吉瑞替尼的不良事件信号挖掘与分析Δ

刘　洋*，韩敏珍，夏　杰，胡涵帅，姚　磊，兰　雪，刘　倩，王晋星一#（贵州医科大学第二附属医院药剂科，贵州 凯里　556000）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）15-1888-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.15

摘　要　目的　挖掘吉瑞替尼的不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）2018年2月1日至2023年12月31日上报的以吉瑞替尼为首要怀疑药物的ADE报告，采用报告比值比（ROR）法和比例报告比值比（PRR）法进行数据挖掘。利用《国际医学用语词典》（24.1版）药物ADE术语集中的首选术语（PT）和系统器官分类（SOC）进行分类统计。**结果**　共得到吉瑞替尼ADE报告2 755份，包含676个ADE信号（阳性ADE信号95个），累及313个PT，涉及25个SOC。其中，有9个ADE信号未被其药品说明书提及。信号强度排名前5位的PT分别为肝功能异常、血小板计数降低、发热性中性粒细胞减少症、肺炎和骨髓抑制；阳性信号数排名前6位的SOC分别为各类检查，全身性疾病及给药部位各种反应，呼吸系统、胸及纵隔疾病，感染及侵染类疾病，心脏器官疾病，各类神经系统疾病。其药品说明书未提及的ADE包括肺炎、骨髓抑制、血细胞减少症、败血症、出血、感染（未特指）、感染性休克、呼吸衰竭、曲霉菌感染。**结论**　应用吉瑞替尼时，临床除需关注肝功能异常、血小板减少症等常见ADE外，还应监测药品说明书未提及且信号较强的ADE，如肺炎、骨髓抑制、血细胞减少症、败血症、出血、感染（未特指）、感染性休克、呼吸衰竭、曲霉菌感染、血肌酐升高及间质性肺疾病等。

关键词　吉瑞替尼；药品不良事件；药物警戒；数据挖掘

Signal mining and analysis of adverse drug events for gilteritinib

LIU Yang, HAN Minzhen, XIA Jie, HU Hanshuai, YAO Lei, LAN Xue, LIU Qian, WANG Jinxingyi (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Kaili 556000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine the adverse drug events (ADE) signals for gilteritinib, and provide a reference for safe drug use in clinic. **METHODS** ADE reports with gilteritinib as the primary suspected drug were extracted from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from February 1st, 2018 to December 31st, 2023. Reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) were applied to detect the risk signals from the data in the FAERS database. The classification and statistics of collected signal data were conducted by using the preferred term (PT) and systemic organ class (SOC) in ADE terminology set of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (24.1 edition). **RESULTS** Totally, 2 755 gilteritinib-related ADE reports were collected from the database, involving 676 ADE signals (95 positive signals), 313 PTs and 25 SOCs. Among them, nine signals were not recorded in the package insert. The top 5 PTs consisted of abnormal liver function, decreased platelet count, febrile neutropenia, pneumonia and myelosuppression. The top 6 SOCs for positive signal counts were examinations, general disorders and administration site conditions, respiratory, thoracic and mediastinal disorders, infections and infestations, heart organ disorders, and nervous system disorders. ADEs not recorded in the drug package insert included pneumonia, myelosuppression, decreased blood cell count, sepsis, hemorrhage, infection (not specifically referred to), septic shock, respiratory failure, and aspergillosis. **CONCLUSIONS** In addition to paying attention to common ADEs such as liver dysfunction and thrombocytopenia, it is necessary to monitor ADEs with strong signals that are not mentioned in the drug instructions when using gefitinib, such as pneumonia, bone marrow suppression, cytopenia, sepsis, bleeding, infection (not specifically referred to), septic shock, respiratory failure, Aspergillus infection, elevated serum creatinine and interstitial lung disease.

