

# 基于FAERS的曲美替尼相关神经系统不良事件信号挖掘研究

黄开洋, 杨果, 丁艳, 黎丹\*

浙江省人民医院毕节医院(毕节市第一人民医院)药剂科, 贵州 毕节

收稿日期: 2023年4月18日; 录用日期: 2023年4月28日; 发布日期: 2023年5月31日

## 摘要

目的: 基于FAERS对曲美替尼(TRA)相关神经系统不良事件(ADE)进行信号挖掘, 探索ADE的发生特点, TRA与ADE的相关性及TRA发生神经系统相关ADE的高危因素, 期望为临床安全应用TRA提供参考。方法: 提取FAERS 2017年第一季度至2022年第四季度共24个季度的TRA相关神经系统ADE报告数据, 利用报告比值比(ROR)法和综合标准(MHRA)法进行数据分析。结果共获得TRA报告数4392个, 其中TRA相关神经系统ADE报告数86个, 有信号的PT共15个, 可分为7个高危组语(HLGT)。报告数居前3位的PT依次是惊厥发作、晕厥、困倦; 信号强度居前3位的PT依次为中枢神经系统疾病、轻偏瘫、脑积水。药品说明书中未收录的PT有15个。结论: 需重视TRA相关神经系统不良事件的风险, 尤其是外周神经系统和脑积水, 有神经系统相关基础疾病的患者需加强监护, 保障用药安全。

## 关键词

曲美替尼, 神经系统, FAERS

# Data Mining and Analysis of Trametinib Related Adverse Events of Nervous System Based on FAERS

Kaiyang Huang, Guo Yang, Yan Ding, Dan Li\*

Pharmacy Department, Zhejiang Provincial People's Hospital Bijie Hospital (The First of People's Hospital of Bijie), Bijie Guizhou

Received: Apr. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; published: May 31<sup>st</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 黄开洋, 杨果, 丁艳, 黎丹. 基于 FAERS 的曲美替尼相关神经系统不良事件信号挖掘研究[J]. 药物化学, 2023, 11(2): 127-132. DOI: 10.12677/hjmce.2023.112016

## Abstract

**Objective:** To provide a reference for clinical administration of trametinib (TRA), we mine the TRA-related adverse event (ADE) of respiratory system based on the FAERS and explore the characteristics of ADE occurrence, the correlation strength between ADE and TRA and the risk factors of TRA-related ADE of nervous system. **Methods:** We use reporting odds ratio (ROR) methods and healthcare products regulatory agency (MHRA) methods to mine the TRA-related ADE of nervous system based on the adverse reaction report data of 24 quarters from the first quarter of 2017 to the fourth quarter of 2022 extracted from the FAERS. **Results:** Totally 4 392 TRA-related reports were obtained, 86 ADE of nervous system were reported. There were 15 PT with signal, which could be divided into 7 high level group term (HLGT). The top 3 reported PT were seizure, syncope, sleepy. The top 3 PT with the highest signal intensity were central nervous system lesion, hemiparesis and hydrocephalus. There were 15 PT that were not included in the drug instructions. **Conclusions:** Need to attach importance to TRA related nervous system the risk of ADE, especially the peripheral neuropathy and hydrocephalus, patients with underlying diseases related to the nervous system need to be closely monitored to ensure the safety of medication.

## Keywords

Trametinib, Nervous System, FAERS

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

曲美替尼(TRA)是一种丝裂原活化细胞外信号调节激酶 1/2 可逆性抑制剂[1], 主要通过对 MEK 蛋白的作用, 通过影响 MAPK 通路抑制细胞增殖从而发挥在体内、体外均抑制 BRAFV600 突变阳性的黑色素瘤细胞生长的作用[2] [3]。TRA 作为一种口服的 MEK1/2 抑制剂, 在早期的试验中显示了很好的临床疗效, 近期的 III 期临床实验结果显示[4], 相比于其他细胞毒的化疗药物, 本品显示了更长无进展生存期和总生存期的优势, 且为有不可切除或有 BRAFV600E 或 V600K 突变转移的黑色素瘤患者提供了新的治疗选择。但是, TRA 广为人知的不良反应也限制了其临床应用。

