



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.18

文章编号: 2095-1264(2023)01-0111-07

## 阿来替尼不良反应信号挖掘与分析\*

胡敏<sup>1</sup>, 张喆<sup>1\*</sup>, 陈力<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>陆军军医大学第二附属医院, 重庆, 400037; <sup>2</sup>四川大学华西第二医院, 四川成都, 610041)

**摘要:** **目的** 基于 FAERS 数据库研究阿来替尼的药物不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库 2017 年第 1 季度至 2020 年第 3 季度共 15 个季度的阿来替尼不良反应报告数据, 采用比值比法 (ROR) 和综合标准法 (MHRA) 进行数据挖掘, 筛选有效信号并进行排序和系统归类。**结果** 获得以阿来替尼为首要怀疑药品的不良事件报告共 5 908 例, 男女比例为 0.62; 平均年龄为 59.64 岁, 中位年龄为 62 岁; 报告者大部分为医生和患者, 占 83.63%; 来自美国的报告占 58.72%。挖掘后共得到阿来替尼的有效信号 153 个, 报告数 2 739 个。其中药物不良反应 (ADR) 集中在各类检查、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、皮肤及皮下组织类疾病以及肝胆系统疾病。报告数最多的 ADR 为死亡、疲乏、便秘、肌痛、皮疹。**结论** 阿来替尼不良反应信号涉及 18 个系统器官分类, 尤其应注意对血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病的不良反应进行监测。

**关键词:** 阿来替尼; FDA 不良事件报告系统 (FAERS); 信号挖掘; 药物不良反应

**中图分类号:** R979.1 **文献标识码:** A

## Signal mining and analysis of adverse reactions associated with alectinib\*

HU Min<sup>1</sup>, ZHANG Zhe<sup>1\*</sup>, CHEN Li<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400037, China; <sup>2</sup>West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China)

**Abstract: Objective** To study the signals of adverse drug events of alectinib based on FDA adverse event reporting system (FAERS) database, in order to provide reference for safety medication of alectinib. **Methods** The data of adverse drug reactions (ADRs) of 15 quarters were extracted from FAERS database from the first quarter of 2017 to the third quarter of 2020. Reporting odds ratio (ROR) and medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) methods were used for data mining, and effective signals were screened, sorted and systematically classified. **Results** A total of 5 908 adverse events were reported with alectinib as the first suspected drug, with a male to female ratio of 0.62. The mean age was 59.64 years and the average age was 62 years. Most of the reporters were doctors and patients, accounting for 83.63%. Reports from the United States accounted for 58.72%. A total of 153 effective signals and 2 739 reports of alectinib were obtained after excavation. The ADRs were concentrated in various examinations, various musculoskeletal and connective tissue diseases, subcutaneous and subcutaneous tissue diseases, and liver and biliary system diseases. The most reported ADRs were death, fatigue, constipation, myalgia, and rash. **Conclusion** The signals of adverse reactions of alectinib involves 18 system organ classes. Special attention should be paid to the monitoring of adverse reactions of vascular and lymphatic diseases and nervous system diseases.

**Keywords:** Alectinib; FDA adverse event reporting system (FAERS); Data mining; Adverse drug reaction

\*基金项目: 四川省科技厅项目 (NO.2019JDR0163); 重庆市临床药学重点专科建设项目 (渝卫办发 [2020]68 号)。

作者简介: 胡敏, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

\*通信作者: 张喆, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学; 陈力, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学与医院合理用药。

