



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.15

文章编号: 2095-1264(2024)06-0753-07

基于 FAERS 数据库的瑞派替尼不良事件 信号挖掘与分析

许毓颖¹, 郑燕玲², 潘伟萍^{1*}

(晋江市医院/上海市第六人民医院福建医院¹药学部, ²医务科, 福建泉州, 362200)

摘要: **目的** 利用美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库挖掘瑞派替尼的药品不良事件(AE)信号,为临床合理用药提供参考。**方法** 采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR),对 FAERS 数据库中 2020 年第二季度至 2023 年第四季度瑞派替尼相关 AE 报告进行数据挖掘,使用《监管活动医学词典》26.1 版本的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)将 AE 描述进行标准化,筛选出 ROR 法和 PRR 法共有信号进行分析。**结果** 共检索到 2 869 例 AE 报告,其中女性(54.02%)占比高于男性(43.71%)。在已知年龄的患者中,AE 报告病例主要集中在≥65 岁。通过筛选得到 141 个有效信号,涉及 20 个 SOC 分类,包括全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病等。其中,疲劳、脱发、疾病进展等 AE 发生频数较高;肿瘤压迫、皮肤角化症和雀斑等 AE 信号强度较高。此外,共挖掘到 152 个药品说明书未提及的 PT 信号,包括肌痉挛、皮肤干燥、乏力、肢体疼痛和体重降低等。**结论** 临床使用瑞派替尼时,应加强药学监护,定期监测,警惕肌痉挛、皮肤干燥、乏力、肢体疼痛和体重降低等药品说明书未提及的 AE 发生,如发生相关 AE,应及时采取干预措施,保障患者用药安全。

关键词: 瑞派替尼;不良事件;胃肠间质瘤;信号挖掘;比例失衡法

中图分类号: R735;R979.1 **文献标识码:** A

Signal mining and analysis of adverse events of ripretinib based on FAERS database

XU Yuying¹, ZHENG Yanling², PAN Weiping^{1*}

(¹Department of Pharmacy, ²Medical Services Section, Jinjiang Municipal Hospital/Shanghai Sixth People's Hospital Fujian Campus, Quanzhou, 362200, Fujian, China)

Abstract: Objective To analyze the signals of adverse event (AE) of ripretinib by using the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to provide reference for the clinical rational use of ripretinib. **Methods** Reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used to mine the adverse reaction signals of ripretinib reported in the FAERS database from the second quarter of 2020 to the fourth quarter of 2023. The AE descriptions were standardized using the system organ classification (SOC) and preferred term (PT) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 26.1, and signals shared by ROR and PRR methods were screened for analysis. **Results** A total of 2 869 adverse event reports were obtained, of which the proportion of female patients (54.02%) was higher than that of male patients (43.71%). Among patients of known age, the reported AE cases were mainly concentrated in ≥65 years old. A total of 141 effective signals were obtained, involving 20 SOC categories, including general disorders and various reactions at the drug administration site, skin

作者简介:许毓颖,女,硕士,药师,研究方向为医院药学和临床药学。

*通信作者:潘伟萍,女,硕士,药师,研究方向为医院药学和临床药学。

and subcutaneous tissue disorders and gastrointestinal disorders, etc. PTs with high frequency included fatigue, alopecia, disease progression, etc. And PTs with high signal strength included tumor compression, skin keratosis, freckles. In addition, a total of 152 adverse event signals which were not mentioned in the instructions were discovered, including muscle spasms, dry skin, asthenia, pain in extremity, and weight loss. **Conclusion** In the clinical use of ripretinib, the pharmaceutical care should be strengthened, and the regular monitoring should be conducted. Be alert to the occurrence of AEs not mentioned in the instructions, such as muscle spasms, dry skin, asthenia, pain in extremity, and weight loss, etc. If any related AEs occur, timely intervention measures should be taken to ensure the safety of medication for patients.