随着 TRA 的广泛应用, 其不良反应报道日益增多[5], 引发了公众对 TRA 安全性的担忧。而这些对 TRA 不良事件(adverse drug event, ADE)的分析局限于临床观察研究, 缺少信号挖掘研究。因此, 笔者通过数据挖掘寻找 TRA 的不良反应信号, 目的是发现新的 ADE 信号, 弥补说明书的不足。因此本研究通过对美国不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库收集的数据进行挖掘和筛选, 对产生的可疑信号进行分析, 以期为临床优化患者治疗方案、预防和应对药物不良反应提供参考。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 数据来源

1) 目标药品不良事件源数据收集选取 FAERS 数据库 2017 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度共 24 个季度的不良事件数据, 以“TRAMETINIB”匹曲美替尼, 从中筛选出以曲美替尼为首要怀疑药物的报告。

2) 药品不良事件编码系统 FAERS 数据库中 ADE 均采用(Medical Dictionary for Regularly Activities, MedDRA)中首选语(preferred terms, PT)、高位组语(high level group term, HLG T)、系统器官分类(system organ class, SOC)进行编码并语言汉化[6]。

## 2.2. 数据分析方法

本研究选用 ROR 和 MHRA 法进行不良事件数据挖掘,这两种方法基于比例失衡法四格表(表 1),利用相应的公式计算 ROR 值和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)值[7] [8],再通过设定的阈值筛选出有信号的 PT (表 2)。所有统计分析均使用 Excel 2020 完成。

**Table 1.** Fourfold table of measures of disproportionality

**表 1.** 比例失衡法四格表

药品	目标不良反应报告数	其他不良反应报告数	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

**Table 2.** Formulas and threshold values of ROR and MHRA

**表 2.** ROR 法与 MHRA 法公式及阈值

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	a ≥ 3; ROR 的 95%CI 下限 > 1, 则提示生成一个信号
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	a ≥ 3; PRR ≥ 2、看到、卡方( $\chi^2$ ) ≥ 4, 则提示生成一个信号
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	

## 2.3. 数据处理

### 统计学方法

使用 MedDRA 25.1 版本对筛选的数据进行标准化,合并中文含义相同的 PT,记录 PT 的总报告数;通过相应的公式计算 ROR 值、PRR 值和 95% CI 下限。ROR 法中报告数 a ≥ 3、且 95% CI 下限 > 1,则生成 1 个有效信号;MHRA 法中报告数 a ≥ 3、且 PRR ≥ 2,  $\chi^2 \geq 4$ , 则提示 1 个有效信号,从而筛选出有信号的 PT。

## 3. 结果

### 3.1. 不良事件报告基本情况

2017 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度的 ADE 背景信号共 8,787,823 条,其中以 TRA 为首要怀疑药物的 ADE 报告 4393 份,其中良性、恶性及性质不明的肿瘤的 ADE 报告数最多,构成比为 17.03%,其次

是全身性疾病及给药部位各种反应, 构成比为 14.27%, 神经系统 ADE 报告为 86 份, 构成比为 3.77% (见图 1)。

### 3.2. TRA 神经系统疾病信号挖掘结果

运用 ROR 和 MHRA 法双重判定是否为有信号 PT, 共发现 15 个 TRA 相关呼吸系统有信号 PT, 其中 15 个是新发现的说明书中未详细记载的信号, 包括失语, 共济失调, 中枢神经系统疾病, 癫痫, 面部瘫痪等。根据 MedDRA 25.1 对有信号的 PT 进行 HGLT 分类排序, 共划分成 7 个 HGLT, 分类后 HGLT 的信号数、ADE 信号数见表 1。在 86 份有信号 PT 的 ADE 报告中, 神经类疾病的构成比最高(见表 3), 为 41.86%, 包括失语, 共济失调, 中枢神经病损, 困倦等。其次是癫痫发作(26.74%), 包括惊厥发作和癫痫。