KEYWORDS　gilteritinib; adverse drug events; pharmacovigilance; data mining

Δ **基金项目** 贵州省科技计划项目（No.黔科合基础-ZK〔2022〕一般410）；贵州省卫生健康委科学技术基金项目（No.gzwkj2021-508）

＊**第一作者** 副主任药师。研究方向：医院药学、临床药学。电话：0855-3833088。E-mail：284510826@qq.com

通信作者 副主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：医院药学、临床药学。电话：0855-3833013。E-mail：245505880@qq.com

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是一种髓系造血干细胞克隆异常导致的大量异常分化的髓系细胞在骨髓内聚集而产生的恶性肿瘤。AML患者生存期短、预后较差。AML在成人中高发，且发病率可随年龄的增加而升高，老年（＞60岁）患者的5年生存率

低于15%[1]。近年来，AML的分子生物学及遗传学特点备受学者关注，已成为选择靶向药物及判断预后的重要依据。其中最常见的为FMS样酪氨酸激酶3（FMS-like tyrosine kinase-3，FLT3）编码基因突变，约30%的AML成人患者携带*FLT3*突变基因，且携带该突变基因者的疾病缓解率低、复发率高、生存期短[2]。

吉瑞替尼为第二代抑制*FLT3*基因和酪氨酸激酶受体阳性突变的靶向药物，对酪氨酸激酶区的D835/I836密码子点突变和内部串联重复突变有较高的选择性，用于复发或难治性AML患者的疗效显著[3]。2018年11月28日，吉瑞替尼被美国FDA批准上市，后续在多国以孤儿药快速获批上市。2021年2月4日，吉瑞替尼获我国国家药品监督管理局批准上市。根据吉瑞替尼的临床试验数据及药品说明书，其常见的不良反应主要为肝功能异常（丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高）、血碱性磷酸酶升高、血清肌酸磷酸酶升高、贫血以及血小板减少症、白细胞减少症和中性粒细胞减少症等，此外，还可引发分化综合征、可逆性后部脑病综合征、QT间期延长等不良反应。研究表明，接受吉瑞替尼治疗的患者中，11%的患者因不良反应导致剂量下调，10%的患者因不良反应导致永久停药，5%的患者会发生严重不良反应[3-4]。

由于临床试验有严格的纳入与排除标准、用药方案和随访要求，无法反映真实世界中吉瑞替尼的安全性。此外，由于吉瑞替尼在复发或难治性*FLT3*基因突变AML等疾病治疗中具有优越性，临床应用越来越多。但随着临床应用的增多，与该药相关的不良反应也被逐渐报道出来，甚至出现了该药药品说明书中未记载的不良反应。探究药品说明书中未载入的不良反应或药物不良事件（adverse drug event，ADE）对保障患者用药安全具有重要作用[5-6]，加之吉瑞替尼在我国上市时间短、上市后的安全性研究资料相对缺乏，因此，有必要对吉瑞替尼的安全性进行充分评估。

通过美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）可较好地了解药物上市后的真实应用情况，及时制定监管措施，从而弥补药品说明书的不完整性、滞后性和不确定性等缺点。因此，本研究基于FAERS数据库，对吉瑞替尼的ADE信号进行挖掘与分析，预警其潜在不良反应，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

本研究数据来源于美国FDA公共数据开放项目（OpenFDA）。以“gilteritinib”及其商品名“Xospata”为检索词，收集2018年2月1日至2023年12月31日FAERS数据库上报的以吉瑞替尼为首要怀疑药物的ADE报告，删除重复和以产品储存错误等作为ADE风险信号的报告，以减少偏倚。提取资料包括患者性别、年龄、用药目的、合并用药、报告人职业、报告国家等。

1.2 数据处理

参考《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*）（24.1版）药物ADE术语集中的首选术语（preferred term，PT）和系统器官分类（system organ class，SOC）进行分类统计[7]。

1.3 信号挖掘与统计方法

本研究基于2×2比例失衡列联表，采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）法对吉瑞替尼的风险信号进行数据挖掘，计算ROR值及其95%置信区间（confidence interval，CI）、PRR值及χ^2值，以筛选潜在的ADE信号。同时满足以下条件时，表示生成1个阳性信号——（1）ROR法：95%CI下限＞1，病例报告数≥3例；（2）PRR法：PRR≥2，χ^2≥4，病例报告数≥3例。ROR和PRR数值越大，表示信号越强，说明药物与ADE之间的相关性越大[8]。采用SPSS 20.0软件和Microsoft Excel 2016软件对数据进行处理。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共检索到2 755份ADE报告。在已报告的ADE中，以男性患者居多（48.97%），年龄主要集中在≥65岁（29.80%）；报告人主要为专业人员（56.62%），上报国家以日本为主（42.98%）；34.08%的患者结局为住院。结果见表1。

