

- 232-240.
- [11] 华馥,李长华,徐蕾蕾.基于微信平台的以问题为基础教学法在妇科肿瘤带教中的应用[J].安徽医药,2020,24(3):634-636.
- [12] FASEL JH, AGUIAR D, KISS-BODOLAY D, et al. Adapting anatomy teaching to surgical trends: a combination of classical dissection, medical imaging, and 3D-printing technologies[J]. Surg Radiol Anat, 2016, 38(3):361-367.
- [13] 谭启明,于波.3D打印技术结合PBL教学在心血管外科临床教学中的应用[J].中国病案, 2019, 20(4):77-80.
- [14] TAN H, HUANG EJ, DENG XC, et al. Application of 3D printing technology combined with PBL teaching model in teaching clinical nursing in congenital heart surgery: a case-control study [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (20): e25918. DOI: 10.1097/MD.00000000000025918.
- (收稿日期:2022-01-25,修回日期:2022-03-08)

引用本文:秦燕,徐浩然,陈杰.仑伐替尼在2004—2020年美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库中的药品不良反应数据分析[J].安徽医药,2022,26(8):1691-1696.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.049.



◇ 药物警戒 ◇

仑伐替尼在2004—2020年美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库中的药品不良反应数据分析

秦燕^a,徐浩然^b,陈杰^a

作者单位:南通大学第二附属医院,^a肝胆外科,^b药剂科,江苏 南通 226001

通信作者:陈杰,男,副主任医师,研究方向为肝胆胰外科基础与临床,Email:cjnt1984@163.com

摘要: 目的 利用公共数据库分析仑伐替尼导致的药品不良反应(ADR),为临床医生安全用药提供参考。方法 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库(FAERS)中数据,运用不相称测定分析方法,对仑伐替尼的药品不良反应数据进行挖掘。结果 2004年1月1日至2020年12月31日FAERS数据库中检索到仑伐替尼药品不良反应报告7 205份,检测出阳性信号331个,包括肝性脑病(IC₀₂₅=5.760)和蛋白尿(IC₀₂₅=5.371)等。腹泻、食欲减退、疲乏等是发生频数最高的ADR。结论 仑伐替尼在FAERS数据库中存在多个系统的药品不良反应,临床医生在指导病人用药的过程中应结合病人病情,注意用药的潜在风险。

关键词: 药物相关性副作用和不良反应; 美国食品和药物管理局; 仑伐替尼; 信号挖掘

Drug toxicity of lenvatinib: a retrospective study on US food and drug administration adverse event reporting system from 2004 to 2020

QIN Yan¹, XU Haoran, CHEN Jie¹

Author Affiliation: ^aDepartment of Hepatobiliary Surgery, ^bDepartment of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: **Objective** To analyze the adverse drug reaction of lenvatinib based on public database, and to provide reference for safe drug use in clinicians. **Methods** US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) was used as the database for analysis, and disproportionality analysis method was employed to analyze the adverse drug reactions of lenvatinib. **Results** Totally 7 205 reports were submitted to FAERS during January 1, 2004 to December 31, 2020. Three hundred and thirty-one positive signals were detected including hepatic encephalopathy (IC₀₂₅=5.760), and albuminuria (IC₀₂₅=5.371), etc. Diarrhea, anorexia, fatigue, etc were the ADRs with the highest frequency of occurrence. **Conclusion** There were several kinds of ADRs related to lenvatinib in FAERS. Clinicians should pay attention to the potential risk of lenvatinib on the basis of patients' condition when they prescribe lenvatinib.