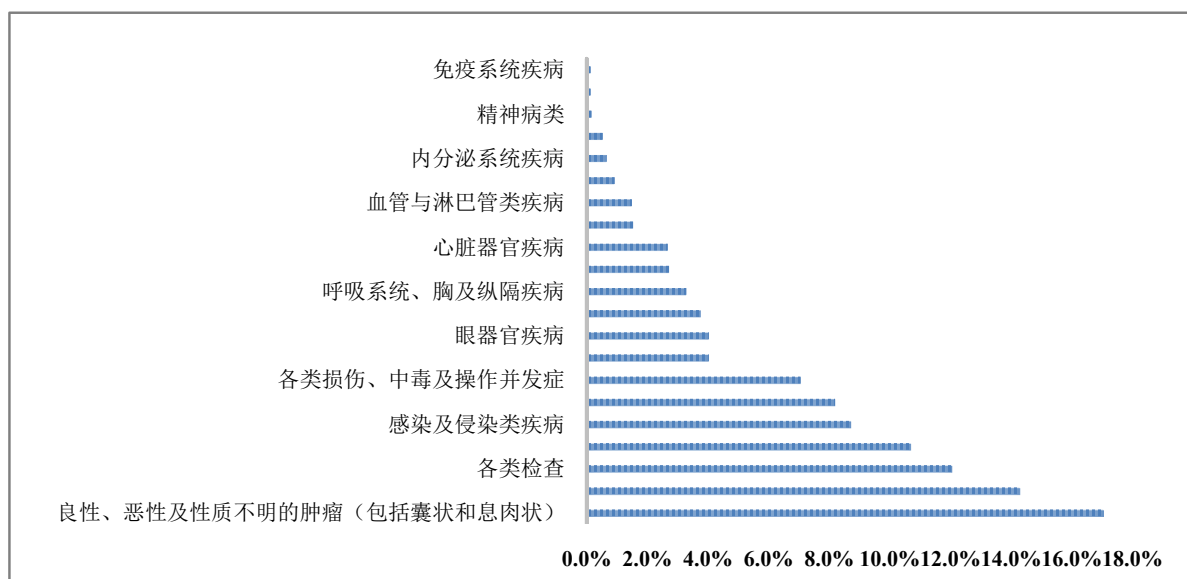


Figure 1. Constituent ratio of ADE of organs and systems involved by TRA

图 1. TRA 累及器官系统不良事件发生例数构成比

Table 3. Sequence of TRA-related nervous system ADE signal under HGLT

表 3. TRA 相关神经系统 ADE 信号 HGLT 项下排序

HGLT	排名前 5 位的信号	信号数	报告数构成比
神经类疾病	失语(5)、共济失调(5)、中枢神经系统病损(3)、困倦(7)、神经系统病变(3)、神经代偿失调(3)、晕厥(10)	7	41.86%
癫痫发作	癫痫(6)、惊厥发作(17)	2	26.74%
外周神经类疾病	外周运动神经元病(5)、外周感觉神经元病(6)	2	12.79%
颅内压升高及脑积水	脑积水(5)	1	5.81%
颅神经疾病	面部瘫痪(4)	1	4.65%
中枢神经系统血管神经疾病	颅内出血(4)	1	4.65%
运动障碍	轻偏瘫(3)	1	3.94%
		15	100.00%

## 4. 讨论

本研究从 FAERS 中提取 TRA 的不良事件报告共 4393 份,共涉及包括良性、恶性及性质不明的肿瘤,各类检查、感染及侵染类疾病等 11 个 SOC,与说明书及文献报道的 ADR 基本一致,证实了本研究的可靠性。通过图 1 可以看出良性、恶性及性质不明的肿瘤的构成比最高,这可能和原发疾病有关,但也需关注原发疾病以外的部位以及疾病进展情况。

