

奥希替尼上市后安全信号的数据挖掘与分析[△]

彭贵琴*, 陈万一[#](重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030)

中图分类号 R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)12-1692-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.12.21

摘要 目的:挖掘奥希替尼不良事件(ADEs)信号,为其临床用药安全提供参考。方法:采用报告比值比法(ROR)和贝叶斯判别可信区间递进神经网络法(BCPNN)对美国不良事件报告系统(FAERS)中2015年11月—2018年6月报告数 ≥ 3 的奥希替尼相关ADEs报告进行数据挖掘和信号检测。结果与结论:共挖掘到奥希替尼相关ADEs报告2 044份,其中涉及的女性患者(1 285例)多于男性(615例);报道年龄以45~64岁(228例)、65~74岁(241例)、 ≥ 75 岁(248例)为主;上报人员以医师(887例)最多。ROR法和BCPNN法分别挖掘到奥希替尼ADEs信号63、57个,后者所得信号均与前者重叠。所得信号包含药品说明书已记载的皮肤毒性(皮炎、皮疹、皮肤干燥、脆甲、指甲功能异常、甲沟炎)、胃肠道反应(食欲减退、腹泻、口腔黏膜炎)、呼吸系统疾病(间质性肺炎、非感染性肺炎)、血液系统疾病(血小板计数降低、白细胞减少、中性粒细胞计数减少)、血管事件(肺栓塞、深静脉血栓)、QTc间期延长等[ROR值为2.04~56.70,信息分数(IC)值为0.97~4.43],以及药品说明书未提及的新的可疑信号如肝损害、脑梗死、低钠血症、房颤、肾损害、脱水、味觉障碍等(ROR值为2.06~161.74,IC值为1.00~4.58)。临床在使用奥希替尼的过程中,除密切关注指(趾)甲毒性、间质性肺炎、QTc间期延长等已知的安全问题外,也应警惕肝损害等潜在ADEs的发生,以保证用药安全。

关键词 美国不良事件报告系统;奥希替尼;药品不良事件;信号检测;数据挖掘

Data Mining and Analysis of Safety Signals of Osimertinib after Marketing

PENG Guiqin, CHEN Wanyi (Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To mine the signals of osimertinib adverse drug event (ADEs) and to provide reference for clinical drug safety. METHODS: By reporting odd ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) algorithms, data mining and signal detection were carried out on osimertinib-related ADEs reports with case number ≥ 3 reported by American Adverse Event Reporting System (FAERS) from Nov. 2015 to Jun. 2018. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 2 044 osimertinib-related ADEs were found, among which the female (1 285 cases) was more than the male (615 cases), mainly aged 45-64 years (228 cases), 65-74 years (241 cases), ≥ 75 years (248 cases); most of reporters were physicians (887 cases). A total of 63 and 57 osimertinib ADEs signals were mined by ROR and BCPNN methods, and the latter signals overlapped with the former. The obtained signals included skin toxicity (dermatitis acneiform, rash, dry skin, onychoclasia, nail disorder, paronychia), gastrointestinal tract reaction (decreased appetite, diarrhea, stomatitis), respiratory diseases (interstitial pneumonia, pneumonia), hematological diseases (platelet count decreased, white blood cell count decreased, neutrophil count decreased), vascular events (pulmonary embolism, deep vein thrombosis), electrocardiogram QT prolonged (RORs were 2.04-56.70, ICs were 0.97-4.43), all of which had been recorded in drug instructions; obtained signals also included new suspicious signals not indicated in the drug instructions, such as liver damage, cerebral infarction, hyponatremia, atrial fibrillation, renal impairment, dehydration, dysgeusia, and so on (RORs were 2.06-161.74, ICs were 1.00-4.58). In clinical use of osimertinib, besides paying close attention to known safety problems such as nail toxicity of finger (toe) and rash, interstitial pneumonia, electrocardiogram QT prolonged, we should also be alert to the occurrence of potential ADEs such as liver damage to ensure drug safety.

