



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.15

文章编号: 2095-1264(2025)04-0544-07

基于 FAERS 数据库的泽布替尼不良事件 信号挖掘与分析*

谭飞龙, 尹文洁, 周 丽, 游丽娜, 王 丽, 王 洋, 李翠红, 夏洪颖*

(昆明医科大学附属延安医院 药学部, 云南昆明, 650051)

摘要: **目的** 挖掘泽布替尼的风险信号, 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 收集美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2019 年 10 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日的泽布替尼相关不良事件报告数据。采用比例失衡法进行数据挖掘, 利用《国际医学用语词典》(26.0 版) 中药物不良反应术语集的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对挖掘到的风险信号进行分类和描述。**结果** 提取以泽布替尼为首要怀疑药物的不良事件报告 2 356 份, 报告国家主要是美国, 转归以住院和死亡为主, 报告数呈逐年上升趋势。利用比例失衡法检测, 共得到不良事件信号 49 个, 累及 15 个 SOC, 主要集中于各类损伤、中毒及操作并发症, 皮肤及皮下组织类疾病, 各类检查等, 并挖掘出药品说明书中未收录的 20 个新的不良事件及欧盟重要医疗事件清单中收录的 12 个重要不良事件。**结论** 临床应用泽布替尼时应密切监测患者的不良事件, 及时采取相应措施进行干预。

关键词: 泽布替尼; 美国 FDA 不良事件报告系统; 比例失衡法; 风险信号

中图分类号: R979.1; R969.3 **文献标识码:** A

Signal mining and analysis of zanubrutinib-related adverse events based on FAERS database*

TAN Feilong, YIN Wenjie, ZHOU Li, YOU Lina, WANG Li, WANG Yang, LI Cuihong, XIA Hongying*

(Department of Pharmacy, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650051, Yunnan, China)

Abstract: Objective To explore the risk signals of zanubrutinib to provide reference for its clinical rational and safe use. **Methods** Data on adverse drug events (ADE) related to zanubrutinib from October 1, 2019 to September 30, 2023 were collected from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Disproportionality measurement was used for data mining. The mined risk signals were classified and described by the preferred system organ class (SOC) and preferred term (PT) of the adverse drug reaction terminology set in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (version 26.0). **Results** A total of 2 356 ADEs with the zanubrutinib as the primary suspected drug were extracted. The majority of reports came from the United States. The outcomes primarily involved hospitalization and death, and the number of reports showed an increasing annual trend. The disproportionality measurement of detection yielded 49 ADEs involving 15 SOCs. These signals mainly focused on injury, poisoning and procedural complications, skin and subcutaneous tissue disorders, and investigations. Additionally, 20 new ADEs were identified that were not included in the label, along with 12 important medical events (IMEs) that are included in the EU list of IMEs. **Conclusion** When clinically applying zanubrutinib, it is important to closely monitor patients for any adverse events and take appropriate measures to intervene in a timely manner.

*基金项目: 云南省医疗机构药师协会科研专项基金项目(2024YSXH06); 云南省教育厅科学研究基金项目(2024J0371); 昆明市卫生科技人才培养“千工程”项目(2023-SW(后备)-84); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2023-13-01-017)。

作者简介: 谭飞龙, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、数据挖掘和处理。

通信作者: 夏洪颖, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药理学。

Keywords: Zanubrutinib; FDA adverse event reporting system; Disproportionality measurement; Risk signal

0 前言

泽布替尼(zanubrutinib, Brukinsa)是我国自主研发的新型口服布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)选择性小分子抑制剂,通过与BTK结合抑制其磷酸化,阻断B细胞受体信号通路和下游多条信号通路,从而发挥抗肿瘤作用。泽布替尼作为第二代BTK抑制剂,因其对结合位点的高选择性和特异性,相较于传统免疫化疗和第一代BTK抑制剂,能有效减少潜在的脱靶效应及相关不良反应,在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)及华氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia, WM)患者的治疗中表现出优异的疗效和良好的耐受性^[1-3]。2019年11月,泽布替尼在美国以“突破性疗法”身份优先审评并获准上市,中国本土抗癌新药“出海”实现“零的突破”。2020年6月,我国国家药品监督管理局批准泽布替尼用于治疗既往至少接受过一种治疗的MCL和CLL/SLL成人患者。目前,该药共有3项已获批的适应证纳入国家医保目录,这将为患者带来更多的福音。

