



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.13
文章编号: 2095-1264(2024)03-0350-10

药品安全数据研究

基于 OpenVigil 对索拉非尼和瑞戈非尼不良事件的信号挖掘与分析[★]

李 时^{1,2}, 石亚飞², 贾 贝², 薄明明², 马兰凤¹, 常爱冰¹, 武文昊¹, 孙伟奎¹, 李国辉², 戴媛媛^{1,2*}
(¹国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院肿瘤医院廊坊院区 药剂科, 河北 廊坊, 065001;
²国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科, 北京, 100021)

摘要: 目的 对索拉非尼和瑞戈非尼两种多激酶抑制剂进行药品不良事件(ADE)信号挖掘和分析评价,为临床用药提供参考。**方法** 检索 OpenVigil 2.1 数据库索拉非尼和瑞戈非尼的 ADE 报告,时间截至 2022 年第 2 季度。使用报告比值比法(ROR)、比例报告比法(PRR)和综合标准法(MHRA)进行信号挖掘,评价 ADE 信号特点。**结果** 收集到索拉非尼 ADE 报告 11 391 例,瑞戈非尼 4 941 例。ADE 信号 929 个,其中索拉非尼 579 个,瑞戈非尼 350 个。索拉非尼报告数最多的是腹泻,有 1 363 例(11.97%),关联性最强的是维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高(ROR=502.46, PRR=502.064),瑞戈非尼报告数最多的疲劳,有 598 例(12.1%),关联性最强的是掌跖角化病(ROR=185.378, PRR=185.08)。索拉非尼 ADE 信号累及系统器官分类(SOC)为 25 个,瑞戈非尼 22 个。索拉非尼药品说明书未载明的 ADE 信号有 2 种,瑞戈非尼 3 种。**结论** 索拉非尼与瑞戈非尼作为结构相似的抗肿瘤药物,筛选得到的 ADE 信号大多重叠,在报告数、涉及系统器官和关联强度上发现新信号,提示临床使用需注意相关 ADE。两种药物 ADE 信号报告数和关联强度的差异可为其临床使用提供参考,建议临床根据信号偏倚合理使用。

关键词: 索拉非尼; 瑞戈非尼; 信号挖掘; 药品不良事件; OpenVigil

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Research on signal mining of adverse events of sorafenib and regorafenib based on OpenVigil[★]

LI Shi^{1,2}, SHI Yafei², JIA Bei², BO Mingming², MA Lanfeng¹, CHANG Aibing¹, WU Wenhao¹, SUN Weiluan¹,
LI Guohui², DAI Yuanyuan^{1,2*}

(¹Department of Pharmacy, Langfang Campus of Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences / National Clinical Research Center for Cancer / National Cancer Center, Langfang, 065001, Hebei, China; ²Department of Pharmacy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College / National Clinical Research Center for Cancer / National Cancer Center, Beijing, 100021, China)

Abstract: Objective To mine and evaluate the adverse drug event (ADE) signals of sorafenib and regorafenib, so as to provide reference for clinical medication. **Methods** ADE reports of sorafenib and regorafenib were retrieved in the OpenVigil 2.1 database up to the second quarter of 2022. The reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and comprehensive standard method (MHRA) were used for signal mining to evaluate the characteristics of ADE signals. **Results** A total of 11 391 cases of sorafenib ADE and 4 941 cases of regorafenib ADE were reported. There were 929 ADE signals, including 579 for sorafenib and 350 for regorafenib. The ADE most frequently reported for sorafenib was

[★]基金项目:中国医学科学院肿瘤医院管理研究课题(LC2021D04)。

作者简介:李时,女,主管药师,研究方向:医院药学。

*通信作者:戴媛媛,女,硕士,副主任药师,研究方向:医院药学。

diarrhea, with 1 363 cases (11.97%), and its strongest association was with vitamin K deficiency or antagonist II-induced protein elevation ($ROR=502.46$, $PRR=502.064$). As for regorafenib, the most frequently reported ADE was fatigue, with 598 cases (12.1%), and its strongest association was with palmoplantar keratoderma ($ROR=185.378$, $PRR=185.08$). Sorafenib ADE signals involved 25 system organ classes (SOCs), while regorafenib ADE signals involved 22 SOC. Two ADE signals were identified as unmentioned in the sorafenib package insert, and three were found unmentioned in the regorafenib package insert. **Conclusion** Sorafenib and regorafenib, as structurally similar anti-cancer drugs, have mostly overlapping ADE signals. New signals were found in terms of the number of reports, involved systems and organs, and association strength, suggesting that clinicians should pay attention to the related ADEs. The differences in the number of ADE signal reports and association strength between the two drugs can provide reference for their clinical use, and it is recommended to use them based on signal bias in clinical practice.