KEYWORDS American Adverse Events Reporting System; Osimertinib; Adverse drug reaction; Signal detection; Data mining

[△] 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会中医药科技项目(No. ZY201703017)

* 主管药师。研究方向:临床药理学。电话:023-65317205。E-mail:2835459433@qq.com

[#] 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:药理学。电话:023-65359442。E-mail:32003371@qq.com

肺癌是目前全世界发病率和病死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%,且早期不易发现,确诊时多为中晚期,患者已无手术机会^[1]。靶向治疗较全身化疗可显著延长中晚期肺癌患者的生存期,且有助于提高其生存质量^[2]。在NSCLC患者的致

癌驱动基因中,表皮生长因子受体(EGFR)基因的突变比例最高,约为50.2%^[3],针对该基因突变的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)现已被广泛应用于临床。在其长达十余年的临床应用摸索中,研究人员发现大部分使用EGFR-TKI的患者在经过9~13个月的无进展生存期之后,便可能会发生耐药,导致疾病进展,其中EGFR基因T790M位点突变引发的耐药最为常见^[2]。奥希替尼是由英国AstraZeneca公司研发的能够同时针对EGFR基因初始突变和T790M位点突变的第三代EGFR-TKI,该药于2017年5月在我国批准上市,用于既往经EGFR-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展、且经检测确认存在EGFR基因T790M位点突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的临床治疗^[4]。研究证实,奥希替尼克服了肿瘤细胞对第一、二代EGFR-TKI耐药的问题,患者在早期的临床研究中获得了显著的临床疗效并具有较好的耐受性^[5-6]。

尽管奥希替尼上市前的临床研究已报道了腹泻、皮疹、皮肤干燥和指(趾)甲毒性等常见药品不良事件(ADEs)^[5-6],但由于样本量小、试验对象准入标准严格和随访时间较短等因素的限制,使得部分迟发、罕见的ADEs难以被发现,故上述临床研究尚不能全面反映药品上市后的实际安全性风险。随着该药临床应用的日益广泛,其上市后ADEs监测与分析对完善该药的安全性数据显得尤为重要。为此,本研究通过数据挖掘技术,对美国不良事件报告系统(FAERS)中的奥希替尼相关ADEs报告进行汇总、分析,探索其上市后的安全性问题,以期临床安全合理地使用该药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及获取

FAERS收集了发生在美国境内外的用药相关自发性安全报告及上市后的临床研究报告,其所有ADEs数据均采用国际医学用语词典(MedDRA)的首选语(PT)进行编码。FAERS数据库自2004年开始对外公开,并按季度进行更新。截至2018年第二季度,FAERS数据库累计报告数已超过九百万份,其数据量极大,可有效用于药品上市后安全性风险的监测及评价^[7]。本研究利用OpenFDA分析工具(<https://open.fda.gov/drug/event/>),直接提取FAERS数据库中结构化的ADEs报告信息。检索词为奥希替尼通用名“Osimertinib”,检索变量包括患者性别、年龄、上报人员职业等,检索时限为2015年11月(即美国FDA批准奥希替尼上市时间)到2018年6月,去除重复报告(即报告号相同者)后,得到与目标药品相关的ADEs报告。

1.2 信号检测方法

比值失衡测量法是目前最常用的ADEs信号挖掘方法,可分为频数法及贝叶斯法两大类,前者包括报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)等,后者包括贝叶斯判别可信区间递进神经网络法(BCPNN)和伽玛泊松分布缩减法(GPS)等^[8]。为提高结果的可靠性,本

研究采用ROR法和BCPNN法进行联合分析。有研究指出,当报告数<3时,对ADEs信号挖掘的意义不大^[9],故本研究仅对报告数≥3的ADEs进行分析。上述两种算法均基于2×2四格表^[8](见表1),其信号检测算法^[10]见表2。