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; United states food and drug administration; Lenvatinib; Signal detection

仑伐替尼(Lenvatinib)是一种口服的多受体酪氨酸激酶小分子抑制剂^[1],最初被批准用于治疗侵袭性、局部晚期或转移性分化型甲状腺癌,后在美国^[2]、欧盟^[3]、日本^[4]和中国^[5]被批准用于不可切除

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病人的一线治疗药品,这也是目前最主要的适应症,此外仑伐替尼与其他药物联用的疗法也被用于治疗黑色素瘤、肾癌、非小细胞肺癌和子宫内膜癌等实体

瘤^[6-13]。仑伐替尼给病人带来临床获益的同时,也不可避免地引发了包括高血压、腹泻、血小板减少症在内的诸多不良事件^[14]。作为治疗不可切除肝细胞癌的一线药品,仑伐替尼被越来越频繁地应用于临床,但对仑伐替尼药品不良反应系统性的研究却并不完善,目前已知的不良事件都源于上市前的临床试验,而仑伐替尼的药品说明书中也只涵盖了较为常见的不良事件。因此,全面系统地研究仑伐替尼可能带来的其他潜在不良事件是必要的,这对警示临床医师和药师注意使用仑伐替尼,了解其潜在不良事件做好预防和管理有着重要意义。Connie Cheng等^[15]曾利用美国食品药品监督管理局不良反应报告系统(FAERS)数据库2015年2月13日至2017年2月15日的报告,分析发现仑伐替尼可能影响伤口愈合。

本研究基于真实世界的数据库系统地探索上市后,仑伐替尼在实际临床应用中引发的不良事件及其基本特征,希望为临床用药安全和相关领域的研究提供些许参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究采用FAERS数据库2004年1月1日至2020年12月31日收集的报告。该数据库是一个典型的自发呈报系统(Spontaneous Reporting System, SRS),作为目前药物警戒领域最常用的药品上市后安全性监测数据库,是发现药品不良事件信号的主要来源^[16]。FAERS数据库收集由医疗卫生人员(如医生、药师、护士等)、病人和药品制造商等多方报告的包括不良事件报告,用药错误报告和导致不良事件的产品质量投诉,对药品和治疗性生物制品上市后的安全性进行监测,每个季度进行数据更新^[17]。

1.2 研究方法

1.2.1 数据处理 对于与数据库中的重复报告,以病人唯一的编号为识别码进行去重操作。对于不良事件的名称,参照MedDRA(medical dictionary for regulatory activities)23.0版本标准中的首选语(preferred term, PT)进行识别和汉化。重复报告的识别及数据规整由双人独立完成并比对。

1.2.2 统计学方法 使用描述性分析对所有使用仑伐替尼而发生不良事件的病人的基线人口学资料进行描述。对于信号挖掘,采用不相称分析(disproportionality analysis)方法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)和贝叶斯置信传播神经网络信息成分(information components, IC)进行分析^[18-20]。同时为了保证结果的稳定性而采用压缩估计的方法,压缩参数选取0.5^[21-23]。本研究仅对数据库中报

告数大于等于3的不良事件进行分析,潜在阳性信号的判断标准为ROR的95%置信区间的下限($ROR_{0.025}$)大于1或IC的95%置信区间的下限($IC_{0.025}$)大于0^[24-25]。所有的数据整理、分析采用SAS9.4进行完成,标准化和汉化采用MedDRA 24.0版本完成。

2 结果

2.1 发生不良事件病人的基线资料 本研究共提取到9 590 312条不良事件报告,根据变量匹配法删除重复报告100,673例。因使用仑伐替尼而发生不良事件的病人有7 205例,其中有男性4,183例(58.06%),女性2 619例(36.35%),男性在使用仑伐替尼后发生不良事件中的占比远高于女性;此外,大多数病人(约40.32%)的年龄都在65岁及以上,但年龄缺失的比重也较大;在所有不良事件导致的结局中,住院($n=3\,331$, 46.23%)最为常见,其次是死亡($n=1\,416$, 19.65%);仑伐替尼的适应症最常见于肝细胞癌,约为29.64%,紧接着是肾癌(13.89%)和甲状腺癌(11.63%);在所有报告的国家中,日本(40.19%)和美国(36.13%)占据了主导地位,我国的占比只有2.10%,这是由于FAERS中只包含了国外药企从我国收集到的数据^[26]。见表1。

