

基于美国 FAERS 数据库的抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件信号挖掘[△]

张卓^{1*}, 符大天², 杨敏³, 蔡奕铮¹, 顾安琪¹, 王伟锋¹ (1. 海南省肿瘤医院放疗科, 海口 570100; 2. 海南省妇女儿童医学中心药学部, 海口 570100; 3. 海南省肿瘤医院肿瘤内科, 海口 570100)

中图分类号 R969.3;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)08-1016-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.025



摘要 目的:对引起间质性肺病的抗肿瘤药物进行数据分析,为临床安全应用抗肿瘤药物提供参考。方法: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,提取 2004 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度呈报的药物相关间质性肺病不良事件,从中筛选抗肿瘤药物相关数据。通过比例失衡法中的报告比值比法 (ROR) 以及信息成分法 (IC),筛选以抗肿瘤药物为首要怀疑药物的可疑风险信号。结果:共获得肿瘤药物相关间质性肺病不良事件报告 24 242 份,涉及抗肿瘤药物 70 种。抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件报告数最多的药品为帕博利珠单抗 (1 589 份, ROR=4.16, IC₀₂₅=1.89); ROR 值最高的药品为德曲妥珠单抗 (ROR=15.97)。间质性肺病不良事件发生的平均中位时间为开始用药后的 62.2 d。最常导致间质性肺病不良事件的抗肿瘤药物为靶向治疗药物 (9 403 份, ROR=2.48), 其中上报例数最多、ROR 值最高的药品均为德曲妥珠单抗 (812 份, ROR=15.97)。与间质性肺病相关性最高的抗肿瘤药物为免疫检查点抑制剂 (4 450 份, ROR=4.56)。发生间质性肺病后死亡病例数最多的药品为帕博利珠单抗 (731 例)。结论:靶向治疗药物引起的间质性肺病不良事件报告数最多,高于细胞毒性药物;首次用药后的前 3 个月是重点监测时期;随着免疫检查点抑制剂的上市,临床需高度关注该类药物引起的间质性肺病,早诊断、早治疗,以降低病死率。

关键词 FAERS 数据库; 抗肿瘤药物; 间质性肺病

Signal Mining of Adverse Events Related to Interstitial Lung Disease Induced by Anti-Tumor Drugs Based on the U. S. FAERS Database[△]

ZHANG Zhuo¹, FU Datian², YANG Min³, CAI Yizheng¹, GU Anqi¹, WANG Weifeng¹ (1. Dept. of Radiation Oncology, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570100, China; 3. Dept. of Medical Oncology, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform data analysis on anti-tumor drugs that cause interstitial lung disease, so as to provide reference for the safe clinical application of anti-tumor drugs. **METHODS:** Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, drug-related adverse events of interstitial lung disease reported from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2024 were extracted, data related to anti-tumor drugs were screened. Suspicious risk signals with anti-tumor drugs as the primary suspect drugs were screened by the Reporting Odds Ratio (ROR) method and Information Component (IC) method. **RESULTS:** A total of 24 242 adverse events of interstitial lung disease induced by anti-tumor drugs were obtained, with 70 kinds of anti-tumor drugs involved. The drug with the highest number of reported adverse events of interstitial lung disease induced by anti-tumor drugs was pembrolizumab (1 589 cases, ROR = 4.16, IC₀₂₅ = 1.89). Trastuzumab deruxtecan (ROR = 15.97) had the highest ROR value. The median time to adverse events of interstitial lung disease was 62.2 d after initiation. The anti-tumor drugs that most frequently caused adverse events in interstitial lung disease were targeted drugs (9 403 cases, ROR=2.48), among which trastuzumab deruxtecan reported the most cases and had the highest ROR value (812 cases, ROR=15.97). Immune checkpoint inhibitors had the highest correlation with interstitial lung disease (4 450 cases, ROR=4.56). Pembrolizumab (731 cases) had the highest number of deaths after interstitial lung disease. **CONCLUSIONS:** Targeted therapies were the most common class of drugs that caused adverse events of interstitial lung disease, higher than cytotoxic agents. The first 3 months after administration is the key monitoring period. With the introduction of immune checkpoint inhibitors, clinical attention should be paid to interstitial lung disease induced by such drugs, and early diagnosis and treatment should be carried out to reduce mortality.