表1 比值失衡测量法四格表

Tab 1 Four fold table of disproportionality measurement

指标	目标ADEs报告数量	其他ADEs报告数量	合计
目标药物	A	B	A+B
其他药物	C	D	C+D
合计	A+C	B+D	N=A+B+C+D

表2 信号检测算法

Tab 2 The algorithm of signal detection

方法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{(A/C)}{(B/D)} = \frac{AD}{BC}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$	A≥3, ROR值的95%CI下限>1, 则提示生成1个信号
BCPNN法	$Y_i = 1, \alpha = \beta = 1, \alpha = \beta = 2, c_i = A, c = A+B, c_i = A+C, N = A+B+C+D$ $Y = Y_i \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(c_i+\alpha)(c_i+\beta)}$ $IC = E(IC_i) = \log_2 \frac{(c_i+Y_i)(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+Y)(c_i+\alpha)(c_i+\beta)} = \log_2 \frac{(c_i+Y_i)Y}{(N+Y)}$ $SD = \sqrt{\left(\frac{1}{\log_2}\right)^2 \left[\frac{N-c_i+Y-Y_i}{(c_i+Y_i)(1+N+Y)} + \frac{N-c_i+\alpha-\alpha_i}{(c_i+\alpha)(1+N+\alpha)} + \frac{N-c_i+\beta-\beta_i}{(c_i+\beta)(1+N+\beta)} \right]}$	A≥3, IC-2SD>0, 则提示生成1个信号

注:“CI”为置信区间,“IC”为信息分数,“SD”为标准差

Note: CI means confidence interval, IC means information component, SD means standard deviation

2 结果

2.1 ADEs报告基本情况

在纳入分析的3 953 484份ADEs报告中,共提取得到奥希替尼相关ADEs报告2 044份。其中涉及的女性患者(1 285例,62.87%)多于男性(615例,30.09%);未报道患者年龄的ADEs占63.21%,报道年龄的以45~64岁(228例,11.15%)、65~74岁(241例,11.79%)、≥75岁(248例,12.13%)的中老年为主;ADEs上报人员以医师(887例,43.40%)、消费者(566例,27.69%)居多,详见表3。

2.2 ADEs信号检测结果

ROR法共检出奥希替尼ADEs信号63个,BCPNN法共检出奥希替尼ADEs信号57个;后者所得ADEs信号均与前者重叠。信号强度(即ROR值和IC值)排序前50位的ADEs中,除说明书已提示的甲沟炎、脆甲、间质性肺炎、皮炎等阳性信号(ROR值为2.04~56.70,IC值为0.97~4.43)外,还检测出肝损害、脑梗死、低钠血症、房颤、肾损害、脱水、味觉障碍等新的可疑信号(ROR值为2.06~161.74,IC值为1.00~4.58),详见表4。

3 讨论

目前,全球范围内尚未建立ADEs信号检测的“金标

表3 奥希替尼相关 ADEs 报告的基本情况

Tab 3 General characteristics of osimertinib related ADEs reports

类别	报告数量	构成比,%
性别		
女	1285	62.87
男	615	30.09
不详	144	7.05
年龄,岁		
<18	1	0.05
18~44	34	1.66
45~64	228	11.15
65~74	241	11.79
≥75	248	12.13
不详	1292	63.21
上报人员		
药师	142	6.95
医师	887	43.40
消费者	566	27.69
其他卫生从业人员	231	11.30
不详	218	10.67

准”,常用的信号挖掘方法为比值失衡测量法。其中,频数法计算简单、灵敏度高,但在报告数量较少的情况下容易产生假阳性信号;贝叶斯法虽稳定性好,但计算复杂、信号检出时间相对滞后^[8]。采用不同的信号挖掘方法可有效提高 ADRs 信号检测的灵敏度和特异度,并有助于降低假阳性率^[11]。为此,本研究同时使用了 ROR 法和 BCPNN 法,以提高信号检测结果的可靠性。

3.1 ADEs 概况

本研究通过对 FAERS 数据库中奥希替尼相关 ADEs 综合分析后发现:(1)与奥希替尼说明书警示内容一致的 ADEs 信号包括:皮肤病(皮炎、皮疹、皮肤干燥、脆甲、指甲功能异常、甲沟炎)、胃肠道疾病(食欲减退、腹泻、口腔黏膜炎)、呼吸系统疾病(间质性肺炎、非感染性肺炎)、血液系统疾病(血小板计数降低、白细胞减少、中性粒细胞计数减少)、血管事件(肺栓塞、深静脉血栓)、QTc 间期延长等。(2)奥希替尼说明书尚未收录的新的 ADEs 信号有:肝功能异常、脑梗死、低钠血症、房颤、肾损害、脱水、味觉障碍等。由于部分信号值较高且药品说明书已有提示的 ADEs(如甲沟炎、脆甲、皮炎、皮肤干燥等)危害相对较小,故本研究重点针对严重的 ADEs(即致死、致畸、致癌、致出生缺陷、致住院时间延长等)及新的非预期信号(即药品说明书未提及的 ADEs)进行分析。