2.2 不相称分析的信号挖掘结果 本研究共检测出331个不良事件阳性信号,其中ROR指标阳性的有331个,从信号最强的肝性脑病($ROR_{0.025}=55.028$)到信号最弱的息肉($ROR_{0.025}=1.008$),IC则检测到阳性信号308个,包括最强的肝性脑病($IC_{0.025}=5.760$)到最弱的肠梗阻($IC_{0.025}=0.027$)。由此可见,两种方法挖掘信号能力的一致性较好。由于篇幅限制,表2只展示了信号强度前100的不良事件。从表2中可以看出,肝性脑病($IC_{0.025}=5.760$, $ROR_{0.025}=55.028$)、蛋白尿($IC_{0.025}=5.371$, $ROR_{0.025}=49.978$)和肿瘤出血($IC_{0.025}=5.306$, $ROR_{0.025}=40.821$)等不良事件的信号强度非常强。

在与仑伐替尼相关的不良事件报告频率上(表3),腹泻($n=904$, $IC_{0.025}=2.168$, $ROR_{0.025}=4.523$)、食欲减退($n=804$, $IC_{0.025}=3.368$, $ROR_{0.025}=10.401$)、疲乏($n=772$, $IC_{0.025}=1.610$, $ROR_{0.025}=3.077$)、高血压($n=759$, $IC_{0.025}=3.296$, $ROR_{0.025}=9.895$)和恶性肿瘤进展($n=598$, $IC_{0.025}=4.241$, $ROR_{0.025}=19.084$)的报告频率相对较高。

3 讨论

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界范围内最常见的原发性肝癌,大约占所有肝癌病例的75%到85%,也是癌症相关死亡的主要原因^[27]。目前,仑伐替尼作为一线HCC疗法被广泛应用于临床,随之而来的还有许多不良事件,虽然

表1 使用Lenvatinib产生不良事件病人的基本情况

基本情况	人数/例	构成比/%
性别		
男性	4 183	58.06
女性	2 619	36.35
缺失	403	5.59
年龄		
<18岁	49	0.68
18~64岁	1 556	21.60
≥65岁	2 950	40.32
缺失	2 695	37.40
结局		
死亡	1 416	19.65
危及生命	193	2.68
残疾	26	0.36
住院	3 331	46.23
其他严重事件	922	12.80
缺失	1 317	18.28
适应证		
肝细胞癌	2 136	29.64
肾癌	1 001	13.89
甲状腺癌	838	11.63
肾细胞癌	603	8.36
子宫内膜癌	361	5.01
其他	2 131	29.57
缺失	135	1.87
报告国家		
日本	2 896	40.19
美国	2 603	36.13
西班牙	202	2.80
法国	158	2.19
中国	151	2.10
其他国家	1 195	16.59

真实世界的证据在不断增加,但利用这些数据对仑伐替尼引发不良事件的系统性报告和研究却很少,全面地探究仑伐替尼的药品不良反应有着重要意义。

在我们的研究结果中,男性关于仑伐替尼药品不良反应的报告比例显著高于女性(58.06%比36.35%),这可能是由于男性肝癌的发病率高于女性所致。有研究发现,在世界大多数地区,肝癌在男性中的发病率和死亡率高出女性2~3倍^[28],这导致男性有更大可能暴露于仑伐替尼治疗,从而增加了男性有关仑伐替尼不良事件的报告率。

对于报告国家而言,日本和美国是报告的主要来源,合计共占有所有报告的76.32%,这可能与丙型肝炎是导致美国与日本发生HCC的原因有关^[29-31]。乙型肝炎同样是引发HCC的主要危险因素,虽然中国是乙肝的高发地区,但由于我国医疗卫生机构并

无主动向FAERS数据库提交报告的惯例,只由海外药企收集中国相关数据并提交,所以导致我国报告率仅有2.10%。

本研究使用了两种不相称分析方法进行信号挖掘,结果表明ROR和IC信号挖掘的能力基本相当,两种方法分析结果的一致性和稳定性较好。在所有挖掘到的331个阳性信号中,肝性脑病(hepatic encephalopathy)、蛋白尿(proteinuria)和肿瘤出血(tumour haemorrhage)三者的IC₀₂₅都大于5,且ROR₀₂₅都大于40,显示出非常强的信号强度。其中肝性脑病和蛋白尿已在上市前的三期临床试验中被证实是仑伐替尼的不良反应^[32-36],在FDA的药品说明书中也有记录^[34]。而目前尚未有相关研究报告肿瘤出血和仑伐替尼间的关联,鉴于其显示出高信号强度,在临床用药时应格外关注该不良事件,相关的研究也有待进一步探索和完善。

