

抗肿瘤创新药普拉替尼不良反应信号挖掘与分析

苗会青¹, 姚明宏², 王雨宁², 王启平¹, 林凯^{1*} (1.海南省药物警戒中心, 海口 570216; 2.四川大学华西医院中国循证医学中心, 成都 610041)

摘要: 目的 通过对抗肿瘤创新药普拉替尼药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)信号的挖掘分析, 为临床安全用药提供参考。方法 基于海南省药品 ADR 监测中心 2020 年 9 月—2021 年 7 月数据, 运用 ROR 法和 MHRA 法挖掘普拉替尼 ADR 风险信号。结果 根据监管活动医学词典的系统器官分类, 普拉替尼 ADR 损害主要集中在各类检查指标(39.6%), 血液及淋巴系统疾病(20.8%), 肝胆系统疾病(14.6%)。采用 ROR 法、MHRA 法挖掘到普拉替尼 ADR 5 个风险信号: 中性粒细胞计数减少, 骨髓抑制, 肝功能异常, 丙氨酸氨基转移酶升高, 天门冬氨酸氨基转移酶升高; 还存在一些可疑信号, 特别是说明书未提及的潜在 ADR 信号, 如肾功能损害, 急性心肌梗死, 在临床用药过程中仍需警惕。结论 采用 ROR 法、MHRA 法有效挖掘出普拉替尼的 ADR 风险信号, 临床用药时应关注普拉替尼导致的各种 ADR, 为临床安全用药提供参考。

关键词: 普拉替尼; 不良反应; 信号挖掘; 报告比值比法; 综合标准法

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)22-2975-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.011

引用本文: 苗会青, 姚明宏, 王雨宁, 等. 抗肿瘤创新药普拉替尼不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2975-2980.

Mining and Analysis of the Adverse Drug Reaction Signals for Innovative Antitumor Drug Pralsetinib

MIAO Huiqing¹, YAO Minghong², WANG Yuning², WANG Qiping¹, LIN Kai^{1*} (1.Center for Pharmacovigilance of Hainan Province, Haikou 570216, China; 2.Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To mine and analysis the adverse drug reaction(ADR) signals of the new antitumor drug pralsetinib, in order to provide references for safe clinical medication. **METHODS** Based on data of Center for ADR Monitoring of Hainan Province from September 2020 to July 2021, the ROR and the MHRA were adopted to mine the ADR risk signals of pralsetinib. **RESULTS** According to System Organ Classification in the Medical Dictionary for Regular Activities, the ADR damage of pralsetinib was mainly concentrated in various examination indicators(39.6%), blood and lymphatic system diseases(20.8%), and hepatobiliary system diseases(14.6%); Five ADR risk signals of pralsetinib had been mined by the ROR and the MHRA methods, which were granulocytopenia, myelosuppression, hepatic function abnormal, alanine aminotransferase increase, aspartate aminotransferase increase. In clinical medication, that still needed to be alert to some suspicious signals such as renal impairment, acute myocardial infarction, especially the potential adverse reactions not mentioned in the instructions. **CONCLUSION** ADR risk signals of pralsetinib are effectively mined by the ROR and the MHRA methods. In clinical medication, attention should be paid to the ADRs of pralsetinib, in order to provide references for safe clinical medication. **KEYWORDS:** pralsetinib; adverse reactions; signal mining; the ratio imbalance method; comprehensive standard method

激活受体酪氨酸激酶(rearranged during transfection, RET)基因改变已被确定为在多种恶性肿瘤中具有致癌性^[1]。抗肿瘤创新药普拉替尼是一种口服 RET 抑制剂, 可选择性抑制 RET 激酶活性, 剂量依赖性抑制 RET 及其下游分子磷酸化, 有效抑制表达 RET(野生型和多种突变型)的细胞增殖。在早期临床试验^[2-4]中普拉替尼显示出良好的疗效和可接受的耐受性, 2020 年 9 月 4 日美国

FDA 批准上市, 用于治疗转移性 RET 融合阳性非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)^[5], 2020 年 12 月 1 日美国 FDA 新增批准用于≥12 岁儿童和成人治疗晚期或转移性 RET 突变甲状腺髓样癌和 RET 融合阳性甲状腺癌^[6]。同年 9 月普拉替尼作为临床急需进口药品(临床急需进口药品是指海南省博鳌乐城先行区特定医疗机构因临床急需, 进口已在美国、欧盟、日本等国家或地区批