3.2 间质性肺炎

间质性肺炎是导致奥希替尼终止治疗的严重的 ADEs 之一。本研究检出该 ADEs 的信号强度较为突出(ROR=28.82, IC=4.43)。临床研究显示,该 ADEs 发生率为 3.3%,其中 0.5% 危及生命^[12]。地域分布研究结果显示,该 ADEs 在日本人群中的发生率相对更高,达 9%;而在非日本亚裔人群中的发生率与白人相当,约为 4%^[6]。此外有研究指出,在使用奥希替尼前使用程序性

表4 奥希替尼相关 ADEs 信号检测结果(信号强度排序前 50 位)

Tab 4 Results of signal detection for osimertinib-related ADRs (top 50 in signal strength ranking)

ADEs 中文名称	PT	报告数	ROR(95%CI下限)	IC(IC-2SD)
脑膜转移	Metastases to meninges	27	161.74(108.98)	4.56(4.40)
甲沟炎*	Paronychia	23	56.70(37.37)	4.08(3.96)
中枢神经系统转移	Metastases to central nervous system	48	48.29(36.14)	4.58(4.49)
脆甲*	Onychoclasia	26	31.65(21.43)	3.87(3.77)
肿瘤进展	Malignant neoplasm progression	258	29.09(25.51)	4.53(4.46)
间质性肺炎*	Interstitial lung disease	102	28.82(23.59)	4.43(4.36)
皮炎*	Dermatitis acneiform	14	23.73(13.98)	3.23(3.12)
淋巴转移	Metastases to lymph nodes	11	23.36(12.87)	3.03(2.91)
骨转移	Metastases to bone	25	18.90(12.72)	3.47(3.38)
远处转移	Metastasis	10	17.87(9.57)	2.81(2.70)
指甲功能异常*	Nail disorder	18	17.54(11.01)	3.22(3.13)
非感染性肺炎*	Pneumonitis	41	17.25(12.65)	3.61(3.53)
肝转移	Metastases to liver	21	14.51(9.42)	3.15(3.07)
肝功能异常	Hepatic function abnormal	33	11.68(8.27)	3.13(3.06)
胸腔积液	Pleural effusion	53	9.52(7.25)	3.01(2.94)
QTc 间期延长*	Electrocardiogram QT prolonged	26	8.53(5.79)	2.72(2.65)
疾病进展	Disease progression	81	8.13(6.51)	2.85(2.78)
皮肤干燥*	Dry skin	52	7.45(5.65)	2.70(2.63)
耐药	Drug resistance	22	7.41(4.86)	2.52(2.45)
肺功能异常	Lung disorder	36	7.28(5.23)	2.61(2.54)
气胸	Pneumothorax	11	7.24(4.00)	2.24(2.16)
肝脏病变	Liver disorder	30	7.00(4.88)	2.53(2.46)
心包积液	Pericardial effusion	12	6.30(3.57)	2.15(2.07)
肺栓塞*	Pulmonary embolism	45	5.74(4.27)	2.35(2.28)
死亡	Death	392	5.38(4.82)	2.17(2.10)
天冬氨酸转氨酶升高	Aspartate aminotransferase increased	19	5.32(3.38)	2.12(2.04)
转氨酶升高	Transaminases increased	10	5.08(2.73)	1.88(1.81)
吸入性肺炎	Pneumonia aspiration	12	5.07(2.87)	1.94(1.86)
丙氨酸转氨酶升高	Alanine aminotransferase increased	22	5.02(3.30)	2.08(2.01)
血小板计数降低*	Platelet count decreased	46	4.82(3.60)	2.13(2.06)
食欲减退*	Decreased appetite	110	4.77(3.94)	2.14(2.08)
肺部新发恶性肿瘤	Lung neoplasm malignant	13	4.34(2.51)	1.80(1.73)
血小板减少症*	Thrombocytopenia	38	4.21(3.06)	2.13(2.06)
口腔黏膜炎*	Stomatitis	24	4.00(2.67)	1.82(1.75)
低钠血症	Hyponatraemia	18	3.74(2.35)	1.70(1.63)
中性粒细胞计数减少*	Neutrophil count decreased	12	3.43(1.94)	1.52(1.45)
脑梗死	Cerebral infarction	10	3.42(1.84)	1.48(1.41)
腹泻*	Diarrhoea	196	3.19(2.75)	1.56(1.49)
淋巴结肿大	Lymphadenopathy	10	3.12(1.67)	1.38(1.31)
深静脉血栓*	Deep vein thrombosis	17	2.82(1.75)	1.35(1.28)
痤疮*	Acne	11	2.78(1.53)	1.27(1.20)
肾损害	Renal impairment	19	2.69(1.71)	1.30(1.23)
房颤	Atrial fibrillation	22	2.68(1.76)	1.31(1.24)
呼吸衰竭	Respiratory failure	23	2.56(1.70)	1.26(1.19)
剥脱性皮炎*	Skin exfoliation	12	2.38(1.35)	1.10(1.03)
白细胞减少*	White blood cell count decreased	25	2.30(1.55)	1.12(1.05)
脱水	Dehydration	29	2.27(1.57)	1.11(1.04)
味觉障碍	Dysgeusia	18	2.08(1.31)	0.97(0.90)
发热	Pyrexia	62	2.06(1.60)	1.00(0.93)
皮疹*	Rash	119	2.04(1.70)	0.97(0.91)