KEYWORDS FAERS database; Anti-tumor drugs; Interstitial lung disease

[△] 基金项目:海南省卫生健康科技创新联合项目 (No. WSJK2024QN104)

* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤尤其是头颈部恶性肿瘤的放射治疗及药物治疗。E-mail:237526754@qq.com

恶性肿瘤目前已成为威胁全球健康的主要疾病之一。根据国家癌症中心统计,我国 2022 年恶性肿瘤新发病例 482.47 万例,新发死亡病例 257.42 万恶性肿瘤^[1]。美国癌症协会和美国国家癌症研究所联合发布的《国家癌症数据年度报告,2024》中,预计 2024 年美国新发恶性肿瘤病例 2 001 140 例,死亡 611 720 例^[2]。因此,肿瘤治疗的发展一直是医学界关注的重点。近年来,在药物治疗领域取得了突飞猛进的发展。然而,随着抗肿瘤药物在临床上的广泛应用,其所引发的相应不良反应也逐渐受到重视。其中,抗肿瘤药物相关的药物性间质性肺病(drug-induced interstitial lung disease,DI-ILD)因较高的发生率以及可能导致的治疗中断,使临床医师尤为关注。针对 DI-ILD,近年来国内外学者发表了多篇研究、共识等,《抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识》对 DI-ILD 的诊断、治疗进行了详细归纳^[3]。《德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理中国专家共识(2024 版)》针对抗体偶联药物(antibody drug conjugate,ADC)德曲妥珠单抗所致间质性肺病的管理做出了指导^[4]。上述专家共识的重点多为诊断及治疗,对于不同抗肿瘤药物所致间质性肺病的概率及相关性方面的研究较少。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库是一个开放性的药物警戒数据库,可对所有美国 FDA 批准的药品不良反应进行自发性上报。本研究对 FAERS 数据库中抗肿瘤药物相关间质性肺病的不良事件数据进行挖掘,旨在为临床合理使用抗肿瘤药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于美国 FDA 官网下载的 FAERS 原始数据库,该数据库自 2004 年第 1 季度开始对外公开,数据每季度更新发布 1 次。本研究下载 2004 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度原始 ASCII 数据包,并导入 SAS 9.4 软件中进行数据清理及统计分析。

1.2 数据处理

由于 FAERS 数据库收集数据采用的是自发呈报,数据库中有一些重复报告或已被撤回/删除的报告。本研究首先根据美国 FDA 官方指导文件提出的相应数据去重的规则进行去重,选取 DEMO 表中 CASEID、FDA_DT 和 PRIMARYID 字段,按照相应顺序排序,对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的;对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的报告,保留 PRIMARYID 值最大的。其次,自 2019 年第 1 季度后,每个季度的数据包中均存在删除报告列表,在数据去重后,根据删除报告列表中的 CASEID 进行剔除报告。本研究的统计不涉及缺失数据,未对缺失数据进行处理。

1.3 不良事件信号挖掘

FAERS 数据库中,不良事件名称采用《国际医学用语词典》(MedDRA)中的首选术语(PT)进行描述。MedDRA 词典在每年 3 月份和 9 月份进行更新,因此,本研究采用当前最新版本 MedDRA 词典对 FAERS 数据库中的 PT 名称重新校正,并获取最新版本 MedDRA 词典中的 PT 进行后续分析。同时,采用世界卫生组织药物词典(WHO DD, Sep 2024)对数据库中的药物名称进行标准化,并对抗肿瘤药物进行分类,具体见表 1。

表 1 基于 WHO DD 的抗肿瘤药物分类

分类	药品
细胞毒性药物	烷化剂:环磷酰胺、顺铂等;抗代谢药:5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤等;植物生物碱:长春新碱、紫杉醇等;拓扑异构酶抑制剂:伊立替康
靶向治疗药物	单克隆抗体:曲妥珠单抗、利妥昔单抗等;小分子激酶抑制剂:伊马替、奥希替尼等;免疫调节剂:沙利度胺、来那度胺等
内分泌治疗药物	他莫昔芬、阿那曲唑等
其他新兴疗法	免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI):帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等;细胞治疗(CAR-T)等。

基于上述标准,本研究以关键词“Pneumonitis chemical”“Immune-mediated lung disease”“Pulmonary fibrosis”“Acute interstitial pneumonitis”“Interstitial lung disease”“Idiopathic interstitial pneumonia”“Interstitial lung abnormality”和“Idiopathic pulmonary fibrosis”为 PT,提取抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件。