尽管泽布替尼上市前的临床研究已报道了中性粒细胞减少、上呼吸道感染、贫血、皮疹、肌肉骨骼疼痛、腹泻、挫伤和瘀斑等常见药品不良事件(adverse drug events, ADE)^[4-6],但由于临床研究样本量小、试验对象准入标准严格和随访时间较短等限制,一些迟发、罕见的ADE难以被及时发现。为进一步掌握泽布替尼上市后的ADE信息,进而有效把控临床用药情况,全面保障患者用药安全,我们充分利用美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库进行相关ADE信号挖掘。FAERS数据库是自发呈报系统,公开提供FDA收集的真实世界所有ADE信息和用药错误信息,可为药物安全监测和研究提供重要的信息、线索以及方向^[7-8]。尽管已有学者利用本数据库开展BTK抑制剂进行数据挖掘研究^[9-10],但现有成果仍存在明显局限性:其一,研究维度限于单一器官系统;其二,算法选择单一;其三,数据相对陈旧。为此,本研究为获取最新的更为全面的泽布

替尼ADE风险信号,利用比例失衡法的4种算法挖掘并分析泽布替尼ADE最新数据,以期为该药的安全合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于自2004年开始对外公开的FAERS数据库(每季度更新一次)。该数据库收集了由不同地区医疗保健专家、制药厂商、患者等自发上报的ADE报告数据^[11]。利用OpenVigil 2.1数据平台对FAERS数据库展开精准筛选操作,筛选首要怀疑药物为泽布替尼的不良事件。检索词为泽布替尼通用名“zanubrutinib”及其商品名“Brukinsa”,时间为2019年第四季度至2023年第三季度。剔除重复、非药物或药物名称不确定的ADE报告,使用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*)(26.0版)中药物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(preferred term, PT)对ADE报告进行分类与描述。

1.2 信号检测

采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法、贝叶斯可信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法、多项式伽马泊松分布缩减(multi-item Gamma Poisson shrinker, MGPS)法对ADE报告进行信号检测。ROR法和PRR法属于频数法,而BCPNN法和MGPS法属于贝叶斯法。ROR法的优点是可以纠正由于某些事件的报告数量少而造成的偏差。与ROR法相比,PRR法的优势在于其更高的特异性。BCPNN法在整合多源数据和交叉验证方面表现出色。MGPS法的优点是能够从罕见事件中检测信号^[12]。其中,信息成分(information components, IC)是BCPNN法的反应指标,其大小反映可疑药物与可疑ADE之间联系的强弱,若 IC_{025} (BCPNN的95% CI下限) >0 ,说明可疑药物与可疑ADE之间存在某种联系。MGPS法是使用贝叶斯原理在相对比值比法的基础上进一步完善,核心是对经验贝叶斯几何均数(empirical Bayes geometric mean, EBGm)进行计算,用于探索用药人群特征是

否与不良事件之间存在关联及变量的交互作用等, 可用 E_{05}^{BGM} (E_{05}^{BGM} 的 95% CI 下限) >2 发现信号^[13-15]。本研究综合应用 4 种算法, 旨在发挥各自优势, 扩大检测范围, 从多个角度验证结果, 检测出更全面、更可靠的风险信号。所有算法均基于四格表法(表 1), 4 种算法结果均超过阈值判定为阳性信号, 数值越高, 表明目标药物与不良事件之间的关联越强(表 2)。阳性信号的重要 ADE 筛选依据欧盟发布的重要医疗事件(important medical event, IME)