Keywords: Sorafenib; Regorafenib; Signal mining; Adverse drug events; OpenVigil

0 前言

瑞戈非尼(regorafenib)和索拉非尼(sorafenib)都属于新型口服酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),具有阻断肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成及调控肿瘤微环境的作用,具有良好的抗肿瘤活性^[1]。索拉非尼于2005年12月由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗晚期肾癌、无法手术或远处转移的肝细胞癌。瑞戈非尼是索拉非尼氟代衍生物,涉及的靶向激酶范围更广,具有更强的药理作用。瑞戈非尼于2012年9月经FDA批准上市,用于既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者的二线治疗,还可用于结直肠癌和胃肠间质瘤患者。随着索拉非尼与瑞戈非尼在临床上的广泛应用,相关药品不良事件(adverse drug event, ADE)也备受关注,迄今报道的ADE包括腹泻、皮疹、肝功能异常和高血压等,临床应用确实存在一定安全风险^[2-3]。索拉非尼和瑞戈非尼作为多靶点激酶抑制剂,可抑制包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、干细胞因子受体(stem cell factor receptor, SCFR)在内的多个靶点,故其特异性不高,是诱发ADE的潜在因素^[4]。药品说明书中记载的不良反应仅是临床试验过程中报告的,其在真实世界的不良反应仍需进一步验证。为了评估索拉非尼与瑞戈非尼上市后的安全性及差异,本研究通过对OpenVigil 2.1数据库中索拉非尼和瑞戈非尼不良事件进行分析,挖掘两种药物的潜在ADE信号和ADE差异,以期为索拉非尼与瑞戈非尼临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过OpenVigil 2.1数据平台查询FAERS数据库。以“regorafenib”“sorafenib”为关键词进行搜索,筛选出以关键词为首要怀疑药物(primary suspect, PS)的报告,收集两种药物自上市后至2022年第2季度的不良反应事件。

1.2 数据提取和筛选

剔除重复上报和重要信息空白的报告,进行数据清洗,最终汇总获得目标药物ADE数据。依据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)25.1版中的首选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ class, SOC)对ADE进行描述和分类。MedDRA属于多轴ADE分类系统,一个PT可能同时归属多个SOC,但MedDRA定义了每一个PT的主SOC,本研究采用主SOC对生成信号的PT进行分类。

1.3 数据挖掘

使用比例失衡法检测索拉非尼与瑞戈非尼的ADE信号,统计指标为比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)、报告比值比(reporting odds ratio, ROR)和 χ^2 值。此法基于比例失衡法四格表(表1)计算ROR值、PRR值和 χ^2 值,通过设定的阈值筛选出有信号的PT(表2)。ROR法中报告数 $a \geq 3$,

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Four grid table of disproportionality method

药品种类	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	$a+c$	$b+d$	$n=a+b+c+d$

且 ROR 的 95% CI 下限 >1 , 则为 1 个信号。PRR 法中报告数 $a \geq 3$, 且 PRR 的 95% CI 下限 >1 , 则为 1 个信号。英国药品及保健品管理局 (medicines and healthcare products regulatory agency, MHRA) 综合标准法中 $PRR > 2.0$, $a \geq 3$, 关联的 $\chi^2 \geq 4.0$, 则为 1 个信号。

表 2 ROR 法、PRR 法、MHRA 法公式及阈值
Tab. 2 Formulas and threshold values of ROR, PRR, and MHRA methods

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = (a/c)/(b/d)$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	当 $a \geq 3$ 且 95% CI 下限 >1 时, 则提示生成 1 个 ADE 信号
PRR 法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/(a+b) + 1/c + 1/(c+d)}}$	95% CI 下限 >1 , 则提示生成 1 个 ADE 信号; 其可用的先决条件是方格中的 a 、 b 、 c 、 d 都必须有对应的报告
MHRA 综合标准法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2 = (ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	当 $a \geq 3$ 、 $PRR > 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时, 则提示生成 1 个 ADE 信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

截止到 2022 年第 2 季度, OpenVigil 2.1 数据库中 以索拉非尼和瑞戈非尼为 PS 的 ADE 报告共 16 332 例, 占有 ADE(10 178 522 例) 的 0.16%; 其中索拉非尼 11 391 例, 瑞戈非尼 4 941 例(表 3)。在已知性别的患者中, 男性的 ADE 报告数多于女性; 在

表 3 索拉非尼和瑞戈非尼不良事件报告的基本信息
Tab.3 Basic information of adverse events reported for sorafenib and regorafenib