此外,阳性信号中不同部位的出血类事件(包括肿瘤出血、动脉出血、食管静脉曲张出血等24个)和不同部位的穿孔类事件(包括胃肠穿孔、食管穿孔、大肠穿孔等11个)较频繁地出现,FDA的药品说明书中虽然提及出血事件,但未明确具体部位,而穿孔事件也只有胃肠道穿孔这一种不良反应^[37]。有研究报告了仑伐替尼与胆囊穿孔^[38]、小肠穿孔^[39-40]、气管穿孔^[41]和食管穿孔^[42-43]等穿孔事件的关系,与本研究检测出阳性信号的结果相吻合。各类出血事件的研究和报告较少,仅见一个二期临床试验报告中出现一例脑外出血的病例^[44],出血事件相关的研究有待进一步完善。结合本研究的结果和既往研究对于穿孔和出血事件的报告,相关不良事件也需要得到临床医生关注和重视。

对于不良事件的报告频率,腹泻、食欲减退、疲乏和高血压等事件较为常见,这些也是既往研究^[7, 14]和药品说明书中指示的最常见的不良反应,与本研究的研究结果一致,这些不良反应的等级和严重程度相对较低,临床医生和药师只需在用药时注意识别和管理即可。

本研究也存在一些不足之处,首先,FAERS数据库这类自发呈报系统存在其自身缺陷,由于上报者来源较多导致数据来源多、数据格式不够规范、存在一定重复报告和缺失报告等客观缺点,可能使得分析结果出现偏倚^[45];第二,年龄变量缺失比例较大,本研究未对仑伐替尼药品不良反应真实的年龄分布特征进行探讨和估计;第三,本研究利用的数据库来源于美国,库中鲜有仑伐替尼在中国发生不良事件的报告,对于仑伐替尼在我国表现出药品不良反应概况本研究未展开讨论。中国是肝癌的