Keywords: Ripretinib; Adverse event; Gastrointestinal stromal tumor; Signal mining; Proportional imbalance method

0 前言

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶组织来源肿瘤,其发病率不断上升,男女差异不显著^[1-2]。GIST可发生在胃肠道的任何部位,常见于胃(60%~65%)和小肠(20%~25%),其他部位较少见^[3-4]。尽管临床上GIST的恶性比例仅10%~30%,但所有GIST均有恶性潜能,因此早诊早治非常关键。

手术是原发性GIST的主要治疗方法,而复发或转移性GIST主要依靠靶向药物治疗。目前用于GIST治疗的靶向药物有伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞派替尼和阿伐替尼。瑞派替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,作用于多种受体,包括酪氨酸激酶受体和血小板源性生长因子受体- α 。瑞派替尼于2020年5月在美国获批上市,并于2021年3月获国家药品监督管理局批准用于既往接受过3种以上酪氨酸激酶抑制剂的晚期成人GIST治疗。根据2022年版《胃肠间质瘤诊疗指南》,瑞派替尼是首选的GIST四线药物。随着瑞派替尼在临床上的广泛应用,相关不良反应的报道也逐渐增多,主要包括脱发、疲劳、皮疹、贫血、肌痛、高血压、乏力、血小板下降和手足综合征等^[5-10]。但目前仍缺乏其在真实世界数据的安全性评价报道。本研究拟对FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库中瑞派替尼相关不良事件(adverse event, AE)的信号进行挖掘与分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集FAERS数据库(<https://open.fda.gov/data/faers/>)中2020年第二季度至2023年第四季度的美国信息交换标准代码(American Standard Code for

Information Interchange, ASCII)数据。使用通用名“Ripretinib”和商品名“Qinlock”作为检索词,获取首要怀疑药物为瑞派替尼的AE报告数据。

1.2 数据提取及标准化

根据FAERS数据库使用说明,按照病例编号删除重复报告。使用《监管活动医学词典》26.1版本^[11](*Medical Dictionary for Regulatory Activities 26.1, MedDRA 26.1*)的首选术语(preferred term, PT)对AE数据进行标准化处理,并通过器官系统分类(system organ class, SOC)将AE归类到不同系统中^[12]。为减少偏倚,本研究排除了与药物本身无关的信号,如适应证、社会环境、手术及医疗操作、产品问题和产品使用不当等^[13-14]。所有数据清洗和统计分析均使用R软件(4.3.2版)进行。

1.3 数据分析

采用比值失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法检测药品风险信号^[15-16]。比例失衡法四格表见表1, $ROR=ad/bc$ 、 $ROR\ 95\% \ CI=e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$ 、 $PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ 及 $\chi^2=[(ad-bc)^2]/[(a+b+c+d)/(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ 。同时满足以下条件的信号被认定为有效信号:(1)ROR法: $a \geq 3$ 且95%CI下限 >1 ; (2)PRR法: $a \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 。ROR和PRR的数值与不良事件信号呈正相关,数值越大,信号越强,说明瑞派替尼与目标不良事件的相关性越强^[16]。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药物	目标不良事件 报告数	其他不良事件 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n=a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 瑞派替尼 AE 报告的基本情况

删除重复报告后,以瑞派替尼为首要怀疑药物(primary suspect drug, PS)共检索到 2 869 例患者,其中女性 1 550 例(54.02%),男性 1 254 例(43.71%);有 68.35% 的患者年龄信息不详;大多数报告来自美国(92.58%);严重不良事件(死亡、危及生命、住院、致残和先天畸形)856 例,占上报总数的 29.84%(表 2)。

2.2 AE 信号累及系统器官分类

筛选后得到相关报告 4 111 份,有效 PT 信号 141 个,累及 20 个系统器官分类。排名前 10 的 PT 报告分别为全身性疾病及给药部位各种反应,皮肤及皮下组织类疾病,胃肠系统疾病,各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,各类检查,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),代谢及营养类疾病,血管与淋巴管类疾病,各类损伤、中毒及操作并发症,呼吸系统、胸及纵隔疾病,其 PT 报告数占总数的 97.42%(表 3)。

表 2 不良事件报告的基本情况

Tab. 2 Basic information of adverse event reports

类别	报告/例	占比/%
性别		
男	1 254	43.71
女	1 550	54.02
不详	65	2.27
年龄/岁		
<18	1	0.03
18~<65	375	13.07
≥65	532	18.54
不详	1 961	68.35
上报国家(前 5 名)		
美国	2 656	92.58
法国	45	1.57
加拿大	45	1.57
中国	22	0.77
英国	15	0.52
严重不良事件结局		
死亡	302	10.53
危及生命	16	0.56
住院	535	18.65
致残	3	0.10
先天畸形	0	0.00

