低	167	13.529 640	3.717 468
9	胸腔积液	161	7.854 520	2.941 890
10	血红蛋白降低	160	4.801 040	2.237 599
11	外周肿胀	147	3.313 988	1.708 614
12	血小板计数降低	147	4.123 407	2.021 467
13	免疫反应降低	143	54.842 430	5.692 097
14	丙氨酸氨基转移酶升高	138	6.355 490	2.642 198
15	天门冬氨酸氨基转移酶升高	123	6.629 636	2.704 799
16	骨痛	121	5.712 331	2.491 798
17	血小板减少症	118	3.212 539	1.667 480
18	肝酶升高	112	4.938 390	2.284 430
19	血肌酐升高	108	4.630 767	2.192 782
20	皮肤干燥	100	4.465 270	1.848 441

表 6 瑞波西利不良反应风险信号强度检测结果

Table 6 Detection results of signal intensity of adverse reaction risk of ribociclib

SOC 分类	ADE 首选术语	报告数	ROR (95%CI)	IC (95%CI)
各类检查	白细胞计数降低	474	13.43 (12.24~14.74)	3.66 (1.99)
	心电图 QT 间期延长	228	16.10 (14.09~18.37)	3.95 (2.29)
	中性粒细胞计数降低	167	13.53 (11.6~15.78)	3.72 (2.06)
	血红蛋白降低	160	4.80 (4.1~5.62)	2.24 (0.58)
	血小板计数降低	147	4.12 (3.5~4.85)	2.02 (0.36)
	丙氨酸氨基转移酶升高	138	6.36 (5.37~7.52)	2.64 (0.99)
	天门冬氨酸氨基转移酶升高	123	6.63 (5.55~7.93)	2.7 (1.05)
	血肌酐升高	108	4.63 (3.83~5.6)	2.19 (0.54)
	红细胞计数下降	73	8.40 (6.67~10.59)	3.05 (1.4)
	全血细胞计数减少	68	10.95 (8.61~13.91)	3.43 (1.78)
	γ-谷氨酰转移酶升高	60	8.02 (6.21~10.34)	2.99 (1.34)
	血碱性磷酸酶升高	55	6.07 (4.66~7.92)	2.59 (0.95)
	血胆红素升高	54	5.37 (4.11~7.03)	2.41 (0.77)
	淋巴细胞计数降低	43	7.30 (5.4~9.85)	2.85 (1.22)
	肾小球滤过率降低*	32	9.02 (6.36~12.78)	3.16 (1.54)
	血钙降低	27	7.08 (4.85~10.34)	2.81 (1.2)
	血乳酸脱氢酶升高	22	4.27 (2.81~6.49)	2.09 (0.48)
	血尿素升高*	19	3.28 (2.09~5.15)	1.71 (0.12)
	丙氨酸氨基转移酶异常	9	15.67 (8.11~30.25)	3.95 (2.43)
	血镁降低*	8	3.26 (1.63~6.53)	1.70 (0.2)

白细胞减少症、心电图 QT 间期延长、白癜风等 ADE 表现出强信号,除此之外,说明书未收录的 ADE 如大红细胞症、丹毒、日光性雀斑样痣、免疫功能降低等也表现出较强的信号。

3 讨论

瑞波西利能选择性抑制 CDK4/6,恢复细胞周期控制,阻断肿瘤细胞增殖。瑞波西利也是目前唯一一个使患者在绝经前和绝经后总生存期均有所获益的 CDK4/6 抑制剂,该药可以与芳香化酶抑制剂或氟维司群联用,作为乳腺癌患者的初始内分泌治疗或者疾病进展后的内分泌治疗。其能有效延长患者的无进展生存期和总生存期,使患者有更好的健康生活质量结局^[4]。在医疗负担支出方面,有研究显示,与其它 CDK4/6 抑制剂相比,瑞波西利因 ADE 造成的医疗负担更少^[5],患者的住院费用及门诊费用相对更低^[6],为真实世界患者带来了更低的成本选择。此外,其能逆转乳腺癌内脏危象^[7],在脑转移患者中也疗效显著^[8]。近年来,瑞波西利在髓母细胞瘤^[9]、宫颈癌^[10]、卵巢癌^[11]等也有相关研究。随着瑞波西利在中国的获批上市,临床使用率也越来越高。因此,挖掘瑞波西利的 ADE 信号不仅对评估药物的安全性至关重要,还可平衡临床治疗方案的风险与获益,故本研究基于 FAERS 的数据对瑞波西利的 ADE 进行了挖掘与分析。