表2 与 Lenvatinib 相关的信号强度前 100 的不良事件

不良事件	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅	不良事件	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅
肝性脑病	5.760	55.028	动脉夹层	2.456	6.278
蛋白尿	5.371	41.978	痿管	2.405	5.637
肿瘤出血	5.306	40.821	发声困难	2.370	5.324
气管痿	4.548	23.328	大肠穿孔	2.367	5.549
破裂性肝癌	4.401	21.794	C反应蛋白升高	2.337	5.266
掌跖红肿综合征	4.323	20.425	胃穿孔	2.319	5.535
动脉出血	4.277	20.568	恶性胸腔积液	2.296	5.548
恶性肿瘤进展	4.241	19.084	脱水	2.293	4.993
食管静脉曲张出血	4.195	19.303	血压波动	2.255	5.046
氨升高	4.185	18.956	脂肪酶升高	2.252	5.108
食管痿	3.914	16.077	坏死性肺炎	2.237	5.465
尿蛋白检出	3.745	14.144	气管食管痿	2.229	5.390
肿瘤破裂	3.702	14.062	肠壁囊样积气	2.209	5.158
甲状腺功能减退症	3.600	12.436	腹泻	2.168	4.523
气胸	3.578	12.333	舌痛	2.162	4.744
胆囊炎	3.560	12.204	急性胆管炎	2.135	5.109
胆管炎	3.558	12.411	直肠穿孔	2.118	5.051
胃肠穿孔	3.469	11.717	憩室穿孔	2.087	4.769
味觉障碍	3.459	11.598	腹内积液	2.077	4.813
肿瘤溶解综合征	3.392	11.037	鼻衄	2.027	4.189
口腔黏膜炎	3.387	10.675	甲状腺炎	1.985	4.447
食欲减退	3.368	10.401	食欲障碍	1.969	4.308
血促甲状腺激素升高	3.330	10.555	低钠血症	1.918	3.911
高血压	3.296	9.895	脑梗死	1.909	3.929
食管穿孔	3.175	9.921	肾肿瘤	1.896	4.249
高氨血症	3.111	9.212	间质性肺疾病	1.884	3.833
腹水	3.102	8.843	胆道出血	1.857	4.293
肝出血	3.086	9.364	咽痿	1.855	3.880
口腔疼痛	3.079	8.746	大脑出血	1.852	3.754
免疫介导的肝炎	3.063	9.242	主动脉夹层	1.833	3.893
肾癌	3.058	8.659	腹疝	1.828	3.941
门静脉血栓形成	3.028	8.764	肿瘤疼痛	1.814	4.109
小肠穿孔	2.879	8.099	血白蛋白降低	1.772	3.720
肾上腺功能不全	2.797	7.380	牙龈疼痛	1.740	3.639
气管出血	2.784	7.748	感染性胸腔积液	1.731	3.883
肾病综合征	2.773	7.266	胆汁淤积性黄疸	1.719	3.698
肾细胞癌	2.694	6.896	低白蛋白血症	1.705	3.587
甲状腺激素类升高	2.671	7.202	喂养障碍	1.688	3.469
血胆红素升高	2.665	6.562	视网膜血管闭塞	1.674	3.796
血压升高	2.664	6.432	甲状腺功能检查异常	1.669	3.552
十二指肠穿孔	2.663	7.130	肝破裂	1.664	3.818
穿孔	2.663	7.164	疲乏	1.610	3.077
急性胆囊炎	2.596	6.470	天门冬氨酸氨基转移酶升高	1.607	3.159
淀粉酶升高	2.594	6.459	食管出血	1.602	3.554
肝衰竭	2.574	6.155	尿蛋白	1.600	3.608
肝功能异常	2.566	6.117	血磷降低	1.580	3.416
血小板计数降低	2.516	5.836	肠穿孔	1.558	3.183
癌症疼痛	2.510	6.344	甲状腺功能亢进	1.519	3.086
肝脓肿	2.509	6.255	肺部炎症	1.513	3.033
可逆性后部脑病综合征	2.509	6.045	伤口裂开	1.480	3.160

表3 与Lenvatinib相关的报告频数前20不良事件信号检测结果

不良事件	A	B	C	D	ROR	ROR ₀₂₅	ROR ₉₇₅	IC	IC ₀₂₅	IC ₉₇₅
腹泻	904	6 301	246 686	9 336 421	4.850	4.523	5.200	2.278	2.168	2.358
食欲减退	804	6 401	94 180	9 488 927	11.195	10.401	12.051	3.485	3.368	3.569
疲乏	772	6 433	308 710	9 274 397	3.315	3.077	3.573	1.729	1.610	1.815
高血压	759	6 446	93 310	9 489 797	10.671	9.895	11.508	3.416	3.296	3.503
恶性肿瘤进展	598	6 607	37 105	9 546 002	20.763	19.084	22.589	4.376	4.241	4.474
恶心	499	6 706	342 897	9 240 210	1.932	1.764	2.117	0.950	0.803	1.058
呕吐	356	6 849	203 852	9 379 255	2.316	2.082	2.577	1.212	1.037	1.339
血压升高	344	6 861	62 945	9 520 162	7.170	6.432	7.992	2.842	2.664	2.971
难受	338	6 867	213 675	9 369 432	2.099	1.882	2.341	1.070	0.890	1.200
尿蛋白	301	6 904	7 533	9 575 574	47.216	41.978	53.108	5.561	5.371	5.699
体质量降低	256	6 949	110 260	9 472 847	3.071	2.710	3.479	1.619	1.412	1.768
发热	252	6 953	141 934	9 441 173	2.353	2.075	2.668	1.234	1.026	1.385
肝性脑病	246	6 959	4 321	9 578 786	62.705	55.028	71.454	5.971	5.760	6.123
脱水	244	6 961	56 442	9 526 665	5.675	4.993	6.449	2.505	2.293	2.658
乏力	242	6 963	156 112	9 426 995	2.056	1.808	2.337	1.040	0.827	1.194
血小板计数降低	218	6 987	42 649	9 540 458	6.681	5.836	7.648	2.740	2.516	2.902
口腔黏膜炎	214	6 991	22 451	9 560 656	12.238	10.675	14.030	3.613	3.387	3.777
掌跖红肿综合征	198	7 007	10 354	9 572 753	23.554	20.425	27.163	4.558	4.323	4.728
皮疹	181	7 024	182 267	9 400 840	1.319	1.138	1.529	0.400	0.154	0.578
感染性肺炎	180	7 025	139 805	9 443 302	1.708	1.473	1.981	0.772	0.526	0.951