注:“*”为说明书已记载的 ADEs

Note:“*” means ADEs recorded in drug instructions

死亡受体-1(PD-1)抑制剂或两者同时使用是导致间质性肺炎发生的危险因素^[13]。Ahn MJ 等^[14]报道,同时使用奥希替尼和度伐单抗的患者间质性肺炎的发生率高达

38%,考虑可能与PD-1抑制剂增强了淋巴T细胞CD8⁺的免疫学活性有关。使用奥希替尼后发生间质性肺炎的中位时间为34.5 d(4~114 d)^[15]。间质性肺炎发生后,一般需停用奥希替尼,并同时接受包括糖皮质激素在内的支持治疗^[6]。相关病例报道指出,有NSCLC患者在使用奥希替尼(80 mg/d)发生间质性肺炎后,停用奥希替尼,并使用泼尼松龙[0.5 mg/(kg·d)]处理28 d后,再次使用奥希替尼(40 mg/d),同时泼尼松龙逐渐减量至5 mg/d维持治疗,该患者未再发生间质性肺炎^[16]。奥希替尼导致间质性肺炎的确切机制尚不完全清楚,推测可能是奥希替尼在抑制肿瘤组织EGFR蛋白表达的同时,抑制了气管上皮细胞的生长,并减弱了机体对损伤的自我修复能力,从而进一步加重了患者肺损伤^[17]。因此笔者建议,在使用奥希替尼的过程中,临床应密切关注患者相关临床症状,尽早发现并对症治疗。

3.3 QTc间期延长

QTc间期延长可能诱发致命性的心律失常,并引起心源性猝死,这是奥希替尼已知的另一严重ADEs。本研究检出该ADEs的信号强度较强(ROR=8.53, IC=2.72)。欧洲药品管理局(EMA)报告指出,奥希替尼导致QTc间期延长的发生率约为4%,其严重程度多为I~II级,III级发生率为1%^[18]。动物研究结果提示,QTc间期延长的发生机制与该药阻断磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)信号通路有关^[18]。引起QTc间期延长的危险因素包括机体电解质(钾、镁、钙)紊乱、药物相互作用、心力衰竭、左心室肥大、心动过缓、紧张、低体温、甲状腺功能减低、有猝死及QTc间期延长家族史等^[19]。在使用奥希替尼时,应避免联用具有相互作用的环孢素A、酮康唑、红霉素、维拉帕米、他克莫司等药物,此外还应注意胺碘酮、多潘立酮、三环类抗抑郁药、喹诺酮类抗菌药物、昂丹司琼等的联用也有可能增加奥希替尼致QTc间期延长发生的风险^[19]。因此,在使用奥希替尼的过程中,医务人员应提高对奥希替尼致QTc间期延长的防范意识,加强对高危患者的监护(包括监测电解质、心电图、心脏彩超等指标),并密切关注联合用药。