## 前言

阿来替尼作为第二代间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂,于2015年12月在美国获批上市,用于治疗转移性ALK阳性、克唑替尼不能耐受或有疾病进展的非小细胞肺癌。随着研究的逐渐深入,2017年11月,阿来替尼又被批准用于晚期ALK突变非小细胞肺癌的一线治疗。2018年8月,阿来替尼在中国上市,现为美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐的晚期非小细胞肺癌ALK融合一线治疗方案<sup>[1-2]</sup>。近年来,国内患者使用阿来替尼临床治疗时逐渐出现心动过缓或重度水肿的不良事件<sup>[3-4]</sup>,引起医务工作者广泛关注。目前,国内尚无阿来替尼上市后的系统性不良反应相关报道。本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System, FAERS),采用数据挖掘技术,对阿来替尼不良事件进行信号挖掘,以期为阿来替尼在抗肿瘤治疗过程中的安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** FAERS数据库自2004年对外开放以来,不良反应数据每季度更新一次,以ASCII或XML形式存储。本研究获取2017年第1季度—2020年第3季度共15个季度的数据,包括患者的人口学信息、行政信息、药物/生物信息、不良事件、患者结果、报告来源、药物治疗的开始和结束日期等内容,将首要怀疑药物引起的18 669 520个药物不良事件(adverse drug event, ADE)根据个人信息记录表进行去重处理后,导入MySQL5.7进行分析。

**1.2 数据筛选** 本研究以FDA批准的药品及不良反应公众数据库中的药品名称为标准,将“allectinib”、“Alecensa(中文商品名:安圣莎)”对应MySQL中的drugname进行模糊匹配,删除重复数据,从中筛选出以药品通用名allectinib和商品名Alecensa为首要怀疑药物的所有报告,导入MySQL数据库软件。

**1.3 数据处理** FAERS不良事件数据采用国际医学科学组织理事会《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)中的首

选语(preferred term, PT)进行编码。本研究中的ADE采用MedDRA药品不良反应术语集的首选系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语。在MedDRA官方网站(<https://www.meddra.org/>)下载并运行网站提供的MedDRA Desktop Browsers,将需要汉化的PT英文名导入,则系统自动输出中英文映射表,本文中SOC和PT的中英文表达均出自该映射表。

**1.4 数据分析** 采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)和英国药品及保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法分别计算ROR值、比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)和卡方值( $\chi^2$ ),筛选潜在ADE信号,并基于比例失衡法四格表(表1)获取首要怀疑药物的目标ADE报告数及ADE发生的背景数等数据,根据公式(表2)计算ROR和PRR值<sup>[5]</sup>。将ROR法中95% CI下限>1且报告数≥3例的事件和MHRA法中PRR≥2、 $\chi^2$ ≥4且报告数≥3例的事件定义为ADE信号。所有统计分析采用Microsoft Excel 2016软件完成。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measures

药品种类	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
阿来替尼	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 ROR法与MHRA法公式及阈值

Tab. 2 Formulas and threshold values of ROR and MHRA

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	a≥3;
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	ROR的95% CI下限>1,
	$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	则提示生成1个信号
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	a≥3;
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	PRR≥2、 $\chi^2$ ≥4, 则提示生成1个信号

## 2 结果

FAERS数据2017年第1季度—2020年第3季

度的 ADE 背景信号共 18 669 520 个,其中首要怀疑药物为阿来替尼的 ADE 报告共 5 908 例。

**2.1 病例基本特征** 在 5 908 例不良事件报告中,从患者性别来看,男女比例为 0.62,女性占多数;在已知年龄的患者中,平均年龄为 59.64 岁,中位年龄为 62 岁;报告者大多数为医生和患者,占 83.63%;报告国家前 5 位分别是美国、日本、德国、中国和韩国,美国报告数占 58.72%;2017 年—2020 年分别报告 728、1 419、1 521、2 048 例,大致呈逐年上升趋势(表 3)。

表 3 2017 年—2020 年阿来替尼相关不良事件报告基本信息  
Tab. 3 Primary information of alectinib-related adverse events reported from 2017 to 2020