续表 6

SOC 分类	ADE 首选术语	报告数	ROR (95%CI)	IC (95%CI)
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	631	14.89 (13.72~16.15)	3.78 (2.11)
	白细胞减少症	192	11.93 (10.33~13.77)	3.53 (1.88)
	血小板减少症	118	3.21 (2.68~3.85)	1.67 (0.01)
	全血细胞减少症*	68	3.79 (2.98~4.81)	1.91 (0.26)
	淋巴水肿*	23	10.75 (7.12~16.21)	3.41 (1.8)
	血毒性*	22	7.50 (4.93~11.41)	2.90 (1.29)
	大红细胞症*	9	22.53 (11.65~43.58)	4.47 (2.94)
	高血压危象*	18	4.32 (2.72~6.86)	2.10 (0.51)
	腔静脉血栓形成	4	6.83 (2.56~18.26)	2.76 (1.41)
全身性疾病及给药部位各种反应	外周肿胀	147	3.31 (2.81~3.9)	1.71 (0.05)
	潮热	91	3.64 (2.96~4.47)	1.85 (0.2)
	炎症	47	3.25 (2.44~4.32)	1.69 (0.05)
	多器官功能不全综合征*	28	3.65 (2.52~5.3)	1.86 (0.25)
	器官衰竭*	9	3.90 (2.02~7.5)	1.96 (0.44)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺部炎症	62	7.61 (5.92~9.78)	2.91 (1.27)
	胸部肌肉骨骼疼痛	31	6.33 (4.44~9.01)	2.65 (1.03)
肝胆系统疾病	肝衰竭*	46	3.85 (2.88~5.14)	1.93 (0.3)
	黄疸*	39	3.63 (2.65~4.98)	1.85 (0.22)
	急性肝炎*	11	4.78 (2.64~8.64)	2.25 (0.71)
	高胆红素血症	11	3.33 (1.84~6.02)	1.73 (0.19)
	低白蛋白血症	8	3.80 (1.9~7.61)	1.92 (0.42)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发	329	4.58 (4.1~5.11)	2.15 (0.48)
	皮肤干燥	100	4.47 (3.67~5.44)	2.14 (0.49)
	丹毒*	25	16.99 (11.44~25.22)	4.06 (2.45)
	指甲疾病*	19	7.49 (4.77~11.76)	2.89 (1.3)
	指甲折断*	11	5.12 (2.83~9.26)	2.35 (0.81)
	白癜风	9	13.34 (6.91~25.74)	3.72 (2.2)
	日光性雀斑样痣*	3	12.12 (3.89~37.8)	3.59 (2.32)
	骨痛	121	7.54 (4.77~6.84)	2.90 (0.84)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	脊柱疼痛	34	3.28 (7.78~15.3)	1.71 (1.81)
	便秘	232	3.41 (3.00~3.89)	1.74 (0.08)
胃肠系统疾病	胃炎	37	4.16 (3.01~5.75)	2.05 (0.42)
	阿弗他溃疡	13	7.33 (4.25~12.65)	2.86 (1.3)
	肺水肿*	80	5.09 (4.09~6.35)	2.33 (0.68)
心脏器官疾病	窦性心动过缓*	16	4.35 (2.66~7.11)	2.11 (0.54)
	窦性心律失常*	10	18.08 (9.68~33.77)	4.15 (2.62)
	食欲减退	239	3.33 (2.93~3.79)	1.71 (0.05)
代谢及营养类疾病	进食障碍*	44	5.63 (4.18~7.58)	2.48 (0.85)
	低钙血症*	25	3.79 (2.56~5.61)	1.91 (0.3)
	味觉障碍*	33	7.54 (5.35~10.63)	2.90 (1.28)
各类神经系统疾病	味觉丧失*	25	3.28 (2.21~4.85)	1.71 (0.1)
	喂养障碍*	41	7.73 (5.68~10.51)	2.94 (1.3)
精神病类	免疫反应降低*	143	54.84 (46.32~64.93)	5.69 (4.03)
	免疫缺陷*	47	14.47 (10.85~19.31)	3.83 (2.2)
免疫系统疾病	流泪增加	35	3.63 (2.6~5.06)	1.85 (0.23)
	角膜炎*	4	4.08 (1.53~10.89)	2.02 (0.68)
眼器官疾病				