3.4 肝损害

值得注意的是,本研究检出了与肝损害相关的新的非预期信号,包括肝功能异常、肝脏病变、转氨酶升高(ROR为5.02~11.68, IC为1.88~3.13)等。目前,奥希替尼药品说明书尚未提及上述ADEs,但在AURA2研究中,已观察到转氨酶升高、黄疸等药物性肝损害,其中III级肝损害发生率低于1%,未见IV级肝损害发生^[20]。有文献报道,NSCLC患者在使用奥希替尼(80 mg/d)1个月后出现转氨酶升高,停用10 d后肝功能恢复正常;重新使用奥希替尼(40 mg/d)1周后再次出现转氨酶升高^[21]。Hirabayashi R等^[22]也报道,NSCLC患者在使用奥希替尼(80 mg/d)15 d后出现了转氨酶升高,停用后其肝功能恢复正常,重新减量使用奥希替尼(40 mg/d)3 d后再次出现肝毒性;随后调整该患者的用药方案:以小剂量起始,

逐渐增加至40 mg/d的维持剂量(即第1天给予0.1 mg,第3天0.2 mg,第5天0.5 mg,第7天1 mg,第9天2 mg,第11天5 mg,第13天10 mg,第15天20 mg,第17天后以40 mg维持)治疗6个月,在维持治疗期间未再出现肝损害。目前奥希替尼导致药物性肝损害的机制尚不明确,可能与细胞应激反应、免疫应答、细胞色素P₄₅₀(CYP)酶编码基因的多态性有关^[23]。同类药物中,吉非替尼、克唑替尼的药品说明书均提示其可致肝功能异常,但此类肝损害是否为EGFR-TKI类药物共有的ADEs,尚需进一步研究证实。由于奥希替尼主要经肝脏CYP3A酶代谢,因此在治疗过程中应尽量避免联合使用CYP3A抑制剂,以避免药物在肝脏内大量蓄积,导致肝损害的发生^[24]。

3.5 脑梗死

本研究虽检测到脑梗死的ADEs信号(ROR=3.42, IC=1.48),且在AURA2研究中亦观察到相关ADEs^[20],但尚未见其他研究报道。同时有个案报道指出,已发生脑梗死的NSCLC患者在使用奥希替尼治疗后,并未引起脑梗死症状的进一步恶化^[25]。目前并无明确证据显示奥希替尼会增加NSCLC患者脑梗死发生的风险;相反,在一项奥希替尼与吉非替尼的III期临床研究中,研究者推荐奥希替尼作为EGFR基因突变型NSCLC合并脑梗死患者可能的治疗选择之一^[26]。由于脑梗死为恶性肿瘤患者常见的并发症(发生率约为15%^[27]),故笔者认为该检出信号可能为假阳性信号,并非与奥希替尼有关。

3.6 其他

此外,本研究还检测到低钠血症、脱水、房颤、肾损害、味觉障碍等新的非预期信号,但缺乏相关ADEs的文献资料,还需要进一步研究以明确药物与该类ADEs的相关性。此外,奥希替尼在肿瘤方面可能有较多的ADEs信号(如脑膜转移、中枢神经系统转移及肿瘤进展等)与用药人群的原患疾病有关^[28],但尚需相关临床证据予以证实。

4 结语

本研究挖掘出了临床研究警示及药品说明书提示的指(趾)甲毒性、间质性肺炎、QTc间期延长等安全问题,对此临床医务人员应加强监护,防止其发生或进展;而对可疑ADEs(如肝损害),临床也应保持高度警惕;对于低钠血症、脱水、房颤、肾损害、味觉障碍等ADEs信号,有待开展更多的临床研究加以评估。鉴于国内尚无奥希替尼相关ADEs的系统分析,本研究基于FAERS大量报告进行数据挖掘相关安全性信号,可为我国NSCLC患者安全使用奥希替尼提供一定参考;此外,临床也应加强对奥希替尼药品上市后的安全性监测,以获得我国人群的ADEs数据,有效减少相关ADEs的发生,保证临床用药的安全性。本研究存在以下不足:FAERS数据库是以自发报告的形式收集ADEs,缺少基础用药人口数据,无法得知实际ADEs的发生率;同时,本研究