信息	分类	报告例数	构成比/%
性别	女性	3 411	57.74
	男性	2 102	35.58
	不详	395	6.69
年龄段	<18 岁	75	1.27
	18~64 岁	1 835	31.06
	≥65 岁	1 439	24.36
	不详	2 559	43.31
报告者	患者	2 665	45.11
	医师	2 276	38.52
	药师	466	7.89
	健康专家	257	4.35
	其他健康专家	211	3.57
	不详	33	0.56
报告国家 (前五位)	美国	3 469	58.72
	日本	658	11.14
	德国	147	2.49
	中国	98	1.66
	韩国	94	1.59
报告年份 (2017—2020)	2017 年	728	12.32
	2018 年	1 419	24.02
	2019 年	1 521	25.74
	2020 年	2 048	34.66
	不详	192	3.26
总计		5 908	100

**2.2 信号分析结果** 对标准化后的数据中信息不确定报告及其他包含异常信息的报告进行排除,共得到 1 048 种不良事件描述用语,筛选 ROR 法中 95% CI 下限>1 且报告数≥3 例的事件和 MHRA 法中 PRR≥2、 $\chi^2$ ≥4 且报告数≥3 例的事件,共筛选出 153 个

不良事件信号,报告数 2 739 个。信号主要涉及胃肠道、神经系统、肌肉骨骼、皮肤及皮下组织、肾脏系统、肝胆系统等,包括体重增加、转氨酶升高、血肌酐升高、血胆红素升高、便秘、味觉障碍、肌痛、骨痛、皮疹、光敏性反应、水肿、贫血、间质性肺疾病、心动过缓、眼睑肿胀等,与阿来替尼说明书收录的不良事件大致相同;但本研究也发现了说明书未收录的不良事件信号,如心电图 QT 间期延长、腹胀、横纹肌溶解、肺栓塞、肺出血、咯血、中毒性表皮坏死松解症、血栓形成等(表 4)。

在 153 个不良事件信号中,报告次数居前 10 位的分别为死亡、疲乏、便秘、肌痛、皮疹、感染性肺炎、外周肿胀、体重增加、外周水肿等,其中死亡、疲乏、感染性肺炎、胸腔积液等信号数较高的不良反应并未在阿来替尼说明书中被提及,值得关注。在有信号的 PT 中,与阿来替尼相关性较高的不良反应为胸水、血结合胆红素升高、中枢神经系统转移、颅内出血、脑膜转移、创伤性肺损伤、溶血症、血肌酸磷酸激酶升高、转移性肿瘤、溶血性贫血、光敏反应、肺部炎症等,信号强度排名前 50 位的不良事件中,有 20 种 PT 在说明书中均有收录,其他 30 种未被记载(表 5)。

### 3 讨论

全球数据显示,非小细胞肺癌患者中 ALK 重排发生率为 2%~7%,在中国患者中发生率为 4%<sup>[6-7]</sup>。阿来替尼作为 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌的一线治疗药物,目前其说明书收录的不良事件主要来源于临床试验,上市后的不良事件仅有碱性磷酸酶升高,提示药物安全性评价存在局限性。利用数据挖掘技术,快速、科学地获取源于真实世界的 ADE 结局,是当下检测目标药物不良事件信号的主要手段<sup>[8]</sup>。FAERS 数据库是美国收集上市后药品不良事件的自发呈报系统,是目前国内外药品安全性研究的重要数据来源,ROR 法和 PRR 法常用于检测自发呈报系统来源的药品不良反应信号,其数值越大代表信号越强,提示目标药物与不良事件存在关联,但并不代表一定存在因果关系<sup>[9-10]</sup>。为降低信号的假阳性率,筛选 ROR 法中 95% CI 下限>1 且报告数≥3 例的事件和 MHRA 法中 PRR≥2、 $\chi^2$ ≥4 且报告数≥3 例的事件,可提高不良事件信号的敏感性,通常提取排名前 50 位的信号进行分析<sup>[11-12]</sup>。