1.4 数据挖掘与统计分析

通过比例失衡法中报告比值比法(ROR)以及基于贝叶斯统计学原理的信息成分法(IC)进行统计分析,具体公式见表 2。

表 2 ROR 法、IC 法的计算公式及其阈值

计算公式	阈值
$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3, ROR\ 95\%CI\ 下限 > 1,$ $IC_{025}(IC\ 的\ 95\%CI\ 下限) > 0,$ 则提示生成 1 个信号
$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
$IC = \log_2 \left(\frac{N_{observed} + 0.5}{N_{expected} + 0.5} \right)$	
$IC_{025} = \log_2 \left(\frac{N_{observed} + 0.5}{N_{expected} + 0.5} \right) - 3.3 \times (N_{observed} + 0.5)^{-\frac{1}{2}} - 2 \times (N_{observed} + 0.5)^{-\frac{3}{2}}$	

注:a 表示由目标药物导致目标事件例次数;b 表示目标药物导致的目标事件以外的不良事件总例次数;c 表示除目标药物以外的药品造成的目标事件例次数;d 表示除目标药物以外的药品造成的除目标事件外的不良事件例次数; $N_{observed}$ 表示观察到的药物-不良事件组合报告数; $N_{expected}$ 表示期望的药物-不良事件组合报告数。

2 结果

2.1 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件的筛选流程

本研究从 FAERS 数据库中共获得 22 375 298 例患者的上报数据,共剔除相同患者重复上报数据 3 761 306 例,去重后剩余患者 18 613 992 例,涉及不良事件报告 55 357 463 份。对数据进一步筛选,共纳入 2 863 545 例患者的 8 506 169 份不良事件报告进行分析,以前文提出的 PT 进行筛选,共获得抗肿瘤药物相关间质性肺病患者 23 840 例,不良事件报告 24 242 份。涉及的“首要怀疑药物”228 种,其中抗肿瘤药物 70 种。

2.2 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件的基本情况

23 840 例患者的 24 242 份抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件报告中,男性患者共 11 879 例(占 49.83%),女性患者 8 840 例(占 37.08%);年龄分布集中在>65 岁(11 851 例,占 49.71%)以及 45~65 岁(5 470 例,占 22.94%);上报数据主要来源于日本、美国和法国;属于严重结局的患者共 23 630 例(占 99.12%),其中危及生命 2 812 例(占 11.80%),住院 11 371 例(占 47.70%),残疾 601 例(占 2.52%),死亡

7 151 例(占 30.00%),见表 3。抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件报告数随时间整体呈上升趋势,2024 年达高峰,年报告数为 3 076 份(占 12.69%),见图 1。

表 3 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件基本信息			
项目	特征	病例数(报告数/份)	占比/%
性别(n=23 840)	男性	11 879	49.83
	女性	8 840	37.08
	未知	3 121	13.09
年龄/岁(n=23 840)	<18	131	0.55
	18~<45	1 002	4.20
	>65	5 470	22.94
	45~65	11 851	49.71
	未知	5 386	22.59
报告者(n=24 242)	医师及药师	20 046	82.69
	消费者	3 002	12.38
	其他	1 194	4.93
上报国家(前 5 位)(n=24 242)	日本	10 767	44.41
	美国	3 226	13.31
	法国	2 073	8.55
	加拿大	1 468	6.06
转归(n=23 840)	中国	890	3.67
	住院	11 371	47.70
	危及生命	2 812	11.80
	残疾	601	2.52
	死亡	7 151	30.00