好发国家^[46],仑伐替尼应用较多,药物相关不良事件或具有代表性,或可利用国内数据库对此课题进行相关研究,以弥补本研究的缺失和不足。

综上所述,仑伐替尼存在较广泛的药品不良反应,部分不良事件已被报告或已在药品说明书中明确,另一些不良事件是在本研究中初次报告,考虑到这些不良事件的信号强度和报告频率,在进行临床诊疗活动时,医疗卫生人员在应用仑伐替尼时应该对相关不良事件及时进行识别和预防,并采取相关治疗管理措施保证病人用药安全。

参考文献

- [1] AL-SALAMA Z T, SYED Y Y, SCOTT L J. Lenvatinib: a review in hepatocellular carcinoma [J]. Drugs, 2019, 79(6): 665-74.
- [2] FDA. Lenvima® (lenvatinib) US prescribing information [EB/OL]. [2021-05-11]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- [3] EMA. Lenvima (lenvatinib) [EB/OL]. [2021-05-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>.
- [4] PMDA. Lenvima® (lenvatinib): Japanese prescribing information [EB/OL]. [2021-05-11]. https://ss.pmda.go.jp/ja_all/search.x?q=LENVIMA&ic=UTF-8&page=1.
- [5] 化学药品目录集: 甲磺酸仑伐替尼 [EB/OL]. [2021-05-11]. <http://202.96.26.102/index/detail/id/543>.
- [6] STJEPANOVIC N, CAPDEVILA J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib [J]. Biologics, 2014, 8: 129-139.
- [7] SUYAMA K, IWASE H. Lenvatinib: a promising molecular targeted agent for multiple cancers [J]. Cancer Control, 2018, 25(1): 1073274818789361. DOI: 10.1177/1073274818789361.
- [8] BOSS DS, GLEN H, BEIJNEN JH, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours [J]. Br J Cancer, 2012, 106(10): 1598-1604.
- [9] HONG DS, KURZROCK R, WHEELER JJ, et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(21): 4801-4810.
- [10] YAMADA K, YAMAMOTO N, YAMADA Y, et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(8): 2528-2537.
- [11] KEIZER RJ, GUPTA A, GILLAVRY MRMAC, et al. A model of hypertension and proteinuria in cancer patients treated with the anti-angiogenic drug E7080 [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2010, 37(4): 347-363.
- [12] KOYAMA N, SAITO K, NISHIOKA Y, et al. Pharmacodynamic change in plasma angiogenic proteins: a dose-escalation phase I study of the multi-kinase inhibitor lenvatinib [J/OL]. BMC Cancer, 2014, 14: 530. DOI: 10.1186/1471-2407-14-530.
- [13] NAKAMICHI S, NOKIHARA H, YAMAMOTO N, et al. A phase I study of lenvatinib, multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(6): 1153-61.
- [14] ZHU C, MA X, HU Y, et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44545-57.
- [15] CHENG C, NAYERNAME A, CHRISTOPHER JONES S, et al. Wound healing complications with lenvatinib identified in a pharmacovigilance database. J Oncol Pharm Pract. 2019, 25(8): 1817-