信息	索拉非尼			瑞戈非尼		
	分类	报告数	占比/%	分类	报告数	占比/%
性别	男性	7 393	64.91	男性	2 666	53.96
	女性	2 822	24.77	女性	1 780	36.02
	未知	1 176	10.32	未知	495	10.02
年龄段	<18 岁	104	0.91	<18 岁	19	0.38
	18~45 岁	566	4.97	18~45 岁	230	4.66
	46~64 岁	3 340	29.32	46~64 岁	1 519	30.74
	65~84 岁	4 126	36.22	65~84 岁	1 681	34.02
	≥ 85 岁	192	1.69	≥ 85 岁	70	1.42
	未知	3 063	26.89	未知	1 422	28.78
报告国家(前 5 位)	美国	4 789	42.04	美国	2 413	48.48
	日本	2 696	23.67	日本	945	19.13
	中国	457	4.01	法国	261	5.28
	意大利	292	2.56	中国	149	3.02
	法国	277	2.43	加拿大	102	2.06
适应证(前 10 位)	肝癌	5 809	51.00	结直肠癌	3 053	61.79
	肾癌	2 140	18.79	肝癌	471	9.53
	甲状腺癌	482	4.23	胃癌	210	4.25
	白血病	301	2.64	骨肿瘤	39	0.79
	肺癌	158	1.39	软/结缔组织瘤	27	0.55
	黑色素瘤	105	0.92	肺癌	26	0.53
	胰腺癌	65	0.57	胶质细胞瘤	25	0.51
	胃癌	65	0.57	阑尾癌	13	0.26
	纤维瘤	48	0.42	腹膜肿瘤	10	0.20
	胶质细胞瘤	45	0.40	前列腺癌	9	0.18

已知年龄的患者中,年龄主要集中于46~84岁,提示中老年男性患者使用索拉非尼和瑞戈非尼时更需留意ADE的发生。两种药物ADE报告数最多的国家均为美国,其次是日本;在中国,索拉非尼的ADE报告数为457例,瑞戈非尼的ADE报告数为149例,分别排第三和第四位。报告的ADE中,索拉非尼主要用于治疗肝癌(51.00%),其次是肾癌(18.79%)、甲状腺癌(4.23%),瑞戈非尼主要用于治疗结直肠癌(61.79%),其次是肝癌(9.53%)、胃癌(4.25%),且两

种药物均存在超说明书用药情况。

2.2 ADE 信号挖掘结果

2.2.1 ADE 报告数 索拉非尼报告数排名前5位的ADE信号依次为腹泻(11.97%)、掌跖红感觉障碍综合征(10.39%)、皮疹(7.14%)、疲劳(7.01%)、食欲下降(5.06%);瑞戈非尼报告数排名前5位的ADE信号依次是疲劳(12.10%)、掌跖红感觉障碍综合征(11.48%)、腹泻(9.03%)、食欲下降(7.79%)、衰弱(7.10%)(表4)。

表4 索拉非尼与瑞戈非尼报告数前50位的ADE
Tab. 4 The top 50 ADE frequently reported for sorafenib and regorafenib

SOC	PT	索拉非尼			瑞戈非尼		
		报告数	占比/%	合计/%	报告数	占比/%	合计/%
胃肠系统疾病	腹泻	1 363	11.97		446	9.03	
	腹痛	354	3.11		168	3.40	
	腹腔积水 [※]	293	2.57		67	1.36	
	上腹部疼痛	244	2.14		110	2.23	
	便秘	189	1.66		131	2.65	
	口腔炎	188	1.65	24.65	111	2.25	25.29
	腹胀	97	0.85				
	吞咽不能	80	0.70				
	口腔疼痛				68	1.38	
	吞咽困难				55	1.11	
	口干				54	1.09	
	肠梗阻 [※]				39	0.79	
皮肤及皮下组织类疾病	掌跖红感觉障碍综合征	1 184	10.39		567	11.48	
	皮疹	813	7.14		187	3.78	
	水泡	387	3.40		188	3.80	
	脱发	374	3.28				
	红斑	274	2.41		119	2.41	
	表皮脱落	224	1.97	33.63	98	1.98	27.01
	皮肤干燥	209	1.83		93	1.88	
	全身皮疹	149	1.31		40	0.81	
	角化过度	119	1.04				
	皮肤疼痛	98	0.86				
	皮肤角化症				43	0.87	
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳	798	7.01		598	12.10	
	衰弱	488	4.28		351	7.10	
	发热	426	3.74		273	5.53	
	周围性水肿	180	1.58				
	一般身体健康恶化	172	1.51	20.53	104	2.10	34.02
	病情恶化	171	1.50		80	1.62	
	步态无力	104	0.91		42	0.85	
	步态障碍				111	2.25	
	外围肿胀				66	1.34	