并未考虑患者疾病本身和联合用药等其他混杂因素对信号检测结果的影响,有待后续研究进一步完善。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肺癌专业委员会.2010 中国肺癌临床指南[S].北京:人民卫生出版社,2010:1.
- [2] 邹晓宏,张翠英.第三代EGFR-TKI奥希替尼治疗NSCLC研究新进展[J].内蒙古医学杂志,2018,50(3):293-295.
- [3] SHIAU CJ, BABWAN JP, DA CUNHA SANTOS G, et al. Sample features associated with success rates in population based EGFR mutation testing[J]. *J Thorac Oncol*, 2014,9(7):947-956.
- [4] YU HA, ARCILA ME, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013,19(8):2240-2247.
- [5] JÄNNE PA, YANG JC, KIM DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(18):1689-1699.
- [6] YANG JC, AHN MJ, KIN DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(12):1288-1296.
- [7] 唐学文,田晓江,董志,等.左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后安全警戒信号的挖掘与评价:基于真实世界不良反应研究[J].中国新药杂志,2018,27(5):596-692.
- [8] 任经天,王胜锋,侯永芳,等.常用药品不良反应信号检测方法比较研究[J].中国药物警戒,2011,8(6):356-359.
- [9] 李婵娟,王素珍,王陵,等.基于模拟数据库的药品不良事件信号检测方法比较[J].中国卫生统计,2009,26(2):124-127.
- [10] 潘建玲,刘照元,陈婕,等.利妥昔单抗不良事件信号挖掘与分析[J].中国药学杂志,2016,51(22):1976-1981.
- [11] 李苑雅,张艳,沈爱宗.基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J].安徽医药,2015,19(7):1233-1236.
- [12] US Food and Drug Administration. *Medical review for osimertinib*[EB/OL]. (2015-12-221)[2018-12-10]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202-293Orig1s000MedR.pdf.
- [13] MAMESAYA N, KENMOTSU H, KATSUMATA M, et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody[J]. *Invest New Drugs*, 2017,35(1):105-107.
- [14] AHN MJ, YANG J, YU H, et al. 136O osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase I b trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2016. DOI: 10.1016/S1556-0864(16)30246-5.
- [15] KOMADA F. Analysis of time-to-onset of interstitial lung disease after the administration of small molecule molecularly-targeted drugs[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2018,138(2):229-235.
- [16] MIYAUCHI E, ICHINOSE M, INOUE A. Successful osimertinib rechallenge in a patient with T790M-mutant non-small cell lung cancer after osimertinib-induced interstitial lung disease[J]. *J Thorac Oncol*, 2017. DOI:10.1016/j.jtho.2017.01.027.
- [17] WYNN TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2011,208(7):1339-1350.
- [18] European Medicines Agency. *Summary of the risk management plan (RMP) for Tagrisso (osimertinib)*[EB/OL]. (2017-10-13)[2018-11-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf.
- [19] SCHIEFER M, HENDRIKS LEL, DINH T, et al. Current perspective: osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring[J]. *Eur J Cancer*, 2018. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.011.
- [20] GOSS G, TSAI CM, SHEPHERD FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(12):1643-1652.
- [21] YOSHIDA H, KIM YH. Successful osimertinib rechallenge after severe osimertinib-induced hepatotoxicity[J]. *J Thorac Oncol*, 2017. DOI:10.1016/j.jtho.2017.01.026.
- [22] HIRABAYASHI R, FUJIMOTO D, SATSUMA Y, et al. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report[J]. *Invest New Drugs*, 2018,36(5):952-954.
- [23] 王璇.酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼肝毒性的相关研究[D].重庆:第三军医大学,2016.
- [24] US Food and Drug Administration. *Tagrisso™ (osimertinib) tablet, for oral use: US prescribing information*[EB/OL]. (2015-11-13)[2018-10-12]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208065s000lbl.pdf.
- [25] NONAGASE Y, TAKEDA M, TANAKA K, et al. Treatment of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer complicated by Trousseau syndrome with gefitinib followed by osimertinib: a case report[J]. *Oncotarget*, 2018,9(50):29532-29535.
- [26] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(2):113-125.
- [27] KIM SJ, PARK JH, LEE MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0044959.
- [28] HSU F, DE CALUWE A, ANDERSON D, et al. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.04.004.

(收稿日期:2018-12-10 修回日期:2019-04-25)
(编辑:张元媛)