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality methods

药物	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

清单(26.1 版)进行。所有数据分析使用 R 4.3.2 和 Microsoft Excel 2019 软件完成。

表 2 ROR 法、PRR 法、BCPNN 法、MGPS 法计算公式及阈值

Tab. 2 The formulas and thresholds of ROR, PRR, BCPNN and MGPS methods

算法	公式	阈值
ROR	$ROR=ad/bc$ 95% $CI=e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	95% CI 下限 >1 , $a \geq 3$
PRR	$PRR=a(c+d)/c(a+b)$ $\chi^2=[(ad-bc)^2]/[(a+b+c+d)(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$
BCPNN	$IC=\log_2 a(a+b+c+d)/(a+c)(a+b)$ 95% $CI=E(IC) \pm 2V(IC)^{0.5}$	$IC_{025} > 0$
MGPS	$E_{05}^{BGM}=a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ 95% $CI=e^{\ln(E_{05}^{BGM}) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$E_{05}^{BGM} > 2$

2 结果

2.1 ADE 报告的基本情况

共获得 2019 年第四季度至 2023 年第三季度 ADE 背景报告 4 535 814 份, 其中以泽布替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告共 2 356 份, 占总报告数的 0.05%, 涉及 702 个 PT。数据报告主要来源于美国(1 738 份, 73.77%), 其次为中国(303 份, 12.86%), 澳大利亚、加拿大、德国报告数较少。ADE 报告信息在性别和年龄方面数据缺失严重, 数据缺失比例均为 98.94%。在临床转归方面, 除了未指定的其他重要严重事件外, 导致住院或延长住院的不良事件最多(855 份, 36.29%), 其次为死亡(181 份, 7.68%)。泽布替尼上市后, ADE 年报告数呈逐年上升趋势(表 3)。

2.2 信号检测结果

采用 4 种算法对以泽布替尼为首要怀疑药物的 ADE 信号进行筛选, 其中 ROR 法、PRR 法、BCPNN 法和 MGPS 法得到阳性信号数目分别为 94、94、76 和 196 个, 最终获得同时满足 4 种方法阈值的阳性信号共计 49 个, 涉及 15 个 SOC(表 4)。按照信号强度 ROR_{025} (ROR 法 95% CI 下限) 对前 20 位的 PT 进行排序(图 1)。结果显示, 泽布替尼相关 ADE 涉及的

表 3 泽布替尼相关不良事件报告基本信息

Tab. 3 Basic information of zanubrutinib-related adverse event reports

项目	分类	报告数	占比/%
报告国家	美国	1 738	73.77
	中国	303	12.86
	澳大利亚	83	3.52
	加拿大	65	2.76
	德国	20	0.85
	其他国家/地区	147	6.24
性别	男性	12	0.51
	女性	13	0.55
	缺失	2 331	98.94
年龄	<18 岁	0	0
	18~60 岁	2	0.08
	>60 岁	23	0.98
	缺失	2 331	98.94
转归	死亡	181	7.68
	危及生命	43	1.83
	住院或延长住院	855	36.29
	残疾	22	0.93
	先天性畸形	5	0.21
	干预措施	9	0.38
	其他	1 241	52.67
报告年份	2019 Q4	23	0.97
	2020	165	7.00
	2021	256	10.87
	2022	633	26.87
	2023 Q1-Q3	1 279	54.29
总计		2 356	100.00

表 4 泽布替尼在 PT 层级报告的信号强度
 Tab. 4 Signal strength of reports of zanubrutinib at the PT level