续表 4

SOC	PT	索拉非尼			瑞戈非尼		
		报告数	占比/%	合计/%	报告数	占比/%	合计/%
各类检查	黏膜炎症				56	1.13	
	体重减轻	362	3.18		215	4.35	
	血压升高	287	2.52		146	2.95	
	血小板计数下降	216	1.90		110	2.23	
	血胆红素升高	172	1.51		128	2.59	
	天冬氨酸转氨酶升高	158	1.39	13.29	67	1.36	15.60
	丙氨酸转氨酶增加	143	1.26		59	1.19	
	血红蛋白降低	90	0.79				
	血氨增加*	84	0.74				
	癌胚抗原增加				46	0.93	
	肝功能异常	382	3.35		73	1.48	
肝胆系统疾病	肝衰竭	282	2.48	7.04	47	0.95	3.58
	黄疸	138	1.21		57	1.15	
	肝性脑病	245	2.15		50	1.01	
各类神经系统疾病	灼烧感*	85	0.75				
	脑梗塞*	83	0.73	4.34			4.15
	脑病	81	0.71				
	周围神经病变*				155	3.14	
代谢及营养类疾病	食欲下降	576	5.06		385	7.79	
	脱水	189	1.66	7.52	172	3.48	11.27
	食欲减退	91	0.80				
呼吸系统、胸及纵隔疾病	发音困难	189	1.66		289	5.85	
	鼻出血	113	0.99	3.63	41	0.83	7.65
	胸腔积液*	112	0.98				
	口咽痛				48	0.97	
血管与淋巴管类疾病	高血压	564	4.95	4.95	242	4.90	4.90
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	四肢疼痛	477	4.19	4.19	259	5.24	5.24
精神病类	混乱状态	201	1.76	1.76	85	1.72	1.72
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症	119	1.04	1.04	54	1.09	1.09
感染及侵染类疾病	败血症#				66	1.34	1.34
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害				62	1.25	1.25

注:*代表索拉非尼说明书未涉及信号;#代表瑞戈非尼说明书未涉及信号。
Note: * indicates the signal not mentioned in sorafenib package insert; # indicates the signal not mentioned in regorafenib package insert.

2.2.2 ADE 信号的 SOC 分布 将索拉非尼和瑞戈非尼的 ADE 按照设定的阈值筛选出有信号的 PT, 3 种方法检测共得到 929 个信号, 其中索拉非尼 579 个信号, 瑞戈非尼 350 个信号。依据 MedDRA25.1 对 ADE 信号进行分类, 由索拉非尼导致的 ADE 主要集中在胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病等 25 类 SOC 中, 由瑞戈非尼导致的 ADE 主要集中在胃肠系统疾病、各类检查等 22 类 SOC 中。索拉非尼与瑞戈非尼均于胃肠系统疾病出现的 ADE 信号数最多, 其中索拉非尼 97 个 (16.75%), 瑞戈非尼 57 个

(16.29%)。经比较, 瑞戈非尼与索拉非尼相同的 PT 有 220 种, 占瑞戈非尼所有信号的 62.86%。报告数前 50 位 ADE 信号中, 索拉非尼在皮肤及皮下组织类疾病中的 ADE 报告数最多 (33.63%), 瑞戈非尼在全身性疾病及给药部位各种反应的 ADE 报告数占比最大 (34.02%) (表 4-表 5)。

2.2.3 ADE 风险信号强度检测 经筛选并排除与药物 ADE 无关的信号 (如产品问题、各种手术及医疗操作、各类损伤、中毒及操作等), 按 ROR 和 PRR 值排序, 得到排名前 10 位的 ADE 信号。索拉非尼

表 5 索拉非尼和瑞戈非尼 ADE 信号累及系统
Tab.5 The SOC's involved with sorafenib and regorafenib ADE signal

SOC	索拉非尼		瑞戈非尼		相同信号数
	信号数	占比/%	信号数	占比/%	
胃肠系统疾病	97	16.75	57	16.29	39
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)*	73	12.61	45	12.86	26
皮肤及皮下组织类疾病	64	11.05	35	10.00	33
各类检查	62	10.71	46	13.14	30
全身性疾病及给药部位各种反应	35	6.04	27	7.71	13
肝胆系统疾病	34	5.87	22	6.29	17
感染及侵染类疾病	30	5.18	8	2.29	4
各类神经系统疾病	24	4.15	16	4.57	7
代谢及营养类疾病	22	3.80	20	5.71	15
呼吸系统、胸及纵隔疾病	22	3.80	14	4.00	7
血管与淋巴管类疾病	21	3.63	7	2.00	5
心脏器官疾病	15	2.59	1	0.29	
血液及淋巴系统疾病	14	2.42	6	1.71	4
各种手术及医疗操作**	12	2.07	7	2.00	1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	10	1.73	7	2.00	4
肾脏及泌尿系统疾病	10	1.73	11	3.14	5
各类损伤、中毒及操作并发症**	8	1.38	6	1.71	2
生殖系统及乳腺疾病*	7	1.21	4	1.15	1
精神病类*	4	0.69	6	1.71	4
内分泌系统疾病	4	0.69	2	0.57	2
眼器官疾病**	4	0.69	1	0.29	
免疫系统疾病	3	0.52			
耳及迷路类疾病	2	0.35			
社会环境**	1	0.17	2	0.57	1
各种先天性家族性遗传性疾病*	1	0.17			
合计	579	100	350	100	220

注:*代表索拉非尼说明书未提及 SOC;#代表瑞戈非尼说明书未提及 SOC。

Note: * indicates the SOC not mentioned in the sorafenib package insert; # indicates the SOC not mentioned in the regorafenib package insert.