2.2 ADE信号累及的PT

本研究共挖掘出676个ADE信号。排除产品问题、中毒、操作并发症、各类损伤等与药物无关的ADE信号后，最终获得95个阳性ADE信号，累及313个PT，共计报告7 676例次。信号强度排名前5位的PT为肝功能异常、血小板计数降低、发热性中性粒细胞减少症、肺炎和骨髓抑制。有9个ADE信号未被说明书提及，分别是肺炎、骨髓抑制、血细胞减少症、败血症、出血、感染（未特指）、感染性休克、呼吸衰竭、曲霉菌感染。信号强度排名前30位的PT见表2。

2.3 ADE信号累及的SOC

通过ROR法和PRR法共检测到95个阳性ADE信号，共累及25个SOC，阳性信号数排名前6位的SOC分别为各类检查，全身性疾病及给药部位各种反应，呼吸系统、胸及纵隔疾病，感染及侵染类疾病，心脏器官疾

表1　吉瑞替尼ADE报告的基本信息

类别	病例报告数/例	占比/%
性别		
女性	1 187	43.09
男性	1 349	48.97
未知	219	7.95
年龄		
≤18岁	495	17.97
18～44岁	351	12.74
45～64岁	561	20.36
≥65岁	821	29.80
未知	527	19.13
报告年份		
2018年(上市前)	91	3.30
2019年	257	9.33
2020年	503	18.26
2021年	660	23.96
2022年	573	20.80
2023年	649	23.56
未知	22	0.80
报告人		
患者	1 184	42.98
专业人员	1 560	56.62
其他	11	0.40
报告国家		
日本	1 184	42.98
美国	743	26.97
法国	96	3.48
中国	86	3.12
西班牙	56	2.03
其他	590	21.42
报告结局		
住院	939	34.08
危及生命	141	5.12
残疾	14	0.51
死亡	592	21.49
不严重	1 069	38.80

病，各类神经系统疾病。其中，各类检查中以血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、血细胞计数降低及白细胞计数降低等信号累积例数最多。结果见表3。

2.4　阳性ADE信号患者的转归情况

95个阳性ADE信号共累计860例患者，其中1例(0.12%)患者残疾，246例(28.60%)患者死亡，121例(14.07%)患者危及生命，228例(26.51%)患者住院。

2.5　吉瑞替尼新的ADE信号

本研究共得到24个新的ADE信号，包括肺炎、骨髓抑制、血细胞减少症、败血症、出血、感染(未特指)、感染性休克、呼吸衰竭、曲霉菌感染、血肌酐升高及间质性肺疾病等。结果见表4。

3　讨论

吉瑞替尼临床用于治疗复发或难治性AML的效果显著，然而该药在我国的上市时间较短，上市后的安全性研究资料相对缺乏。因此探讨真实世界中吉瑞替尼的ADE特征，有助于提高临床医生、药师对用药方案的全面认识并作出精准决策。本研究结果显示，吉瑞替尼

表2　信号强度排名前30位的PT

PT	频次	占比/%	PRR	ROR的95%CI下限
肝功能异常	544	7.09	292.18	330.91
血小板计数降低	361	4.70	193.89	199.45
发热性中性粒细胞减少症	297	3.87	159.52	158.28
肺炎[a]	289	3.76	155.22	153.29
骨髓抑制[a]	250	3.26	134.28	129.49
发热	243	3.17	130.52	125.31
中性粒细胞减少症	227	2.96	121.92	115.84
血细胞减少症[a]	221	2.88	118.70	112.32
败血症[a]	190	2.48	102.05	94.46
贫血	175	2.28	93.99	86.01
疼痛	169	2.20	90.77	82.66
出血[a]	167	2.18	89.70	81.55
感染(未特指)[a]	164	2.14	88.08	79.88
药物过敏	129	1.68	69.29	60.84
白细胞减少症	109	1.42	58.54	50.27
心电图QT间期延长	91	1.19	48.88	40.97
腹泻	73	0.95	39.21	31.89
恶性肿瘤进展	71	0.92	38.13	30.89
疲劳	62	0.81	33.30	26.46
急性肾损伤	61	0.79	32.76	25.97
分化综合征	61	0.79	32.76	25.97
血清肌酸磷酸激酶升高	61	0.79	32.76	25.97
感染性休克[a]	60	0.78	32.23	25.48
恶心	57	0.74	30.61	24.02
呼吸衰竭[a]	57	0.74	30.61	24.02
肾功能不全	54	0.70	29.00	22.57
头晕	54	0.70	29.00	22.57
肿胀	54	0.70	29.00	22.57
曲霉菌感染[a]	48	0.63	25.78	19.70
呼吸困难	42	0.55	22.56	16.87