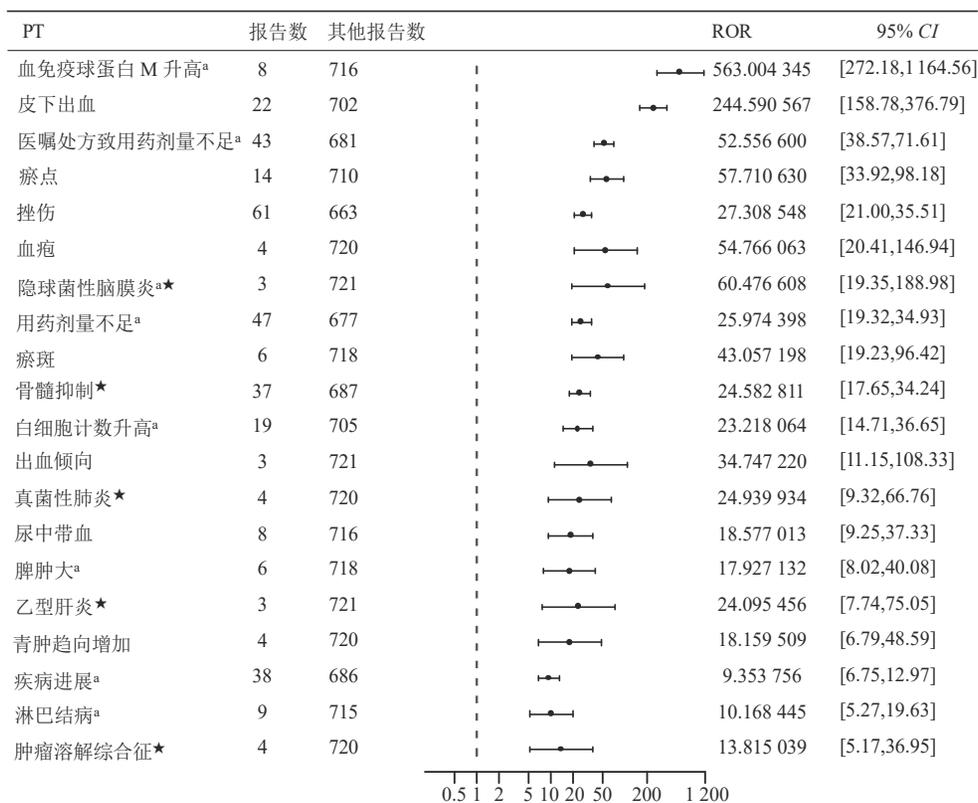
SOC (n)	PT	n	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)	EBCM (EBCM ₀₅)
各类损伤、中毒及操作 并发症(308)	超说明书使用 ^a	147	4.97(4.15)	4.17(371.66)	2.03(1.77)	4.16(3.47)
	挫伤	61	27.31(21.00)	25.09(1 410.16)	4.17(3.79)	25.00(19.22)
	用药剂量不足 ^a	47	25.97(19.32)	24.35(1 051.26)	4.03(3.60)	24.26(18.04)
	医嘱处方致用药剂量不足 ^a	43	52.56(38.57)	49.49(2 029.57)	4.55(4.10)	49.11(36.05)
	产品使用投诉 ^a	7	9.30(4.42)	9.22(51.30)	2.18(1.16)	9.21(4.37)
	产品给用中断 ^a	3	6.64(2.14)	6.62(14.31)	1.46(0.01)	6.62(2.13)
皮肤及皮下组织类疾病 (107)	皮疹	39	3.18(2.31)	3.07(55.23)	1.54(1.07)	3.06(2.22)
	皮下出血	22	244.59(158.78)	237.19(4 986.13)	4.39(3.77)	228.57(148.38)
	瘀点	14	57.71(33.92)	56.61(758.25)	3.58(2.83)	56.12(32.99)
	皮肤变色	10	8.71(4.66)	8.60(67.17)	2.34(1.47)	8.59(4.60)
	斑状皮疹	7	7.87(3.74)	7.80(41.50)	2.07(1.05)	7.79(3.70)
	瘀斑	6	43.06(19.23)	42.71(242.78)	2.62(1.52)	42.43(18.95)
	盗汗 ^a	5	6.23(2.58)	6.19(21.78)	1.73(0.55)	6.19(2.57)
	血疱	4	54.77(20.41)	54.47(208.16)	2.22(0.92)	54.01(20.13)
各类检查(101)	血小板计数降低	22	6.46(4.22)	6.29(98.28)	2.35(1.74)	6.29(4.11)
	白细胞计数降低	21	5.59(3.62)	5.45(76.73)	2.18(1.55)	5.45(3.53)
	白细胞计数升高 ^a	19	23.22(14.71)	22.63(391.95)	3.44(2.78)	22.56(14.29)
	血红蛋白降低	11	4.34(2.39)	4.29(27.80)	1.75(0.91)	4.28(2.36)
	血免疫球蛋白 M 升高 ^a	8	563.00(272.18)	556.79(4 076.14)	3.15(2.14)	511.42(247.20)
	尿中带血	8	18.58(9.25)	18.38(131.19)	2.65(1.68)	18.33(9.12)
	红细胞计数下降	6	6.86(3.07)	6.81(29.76)	1.89(0.80)	6.81(3.05)