**3.1 病例特征分析** FAERS 是自发呈报系统,收集

表 4 阿来替尼不良事件信号累及的系统和器官

Tab. 4 Alectinib ADE signals and involved systems and organs

累及 SOC	有信号的首选术语及信号数
各类检查	体重增加*(62)、血肌酸磷酸激酶升高*(44)、转氨酶升高*(35)、血肌酐升高*(34)、血胆红素升高*(31)、天门冬氨酸氨基转移酶升高*(23)、心率降低(20)、丙氨酸氨基转移酶升高*(19)、肝脏功能检查值升高*(15)、中性粒细胞计数降低(12)、红细胞计数下降(9)、心电图 QT 间期延长(8)、血碱性磷酸酶升高(7)、红细胞压积降低(5)、血非结合胆红素升高(4)、血乳酸脱氢酶升高(4)、总蛋白降低*(3)
胃肠道系统疾病	便秘*(178)、吞咽困难(32)、腹胀(23)、肠梗阻(10)、胰腺炎(10)、肠梗阻(机能性)(4)、胃出血(4)、食管静脉曲张(4)、食管炎(3)、唾液分泌过多(3)
各类神经系统疾病	脑水肿(9)、睡眠过度(9)、大脑疾病(8)、味觉障碍*(8)、癫痫(6)、视野缺损(4)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛*(99)、肌无力(27)、关节肿胀(27)、骨痛*(15)、横纹肌溶解(12)、肢体不适(8)、肌肉疲劳(5)、肌炎(4)、病理性骨折(4)、多发性肌炎(3)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺部炎症*(37)、胸腔积液(34)、间质性肺疾病*(33)、肺水肿*(28)、肺栓塞(22)、肺部疾病(19)、咯血(15)、气胸(9)、胸水(6)、肺毒性(6)、呛噎(5)、肺不张(3)、肺出血(3)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	中枢神经系统转移(37)、进展性肿瘤(21)、恶性肿瘤(16)、肝转移(9)、转移性肿瘤(9)、脑肿瘤(8)、肺恶性肿瘤(8)、非小细胞肺癌(8)、恶性脑瘤(6)、转移(5)、肿瘤(5)、白血病(4)、骨转移(4)、肺腺癌(4)、骨转移(4)、颅内肿瘤出血(3)、子宫癌(3)
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹*(92)、光敏性反应*(27)、药疹(7)、斑丘疹*(7)、多形性红斑*(6)、指甲疾病(4)、指甲折断(4)、中毒性表皮坏死松解症(4)
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡(268)、疲乏(215)、外周肿胀*(67)、外周水肿*(48)、疾病进展(46)、水肿*(42)、肿胀*(28)、未明确定义的疾病(11)、面部水肿*(10)、全身性水肿*(3)
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害*(21)、肾脏疾病(11)、高张性膀胱(3)、排尿障碍(3)、肾病综合征(3)
血管与淋巴管类疾病	溶血症(22)、血栓形成(17)、溶血性贫血(15)、深静脉血栓形成(10)、栓塞(6)、青肿趋向增加(4)、静脉血栓形成(3)、淋巴水肿(3)
感染及侵袭类疾病	感染性肺炎(85)、憩室炎(16)、阑尾炎(8)、COVID-19(8)、腹膜炎(7)、皮肤感染(4)、冠状病毒感染(3)
肝胆系统疾病	肝功能异常*(28)、肝脏疾病(18)、肝炎(15)、黄疸(14)、肝脏毒性(11)、高胆红素血症(11)、肝衰竭(9)、肝细胞损伤(8)、药物诱导的肝损伤*(8)
代谢及营养类疾病	液体潴留(34)、高钾血症(7)
各类损伤、中毒及操作并发症	骨折(9)、创伤性肺损伤(8)、晒伤(6)、热灼伤(3)
心脏器官疾病	心动过缓*(40)、心包积液(19)、窦性心动过缓*(6)、心包填塞(5)、窦结功能障碍(5)
眼器官疾病	眼睑肿胀*(3)、玻璃体飞蛾症*(3)
耳及迷路类疾病	单侧耳聋(3)
妊娠期、产褥期及围产期状况	妊娠(6)

注:\*代表说明书中涉及的不良反应。

Note:\* means the adverse reactions involved in the instructions.