- 1822.
- [16] 叶小飞. 基于自发呈报系统与循证医学的药品不良反应信号挖掘[D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [17] FDA. Questions and answers on FDA's adverse event reporting system (FAERS) [EB/OL]. [2021-05-11]. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>.
- [18] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [19] 王育苗, 李睿. 伊伐布雷定的不良反应信号挖掘与评价[J]. 安徽医药, 2021, 25(8): 1693-1696.
- [20] 王芳, 李永辉, 郭瑞峰, 等. 综合利用两个数据库进行药品不良反应风险信号挖掘方法的探索[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 202-205.
- [21] NOREN G N, HOPSTADIUS J, BATE A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery [J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 57-69.
- [22] WANG J, YE XF, GUO XJ, et al. Exploration of statistical shrinkage parameters of disproportionality methods in spontaneous reporting system of China [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(9): 962-970.
- [23] ZHAI Y, YE X, HU F, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US food and drug administration adverse events reporting system [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 286.
- [24] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.
- [25] PUIJENBROEK E PVAN, BATE A, LEUFKENS H G, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10.
- [26] 胡方圆, 翟映红, 许金芳, 等. 免疫抑制剂纳武单抗的呼吸系统药物毒性: 基于2016—2019年FAERS数据库的回顾性研究[J]. 上海预防医学, 2021, 33(4): 319-326.
- [27] HATANAKA T, NAGANUMA A, KAKIZAKI S. Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(1): 36.
- [28] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [29] KIYOSAWA K, UMEMURA T, ICHIJO T, et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S17-26.
- [30] THRIFT AP, EL-SERAG HB, KANWAL F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2): 122-132.
- [31] GOWER E, ESTES C, BLACH S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1 Suppl): S45-57.
- [32] NAIR A, REECE K, DONOGHUE MB, et al. FDA supplemental approval summary: lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Oncologist*, 2021, 26(3): e484-e491. DOI: 10.1002/onco.13566.
- [33] KUDO M, FINN RS, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.
- [34] YAMASHITA T, KUDO M, IKEDA K, et al. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(1): 113-122.
- [35] OKUSAKA T, IKEDA K, KUDO M, et al. Safety and efficacy of lenvatinib by starting dose based on body weight in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in REFLECT [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(6): 570-580.
- [36] EVANS TRJ, KUDO M, FINN RS, et al. Urine protein:creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 218-221.
- [37] Prescribing Information for LENVIMA [EB/OL]. [2021-5-13]. extension: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/2Flabel/2F2020%2F206947s018bl.pdf.
- [38] HONDA S, SAITO Y, SAWADA K, et al. Repeated perforation of the gallbladder in a patient with hepatocellular carcinoma receiving lenvatinib [J]. *Intern Med*, 2020, 59(5): 657-662.
- [39] DATE E, OKAMOTO K, FUMITA S, et al. Gastrointestinal perforation related to lenvatinib, an anti-angiogenic inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases, in a patient with metastatic thyroid cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(2): 350-353.
- [40] SUZUKI N, TAJIRI K, FUTSUKAICHI Y, et al. Perforation of the small intestine after introduction of lenvatinib in a patient with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2020, 14(1): 63-69.
- [41] KIM M, AHN J, SONG DE, et al. Real-world experience of lenvatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer [J]. *Endocrine*, 2021, 71(2): 427-33.
- [42] MOLINARO E, VIOLA D, VIOLA N, et al. Lenvatinib administered via nasogastric tube in poorly differentiated thyroid cancer [J/OL]. *Case Rep Endocrinol*, 2019, 2019: 1-4. DOI: 10.1155/2019/6831237.
- [43] KAWANO F, YONEKAWA T, YAMAGUCHI H, et al. Nasogastric administration of lenvatinib solution in a mechanically ventilated patient with rapidly growing anaplastic thyroid cancer [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020, 2020: 20-0064. DOI: 10.1530/EDM-20-0064.
- [44] MOTZER RJ, HUTSON TE, GLEN H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1473-82.
- [45] 黎润灵. FAERS数据库药物不良反应挖掘与分析[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2017.
- [46] 曹梦迪, 王红, 石菊芳, 等. 中国人群肝癌疾病负担: 多数据源证据更新整合分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(11): 1848-1858.

(收稿日期: 2021-10-10, 修回日期: 2021-11-06)