*为说明书未提及的 ADE

* means ADE not mentioned in the specification

截止到 2023 年 3 月 31 日,共收集到瑞波西利 11 036 份 ADE。其中美国、欧洲较多,占 43.7%,我国报道的例数相对较少,占比 0.04%。这可能与 FAERS 数据库开发、药物原产地、药物上市时间、药物使用频率以及人种差异有关。在 ADE 信号所

累及的 23 个 SOC 中,信号数及报告数较多的各类检查 SOC、血液及淋巴系统疾病 SOC、全身性疾病及给药部位各种反应 SOC 与说明书的描述一致。

在各种检查 SOC 中,信号数和报告数均居首位,远高于其他 SOC,报告数较多的 ADE 信号有

白细胞计数降低 ($ROR=13.43$, $IC=3.66$)、心电图 QT 间期延长 ($ROR=16.1$, $IC=3.95$)、中性粒细胞计数降低 ($ROR=13.53$, $IC=3.72$)。在 1 项 III 期临床试验 (MONALEESA-2) [12] 中发现, 瑞波西利发生中性粒细胞减少和白细胞减少的发生率分别为 76.9%、32.9%。然而这种骨髓抑制与化疗药物的血液毒性不同, 瑞波西利通过抑制细胞周期产生的骨髓抑制是可逆且短暂的, 在停药后即可恢复, 甚至边服药边回升, 且不会发展成中性粒细胞减少伴发热 [13]。但骨髓抑制严重程度会影响药物使用剂量, 剂量减少后可能对药物疗效产生影响, 不能使患者得到最大获益。故提示临床医生和药师在患者服用药物期间应嘱托患者按时复查血常规, 出现 ADE 时应及时对症治疗, 必要时减量或停药。QT 间期延长可能会引起室性心动过速, 导致心房颤动, 危及生命。在用瑞波西利的第 1 周期, 0.9% 的患者会因 QT 间期延长而调整剂量或停药, 在实际应用中也有相关案例报道 [14]。若与 CYP3A4 强抑制剂和诱导剂、石榴和葡萄柚 (包括果汁) 等联用会增加瑞波西利浓度的物质联用, 会加重心脏毒性, 应严格避免。若患者出现头晕、心悸等非特异性症状, 应及时减量或停药并对症治疗。此外, 瑞波西利在临床使用中除与 CYP3A4 强抑制剂和诱导剂联用引发心脏毒性外, 其与辛伐他汀联用会诱导横纹肌溶解症 [15]、与二甲双胍联用使后者血浆浓度升高造成严重乳酸酸中毒伴急性呼吸衰竭 [16], 故在临床给药时应避免与此类药品联用。

在血液及淋巴系统疾病 SOC, 挖掘到的 ADE 信号除中性粒细胞减少症 ($ROR=14.89$, $IC=3.78$)、白细胞减少症 ($ROR=11.93$, $IC=3.53$) 外。还挖掘到血小板减少症 ($ROR=3.21$, $IC=1.67$)、大红细胞症 ($ROR=22.53$, $IC=4.47$) 的 ADE 信号。有研究曾报道瑞波西利会引起血小板功能障碍, 甚至有出血倾向 [17], 临床需充分关注。大红细胞症虽在说明书中未提及, 但信号强度较高, 与瑞波西利关联性强, 临床工作者应重点监测患者相关指标, 按需补充叶酸、维生素 B₁₂ 等。此外, FDA 曾黑盒警告 CDK4/6 抑制剂的血栓风险 [18], 本研究亦挖掘到腔静脉血栓 ($ROR=6.83$, $IC=2.76$) 的 ADE 信号。在 1 项随机 III 期试验 (MONALEESA-7) [19] 中, 瑞波西利静脉血栓率达 2.7%, 在真实世界中血栓形成率更高, 达 8.3% [20]。故在临床使用中更需重视此类风险, 及时对症治疗, 避免发生更严