来自各类报告者的不良反应信息。本研究中,报告数最多的是患者和医生,分析可能与上报平台开放有关;报告国家中包含中国,且位于报告数排名前 5 位,可能因部分 III 期国际多中心临床试验在中国开展有关<sup>[13]</sup>,进一步提示本研究结果在临床实际应用中具有参考价值;报告数升高明显,从世界卫生

组织发布的 2020 全球癌症数据看,与肺癌全球发病率(第 2 位)和死亡率(第 1 位)仍较高有关,在中国,肺癌发病率和死亡率均稳居第 1 位<sup>[14]</sup>,提示肺癌防治刻不容缓。

**3.2 说明书收录的不良事件** 阿来替尼在中国患者中的临床使用数据提示,其常见不良反应为肝脏

表 5 阿来替尼报告数前 50 位和信号强度前 50 位的 PT 排序

Tab. 5 The PT sequence of the first 50 bits of the occurrence frequency and the first 50 bits of the signal intensity of alectinib

序号	报告数前 50 位 PT	PT 信号数	95% CI	信号强度前 50 位 PT	PT 信号数	95% CI
			下限(ROR)			下限(ROR)
1	死亡	268	3.26	胸水	6	29.87
2	疲乏	215	2.35	血非结合胆红素升高*	4	26.89
3	便秘*	178	7.5	中枢神经系统转移	37	24.6
4	肌痛*	99	4.97	颅内肿瘤出血	3	23.14
5	皮疹*	92	1.87	脑膜转移	8	20.25
6	感染性肺炎	85	2.03	创伤性肺损伤	8	20.11
7	外周肿胀*	67	2.56	溶血症	22	19.42
8	体重增加*	62	2.15	血肌酸磷酸激酶升高*	44	15.23
9	外周水肿*	48	3.79	转移性肿瘤	9	15.09
10	疾病进展	46	4.06	非小细胞肺癌	8	14.18
11	血肌酸磷酸激酶升高*	44	15.23	恶性脑瘤	6	11.85
12	水肿*	42	5.98	溶血性贫血	15	11.76
13	贫血*	41	1.59	光敏性反应*	27	10.75
14	心动过缓*	40	6.05	肺部炎症	37	10.09
15	中枢神经系统转移	37	24.6	血胆红素升高*	31	9.11
16	肺部炎症	37	10.09	窦结功能障碍	5	7.99
17	转氨酶升高*	35	5.99	便秘*	178	7.5
18	胸腔积液	34	4.18	眼黄疸	6	6.88
19	血肌酐升高*	34	4.16	多发性肌炎	3	6.35
20	液体潴留	34	3.95	高胆红素血症*	11	6.14
21	间质性肺疾病*	33	4.97	心动过缓*	40	6.05
22	吞咽困难	32	2.58	肝功能异常*	28	6
23	血胆红素升高*	31	9.11	转氨酶升高*	35	5.99
24	肿胀*	28	2.03	水肿*	42	5.98
25	肺水肿*	28	4.65	心包积液	19	5.75
26	肝功能异常*	28	6	脑手术	3	5.18
27	光敏性反应*	27	10.75	食管静脉曲张	4	5.13
28	肌无力	27	1.65	大脑疾病	8	5.03
29	关节肿胀	27	1.51	间质性肺疾病*	33	4.97
30	腹胀	23	1.52	肌痛*	99	4.97
31	天门冬氨酸氨基转移酶升高*	23	3.62	肺毒性	6	4.84
32	溶血症	22	19.42	阑尾炎	8	4.8
33	肺栓塞	22	1.9	肺腺癌	4	4.76
34	肾功能损害	21	1.7	脑肿瘤	8	4.72
35	进展性肿瘤	21	3.52	肌肉疲劳	5	4.67
36	心率降低	20	3.6	肺水肿*	28	4.65
37	心包积液	19	5.75	心包填塞	5	4.39
38	肺部疾病	19	2.47	脑水肿*	9	4.39
39	丙氨酸氨基转移酶升高*	19	2.32	胸腔积液	34	4.18
40	肝脏疾病	18	2.9	肝炎	15	4.16
41	血栓形成	17	1.48	血肌酐升高*	34	4.16
42	恶性肿瘤	16	2.03	疾病进展	46	4.06
43	憩室炎	16	2.99	液体潴留	34	3.95
44	溶血性贫血	15	11.76	面部水肿*	10	3.89
45	咯血	15	2.87	外周水肿*	48	3.79
46	骨痛*	15	1.5	味觉障碍*	8	3.64
47	肝脏功能检查值升高*	15	3.22	天门冬氨酸氨基转移酶升高*	23	3.62
48	肝炎	15	4.16	心率降低*	20	3.6
49	黄疸	14	3.55	转移	5	3.58
50	横纹肌溶解	12	2.12	黄疸	14	3.55