ROR 值排名前 3 位的分别是维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高、掌跖角化过度和 $\alpha 1$ 甲胎蛋白增加;瑞戈非尼 ROR 值排名前 3 位的分别是掌跖角化病、足底红斑和掌跖红感觉障碍综合征(表 6)。

2.2.4 新的 ADE 信号 经筛选并排除与药物 ADE 无关的信号,对比药品说明书,得到药品说明书未记载的 SOC 和 PT 信号。索拉非尼 ADE 涉及 2 种新的 SOC,分别是眼器官疾病和各种先天性家族性遗传性疾病;瑞戈非尼 ADE 涉及 3 种新的 SOC,分别是眼器官疾病、生殖系统及乳腺疾病和精神病类。两种药品新信号 PT 涉及胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病等 16 类 SOC。索拉非尼报告频次较高且信号较强的新 PT 信号有腹腔积水(293 例)、维生素

K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高(ROR=502.46)、肝破裂(ROR=157.717)等;瑞戈非尼报告频次较高且信号较强的新 PT 信号有周围神经病变(155 例)、移动性血栓性静脉炎(Trousseau 综合征)(ROR=70.45)等。

3 讨论

索拉非尼和瑞戈非尼均为小分子多靶点口服 TKIs,分子结构非常相似,区别仅在于瑞戈非尼的中间苯环上多了一个氟原子取代,因此二者的药理作用及临床应用也较为相似,可通过抑制 CRAF、BRAF、V600EBRAF、c-Kit、FLT-3、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- β 等多种蛋白激酶信号转导通路,阻

表 6 索拉非尼与瑞戈非尼 ADE 风险信号强度检测结果
Tab. 6 ADE risk signal strength of sorafenib and regorafenib

药物 PT	索拉非尼			瑞戈非尼		
	报告数(%)	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)	报告数(%)	ROR(95% CI)	PRR(χ^2)
维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高*	9(0.08)	502.46 (221.992~1 137.275)	502.064 (2 568.292)			
掌跖角化过度	7(0.06)	329.039 (138.294~782.87)	328.837 (1 440.677)			
α 1 甲胎蛋白增加**	59(0.52)	216.056 (162.504~287.256)	214.943 (9 953.921)	6(0.12)	41.506 (18.489~93.177)	41.457 (194.232)
肝破裂*	15(0.13)	157.717 (91.066~273.149)	157.51 (1 851.909)			
脾萎缩*	3(0.03)	148.799 (43.824~505.226)	148.76 (261.256)			
掌跖红感觉障碍综合征	1 184 (10.39)	122.48 (114.955~130.498)	109.853 (113 737.305)	567(11.48)	128.697 (117.666~140.761)	114.043 (60 155.926)
掌跖角化病	11(0.10)	114.274 (60.99~214.109)	114.164 (995.849)	8(0.16)	185.378 (89.875~382.365)	185.08 (1 180.226)
甲状腺萎缩*	3(0.03)	83.699 (25.626~273.372)	83.677 (154.777)			
足底红斑	9(0.08)	74.438 (37.702~146.969)	74.38 (535.528)	7(0.14)	131.213 (61.086~281.842)	131.028 (731.314)
拒食	16(0.14)	74.097 (44.484~123.423)	73.994 (997.535)	8(0.16)	82.082 (40.469~166.483)	81.951 (539.804)
角化过度	119(1.04)	55.777 (46.307~67.184)	55.205 (5 914.828)	43(0.87)	44.649 (32.965~60.474)	44.269 (1 738.476)
移动性血栓性静脉炎(Trousseau 综合征)#				4(0.08)	70.45 (25.995~190.929)	70.394 (201.714)
生殖器糜烂				3(0.06)	63.069 (19.987~199.011)	63.031 (122.586)
腹部淋巴结病**	9(0.08)	28.918 (14.885~56.179)	28.896 (208.507)	5(0.10)	36.543 (15.086~88.519)	36.507 (136.559)
收缩期高血压	3(0.03)	14.88 (4.753~46.578)	14.876 (25.752)	3(0.06)	34.337 (10.967~107.508)	34.317 (65.477)

注：*代表索拉非尼说明书未涉及信号；#代表瑞戈非尼说明书未涉及信号。
Note: * indicates the signal not mentioned in sorafenib package insert; # indicates the signal not mentioned in regorafenib package insert.