表 3 瑞派替尼不良事件累及系统器官分类 [例(%)]

Tab. 3 System organ class of adverse events with ripretinib [n(%)]

SOC	报告数	信号数
全身性疾病及给药部位各种反应	964(23.45)	8(5.67)
皮肤及皮下组织类疾病	927(22.55)	19(13.48)
胃肠系统疾病	619(15.06)	26(18.44)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	392(9.54)	6(4.26)
各类检查	385(9.37)	30(21.28)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	379(9.22)	23(16.31)
代谢及营养类疾病	129(3.14)	2(1.42)
血管与淋巴管类疾病	118(2.87)	3(2.13)
各类损伤、中毒及操作并发症	57(1.39)	4(2.84)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	34(0.83)	4(2.84)
各类神经系统疾病	29(0.71)	4(2.84)
感染及侵染类疾病	13(0.32)	3(2.13)
肾脏及泌尿系统疾病	13(0.32)	1(0.71)
免疫系统疾病	10(0.24)	1(0.71)
生殖系统及乳腺疾病	8(0.19)	2(1.42)
耳及迷路类疾病	8(0.19)	1(0.71)
心脏器官疾病	7(0.17)	1(0.71)
肝胆系统疾病	7(0.17)	1(0.71)
内分泌系统疾病	7(0.17)	1(0.71)
血液及淋巴系统疾病	5(0.12)	1(0.71)

2.3 瑞派替尼的主要风险信号

按照发生频数和信号强度(ROR 的 95% CI 下限)对 141 个 AE 信号进行排序,排名前 20 的 PT 报告中,疲劳、脱发、疾病进展、进展性肿瘤和便秘等不

良事件发生频数较高(表 4);肿瘤压迫、皮肤角化症、雀斑、乳头疾病和肿瘤疼痛等不良事件信号强度较高(表 5)。

表 4 瑞派替尼不良事件发生频数排序(前 20 名)

Tab. 4 Ranking of the frequency of ripretinib-related adverse events (top 20)

排名	PT	频数[n(%)]	ROR(95% CI 下限)	PRR(χ^2)
1	疲劳	382(9.29)	3.01(2.71)	2.93(491.32)
2	脱发	343(8.34)	11.68(10.49)	11.32(3 216.48)
3	疾病进展	213(5.18)	10.50(9.17)	10.30(1 782.54)
4	进展性肿瘤	191(4.65)	22.28(19.29)	21.87(3 761.37)
5	便秘	169(4.11)	5.01(4.31)	4.94(531.45)
6	不良事件	161(3.92)	14.83(12.68)	14.60(2 025.89)
7	肌痉挛	140(3.41)	5.84(4.94)	5.78(552.42)
8	食欲减退	124(3.02)	3.39(2.84)	3.36(205.78)
9	皮肤干燥	122(2.97)	5.59(4.68)	5.54(453.21)
10	乏力	120(2.92)	2.23(1.86)	2.21(80.13)
11	掌跖红肿综合征	115(2.80)	31.36(26.05)	31.01(3 284.17)
12	肢体疼痛	115(2.80)	2.64(2.20)	2.62(115.92)
13	肌痛	111(2.70)	5.23(4.34)	5.18(374.39)
14	高血压	97(2.36)	2.99(2.45)	2.97(127.21)
15	体重降低	97(2.36)	2.14(1.76)	2.13(58.60)
16	腹痛	84(2.04)	2.51(2.03)	2.50(75.75)
17	皮肤角化症	83(2.02)	111.02(88.87)	110.11(8 450.25)
18	上腹痛	82(1.99)	2.75(2.21)	2.73(90.28)
19	患病	68(1.65)	2.03(1.60)	2.03(35.41)
20	腹部不适	67(1.63)	2.27(1.78)	2.26(47.18)

表 5 瑞派替尼不良事件信号强度(ROR 95% CI 下限前 20 名)

Tab. 5 Signal intensity of ripretinib-related adverse events (top 20 lower limits of ROR 95% CI)