目标事件即 TRA 相关神经系统不良事件报告 86 份(3.77%),其中主要包括神经类疾病、癫痫发作、外周神经类疾病、颅内压升高及脑积水、颅神经疾病、中枢神经系统血管神经疾病、运动障碍 7 个方面。此外,我们发现 TRA 相关神经系统疾病在说明书均未提及,有相关基础疾病的患者需加强监测。

值得注意的是,外周神经类疾病的在 HLG T 项下的构成比为 12.79%(如表 3 所示),虽然构成比相对来说不是很高,但外周运动神经元病 PRR 与卡方(69.87, 329.25)值较强,说明 TRA 与外周神经类疾病发生关联度较高,运动神经元病是一种病因未明的选择性侵犯脊髓前角细胞、脑干后组运动神经元、皮质锥体细胞及锥体束的慢性进行性变性疾病,临床表现为肌无力、肌萎缩和锥体束征不同的组合[9] [10],是一种难治性神经系统疾病。因此,有外周神经类疾病相关基础疾病的患者使用 TRA 需重点监测。此外,发生脑积水的上报人数虽然不高,但是其 PRR 和卡方值(19.71, 88.58)较高,说明 TRA 与脑积水的发生关联度较高,在使用过程中仍需加强监测。

本研究存在一定的局限性:第一,数据挖掘技术无法弥补自发报告系统固有的局限性,如少报、假报、不完全报、上报不准确等,这些均可能导致研究结论的偏倚。第二,我们的研究方法仅用于定性研究,不能根据不良事件的总数来量化 TRA 相关神经系统不良事件的信号。第三,药品上市时间等因素在一定程度上影响 ADE 上报的数量。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库分析了 TRA 可能增加神经系统不良事件的风险,其中外周神经元系统疾病和脑积水的相关性较强,且未在现有的说明书中提及,需加强用药前运动神经及脑部相关基础疾病的评估,以及用药中、用药后的监测,及时诊断和治疗,防止 TRA 相关神经系统不良事件的发生。

## 参考文献

- [1] 李瑞鹏, 赵建宏, 邓卫平. 已上市 MEK 抑制剂合成路线综述[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(10): 13-15.
- [2] 安鹏蛟, 封宇飞, 杨莉萍. 丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶抑制剂——binimetinib [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(4): 5-10+19.
- [3] Cutsem, E.V., Atreya, C., Andre, T., *et al.* (2015) LBA-07 Updated Results of the MEK Inhibitor Trametinib (T), BRAF Inhibitor Dabrafenib (D), and Anti-EGFR Antibody Panitumumab (P) in Patients (pts) with BRAF V600E Mutated (BRAFm) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *Annals of Oncology*, **26**, iv119. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv262.07>
- [4] 郑宇静, 封宇飞. MEK1/2 抑制剂曲美替尼的药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(15): 1723-1725+1733.
- [5] 王瑞航, 刘晓波, 廖思, 等. 达拉非尼联合曲美替尼治疗黑色素瘤致皮肤不良反应的 Meta 分析[J]. 大理学院学报, 2022(4): 7-10.
- [6] 胡晓雯, 刘璐, 冉怡雯, 赵尹瑜, 张臣宇, 马洪波, 陈力. 基于 FAERS 的铂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(5): 608-616.
- [7] Shu, Y., He, X., Liu, Y., *et al.* (2022) Real-World Disproportionality Analysis of Olaparib: Data Mining of the Public Version of FDA Adverse Event Reporting System. *Clinical Epidemiology*, **14**, 789-802. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S365513>
- [8] Shu, Y., Ding, Y., Dai, B., *et al.* (2022) A Real-World Pharmacovigilance Study of Axitinib: Data Mining of the Public Version of FDA Adverse Event Reporting System. *Expert Opinion on Drug Safety*, **21**, 563-572. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2016696>

- [9] 彭昭葵. 中医护理干预运动神经元病合并呼吸肌麻痹 2 例体会[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(4): 2-6.
- [10] Kristensen, O. and Melgaard, B. (1977) Motor Neuron Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **56**, 299-308.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1977.tb01437.x>