	血红蛋白异常	3	13.90(4.47)	13.85(35.69)	1.72(0.27)	13.82(4.44)
血液及淋巴系统 疾病(68)	血乳酸脱氢酶升高 ^a	3	11.19(3.60)	11.15(27.67)	1.66(0.21)	11.13(3.58)
	骨髓抑制 [*]	37	24.58(17.65)	23.38(791.34)	3.87(3.39)	23.29(16.72)
	淋巴结病 ^a	9	10.17(5.27)	10.05(73.36)	2.40(1.48)	10.04(5.20)
	发热性中性粒细胞减少症 [*]	9	5.07(2.63)	5.02(29.05)	1.84(0.92)	5.02(2.60)
	脾肿大 ^a	6	17.93(8.02)	17.79(94.83)	2.39(1.29)	17.74(7.93)
	青肿趋向增加	4	18.16(6.79)	18.06(64.31)	2.03(0.73)	18.02(6.73)
全身性疾病及给药部位 各种反应(51)	出血倾向	3	34.75(11.15)	34.61(97.38)	1.88(0.43)	34.42(11.04)
	疾病进展 ^a	38	9.35(6.75)	8.92(268.25)	2.89(2.41)	8.90(6.42)
	外周水肿	10	4.90(2.63)	4.85(30.62)	1.84(0.97)	4.85(2.60)
心脏器官疾病(27)	肿块 ^a	3	7.87(2.53)	7.85(17.91)	1.53(0.08)	7.84(2.52)
	房颤 [*]	19	6.77(4.29)	6.61(90.80)	2.37(1.71)	6.61(4.19)
	心包积液 ^{**}	5	8.02(3.32)	7.97(30.45)	1.88(0.70)	7.96(3.30)
感染及侵染类疾病(20)	室性心动过速 [*]	3	8.29(2.66)	8.26(19.12)	1.55(0.10)	8.25(2.65)
	蜂窝织炎 ^a	10	8.08(4.33)	7.98(61.08)	2.29(1.41)	7.97(4.27)
	真菌性肺炎 [*]	4	24.94(9.32)	24.81(91.05)	2.11(0.81)	24.71(9.23)
	隐球菌性脑膜炎 ^{**}	3	60.48(19.35)	60.23(173.09)	1.93(0.47)	59.67(19.09)
	乙型肝炎 [*]	3	24.10(7.74)	24.00(65.88)	1.83(0.38)	23.91(7.68)
血管与淋巴管类疾病(16)	出血	16	5.72(3.48)	5.61(60.84)	2.14(1.43)	5.61(3.42)
胃肠系统疾病(16)	吞咽困难 ^{**}	13	5.80(3.35)	5.72(50.69)	2.09(1.31)	5.71(3.30)
	肠穿孔 ^{**}	3	10.51(3.38)	10.47(25.68)	1.64(0.19)	10.46(3.36)
呼吸系统、胸及纵隔 疾病(8)	胸腔积液 ^a	8	5.71(2.84)	5.66(30.70)	1.90(0.93)	5.65(2.81)