a：吉瑞替尼说明书未提及的ADE信号。

表3　阳性信号数排名前15位的SOC

SOC	PT数/[个(%)]	报告数/[例(%)]	阳性信号数/[个(%)]
各类检查	31(9.90)	1 296(16.88)	12(12.63)
血液及淋巴系统疾病	11(3.51)	955(12.44)	5(5.26)
感染及侵染类疾病	24(7.67)	645(8.40)	8(8.42)
肝胆系统疾病	13(4.15)	621(8.09)	3(3.16)
全身性疾病及给药部位各种反应	10(3.19)	432(5.63)	9(9.47)
心脏器官疾病	32(10.22)	342(4.46)	8(8.42)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	24(7.67)	311(4.05)	9(9.47)
各类神经系统疾病	10(3.19)	293(3.82)	8(8.42)
肾脏及泌尿系统疾病	10(3.19)	219(2.85)	5(5.26)
细菌感染导致的其他毒血症或菌血症	5(1.60)	210(2.74)	1(1.05)
血管与淋巴管类疾病	6(1.92)	179(2.33)	6(6.32)
胃肠系统疾病	20(6.39)	150(1.95)	2(2.11)
免疫系统疾病	5(1.60)	129(1.68)	1(1.05)
内分泌系统疾病	8(2.56)	108(1.41)	1(1.05)
皮肤及皮下组织类疾病	5(1.60)	88(1.15)	1(1.05)

的ADE表现广泛，涉及多个系统器官，比如各类检查，全身性疾病及给药部位各种反应，呼吸系统、胸及纵隔疾病等；除该药药品说明书提及的ADE(如心电图QT间期延长、分化综合征等)在本研究中均有发现外，还有药品说明书未记载的ADE被发现，且其信号强度较大，如肺炎、骨髓抑制等。这提示患者在使用吉瑞替尼时，需警惕药品说明书未收录的ADE，用药前需进行风险评估，用药后需及时监测，以确保用药安全。

表4　吉瑞替尼新的ADE信号

PT	报告数/例	PRR	ROR(95%CI下限)
肺炎	289	155.22	173.30(153.29)
骨髓抑制	250	134.28	147.58(129.49)
血细胞减少症	221	118.70	128.96(112.32)
败血症	190	102.05	109.53(94.46)
出血	167	89.70	95.42(81.55)
感染(未特指)	164	88.08	93.60(79.88)
感染性休克	60	32.23	32.92(25.48)
呼吸衰竭	57	30.61	31.24(24.02)
曲霉菌感染	48	25.78	26.22(19.70)
血肌酐升高	37	19.87	20.13(14.55)
间质性肺疾病	35	18.80	19.03(13.63)
尿路感染	34	18.26	18.48(13.17)
多器官功能障碍综合征	33	17.72	17.93(12.71)
低钠血症	32	17.19	17.38(12.26)
蜂窝织炎	30	16.11	16.28(11.36)
弥散性血管内凝血	26	13.96	14.09(9.57)
吞咽困难	16	8.63	9.31(6.97)
脱水	16	8.59	8.64(5.28)
嗜睡	15	8.56	8.22(5.73)
心功能不全	15	8.06	8.10(4.87)
肝炎	14	7.52	7.55(4.47)
血栓形成	14	7.22	7.14(6.11)
发育迟缓	13	6.98	7.01(4.06)
癫痫	11	5.91	5.93(3.28)