基金项目: 海南省自然科学基金项目(821MS0818)

作者简介: 苗会青, 女, 高级工程师 E-mail: 895607221@qq.com

*通信作者: 林凯, 男, 硕士, 高级工程师 E-mail: 439856605@qq.com

准上市, 未获我国批准注册的、国内已注册品种无法替代的药品, 但不包括疫苗等实施特殊管理的药品。临床急需进口药品仅限于在指定医疗机构内用于特定医疗目的^[7]。在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区内使用, 用于既往接受过含铂化疗的转染重排 RET 基因融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。2021 年 3 月 24 日国家药品监督管理局发布通告, 宣布通过优先审评审批程序附条件批准 1 类创新药普拉替尼胶囊上市^[8]。然而, 作为一种新的靶向药物, 许多研究和临床实践正在探索普拉替尼的临床疗效和安全性。目前国内尚无关于普拉替尼药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)描述性分析和信号挖掘方面的研究报道。基于此, 本研究拟通过数据挖掘的方法对普拉替尼上市后真实世界中 ADR 信号进行挖掘分析, 旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 2020 年 9 月—2021 年 7 月海南省特许药品不良反应监测系统(特许药品不良反应监测系统是海南省博鳌乐城先行区特许药械追溯管理平台中的子系统, 用于收集、上报、监测临床急需进口药品的不良反应)和国家药品不良反应监测系统(海南省数据库)收集的 ADR 报告表。

1.2 数据筛选

依据 ADR 分析的 5 条原则, 将关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级^[9], 排除可能无关的报告, 剔除重复报告和不确定报告, 对普拉替尼为第一位怀疑药物的报告进行检索, 获得普拉替尼不良反应总例数。为保证统计分析有统一的标准, 采用监管活动医学词典 25.0 版本的主系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语对 ADR 进行编码, 分别对提取出的病例性别、年龄分布、ADR 对原患疾病的影响、发生时间、累及系统器官及主要临床表现等数据进行筛选和统计。

1.3 信号挖掘方法

目前国内外常用的 ADR 信号检测方法主要为比例失衡法, 包括报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、综合标准(medicines and healthcare products regulatory agency, MHRA)法、贝叶斯置信度递进神经网络法和伽玛泊松分布缩减法等^[10]。本研究采用 ROR 法、MHRA 法对纳入标准的 ADR

报告进行信号检测^[11-12]。比例失衡法四格表(表 1)比较目标药物 ADR 在整个数据库中报告相同药物不良反应的比例, 当目标药物 ADR 出现频率高于整个数据库的背景频率的阈值, 则称为失衡^[13], 提示目标药物与可疑 ADR 存在统计学关联。而当这种“关联”的计算数值达到了设定的阈值, 则代表出现了一个信号^[14]。ROR 法和 MHRA 法均能估计药物与 ADR 的关联程度, 减少由于对照组选择所带来的误差, 具有计算简单、结果一致性较好的特点^[15-17]。经 ROR 法和 MHRA 法分别计算出 ROR 值和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)值, 其数值越大, 信号就越强^[18], 见表 2。

表 1 比例失衡测量法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis

药物	目标 ADR 报告数	其他 ADR 报告数	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 ROR 法、MHRA 法的公式及阈值

Tab. 2 Formulas and thresholds of ROR and MHRA methods

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

2 结果

2.1 数据筛选结果

经数据筛选, 2020 年 9 月—2021 年 7 月, 在特许药品不良反应监测系统和国家药品不良反应监测系统(海南省数据库)收到的 ADR 报告表 8 624 份, 以普拉替尼为首要怀疑药品的 ADR 报告共 28 份。

2.2 结果统计

2.2.1 性别与年龄分布 28 例普拉替尼 ADR 报告中, 男性 14 例, 女性 14 例, 男女比例为 1:1。年龄段为 30~39 岁($n=8$, 28.6%)和 60~69 岁($n=8$, 28.6%)的患者比例最大, 见表 3。