注:\*代表说明书中涉及的不良反应。

Note:\* means the adverse reactions involved in the instructions.

转氨酶升高、血肌酐升高、心动过缓、皮疹、水肿、消化道反应等,严重不良反应少见,整体耐受性好<sup>[15]</sup>。本研究结合 ROR 法和 PRR 法检测到 153 个不良事件信号,涉及胃肠道、肌肉骨骼、呼吸系统、肝胆系统、皮肤及皮下组织等多个系统,说明书收录的不良反应在报告数前 50 位和信号强度前 50 位的不良事件中基本都有体现,提示临床治疗中仍应予以高度重视。

**3.3 新的不良事件信号分析** 本研究发现,多种不良事件未在阿来替尼说明书中收录,但在药物临床试验中已有报道<sup>[16-17]</sup>,包括疲乏、呼吸困难、睡眠过度、视野缺损等;如免疫性溶血性贫血,Joe Okumoto 等<sup>[18]</sup>发现患者有呼吸困难、贫血、溶血的临床表现,经停药对症支持治疗后好转;如中性粒细胞和/或白细胞计数下降、耳及迷路紊乱以及 ALK 抑制剂相关肺炎,在多项临床研究中均有发现<sup>[19-20]</sup>,建议从药品使用安全方面考虑定期更新药品说明书。

本研究结果显示,阿来替尼目前仍存在临床研究及治疗中未发现不良事件信号,如血管与淋巴管类疾病,表现为深静脉血栓形成、栓塞等,考虑肿瘤患者本身血液处于高凝状态,易导致血栓形成,其是否为药物导致需进一步研究。此外,针对各类神经系统疾病中的癫痫,可能与阿来替尼能透过血脑屏障,且不是血脑屏障 P-gp 的底物<sup>[21]</sup>,不会被主动外排作用泵出血脑屏障有关,二者是否为因果关系仍需要进一步研究证实。上述不良事件在临床治疗中仍应高度警惕。

**3.4 原发疾病对不良事件的影响** 阿来替尼不良反应涉及多个系统,以各类检查和良、恶性及性质不明肿瘤的 PT 数居多,占比达 26.14%;PT 报告数最多的为死亡,该不良事件并未收录在药品说明书中,因上报者中患者数量略高于医师,可能与上报者医学知识水平不足,导致无法区分与疾病进展导致的死亡有关,且接受阿来替尼治疗者已为疾病晚期,疾病进展或死亡是其必然结局;类似情况如疾病进展、中枢神经系统转移、进展性肿瘤、恶性肿瘤等均可能与之相关,而非药物因素。目前尚无研究报道阿来替尼的致癌性。

**3.5 研究局限** 本研究存在一定局限性。不良事件报告人群中患者数量高于医师,且 FAERS 是自发呈报系统,不能收集阿来替尼所有的不良反应,部分不良事件与药品之间因果关系可能未经考量,存在漏报情况,亦可能存在模糊、不规范等问题;此

外,因无法获得阿来替尼的使用总量,不能计算不良事件的总体发生率,仅能获得构成比而无法获知发生率;提高信号探查阈值也不能完全排除假阳性信号,同时还可能漏查部分信号;最后,信号挖掘结果仅表示不良事件与药物存在统计学上的关联,为药物的安全性提出假说,最终结果仍需要进一步研究证实。