排名	PT	例数[n(%)]	ROR(95% CI 下限)	PRR(χ^2)
1	肿瘤压迫	9(0.22)	197.26(99.04)	197.08(1 580.22)
2	皮肤角化症	83(2.02)	111.02(88.87)	110.11(8 450.25)
3	雀斑	8(0.19)	94.67(46.48)	94.60(703.38)
4	乳头疾病	3(0.07)	68.24(21.54)	68.22(191.35)
5	肿瘤疼痛	13(0.32)	52.59(30.28)	52.53(638.20)
6	血渗透压降低	3(0.07)	52.18(16.55)	52.17(146.26)
7	扫描异常	3(0.07)	40.32(12.84)	40.31(112.46)
8	血镁异常	3(0.07)	33.27(10.61)	33.26(92.14)
9	肝肿瘤	14(0.34)	32.59(19.20)	32.55(420.38)
10	掌跖红肿综合征	115(2.80)	31.36(26.05)	31.01(3 284.17)
11	胃肿瘤	3(0.07)	31.13(9.94)	31.12(85.94)
12	腹部肿瘤	4(0.10)	28.85(10.74)	28.84(105.79)
13	皮肤肥厚	11(0.27)	25.80(14.22)	25.77(258.20)
14	癌症疼痛	12(0.29)	24.11(13.63)	24.08(261.89)
15	黑色素痣	18(0.44)	22.83(14.33)	22.79(370.26)
16	进展性肿瘤	191(4.65)	22.28(19.29)	21.87(3 761.37)
17	皮肤乳头状瘤	12(0.29)	20.07(11.35)	20.04(214.69)
18	毛发结构异常	31(0.75)	17.17(12.05)	17.12(466.09)
19	不良事件	161(3.92)	14.83(12.68)	14.60(2 025.89)
20	脱发	343(8.34)	11.68(10.49)	11.32(3 216.48)

2.4 新发现可疑不良事件

瑞派替尼说明书中提到的最常见 AE($\geq 20\%$)包括脱发、疲劳、恶心、腹痛、便秘、肌痛、腹泻、食欲下降、掌跖红肿综合征和呕吐。最常见的 3 级或 4 级实验室异常($\geq 4\%$)是脂肪酶升高和磷酸盐降低。本研究共挖掘到 152 个药品说明书中未被提及的 PT 信号,排除剂量使用不当、疾病进展等 PT,新发现的可疑不良反应主要集中于各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(肌痉挛、肢体疼痛)、皮肤及皮下组织类疾病(皮肤干燥、皮肤角化症、水疱和皮肤剥脱)、全身性疾病及给药部位各种反应(乏力)、各类检查(体重降低)、血管与淋巴管类疾病(高血压)和胃肠系统疾病(腹部不适)(表 6)。

表 6 瑞派替尼的可疑不良反应(前 10 名)

Tab. 6 Suspicious adverse reactions of ripretinib (top 10)

SOC	PT(报告数)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痉挛(140)
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤干燥(122)
全身性疾病及给药部位各种反应	乏力(120)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体疼痛(115)
各类检查	体重降低(97)
血管与淋巴管类疾病	高血压(97)
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤角化症(83)
胃肠系统疾病	腹部不适(67)
皮肤及皮下组织类疾病	水疱(49)
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤剥脱(44)

3 讨论

3.1 AE 发生的人口学特点

本研究从 FAERS 数据库中获取 2 869 例瑞派替尼的 AE 报告。在性别分布上,女性发生 AE 的比例高于男性,但性别对瑞派替尼 AE 发生率的影响仍需进一步研究。在已知年龄的患者中,AE 报告病例主要集中在 ≥ 65 岁,这与 GIST 的流行病学数据大致相符^[17-18]。由于随着年龄的增长,人体组织器官功能逐渐退化,GIST 在此年龄段的发病率较高,且 ≥ 65 岁人群对肿瘤药物的耐受性较差,提示临床应重点关注该年龄段人群使用瑞派替尼的安全性。在报告国家中,美国的报告例数最多,这与瑞派替尼首先在美国上市及 FAERS 数据库在美国的广泛应用有关。中国仅报告 22 例,瑞派替尼于 2021 年在国内获批上

市,其用药数据仍较为匮乏,提示我国人群使用瑞派替尼治疗 GIST 时应进行充分的风险评估。综上所述,尽管本研究提取的部分病例人口学信息缺失,难以确定 AE 在不同人群中的发生率,但基于大样本的不良事件挖掘结果仍具有一定的参考价值。