2.2.2 ADR 对原患疾病影响的分布 28 例普拉替

尼 ADR 对患者原患疾病影响结果中,影响不明显者 21 例(75.0%),病程延长和后遗症者共 7 例(25.0%),见表 4。

表 3 发生 ADR 患者的性别与年龄分布

Tab. 3 Gender and age distribution of patients in ADR cases

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
30~39	7	1	8	28.6
40~49	1	3	4	14.3
50~59	0	7	7	25.0
60~69	6	2	8	28.6
≥70	0	1	1	3.6
合计	14	14	28	100.0

表 4 ADR 对原患疾病影响的分布

Tab. 4 Distribution of the effect of ADR on the primary diseases

ADR 对原患疾病的影响	例数	构成比/%
不明显	21	75.0
病程延长	5	17.9
导致后遗症	2	7.1
合计	28	100.0

2.2.3 ADR 发生时间分布 28 例普拉替尼 ADR 中,ADR 发生时间最短为首次用药后当天(24 h)内发生,最迟为连续用药 116 d。主要集中在 1~9 d, 10~19 d 和 20~29 d, 分别占 28.6%, 32.2%, 17.9%, 见表 5。

表 5 ADR 发生时间分布

Tab. 5 Distribution of occurrence time of ADR

ADR 发生时间间隔/d	例数	构成比/%
0~1	2	7.1
1~9	8	28.6
10~19	9	32.2
20~29	5	17.9
30~39	1	3.6
40~49	2	7.1
≥50	1	3.6
合计	28	100.0

2.2.4 ADR 累及系统器官及主要临床表现 28 例普拉替尼不良反应累及 8 个系统器官,主要集中在各类检查指标,血液及淋巴系统疾病,肝胆系统疾病等方面;其中各类检查指标主要涉及血液类检查 9 例次,肝功能检查 8 例次,肾功能检查和心肌分析检查各 1 例次。排序前 5 位的依次是中性粒细胞计数减少、骨髓抑制、肝功能异常、丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高。

临床监测到的不良反应表现中心肌酶升高、胸腔积液、肾功能损害感觉减退,急性心肌梗死未在说明书中提及,见表 6。

表 6 ADR 累及系统器官及主要临床表现

Tab. 6 Involving system organs and main clinical manifestations of ADR

SOC	例次 ^a	构成比/%	主要临床表现
各类检查指标	19	39.6	中性粒细胞计数减少(7)、丙氨酸氨基转移酶升高(3)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(3)、血小板计数减少(2)、血胆红素升高(1)、血非结合胆红素升高(1)、心肌酶升高 ^b (1)、血肌酐升高(1)
血液及淋巴系统疾病	10	20.8	骨髓抑制(6)、白细胞减少症(2)、嗜中性白细胞减少症(1)、贫血(1)
肝胆系统疾病	7	14.6	肝功能异常(4)、胆红素血症(1)、肝损伤(1)、药物诱导的肝损伤(1)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	8.3	肺部感染(1)、肺部炎症(1)、呼吸困难(1)、胸腔积液 ^b (1)
全身性疾病及给药部位各种反应	3	6.3	发热(1)、面部水肿(1)、外周水肿(1)
血管与淋巴管类疾病	2	4.2	高血压(2)
肾脏及泌尿系统疾病	1	2.1	肾功能损害 ^b (1)
各类神经系统疾病	1	2.1	感觉减退 ^b (1)
心脏器官疾病	1	2.1	急性心肌梗死 ^b (1)
合计	48	100.0	

注: ^a每 1 份报告表可能有多项不良反应表现,累及多个系统器官,故合计例次>28 例。^b药品说明书未提及的不良反应。

Note: ^aEach report might have multiple adverse reactions involving multiple system organs, and the total number of cases were>28. ^bAdverse reactions not mentioned in the drug instruction.

2.2.5 信号挖掘结果 对以普拉替尼为首要怀疑药物的 ADR 信号进行筛选,最终获得有显著统计学意义的信号共计 5 个。按出现频次降序排列依次为中性粒细胞计数减少、骨髓抑制、肝功能异常、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高,见表 7。按信号强度降序排列依次为中性粒细胞计数减少、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肝功能异常和骨髓抑制。因其余事件数<3,本次分析未纳入分析。