3.1　SOC及其主要ADE分析

本研究中，各类检查的ADE信号主要包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、血细胞计数降低、白细胞计数降低等。血液及淋巴系统疾病涉及多种ADE信号，包括骨髓抑制、贫血、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症等，这提示吉瑞替尼诱发的血液毒性风险较高，尤其是在合并用药的情况下，需停药以减轻骨髓抑制程度[9]。肝胆系统疾病主要表现为肝功能异常等。吉瑞替尼主要经肝脏细胞色素P_{450}（cytochrome P_{450}，CYP）3A4酶代谢，该药动学特点可能是其导致肝脏系统发生不良反应的主要原因[10]。吉瑞替尼的药品说明书记载的转氨酶升高为十分常见的ADE，且推荐轻度或中度肝功能损害患者无须调整剂量，而对于重度肝功能损害患者的有效性和安全性暂无评估结果。因此对于重度肝功能损害患者建议停用吉瑞替尼[4]，如必须用药，则建议用药时定期监测肝功能并避免与CYP3A4抑制剂同服。在呼吸系统、胸及纵隔疾病方面，以呼吸衰竭、呼吸困难、间质性肺疾病等的报告数较多，其中呼吸困难的信号与药品说明书记录一致。目前，吉瑞替尼对肺脏不良反应的发生机制尚不明确，推测可能是药物本身对肺脏具有直接毒性，或可能是药物引起变态反应导致的间接毒性[11－12]。在肾脏泌尿系统疾病方面，急性肾损伤和肾功能不全的信号较强，这与药品说明书记载基本一致，为常见ADE。已有研究基于群体药动学模型确定了血肌酐可影响吉瑞替尼的暴露量[4]，但是目前尚未有报道基于肾功能不全患者研究吉瑞替尼的药动学、药效学特征。吉瑞替尼主要经粪便排泄，既往已有研究发现，终末期肾病患者应用吉瑞替尼后，未增加其肾脏毒性的发生风险[13]。这提示在患者肾功能没有受损的情况下，若仅表现为轻度血肌酐升高，仍可继续使用吉瑞替尼。但仍需基于更多高质量的研究明确吉瑞替尼对肾脏系统的影响。

3.2　新的ADE风险信号

本研究发现，药品说明书未记载且信号强度较大的ADE主要有肺炎、骨髓抑制、血细胞减少症、败血症、出血、感染(未特指)、感染性休克、呼吸衰竭、曲霉菌感染。本研究中，吉瑞替尼高信号强度的ADE主要为感染及侵染类疾病，包括肺炎、败血症、感染(未特指)、感染性休克、曲霉菌感染、尿路感染、多器官功能障碍综合征等。以上结果提示，接受吉瑞替尼治疗的患者，需警惕因血液系统不良反应所致的感染及侵袭类疾病。一项关于吉瑞替尼的剂量递增队列研究和扩展队列研究的Ⅰ/Ⅱ期临床试验研究发现，患者肺炎和败血症的发生率分别为11%(27/252)、14%(36/252)[14]。另一项研究结果显示，在采用吉瑞替尼治疗的292例患者中，最常见的不良反应(发生率≥5%)为肺炎(19%)、发热(13%)、败血症(13%)等[3]。另有研究发现，部分接受吉瑞替尼治疗的AML患者因出现菌血症和败血症而死亡，还有患者在研究期间死于肺部感染[14－15]。考虑到严重感染及侵袭类不良反应可能会引起患者死亡，因此临床使用吉瑞替尼时，需定期监测患者的血液学指标和体征，用药前、用药期间均需常规检测全血细胞，对于出现血液学指标异常的患者应慎重使用吉瑞替尼或尽早、及时调整治疗方案。

此外，吉瑞替尼药品说明书未记载且信号较强的ADE还有呼吸衰竭、间质性肺疾病。既往研究发现，在252例难治或复发性*FLT3*突变型AML患者中，6%的患者(14/252)发生呼吸衰竭，且其中1例患者因此死亡[11]。一项汇总了吉瑞替尼相关不良反应个案报告的研究发现，间质性肺疾病(发生率4.7%)占3级及以上严重不良反应的3.7%[16]。这提示临床应用吉瑞替尼时，应警惕呼吸系统、胸及纵隔疾病，如出现呼吸困难、咳嗽等与肺部毒性相关的症状时，应及时调整用药，给予泼尼松类固醇激素或吸氧等对症治疗，必要时停药。