续表 4

SOC (n)	PT	n	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ ²)	IC (IC ₀₂₅)	EBGM (EBGM ₀₅)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(7)	骨骼肌肉疼痛	4	5.56(2.08)	5.54(14.87)	1.54(0.24)	5.53(2.07)
	关节积血*	3	10.33(3.32)	10.29(25.13)	1.63(0.18)	10.28(3.30)
肾脏及泌尿系统疾病(6)	血尿症	6	7.11(3.18)	7.06(31.20)	1.92(0.82)	7.05(3.16)
代谢及营养类疾病(4)	肿瘤溶解综合征*	4	13.82(5.17)	13.74(47.18)	1.95(0.66)	13.72(5.13)
眼器官疾病(4)	眼出血	4	11.55(4.32)	11.49(38.27)	1.89(0.59)	11.47(4.29)
耳及迷路类疾病(3)	耳部不适 ^a	3	11.77(3.78)	11.72(29.38)	1.67(0.22)	11.70(3.76)

注:^a药品说明书未载入的 ADE; *重要医疗事件清单中载入的 ADE。

Note: ^a ADE not documented in the label; * ADE documented in the list of important medical events.



注:^a药品说明书未载入的 ADE; *重要医疗事件清单中载入的 ADE。

Note: ^a ADE not documented in the label; * ADE documented in the list of important medical events.

图 1 泽布替尼相关 ADE 信号强度居前 20 位的 PT

Fig. 1 The top 20 PTs related to zanubrutinib ranked by ADE signals intensity

SOC 主要为各类损伤、中毒及操作并发症(308 份)、皮肤及皮下组织类疾病(107 份)和各类检查(101 份)。根据药品说明书和欧盟发布的重要医疗事件清单,发现 20 个新的 ADE,占 40.82%;12 个重要 ADE,占 24.49%。前 20 位的 PT 中,既包含药品说明书中常见的出血相关信号(皮下出血、瘀点、血疱、瘀斑、出血倾向、尿中带血)和感染(真菌性肺炎、乙型肝炎)等,也包含药品说明书中未收录的新信号,如血免疫球蛋白 M 升高、医嘱处方致用药剂量不

足、隐球菌性脑膜炎、用药剂量不足、白细胞计数升高、脾肿大、疾病进展和淋巴结病,其中隐球菌性脑膜炎 (ROR₀₂₅=19.35, PRR=60.23, IC₀₂₅=0.47, EBGM₀₅=19.09)为重要 ADE 信号。

3 讨论

3.1 泽布替尼 ADE 报告构成情况分析

我国肿瘤患者新发病例居全球首位。近年来,新型抗肿瘤药物上市的数量不断增加,速度也不断

加快,抗肿瘤药物警戒工作势在必行^[16]。根据泽布替尼 ADE 报告的年度分布数据可知,自上市以来,其 ADE 年报告数呈逐年上升趋势。这可能与药物上市时间延长,其临床应用日益广泛,导致 ADE 报告数迅速增加有关。截至检索时间,共筛选出泽布替尼相关 ADE 报告数 2 356 份,上报国家主要为美国,其次为中国,其他国家较少,可能与 FAERS 数据库的开发、泽布替尼的原研国家及在各地的上市时间有关。在临床转归方面,泽布替尼导致的严重 ADE 以住院或死亡占比最高,这要求医务人员全面了解药物安全知识,并加强患者的用药监护和教育。值得注意的是,性别和年龄数据缺失严重,限制了我们对性别和年龄亚组的进一步分析。

3.2 泽布替尼 ADE 风险信号分析

3.2.1 ADE 涉及的 SOC 本研究显示,泽布替尼 ADE 信号主要是各类实验室检查指标异常,例如血小板计数降低、血红蛋白降低、红细胞计数下降、血红蛋白异常等与出血有关的信号。一项关于泽布替尼安全性的分析显示,55% 的患者发生轻度出血或瘀伤事件,主要包括皮肤(瘀点、紫癜或挫伤)、尿路(血尿)或其他黏膜表面(如鼻出血);4% 的患者发生大出血,在同时接受抗血小板或抗凝治疗时,大出血的风险可能增加,约一半的大出血发生在服药后的前 6 个月^[4]。以上提示临床用药时应监测患者的出血体征和症状,轻度出血可对症处理并采取保护措施,如果发生任何级别的颅内出血,则立即停药。感染及侵染类疾病也是泽布替尼较强的 ADE 信号之一,如真菌性肺炎,通常在给药 6 个月内发生率较高^[4]。当患者存在感染风险且首次使用泽布替尼时,临床需监测和评估患者的发热或其他感染迹象和症状,并给予适当治疗,同时应避免使用与泽布替尼有相互作用的抗感染药物(如伊曲康唑、红霉素等)。另外, ADE 信号较强的还有心脏器官疾病,如房颤、室性心动过速。MAGNOLIA 研究结果显示,有 1.5% 的患者发生房颤(3 级)、房扑(2 级)和室性心动过速(2 级),虽不常见但应引起重视^[17]。存在心脏疾病风险、高血压和急性感染的患者使用本品时可能面临更高的风险,临床需监测房颤和房扑的体征,以评估是否调整治疗。泽布替尼不良事件主要累及的 SOC 还有血液及淋巴系统疾病(骨髓抑制、发热性中性粒细胞减少症)、全身性疾病及给药部位各种反应(外周水肿)等。临床医生使用泽布替尼时应对上述不良反应有全面的认