2.3 文献检索结果

以普拉替尼、pralsetinib、不良反应、肾功能、肝功能、感染、细胞减少、骨髓抑制、呼吸困难、心肌梗死等为关键词,检索中国知网、万方、维普、PubMed 数据库均未检索到专门报道普拉替尼有关不良反应的文献。仅在 pralsetinib 药品报道或其相关治疗报道的文献中检索到普拉替尼在治疗过程出现的不良反应,主要有疲劳、腹泻、便秘、肌肉骨骼疼痛、高血压、肺炎、肺结核、带状疱疹、败血症、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、中性粒细胞减少、白细胞减少等^[19-23]。

表 7 普拉替尼不良反应信号

Tab. 7 Pralsetinib adverse reaction signal

目标 ADR	普拉替尼目标 ADR 例次	普拉替尼目标 ADR 占比/%	PRR	PRR P 值	ROR	ROR 下限	ROR 上限	PRR 信号	ROR 信号
中性粒细胞计数减少	7	14.6	95.01	0.000 1	129.64	51.70	325.05	Y	Y
骨髓抑制	6	12.5	25.74	0.000 1	27.75	11.45	67.26	Y	Y
肝功能异常	4	8.3	29.19	0.000 1	31.94	10.97	92.98	Y	Y
丙氨酸氨基转移酶升高	3	6.3	68.95	0.000 1	87.48	23.61	324.13	Y	Y
天门冬氨酸氨基转移酶升高	3	6.3	68.95	0.000 1	87.48	23.61	324.13	Y	Y

注：Y 表示检出信号。

Note: Y meant there was a detected signal.

3 讨论

28 例普拉替尼 ADR 均来自特许药品不良反应监测系统，为普拉替尼作为临床急需进口药品使用期间收集到的 ADR，28 例患者用药前均进行了基因检测，且基因检测结果均为 RET 融合突变，其中 25 例肺癌、3 例甲状腺癌，均符合普拉替尼的适应证。

3.1 ADR 对原患疾病的影响

28 例普拉替尼 ADR 病例中，5 例病程延长，均需延长住院时间治疗；2 例出现后遗症，其中 1 例出现急性心肌梗死，行急诊介入手术治疗后好转；1 例出现肺部重症感染，给予对症治疗后缓解。虽然普拉替尼对大多数患者的原患疾病影响不明显，但是仍需密切关注临床用药过程中普拉替尼引发的 ADR，以便尽早进行干预，尽可能避免因 ADR 导致患者病程延长或出现后遗症的情况。

3.2 ADR 发生时间

28 例普拉替尼 ADR 病例中，ADR 发生时间最短的是在 1 d 以内，最长的是在连续用药 116 d。绝大多数患者在 0~29 d 内发生 ADR，提示在患者临床用药过程中，用药 1 个月内尤其应对加强对其 ADR 的观察，加强各项检验结果监测，及时发现 ADR，以便及时采取救治措施，保障患者用药安全。在本研究中，发现 1 例患者在连续服用普拉替尼 116 d 时，出现了严重肾功能不全。建议长期服用普拉替尼的患者，应注意监测肾功能指标。

3.3 ADR 累及系统器官及主要临床表现

28 例 ADR 累及 8 个系统器官，主要集中在各类检查指标，血液及淋巴系统疾病，肝胆系统疾病等。本次研究中临床监测到的肾功能损害，胸腔积液，感觉减退，心肌酶升高，急性心肌梗死等 ADR 症状在说明书中均未有提及，属于普拉替尼新的 ADR 症状。其中 1 例急性心肌梗死和 1 例

心肌酶升高的病例值得关注。心肌酶升高病例口服普拉替尼 300 mg qd，用药 51 d 查心肌酶谱：肌酸激酶 1 656 U·L⁻¹，肌酸激酶同工酶 347 U·L⁻¹，肌红蛋白 153.39 ng·mL⁻¹，心电图显示窦性心动过速，患者自觉心悸，予以美托洛尔缓释片 12.5 mg，暂停口服普拉替尼药物，予以营养心肌等对症处理，复查心肌酶谱恢复正常；该病例虽然未给出明确诊断，但是其肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌红蛋白明显高于正常值。心肌酶是存在于心肌的多种酶的总称，其中肌酸激酶同工酶特异性最高，在黄玲玲等^[24]的研究中发现肌酸激酶同工酶是心肌中重要的能量调节酶，在急性心肌梗死发生 6~36 h 内，敏感度达到 92%~96%。肌红蛋白广泛分布于心肌和骨骼肌中，正常人的血中含量很低，当心肌和骨骼肌损伤时，血中肌红蛋白明显增高，肌红蛋白测定有利于急性心肌梗死的诊断。急性心肌梗死病例服用普拉替尼 400 mg qd，服药 5 d 后出现胸闷、胸痛，予急查心电图提示 ST 段抬高，考虑急性心肌梗死，并于当日行急诊介入手术治疗，术中证实冠状动脉前降支堵塞 95%，回旋支远端堵塞 90%，术后病情平稳，暂停用普拉替尼治疗。这 2 例 ADR 虽然在主系统器官分类上分属于不同的系统器官，在 WHORAT 及国际疾病分类 ICD-10 编码中均属于心血管系统疾病，从其检验结果和诊断来看，不可将这 2 例 ADR 割裂对待，在临床使用中应加强观察，予以关注。