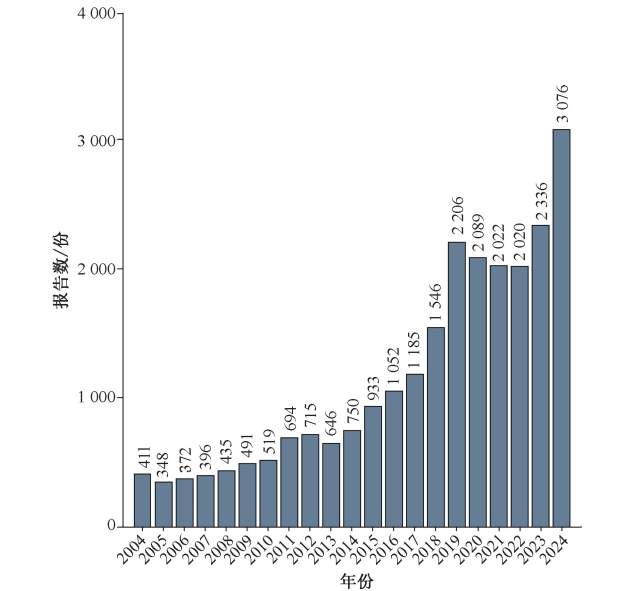


图 1 各年抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事报告数量

2.3 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件的报告数排序

70 种抗肿瘤药物按照报告数排序,居前 5 位的药品依次为帕博利珠单抗(1 589 份,ROR=4.16,IC₀₂₅=1.89)、纳武利尤单抗(1 319 份,ROR=2.81,IC₀₂₅=1.35)、多柔比星(982 份,ROR=3.61,IC₀₂₅=1.70)、甲氨蝶呤(898 份,ROR=1.12,IC₀₂₅=0.05)和德曲妥珠单抗(812 份,ROR=15.97,IC₀₂₅=3.76);ROR 值排序居前 5 位的药品依次为德曲妥珠单抗(ROR=15.97)、博来霉素(ROR=9.81)、雷莫芦单抗(ROR=9.56)、艾立布林(ROR=7.59)、阿维鲁单抗(ROR=6.07),见图 2。

2.4 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件涉及药品分类

根据 WHO DD(Sep 2024) 对抗肿瘤药物的分类进行分类,因本研究不涉及 CAR-T,故分为细胞毒性药物、靶向治疗药

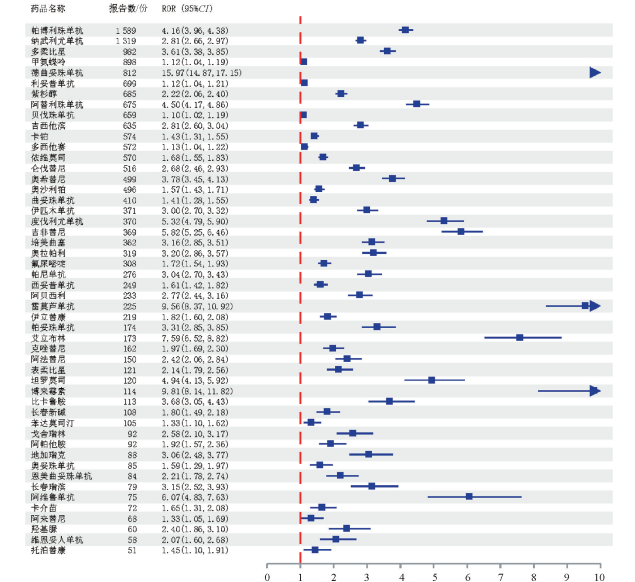


图 2 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事报告数排序居前 50 位的药品及其 ROR

物、内分泌治疗药物以及 ICI。最常导致间质性肺病的药物类型为靶向治疗药物,共涉及 30 种药品,不良事件报告 9 403 份,其中上报数量最多、ROR 值最高的均为德曲妥珠单抗(812 份,ROR=15.97);其次为细胞毒性药物,共涉及 24 种药品,不良事件报告 8 741 份,其中上报数量最多的为多柔比星(982 份),ROR 值最高的为博来霉素(ROR=9.81);需注意的是,ICI 虽药物品种数少,但平均报告数最多、整体 ROR 值最高(ROR=4.56),其中代表药品为帕博利珠单抗(1 589 份,ROR=4.16)、纳武利尤单抗(1 319 份,ROR=2.81)、阿替利珠单抗(675 份,ROR=4.50)、度伐利尤单抗(370 份,ROR=5.32),见表 4、图 2。

表 4 间质性肺病不良事件涉及的抗肿瘤药物类别			
抗肿瘤药物类型	药物品种数/种	不良事件报告/份	ROR(95%CI)
靶向治疗药物	30	9 403	2.48(2.38~2.58)
细胞毒性药物	24	8 741	2.12(2.04~2.20)
内分泌治疗药物	8	1 648	2.69(2.44~2.95)
ICI	8	4 450	4.56(4.32~4.81)

2.5 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件的发生时间

间质性肺病不良事报告数排序居前 50 位的药品中,排除不良事件发生时间缺失的数据,计算 34 种药物开始使用后出现间质性肺病的中位时间,见表 5。平均中位时间为开始用药后的 62.2 d。其中出现最早的为 ICI,平均中位时间为开始用药后的 35.4 d。其次为靶向治疗药物,平均中位时间为开始用药后的 52.6 d;但需注意其中最早出现间质性肺病的药品阿法替尼、吉非替尼,中位时间分别为 15.0、23.0 d。内分泌治疗药物所致间质性肺病不良事件出现较晚,氟他胺在开始使用 6 个月后仍可能出现不良事件。