## 4 结论

本研究对 FAERS 数据库 2017 年第 1 季度—2020 年第三季度的阿来替尼不良反应报告进行了较为全面的分析,结果显示,阿来替尼作为第二代 TKI 抑制剂,仍监测到 18 个系统器官的不良事件信号,可指导临床安全用药。临床在阿来替尼的用药过程中要注意对血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病等说明书未提及或提及较少的系统进行不良反应监测。

## 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>): Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2, 2020). [EB/OL]. [2021-05-01]. [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
- [3] 孟德辉, 王伟兰. 1 例 ALK 抑制剂致重度水肿的病例分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1268-1270.
- [4] 孟昭婷, 张翠翠, 左冉, 等. ALK 阳性非小细胞肺癌患者口服阿来替尼所致心动过缓 1 例 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1079-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.070.
- [5] 黄琳, 陈力, 赵劲松, 等. 基于真实世界数据的碘普罗胺不良反应信号挖掘研究与分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(2): 322-326.
- [6] HE Y, SUN L Y, GONG R, et al. The prevalence of EML4-ALK variants in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomark Med, 2019, 13(12): 1035-1044. DOI: 10.2217/bmm-2018-0277.
- [7] YU Y F, DING Z P, ZHU L, et al. Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases [J]. SpringerPlus, 2016, 5(1): 894. DOI: 10.1186/s40064-016-2607-5.
- [8] 郭晓昕, 杜晓曦. 药品风险信号的发现与上市后研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 634-641. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2011.08.024.
- [9] VAN PUIJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G M, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3-10. DOI: 10.1002/pds.668.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.003.

- [11] EVANS S J, WALLER P C, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486. DOI: 10.1002/pds.677.
- [12] 张佳颖, 常壤丹, 陈力, 等. 比例失衡法在纳武利尤单抗不良反应信号挖掘中的应用[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(5): 798-803. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.05.20.
- [13] ZHOU C C, KIM S W, REUNGWETWATTANA T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 437-446. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30053-0.
- [14] The World Health Organization. LATEST global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [EB/OL]. [2021-05-01]. <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa>.
- [15] 尹强, 张振, 刘群, 等. 阿来替尼治疗 ALK 基因融合重排 NSCLC 脑转移瘤的临床疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(13): 661-665. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.13.344.
- [16] LY A C, OLIN J L, SMITH M B. Alectinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(8): 515-522. DOI: 10.2146/ajhp170266.
- [17] CAMIDGE D R, DZIADZIUSZKO R, PETERS S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III *ALEX* study [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1233-1243. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.
- [18] OKUMOTO J, SAKAMOTO S, MASUDA T, et al. Alectinib-induced immune hemolytic *Anemia* in a patient with lung adenocarcinoma [J]. *Intern Med*, 2021, 60(4): 611-615. DOI: 10.2169/internalmedicine.4241-19.
- [19] MASUDA N, OHE Y, GEMMA A, et al. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1401-1407. DOI: 10.1111/cas.13977.
- [20] SUH C H. The incidence of ALK inhibitor-related pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2019, 132: 79-86. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.04.015.
- [21] KATAYAMA R, SAKASHITA T, YANAGITANI N, et al. P-glycoprotein mediates ceritinib resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *EBioMedicine*, 2015, 3: 54-66. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.009.

校稿: 李征 王娟

**本文引用格式:** 胡敏, 张喆, 陈力. 阿来替尼不良反应信号挖掘与分析[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(1): 111-117. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.18.

**Cite this article as:** HU Min, ZHANG Zhe, CHEN Li. Signal mining and analysis of adverse reactions associated with alectinib[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(1): 111-117. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.18.