断肿瘤新生血管形成,从而抑制肿瘤生长。索拉非尼是第一个用于肝癌治疗的口服靶向药物。SHARP 研究^[5]显示,索拉非尼的无进展生存期(progression free survival, PFS)为 5.5 个月,总生存期(overall survival, OS)为 10.7 个月。RESORCE 研究^[6]评估了瑞戈非尼用于索拉非尼治疗进展的肝细胞癌患者的疗效和安全性,瑞戈非尼可将中位 OS 延长至 10.6 个月(95% CI: 9.1~12.2),安慰剂组为 7.8 个月(95% CI: 6.4~9.0),死亡风险减少了 37%(HR=

0.63, 95% CI: 0.50~0.79, $P<0.000 1$),序贯治疗的全程 OS 可达 26 个月。因此,瑞戈非尼被批准用于治疗既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者,成为索拉非尼上市 10 年后第一个获批的肝癌二线治疗口服靶向药物。
索拉非尼和瑞戈非尼作为治疗肝癌为数不多的口服靶向药物,上市后的安全性一直受到人们的关注。本研究发现,两种药物的 ADE 呈现一些相近的临床表现,常见的有腹泻、疲劳、掌跖综合征、食

欲下降、皮疹等,在发生频次较高的 50 种不良反应中,两种药物有 39 种是相同的。同时,我们也注意到二者还有部分差异,如索拉非尼引起的脱发(374 例)、胸腔积液(112 例)、皮肤疼痛(98 例)等不良反应,在瑞戈非尼中未见报告;瑞戈非尼引起的周围神经病变(155 例)、步态障碍(111 例)、口腔疼痛(68 例)、败血症(66 例)和肾功能损害(62 例)等不良反应,在索拉非尼中未见报告。

胃肠道不良事件是 VEGFR-TKIs 常见的毒性反应。本研究中,索拉非尼和瑞戈非尼 ADE 累及最多的系统是胃肠系统,且占比接近,常见的临床表现包括腹泻、腹痛、胸腔积水等。索拉非尼导致的临床表现类型多于瑞戈非尼,如腹胀(97 例)、胃溃疡(58 例)、急性胰腺炎(29 例)等在瑞戈非尼中未见报告。腹泻作为两药发生频次较高的 ADE,应受到重视。研究表明,早期干预有助于预防重度并发症^[7]。另外,对出血类患者风险较大的胃肠系统 ADE 分析表明,索拉非尼与出血性腹水($ROR=46.654$)、胃底静脉曲张破裂出血($ROR=40.595$)关联性较强;与索拉非尼比较,瑞戈非尼胃肠道出血相关 ADE 数量少、信号强度偏低,与食管静脉曲张出血($ROR=6.411$)关联性较强。目前的研究对于包括两药在内的抗血管生成类药物导致出血的确切机制尚不清楚,但认为可能与更严重的内皮损伤和内皮细胞凋亡及血小板功能障碍有关^[8-9]。Lee 等^[10]研究表明,各种应激源(如氧化应激和缺氧)会触发内皮细胞自分泌和内分泌来源的 VEGF 对 VEGF 信号通路的激活。VEGF 信号通路对内皮细胞生存至关重要,内皮细胞若受到 TKIs 的损害,可能会凋亡,并且随着环境的不同而演变,在没有基底膜的较小血管和具有下层基底膜的较大血管中引起出血和血栓形成。

手足皮肤反应(hand foot skin reaction, HFSR)也称为掌跖红感觉障碍综合征或手足综合征,通常影响手掌和脚底,是瑞戈非尼和索拉非尼最常见的不良反应之一,二者引起任何级别的 HFSR 发生率分别为 53% 和 21%^[11]。本研究发现,在皮肤系统 ADE 信号中,索拉非尼和瑞戈非尼较为一致,均为 HFSR、水泡、皮疹、皮肤红斑等,且发生频次较高。掌跖综合征、角化过度、手掌红斑等手足皮肤反应一般不会危及生命,但 3 级以上 HFSR 会严重影响患者的日常生活质量,应积极采取预防措施。关于多激酶抑制剂诱发 HFSR 的病理生理学机制,有观点认为,同时抑制 PDGFR 和 VEGFR 可能改变手、足和

肘部创伤或摩擦区域的微血管结构,破坏正常血管修复机制^[12]。此外,瑞戈非尼还可特异性抑制内皮人血管生成素(angiotensin, Ang) 1、2、4 的受体(TIE-2 受体),影响血管重塑,也进一步增加了 HFSR 的发生风险。