重的后果。

有关呼吸系统、胸及纵隔疾病 SOC 相关风险信号, 欧盟和 FDA 发出警示 CDK4/6 抑制剂会引起间质性肺炎, 虽发生率低, 但其危险性较高, 有的甚至出现了死亡案件 [21]。本研究中亦挖掘到肺部炎症 ($ROR=1.61$, $IC=2.91$) 的 ADE 风险信号。瑞波西利实际应用中, 有研究报道患者用药后产生急性胸痛、呼吸急促, 排除放射性肺炎、菌群感染后确诊间质性肺炎, 随后进行泼尼龙类固醇激素治疗 (1.5 mg/kg), 1 周后有所改善, 并永久停药 [22]。瑞波西利肺毒性与其他 CDK4/6 抑制剂相比, 发生比例相对较低, 占 15.4%, 在用药后 1 周~15 个月均有可能发生 [23]。因此临床工作者应重点监测咳嗽、呼吸困难等与肺毒性相关的症状, 根据严重程度及时调整剂量或停药, 并尽早采用给予患者全身类固醇、吸氧等治疗措施。

临床前研究表明瑞波西利能使已经存在的免疫反应激活, 对 HR⁺ 乳腺癌患者的外周先天性和适应性免疫反应有显著影响 [24]。但在实际应用中发现瑞波西利会导致患者免疫反应降低, 如引起广泛白癜风样病变 [25]。患者首先出现弥漫性红斑-水疱性皮疹, 随后演变成白癜风, 它是一种自身免疫性皮肤病, 起源于表皮功能性黑色素细胞的丧失, 导致皮肤区域性色素减退。本研究亦挖掘到白癜风 ($ROR=13.34$, $IC=3.72$) 的 ADE 信号。此外, 还有瑞波西利引发多形性红斑、光敏性红斑、灰样皮肤病、Stevens-Johnson 综合征等皮肤及皮下组织类疾病的报道 [26]。这类 ADE 会降低患者的生活质量, 影响治疗依从性, 发生频率和严重程度影响临床获益, 甚至危及患者生命。因此, 若出现此类 ADE, 应进行皮肤病学评估、及时激素治疗并停药, 密切随访。

在心脏器官系统, 除了说明书上提及的 QT 间期延长外, 在瑞波西利实际应用中还发现, 其会引起永久性二度 II 型房室传导阻滞 [27]。本研究也挖掘到窦性心律失常 ($ROR=18.08$, $IC=4.15$) 的 ADE 信号, 虽 ADE 信号报告例数较少, 但信号较强, 与瑞波西利相关性强。故在瑞波西利临床使用中, 应积极、有效地监测患者的心脏功能变化, 避免发生更严重的 ADE。在真实世界中发现瑞波西利还能引起血肌酐升高、转氨酶升高、急性肾损伤 [14, 28]。本研究亦挖掘到相关 ADE 信号, 故临床工作者要提醒患者定期查肝肾功能, 早发现早治疗; 培养良好