识,在前期做好准备,以便及时采取应对措施。

3.2.2 新的 ADE 信号 本研究发现了 20 个(40.82%)药品说明书中未收录的 ADE 信号,其中 4 个同为重要医疗事件。首先,各类损伤、中毒及操作并发症中的超说明书使用、用药剂量不足和医嘱处方致用药剂量不足发生频次均较高($n>30$)。根据相关研究,泽布替尼在特殊人群(如重度肝功能损伤)中用药或与 CYP3A 抑制剂(如伏立康唑、氟康唑、地尔硫卓等)联用时应注意调整剂量^[18-19]。尽管超说明书用药可能有一定疗效,但相比常规使用存在更高的不良反应风险,建议临床应严格按照说明书规范用药行为,不可随意更改剂量或超说明书用药。其次,感染及侵染类疾病中的蜂窝织炎和隐球菌性脑膜炎信号强度较大。一项泽布替尼治疗 WM 患者的研究发现,蜂窝织炎是最常见的 ≥ 3 级感染之一,并发生 1 例隐球菌性脑膜炎(3 级)^[20]。因此,临床应加强对患者的感染预防和护理。另外,耳及迷路类疾病为药品说明书未提及的 SOC,其中耳部不适未见个案报道,仅有一项临床试验安全性分析报道了 1 例慢性中耳炎的不良反^[21],应引起医务人员注意。此外,部分新的 ADE 信号,如血免疫球蛋白 M 升高、盗汗、淋巴结病、脾肿大等,可能是疾病本身的特点或药物所致的不良反应。WM/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN 新版指南指出,WM 具有淋巴浆细胞浸润骨髓伴血清单克隆性免疫球蛋白 M 增高的特点^[22];而 CLL 的常见临床症状为盗汗、淋巴结肿大或脾肿大等^[23]。临床工作者需提高警惕,及早识别和处理,避免严重不良事件的发生。

3.3 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性。首先,FAERS 数据库是一个自发报告系统,由于自身的局限性,存在漏报、重报、病例信息不完整等现象,缺乏基础疾病和伴随药物治疗的信息,可能影响结果分析。其次,OpenVigil 2.1 数据平台并未从 FAERS 数据库中获取报告者的信息,如果能够提供这部分信息,本研究结果会更完整。最后,通过比例失衡法获得的风险信号表示该药物与 ADE 在统计学上有相关性,但二者是否存在必然因果关系还需大规模的临床研究进行验证。

4 结论

本研究基于 FAERS 数据库,采用比例失衡法对真实世界泽布替尼相关 ADE 进行挖掘和分析,在既

往相关研究的基础上发现了新的不良事件信号,如免疫球蛋白 M 升高、医嘱处方致用药剂量不足、隐球菌性脑膜炎、白细胞计数升高、蜂窝织炎、淋巴结病、脾肿大等。这些强信号的发现可在一定程度上弥补上市前临床研究样本量相对较小的不足。下一步还需设计新颖性研究来探索泽布替尼相关 ADE 与药物本身的相关性,完善药品安全信息。