TKIs 引起的药物性肝损伤是其临床应用中所面临的难题之一,索拉非尼和瑞戈非尼的肝脏毒性在药物上市多年以后才逐渐被充分认识,目前瑞戈非尼说明书中已将肝毒性列为黑框警告。动物细胞生命活动所需能量主要来自线粒体,损害线粒体功能的药物将会降低细胞的生存能力,甚至导致器官或组织损伤^[13]。研究发现,索拉非尼和瑞戈非尼会引起细胞色素 C 的释放,破坏线粒体内膜完整性,降低内膜电位,致使线粒体肿胀,从而产生肝损伤^[14]。机制研究表明,活性氧产生过量、谷胱甘肽耗竭、药物蓄积及相互作用、基因变异(如白细胞抗原 HLA 变异)等也可能参与肝损伤^[15]。本研究发现,索拉非尼导致肝胆系统 ADE 的临床表现 PT 有 34 种,常见的是肝功能异常(382 例)、肝衰竭(282 例)和肝脏疾病(144 例),关联性最强的是肝破裂($ROR=157.51$, $PRR=157.717$);而瑞戈非尼有 22 种,常见的是肝功能异常(73 例)、黄疸(57 例)和肝衰竭(47 例),关联性最强的是胆管阻塞($ROR=18.128$, $PRR=18.097$)。索拉非尼与瑞戈非尼均出现了血胆红素升高、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶增加等信号,其中瑞戈非尼的血胆红素升高出现频率较高(128 例),关联性($ROR=22.477$, $PRR=21.921$)也最强。研究显示,瑞戈非尼的肝毒性与药物剂量有关,较大的剂量或较高的血药浓度可能与不良反应发生风险升高有关^[16]。根据文献报道,索拉非尼诱发的高胆红素血症的显著特点是不良反应发生时间短、症状严重^[17]。以上研究均提示,索拉非尼和瑞戈非尼临床使用中应对肝脏毒性予以关注。

近年来,靶向抗肿瘤药物引起的心血管不良反应愈发引起关注。根据文献报道,作为最常见的心血管不良事件,瑞戈非尼引起的高血压发生率为 31%^[18],而索拉非尼引起的高血压发生率为 7%~43%^[11]。本研究中,血管与淋巴管疾病的 SOC 中报告数最多的均是高血压,其中索拉非尼 564 例(4.95%)、瑞戈非尼 242 例(4.90%);此外,还报告了高血压危象和血压波动,均是在该 SOC 下各自发生频率排名前 5 位的 ADE,且两药在 ADE 发生种类及频率方面差异不大。研究表明,索拉非尼等 TKIs 导

致心血管毒性的作用机制较为复杂,不能简单归为某一种机制,可能与阻断一氧化氮(NO)等血管舒张因子生成引发内皮细胞功能障碍有关,还可能与血管弹性降低有关^[19],尚需进一步研究。近期,加拿大卫生部警示索拉非尼可能存在血栓性微血管病(thrombotic microangiopathies, TMA)风险,评估认为索拉非尼的使用和TMA的发生之间存在可能的关联性^[20],需要医护在使用过程中加以防范。

本研究筛选得到的索拉非尼和瑞戈非尼的ADE信号及涉及的SOC与药品说明书记载基本一致,同时还发掘了大量肿瘤相关不良反应。有既往研究将良性、恶性及性质不明的肿瘤相关信号列为新信号^[21-23],本研究考虑到其可能与患者的原患疾病有关,故未列举,但不排除新信号的可能性。此外,本研究还发现了一部分药品说明书中未提及的新信号,其中发生频率较高、关联强度较大的信号包括索拉非尼导致的腹腔积水、维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导产生的蛋白升高(PIVKA-Ⅱ)、肝破裂,和瑞戈非尼导致的周围神经病变、移动性血栓性静脉炎(Trousseau综合征),临床使用时应给予关注。索拉非尼的PIVKA-Ⅱ($ROR=502.46$)信号强度最大。PIVKA-Ⅱ是一种诊断肝细胞癌的血清生物标志物,可用作 α 胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)的补充剂^[24],两种标志物联合诊断大大提高了肝细胞癌的诊断效率。肝细胞癌患者的PIVKA-Ⅱ水平与代表肿瘤细胞播散和预后不良的临床病理学特征广泛相关,在临床研究中少有报道,需要在临床实践中注意鉴别。瑞戈非尼的Trousseau综合征($ROR=70.45$)信号强度较大。Trousseau综合征是一种肿瘤相关的高凝状态,可导致静脉或动脉血栓栓塞事件^[25],目前尚无瑞戈非尼导致Trousseau综合征的病例报道和相关研究,但数据库可见4份ADE报告。新的风险信号的发现可为临床用药实践提供更多信息参考。需要注意的是,信号检测只能说明药物与不良事件存在一定的关联性,并不能明确因果关系,还需要进一步评估和验证。