3.2 AE 累及的 SOC 或 PT 与药物特点的关联性

3.2.1 瑞派替尼药品说明书中未提及的 AE 信号

本研究结果显示,瑞派替尼的 AE 共累及 20 个 SOC。按照 PT 报告数量排序,前 20 名 PT 部分与药品说明书中不良反应项一致,包括疲劳(全身性疾病及给药部位各种反应)、脱发、掌跖红肿综合征(皮肤及皮下组织类疾病)、便秘、腹痛(胃肠系统疾病)和肌痛(各种肌肉骨骼及结缔组织疾病)。此外,药品说明书中未被提及的 PT 包含肌痉挛、皮肤干燥、乏力、肢体疼痛、体重降低、高血压和皮肤角化症,均与相关文献报道一致^[5-6],提示新发现的可疑不良反应在临床用药过程中应予以关注。前 20 名 PT 还包含已剔除的超剂量使用和用药剂量不足等药品剂量使用错误问题,说明瑞派替尼临床使用中存在用药不规范现象,提示诊疗过程中应加强患者的用药宣教,提高用药依从性。此外,有文献报道了本研究中未发现的 SAE,如急性肾损伤、心力衰竭和间质性肺疾病等^[7],提示临床用药过程中应加强对瑞派替尼 SAE 的关注。

3.2.2 瑞派替尼相关皮肤及皮下组织类疾病

酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)通常与皮肤不良事件有关,其通过抑制广泛表达于皮肤结构中的酪氨酸激酶受体,导致慢性皮肤副作用^[19]。在本研究中,瑞派替尼引起的皮肤及皮下组织类疾病相关 AE 报告数排名第 2,占 22.55%,共 19 个信号,发生频数较高的分别是脱发、皮肤干燥、掌跖红肿综合征、皮肤角化症、水疱和皮肤剥脱等。其中,脱发和掌跖红肿综合征为已知的不良反应。由于治疗时间较长,且这些皮肤反应属于慢性不良反应,因此对于长期使用瑞派替尼的患者,应密切关注其皮肤相关不良反应,及时采取对症措施可改善患者的生活质量,并可能影响其治疗依从性。

3.2.3 瑞派替尼相关各种肌肉骨骼及结缔组织疾病

酪氨酸激酶抑制剂的另一个常见副作用是对骨骼肌的毒性作用,严重时可能导致治疗中断。一项随机、双盲的 III 期临床研究显示,瑞派替尼引起肌痛不良事件的比例达 28%^[10]。Boran 等^[20]的动物研究发现,线粒体损伤可能是瑞派替尼诱导骨骼肌

毒性的根本原因之一,瑞派替尼可诱导细胞有丝分裂,这与线粒体丢失有关。然而,要了解瑞派替尼治疗引起骨骼肌毒性的具体机制,还需要进行长期的临床研究。本研究中,瑞派替尼的骨骼肌毒性相关 AE 共 392 例,主要表现为肌痉挛、肢体疼痛、肌痛、骨痛、肌肉萎缩和肌肉疲劳。因此,临床使用瑞派替尼应密切监测肌肉骨骼相关不良反应,必要时停药或减量。

3.3 本研究的局限性

鉴于目前国内外关于瑞派替尼不良反应的报道仍较少,挖掘瑞派替尼在真实世界中不良事件具有重要意义。然而,本研究也存在一定局限性。首先,FAERS 数据库的不良事件采用自发报告方式,可能导致漏报和重复报告现象。报告者身份多元样,包括医师、药师和患者等,导致报告标准不一,数据信息部分缺失。其次,由于 FAERS 在不同国家的使用率不同,上报国家主要集中在美国,因此无法计算相关不良事件的发生率,后续需要结合不同国家常用不良反应上报数据库进一步分析。最后,本研究通过比例失衡法挖掘的 AE 信号仅表示瑞派替尼与该 AE 存在统计学相关性,并不代表两者有生物学因果关系,需进一步研究验证。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库,采用比例失衡法对瑞派替尼的 AE 信号进行挖掘,发现了一些药品说明书中未提及的 AE 信号,为临床合理用药提供了一定参考。临床使用瑞派替尼时应加强药学监护,定期监测,如发生相关 AE,应及时采取干预措施,以保障患者用药安全。

参考文献

[1] 马佳林,徐伟,周春晓. 胃肠间质瘤内镜下诊断和治疗研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(14): 131-136. DOI: 10.7619/jcmp.20231608.