2.6 转归结局

抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事报告数排序居前 50 位药品的转归结局见图 3。因数据库中严重报告结局是多选项,因此,各项病例数之和不等于严重报告的例数。死亡病例数较多的药品依次为帕博利珠单抗(731 例)、纳武利尤单抗(473 例)、多西他赛(382 例)、紫杉醇(286 例)、德曲妥珠单

表 5 各类抗肿瘤药物引起间质性肺病不良事件的中位时间

抗肿瘤药物类型	平均中位时间/d	具体药品 (发生间质性肺病的中位时间/d)
靶向治疗药物	52.6	曲美木单抗 (88.0)、西普利单抗 (87.0)、仑伐替尼 (86.0)、德曲妥珠单抗 (62.0)、奥拉帕利 (56.5)、帕妥珠单抗 (56.0)、艾立布林 (51.5)、阿贝西利 (49.5)、坦罗莫司 (48.0)、帕尼单抗 (41.0)、雷莫芦单抗 (38.0)、奥希替尼 (35.0)、吉非替尼 (23.0)、阿法替尼 (15.0)
细胞毒性药物	59.6	氟尿嘧啶 (89.0)、博来霉素 (87.0)、多柔比星 (60.0)、长春瑞滨 (52.0)、吉西他滨 (51.0)、紫杉醇 (40.0)、培美曲塞 (38.0)
内分泌治疗药物	118.8	氟他胺 (182.0)、比卡鲁胺 (148.5)、托瑞米芬 (136.0)、戈舍瑞林 (130.5)、地加瑞克 (75.5)、尼鲁米特 (40.0)
ICI	35.4	阿维鲁单抗 (45.5)、纳武利尤单抗 (42.0)、阿替利珠单抗 (42.0)、帕博利珠单抗 (30.5)、伊匹木单抗 (30.5)、度伐利尤单抗 (30.0)、替雷利珠单抗 (27.0)

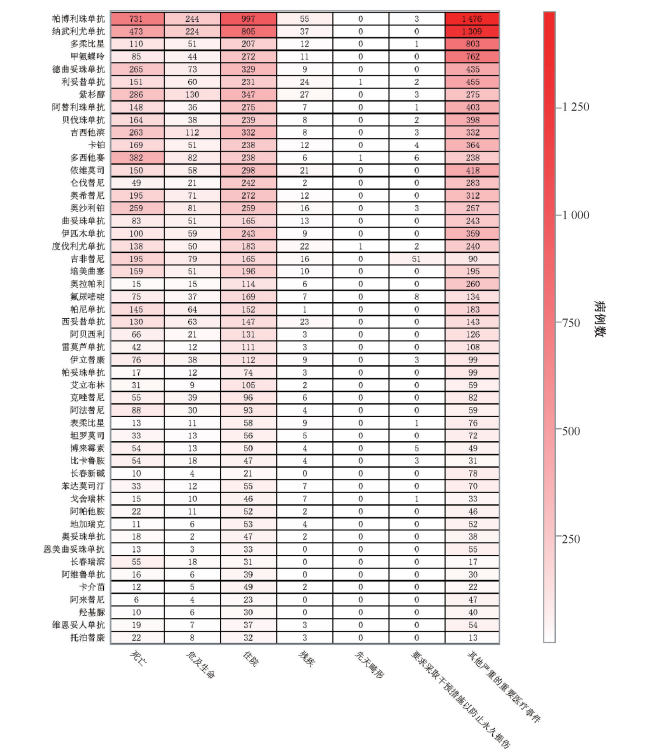


图 3 抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事报告数排序
居前 50 位药品的转归结局

抗(265 例)。在临床使用上述药物时,应密切监测病情变化,做到早诊断、早治疗,以减少严重不良反应的发生。

3 讨论

DI-ILD 本质上是一种与药物相关的不良事件,前期有弥漫性肺间质浸润,后期常出现肺间质纤维化。可破坏气体交换,导致呼吸困难,严重时甚至引起呼吸衰竭和死亡^[5-6]。由于早期症状不明显,DI-ILD 的早诊断及精确治疗成为临床医师面临的重要挑战。DI-ILD 的发病机制尚未完全明确,目前认为主要为细胞毒性作用、免疫损伤作用等^[7]。