4 结论

本研究运用ROR法、PRR法和MHRA法对索拉非尼与瑞戈非尼进行信号挖掘,结果显示,两药不良反应有类似的临床表现。瑞戈非尼ADE信号和累及SOC少于索拉非尼,两者在发掘的ADE报告数和信号强度上存在差异。本研究还发现了一些药

品说明书上未记载的新信号,建议医生在使用时注意防范,及时优化治疗方案,临床药师应密切关注患者病情变化,减少ADE的发生。

参考文献

- [1] 李进. 新型口服多激酶抑制剂瑞戈非尼治疗癌症的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(5): 385-390.
- [2] 裴育莹, 高宇, 姜彦妮. 瑞戈非尼致不良反应的文献回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 616-619. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospj.2019.06.16.
- [3] 范倩倩, 张波, 赵彬, 等. 215例小分子激酶抑制剂药品不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5): 550-553. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2022.05.16.
- [4] ROSKOSKI R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2020 update [J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104609. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104609.
- [5] L. LOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [6] BRUIX J, QIN S K, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 389(10064): 56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [7] STEIN A, VOIGT W, JORDAN K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management [J]. Ther Adv Med Oncol, 2010, 2(1): 51-63. DOI: 10.1177/1758834009355164.
- [8] TOUYZ R M, HERRMANN S M S, HERRMANN J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events [J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(6): 409-425. DOI: 10.1016/j.jash.2018.03.008.
- [9] JE Y, SCHUTZ F A, CHOUEIRI T K. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(10): 967-974. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70222-0.
- [10] LEE S, CHEN T T, BARBER C L, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis [J]. Cell, 2007, 130(4): 691-703. DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.054.
- [11] RIMASSA L, DANESI R, PRESSIANI T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 77: 20-28. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.05.004.
- [12] MCLELLAN B, CIARDIELLO F, LACOUTURE M E, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management [J]. Ann Oncol, 2015, 26(10): 2017-2026. DOI: 10.1093/annonc/mdv244.
- [13] 刘慧慧, 魏静瑶, 张丽珍, 等. 酪氨酸激酶抑制剂引起的肝损伤机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1613-1617. DOI: 10.12360/CPB202203052.
- [14] ZHANG J, SALMINEN A, YANG X, et al. Effects of 31 FDA approved small-molecule kinase inhibitors on isolated rat liver mitochondria [J]. Arch Toxicol, 2017, 91(8): 2921-2938. DOI: 10.1007/s00204-016-1918-1.
- [15] SHI Q, YANG X, REN L J, et al. Recent advances in

- understanding the hepatotoxicity associated with protein kinase inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(3): 217-226. DOI: 10.1080/17425255.2020.1727886.
- [16] 龙霞, 曾晓欢, 干小红. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的瑞戈非尼肝胆系统损伤风险分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(4): 227-232. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20190615-00491.
- [17] 白延宁, 孙宝, 张媛媛, 等. 索拉非尼诱发高胆红素血症个案报道并肝功能障碍的文献统计分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(6): 651-654. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.06.18.
- [18] AGARWAL M, THAREJA N, BENJAMIN M, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8): 65. DOI: 10.1007/s11912-018-0708-8.
- [19] 凌静, 张青海, 郑昭芬. 索拉非尼的心血管不良反应及机制的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(11): 1300-1308. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2021.11.012.
- [20] 加拿大警示索拉非尼可能存在血栓性微血管病风险[J]. *中国药物评价*, 2022, 39(5): 405. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2022.05.011.
- [21] 周健, 陈力. 索拉非尼的不良事件信号挖掘[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(14): 111-115.
- [22] 龙霞, 干小红, 曾晓欢. 瑞戈非尼的安全警戒信号检测与评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(15): 1573-1577. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.15.14.
- [23] 龙霞, 干小红, 曾晓欢. 瑞戈非尼的不良事件信号挖掘与评价[J]. *中南药学*, 2019, 17(10): 1798-1802. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2019.10.048.
- [24] FENG H L, LI B L, LI Z, et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401. DOI: 10.1186/s12885-021-08138-3.
- [25] ZHEN C, WANG Y B, WANG H F, et al. Multiple cerebral infarction linked to underlying cancer: a review of Trousseau syndrome-related cerebral infarction [J]. *Br J Hosp Med*, 2021, 82(5): 1-7. DOI: 10.12968/hmed.2020.0696.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 李时, 石亚飞, 贾贝, 等. 基于 OpenVigil 对索拉非尼和瑞戈非尼不良事件的信号挖掘与分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 350-359. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.13.

Cite this article as: LI Shi, SHI Yafei, JIA Bei, et al. Research on signal mining of adverse events of sorafenib and regorafenib based on OpenVigil [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 350-359. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.13.