[2] 吴昀紫,魏千,马亮亮,等. 胃肠间质瘤分子发病机制及精准治疗研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(11): 59-66. DOI: 10.12037/YXQY.2022.11-11.

[3] 赵全铭,杨满斗,胡义波,等. 胃肠道间质瘤药物治疗和耐药机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(1): 82-89. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.01.009.

[4] 程裕梅,贾小娜,王跃祥. 非受体酪氨酸激酶靶点在胃肠间质瘤治疗中的研究现状与进展[J]. 肿瘤, 2022, 42(10): 700-707. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2022.2112-0941.

[5] 蒙燕,李露露,王欢,等. 瑞派替尼治疗四线/四线以上复发/转移性胃肠间质瘤的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(12): 113-116. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.12.036.

[6] 杜雨强,田红坤,叶盛威,等. 瑞派替尼治疗晚期胃肠间质瘤疗效与安全性分析:一项多中心回顾性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(10): 876-880. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2023.10.003.

[7] LI J, CAI S R, ZHOU Y J, et al. Efficacy and safety of ripretinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors as a fourth- or later-line therapy: a multi-center, single-arm, open-label phase II study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3425-3432. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0196.

[8] BAUER S, JONES R L, BLAY J Y, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(34): 3918-3928. DOI: 10.1200/JCO.22.00294.

[9] LIN L C, HUANG W K, YEN C C, et al. Compassionate use of ripretinib for patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors: Taiwan and Hong Kong experience [J]. Front Oncol, 2022, 12: 883399. DOI: 10.3389/fonc.2022.883399.

[10] BLAY J Y, SERRANO C, HEINRICH M C, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 923-934. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.

[11] GROBE-MICHAELIS I, PROESTEL S, RAO R M, et al. Med-DRA labeling groupings to improve safety communication in product labels [J]. Ther Innov Regul Sci, 2023, 57(1): 1-6. DOI: 10.1007/s43441-022-00393-1.

[12] WEI W, CHEN L, ZHOU H, et al. Safety profiles of methylphenidate, amphetamine, and atomoxetine: analysis of spontaneous reports submitted to the food and drug administration adverse event reporting system [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1208456. DOI: 10.3389/fphar.2023.1208456.

[13] 段远琼,王文翔,杨琳,等. 基于 FAERS 数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良事件真实世界研究[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(2): 209-216. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.11.

[14] 戚雨婷,刘烽晗,陈力,等. 基于 FAERS 数据库的 5 种 ALK-TKIs 不良事件信号挖掘[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 480-489. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.13.

[15] 吕淑贤,崔学艳,梁笑笑,等. 基于美国 FAERS 数据库的 3 种新型口服抗凝药的风险信号挖掘[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(8): 1016-1019. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.027.

[16] 刘少华,蒋王艳,郭洁茹,等. 基于美国 FAERS 数据库的卡格列净不良反应信号挖掘[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(13): 1365-1370. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.13.14.

[17] 吴春晓,顾凯,庞怡,等. 2002—2016 年上海市胃肠间质瘤发病和生存分析[J]. 肿瘤, 2022, 42(7): 489-498. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2022.2111-0870.

[18] SØREIDE K, SANDVIK O M, SØREIDE J A, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a sys-

- tematic review of population-based cohort studies [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40: 39-46. DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031.
- [19] ROBERT C, SORIA J C, SPATZ A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(7): 491-500. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70243-6.
- [20] BORAN T, ZENGİN O S, SEKER Z, et al. Ripretinib induced skeletal muscle toxicity through mitochondrial impairment in C2C12 myotubes [J]. *Toxicology*, 2023, 489: 153489. DOI:

10.1016/j.tox.2023.153489.

校稿: 于静 刘颖

本文引用格式: 许毓颖, 郑燕玲, 潘伟萍. 基于 FAERS 数据库的瑞派替尼不良事件信号挖掘与分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 753-759. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.15.

Cite this article as: XU Yuying, ZHENG Yanling, PAN Weiping. Signal mining and analysis of adverse events of ripretinib based on FAERS database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 753-759. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.15.