3.4 ADR 信号分析

本研究通过 ROR 法、MHRA 法，分析得出具有显著统计学意义的普拉替尼 ADR 信号共 5 个，分别为中性粒细胞计数减少、骨髓抑制、肝功能异常、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高。这些信号累及系统器官有各类检查指标、血液及淋巴系统疾病和肝胆系统疾病，与

说明书中记录一致。在体外研究中, 普拉替尼主要通过 CYP3A4 代谢, 少量通过 CYP2D6 和 CYP1A2 代谢。CYP3A4 是药物代谢酶的核心体系, 与许多药物间的相互作用有关, 当药物对 CYP3A4 产生抑制作用时, 会导致药物的不良反应增强^[25-27]。在 1 项综合了 220 例应用普拉替尼(400 mg, qd)治疗转移性 RET 融合阳性 NSCLC 患者的安全性研究中, 有 69% 的患者出现天冬氨酸氨基转移酶升高, 46% 的患者出现丙氨酸转氨酶升高, 2.1% 的患者出现严重的肝脏不良反应^[20]。普拉替尼通过 CYP3A4 的代谢途径, 可能是其导致肝胆系统损伤的原因, 其作用机制仍需进一步的研究来明确。

尚有一些 ADR 无法形成信号, 特别是一些在临床用药过程中监测到的且未记载在普拉替尼说明书中的 ADR, 如: 胸腔积液, 肾功能损害, 感觉减退, 心肌酶升高急性心肌梗死等信号未能表现出强关联性, 还需要进一步的大量研究来进行探讨。但临床用药过程中, 仍需警惕这些可疑信号, 以尽可能地减少或避免这些严重 ADR 的发生。

3.5 本研究的局限性

本研究中挖掘出了一些具有显著统计学意义的关联性 ADR 信号, 也在临床真实世界数据中监测到一些说明书未记载的可疑信号。但由于普拉替尼作为临床急需进口药品开始在乐城先行区使用, 到国家药品监督管理局批准普拉替尼在国内上市只有不到 1 年的有限窗口期, 且使用地区仅限于乐城先行区, 因此, 本研究所收集到的本量仍较小, ADR 病例数有限; 一些可疑信号有待于进一步收集数据加以研究。目前, 数据挖掘技术还无法替代药物流行病学和传统统计方法在临床上的应用, 因此本研究得出的结果仅供临床决策参考。

4 结论

本研究通过 ROR 法、MHRA 法对真实世界数据库中普拉替尼 ADR 风险信号进行挖掘, 获得具有显著统计学意义的关联性 ADR 信号, 且与说明书中记载的一致, 表明本研究的方法在目标样本量较小的情况下, 开展目标药物 ADR 风险信号挖掘, 具有一定可行性。在本研究中通过临床真实世界数据监测到的未记载在说明书中的 ADR 症状, 如胸腔积液, 肾功能损害, 感觉减退, 急性心肌梗死等, 在临床用药过程中也应给予密切关