参考文献

- [1] WOLSKA-WASHER A, ROBAK T. Zanubrutinib for the treatment of lymphoid malignancies: current status and future directions [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1130595. DOI: 10.3389/fonc.2023.1130595.
- [2] SONG Y Q, ZHOU K S, ZOU D H, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study [J]. *Blood*, 2022, 139(21): 3148–3158. DOI: 10.1182/blood.2021014162.
- [3] 冯振, 赖冉. 泽布替尼治疗 B 细胞淋巴瘤的快速卫生技术评估 [J]. *中国药房*, 2024, 35(7): 848–852. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.14.
- [4] TAM C S, DIMOPOULOS M, GARCIA-SANZ R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(4): 1296–1308. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005621.
- [5] OPAT S, TEDESCHI A, LINTON K, et al. The MAGNOLIA trial: zanubrutinib, a next-generation bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6323–6332. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1704.
- [6] YIN Y C, SHU Y M, ZHU J R, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19555. DOI: 10.1038/s41598-022-23834-1.
- [7] XIANG S C, SHEN R B, XIANG J J, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) single and its combination therapy [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(5): 627–636. DOI: 10.1080/14740338.2024.2327507.
- [8] LI X L, SHANG N, YAN Q C, et al. Investigating bleeding adverse events associated with BTK inhibitors in the food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(2): 183–192. DOI: 10.1080/14740338.2024.2339448.
- [9] ZHAI Y, HU F, SHI W, et al. Pharmacovigilance analysis of cardiac risks associated with Bruton tyrosine kinase inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(9): 857–869. DOI: 10.1080/14740338.2023.2204226.
- [10] 薛淑一, 尹桂森, 崔晓, 等. 基于 OpenFDA 对 3 种 BTK 抑制剂的不良事件信号分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(12): 1630–1636. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223928.
- [11] 吴紫阳, 何娜, 程吟楚, 等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘 [J]. *中国药房*, 2022, 33(6): 740–744. DOI: 10.6039/j.issn.1001-

0408.2022.06.16.

- [12] JIANG Y, ZHOU L Y, SHEN Y, et al. Safety assessment of brexpiprazole: real-world adverse event analysis from the FAERS database [J]. *J Affect Disord*, 2024, 346: 223–229. DOI: 10.1016/j.jad.2023.11.025.
- [13] CUI Z W, CHENG F Y, WANG L H, et al. A pharmacovigilance study of etoposide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, what does the real world say? [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1259908. DOI: 10.3389/fphar.2023.1259908.
- [14] 吴文字, 唐碧雨, 吴建茹, 等. FAERS 数据库建设与应用启示 [J]. *中国药业*, 2023, 32(17): 1–4.
- [15] 牛子冉, 赵彬, 刘容吉, 等. 基于 FDA 不良事件报告系统探究阿柏西普和雷珠单抗致青光眼风险 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(12): 12–16. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.003.
- [16] 孙雯娟, 胡扬, 徐燕, 等. 抗肿瘤药物警戒研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(7): 541–545. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.33.
- [17] OPAT S, TEDESCHI A, HU B, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(22): 6801–6811. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010668.
- [18] OU Y C, LIU L, TARIQ B, et al. Population pharmacokinetic analysis of the BTK inhibitor zanubrutinib in healthy volunteers and patients with B-cell malignancies [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(2): 764–772. DOI: 10.1111/cts.12948.
- [19] TARIQ B, OU Y C, STERN J C, et al. A phase 1, open-label, randomized drug-drug interaction study of zanubrutinib with moderate or strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(2): 329–338. DOI: 10.1080/10428194.2022.2150820.
- [20] TROTMAN J, OPAT S, GOTTLIEB D, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up [J]. *Blood*, 2020, 136(18): 2027–2037. DOI: 10.1182/blood.2020006449.
- [21] PHILLIPS T, CHAN H, TAM C S, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(11): 3472–3479. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006083.
- [22] 牛挺. 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN 新版指南 (2018.V1) 解读 [J]. *华西医学*, 2018, 33(4): 393–397. DOI: 10.7507/1002-0179.20180400.
- [23] SHADMAN M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review [J]. *JAMA*, 2023, 329(11): 918–932. DOI: 10.1001/jama.2023.1946.

校稿: 董珊珊 李征

本文引用格式: 谭飞龙, 尹文洁, 周丽, 等. 基于 FAERS 数据库的泽布替尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(4): 544–550. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.15.

Cite this article as: TAN Feilong, YIN Wenjie, ZHOU Li, et al. Signal mining and analysis of zanubrutinib-related adverse events based on FAERS database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 544–550. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.15.