本研究发现,新型 ADC 及 ICI 等相关间质性肺病的发生率及 ROR 值较高。研究表明,ADC 类药物导致间质性肺病是多因素、多步骤、多种机制相互作用的结果,主要涉及健康肺细胞靶向依赖性摄取和通过非特异性内吞作用或 Fc 结合受体靶向非依赖性摄取、旁观者效应、免疫反应^[8]。本研究中,经典 ADC 药物德曲妥珠单抗发生间质性肺病的 ROR 值最高(ROR = 15.97)。德曲妥珠单抗是由新型 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂德替鲁康、曲妥珠单抗、酶切肽连接体组合成的,在多项临床研究中均呈现出一定程度的肺毒性。DESTINY-Breast 01 研究发现,184 例接受德曲妥珠单抗 5.4 mg/kg 治疗的乳腺癌患者中,间质性肺病发生率为 15.2%,病死率为 2.7%^[9]。Powell 等^[10]

对德曲妥珠单抗单药治疗的 9 项临床研究进行了汇总分析,发现 1 150 例受试者中间质性肺病发生率为 15.4%,其中 1—2 级为 11.9%,5 级为 2.2%。有研究从 FAERS 数据库和日本药品不良反应报告数据库中提取数据,对乳腺癌治疗期间新型抗肿瘤药物相关间质性肺病进行系统报告,发现德曲妥珠单抗、阿替利珠单抗、依维莫司等 9 种药品显示间质性肺病报告信号,其中 ROR 值最高的为德曲妥珠单抗(ROR = 12.17)^[11]。另有研究对 ADC 类药物相关性间质性肺病展开研究,发现德曲妥珠单抗(38.4%)在所有 ADC 类药物中间质性肺病报告最多且与间质性肺病的相关性最强(IC₀₂₅/ROR₀₂₅ = 4.66/3.60)^[12]。以上研究与本研究数据总体一致。

本研究发现,ICI 整体 ROR 值最高(ROR = 4.56),提示其应用与间质性肺病高度相关。ICI 引起间质性肺病的机制包括肿瘤释放宿主抗原,发生抗原交叉呈递,引起自身免疫反应;免疫治疗破坏免疫耐受,促进自身免疫的进展等^[13]。临床工作中,ICI 常与化疗、放疗、靶向治疗等联合应用。PACIFIC 研究中发现,不可手术切除的局晚期非小细胞肺癌患者,与同步放化疗相比,同步放化疗后予以度伐利尤单抗免疫维持治疗取得了明显的生存获益,3、4 级免疫相关性肺炎的发生率分别为 4.4%、3.8%^[14]。NICOLAS 研究评价了Ⅲ期不可切除非小细胞肺癌放化疗同步纳武利尤单抗的安全性,结果显示,放疗结束后 6 个月内 3 级以上肺炎的发生率达 11.7%^[15]。一项关于奥希替尼联合度伐利尤单抗一线治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性晚期非小细胞肺癌的临床研究中,尽管取得了不错的临床疗效,但 82% 的患者出现 3 级及以上不良事件,其中间质性肺病的发生率高达 38%,明显高于两药单独使用的发生率^[16]。因此,在制定含 ICI 的联合治疗方案时,应充分考虑患者病情,特别关注肺部功能,以平衡疗效与不良反应之间的关系。

本研究存在以下局限性:(1)FAERS 数据库为自发报告,可能存在数据漏报、低报、错报、缺失或偏倚等情况;(2)部分靶向治疗药物及 ICI 上市事件短,在全球范围内使用时间较短,有关不良反应数据相对缺乏;(3)数据主要来自欧美和日本,中国人群的数据相对较少;(4)FAERS 数据中仅有转归结局,未对不良事件做出分级,无法获取不同药物相关间质性肺病的严重程度。

综上所述,本研究通过对 FAERS 数据库中抗肿瘤药物相关间质性肺病的数据进行挖掘,系统分析了该类不良事件的特点。发现靶向治疗药物是引起间质性肺病不良事件报告数最多的抗肿瘤药物,其中德曲妥珠单抗、雷莫芦单抗、艾立布林等的间质性肺病发生率高且 ROR 值高,在临床应用时应尤其重视。ICI 是与间质性肺病的发生相关性最高的药物,且 ICI 相关间质性肺病死亡例数较高,因此,临床应用帕博利珠单抗、(下转第 1024 页)