注。本研究在一定程度上弥补了普拉替尼上市前临床研究的不足, 也为临床安全用药提供了参考。

REFERENCES

- [1] SUBBIAH V, YANG D, VELCHETI V, et al. State-of-the-art strategies for targeting RET-dependent cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1209-1221.
- [2] GAINOR J F, CURIGLIANO G, KIM D W, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer(ARROW): A multi-cohort, open-label, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 959-969.
- [3] TAYLOR M H, GAINOR J F, HU M I N, et al. Activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-altered thyroid cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_Suppl): 6018.
- [4] SUBBIAH V, HU M I, WIRTH L J, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer(ARROW): A multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(8): 491-501.
- [5] Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs[EB/OL]. (2020-09-04) [2022-04-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=213721>.
- [6] Food and Drug Administration. FDA approves pralsetinib for RET-altered thyroid cancers[EB/OL]. (2020-12-01) [2022-04-02]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pralsetinib-ret-altered-thyroid-cancers>.
- [7] 海南省人民政府. 海南省人民政府关于印发《海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区临床急需进口药品管理暂行规定》的通知[EB/OL]. (2019-04-02) [2022-04-02]. <https://www.hainan.gov.cn/data/zfgb/2019/05/4381>.
- [8] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准普拉替尼上市[EB/OL]. (2021-03-24) [2022-04-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210324140443175.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.
- [10] REN J T, WANG S F, HOU Y F, et al. Common signal detection methods of adverse drug reaction[J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2011, 8(5): 294-298.
- [11] ZHAO Y Y, FENG J B, PENG J, et al. Signal mining and post-marketing evaluation of adverse drug reactions of nintedanib[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2019, 39(16): 1655-1658.
- [12] SONG M, ZHANG Z Y, ZHANG H W, et al. Data mining for adverse events signals of ibrutinib based on FAERS database[J]. *J Mod Oncol(肿瘤药理学)*, 2021, 11(4): 406-412.
- [13] ZHANG J Y, CHANG R D, CHEN L, et al. Application of proportional imbalance method in nivolumab adverse reactions signal mining[J]. *Anti-tumor Pharm(肿瘤药理学)*, 2019, 9(5): 798-803.
- [14] ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J].

- Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2016, 18(6): 412-416.
- [15] WU Y Y, ZHENG S F, ZHONG S L. ADR signal mining of rivaroxaban based on FDA adverse event reporting database[J]. Chin Prev Med(中国预防医学), 2021, 32(14): 1764-1769.
- [16] LUO L, ZHANG J Y, CHEN L, et al. Data-mining of adverse drug events signals for tocilizumab based on US FAERS database[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(15): 1874-1879.
- [17] ZHENG D N, ZHOU H F, REN C Y, et al. ADR signal mining and analysis of adverse drug reaction of ceritinib[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(2): 236-240.
- [18] ZHOU J, CHEN L. The data-mining of ADR signals for Sorafenib[J]. China Med Her(中国医药导报), 2018, 15(14): 111-115.
- [19] LEE Y P, JEONG B H, EUN Y, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer treated with pralsetinib: A Korean single-centre compassionate use experience[J]. Eur J Cancer, 2021(159): 167-173.
- [20] NGUYEN L, MONESTIME S. Pralsetinib: Treatment of metastatic RET fusion-positive non-small cell lung cancer[J]. Am J Health Syst Pharm, 2021, 79(7): 527-533.
- [21] DRUSBOSKY L M, RODRIGUEZ E, DAWAR R, et al. Therapeutic strategies in *RET* gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 50.
- [22] ZHENG Y J, JIANG W, CHEN D Y, et al. Research progress of fusion genes RET in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2021, 24(8): 591-597.
- [23] GAINOR J F, CURIGLIANO G, KIM D W, et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients with advanced RET fusion+ non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Thorac Oncol, 2020, 38(15 Suppl): 9515.
- [24] HUANG L L, LI X Y, PAN F, et al. Results comparison of detecting troponin I by POCT and chemiluminescence method and the value of Myo-CK-MB-cTnI combined detection in early diagnosis[J]. Chin J Heal Lab Technol(中国卫生检验杂志), 2013, 23(2): 392-394.
- [25] YANG Q, FENG C T. Bioinformatics analysis of the structure and function of human cytochrome CYP3A4[J]. J Anhui Univ Technol Nat Sci(安徽工业大学学报: 自然科学版), 2021, 38(3): 262-267.
- [26] LOLODI O, WANG Y M, WRIGHT W C, et al. Differential regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and its implication in drug discovery[J]. Curr Drug Metab, 2017, 18(12): 1095-1105.
- [27] JIA Y H, LI Y S. Analysis and inspiration from fatal drug interactions causing mibefradil withdrawn[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2012, 27(6): 597-601.

收稿日期: 2022-06-14

(本文责编: 沈倩)