的生活习惯,如不熬夜、营养均衡、适量运动等。

本研究对 FAERS 数据库中上报的瑞波西利的相关 ADE 进行分析,采用 ROR 法和 BCPNN 法进行信号挖掘,预测其 ADE 风险信号,所得数据与现行说明书基本一致,进一步验证本研究的可靠性,为临床用药评估及药物风险管控提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 田甜,李尚子砚,庞慧. 乳腺癌内分泌耐药机制及治疗对策的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3436-3440.
- [2] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [3] 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.
- [4] Villacampa G, Falato C, Paré L, et al. Pre-operative ribociclib plus letrozole versus chemotherapy: Health-related quality of life outcomes from the SOLTI CORALLEEN trial [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 232-242.
- [5] Price G L, Sudharshan L, Ryan P, et al. Real world incidence and management of adverse events in patients with HR+, HER2⁻ metastatic breast cancer receiving CDK4 and 6 inhibitors in a United States community setting [J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(8): 1319-1331.
- [6] Burne R, Balu S, Guérin A, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs of patients with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer treated with ribociclib versus other CDK4/6 inhibitors [J]. *J Med Econ*, 2021, 24(1): 806-815.
- [7] Schettini F, Seguí E, Conte B, et al. Intrinsic subtypes and therapeutic decision-making in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer with visceral crisis: A case report [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1009352.
- [8] Radke I, von Wahlde M K, Schülke C, et al. Ribociclib in breast cancer brain metastases: A case report [J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(5): 543-547.
- [9] Pribnow A, Jonchere B, Liu J, et al. Combination of ribociclib and gemcitabine for the treatment of medulloblastoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(8): 1306-1317.
- [10] Xiong Y, Li T, Assani G, et al. Ribociclib, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, inhibits proliferation and induces apoptosis of human cervical cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108602.
- [11] Coffman L G, Orellana T J, Liu T, et al. Phase I trial of ribociclib with platinum chemotherapy in ovarian cancer [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(18): e160573.
- [12] Hortobagyi G N, Stemmer S M, Burris H A, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1541-1547.
- [13] 王晓稼,王薇. HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗—《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 (2022 版)》解读 [J]. 浙江医学, 2022, 44(24): 2595-2599.
- [14] Braal C L, Jongbloed E M, Wilting S M, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and differences [J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 317-331.
- [15] Badran O, Abu Amna M, Turgeman I, et al. Rhabdomyolysis induced by the interaction between Ribociclib and statins-case report and literature review [J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2023, 15: 47-50.
- [16] Lagampan C, Poovorawan N, Parinyanitikul N. Lactic acidosis, a potential toxicity from drug-drug interaction related to concomitant ribociclib and metformin in preexisting renal insufficiency: A case report [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022, 5(8): e1575.
- [17] Awidi A S, Bawa'neh H S, Al-Showbaki L N, et al. Ribociclib causing transient glanzmann thrombasthenia-like picture: A report of 4 cases [J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(5): e593-e595.
- [18] Raschi E, Fusaroli M, Ardizzoni A, et al. Thromboembolic events with cyclin-dependent Kinase 4/6 inhibitors in the FDA adverse event reporting system [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1758.
- [19] Tripathy D, Im S A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915.
- [20] West M T, Smith C E, Kaempf A, et al. CDK 4/6 inhibitors are associated with a high incidence of thrombotic events in women with breast cancer in real-world practice [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(5): 634-642.
- [21] 英国医药和健康产品管理局网站, 国家药品不良反应监测中心. 英国警示 CDK4/6 抑制剂可引起间质性肺炎和肺炎 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(10): 1000.
- [22] Algwaiz G, Badran A A, Elshenawy M A, et al. Ribociclib-induced pneumonitis: A case report [J]. *Breast Care (Basel)*, 2021, 16(3): 307-311.

- [23] 赵俊, 刘广伟, 林玉燕, 等. 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂相关肺毒性的文献分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(3): 355-360.
- [24] Peuker C A, Yaghobramzi S, Grunert C, *et al.* Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer-findings from the RIBECCA trial [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 162: 45-55.
- [25] Pasqualoni M, Orlandi A, Palazzo A, *et al.* Case report: Vitiligo-like toxicity due to ribociclib during first-line treatment of metastatic breast cancer: Two cases of premature interruption of therapy and exceptional response [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1067264.
- [26] López-Gómez V, Yarza R, Muñoz-González H, *et al.* Ribociclib-related Stevens-Johnson syndrome: Oncologic awareness, case report, and literature review [J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(4): 661-666.
- [27] Cicini M P, Ferretti G, Morace N, *et al.* Second-degree type 2 atrioventricular block requiring permanent cardiac pacing in patients on CDK4/6 inhibitors: Report of two cases [J]. *Breast Care (Basel)*, 2022, 17(3): 330-335.
- [28] Gulturk I, Yilmaz M, Ozmen A, *et al.* Ribociclib induced acute kidney injury: A case report [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(8): 2023-2026.

【责任编辑 高源】