3.3　本研究的局限性

本研究的局限性为：(1)FAERS数据库属于自发呈报系统，存在重复、漏报及报告不准确等问题，导致数据的完整性及质量欠佳；(2)FAERS数据库的信息主要来源于欧美等国家，中国人群比例较低，不同人种对药物

的体内处置存在差异，因此在中国人群中的实际阳性信号可能存在差异；(3)本研究采用PRR法和ROR法进行阳性信号评估，信号检测结果仅表示药物与ADE之间的统计学关联，不足以评估药物与ADE的因果关系；(4)信号强度无法量化绝对风险。

4 结语

本研究对吉瑞替尼的ADE信号进行分析与挖掘，较为真实、完整地反映了吉瑞替尼的安全性信息。吉瑞替尼的“黑框警告”均有信号检出，其余检出的ADE信号与其药品说明书基本一致，证明了本研究结果的可靠性。吉瑞替尼常见的ADE有肝功能异常、血小板计数降低、发热性中性粒细胞减少症、肺炎和骨髓抑制等；药品说明书未记载且信号较强的ADE有感染（未特指）、感染性休克、呼吸衰竭、曲霉菌感染、血肌酐升高及间质性肺疾病等。针对研究发现的信号强、致死风险大的不良反应，尤其是药品说明书未记载的不良反应，临床应重点关注，用药前可进行早期风险评估，及时监测与早期识别，并及时干预，以保障患者用药安全。

参考文献

[1] SHIMONY S, STAHL M, STONE R M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(3): 502-526.

[2] DAVER N, VENUGOPAL S, RAVANDI F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(5): 104.

[3] 赵爽，张莹，王相峰，等. 治疗FLT3突变复发或难治性急性髓系白血病的新药：吉特替尼[J]. 肿瘤药学，2019，9(6)：957-960.
ZHAO S, ZHANG Y, WANG X F, et al. New drugs for FLT3 mutant recurrence or refractory acute myeloid leukemia: gilteritinib[J]. Anti Tumor Pharm, 2019, 9(6): 957-960.

[4] FDA.XOSPATA*(gilteritinib) tablets, for oral administration[EB/OL].[2024-02-11]. https://www.astellas.com.cn/system/files/2_gilteritinib_fumarate_tablets.pdf.

[5] PAUDEL A, DHITAL R, AREOYE G, et al. Sweet's syndrome in a granulocytopenic patient with acute myeloid leukemia on FLT3 inhibitor[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2020, 10(3): 275-278.

[6] KIM R S, YAGHY A, WILDE L R, et al. An iridociliochoroidal myeloid sarcoma associated with relapsed acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation, treated with gilteritinib, an FLT3 inhibitor[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(4): 418-419.

[7] GROßE-MICHAELIS I, PROESTEL S, RAO R M, et al. MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels[J]. Ther Innov Regul Sci, 2023, 57(1): 1-6.

[8] EVANS S J, WALLER P C, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.

[9] DAVER N, PERL A E, MALY J, et al. Venetoclax plus gilteritinib for FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(35): 4048-4059.

[10] JAMES A J, SMITH C C, LITZOW M, et al. Pharmacokinetic profile of gilteritinib: a novel FLT-3 tyrosine kinase inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(10): 1273-1290.

[11] SCHWAIBLMAIR M, BEHR W, HAECKEL T, et al. Drug induced interstitial lung disease[J]. Open Respir Med J, 2012, 6: 63-74.

[12] VAN LEMMEN M, VAN DER SCHRIER R, DAHAN A, et al. Pharmacology of viable mechanism agnostic respiratory stimulants for the reversal of drug-induced respiratory depression in humans[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2023, 19(10): 671-679.

[13] TOLLKUCI E, TRAN T, MYERS R. Gilteritinib administration in a hemodialysis patient[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(5): 1255-1257.

[14] MOLICA M, PERRONE S, ROSSI M. Gilteritinib: the story of a proceeding success into hard-to-treat FLT3-mutated AML patients[J]. J Clin Med, 2023, 12(11): 3647.

[15] PERL A E, ALTMAN J K, CORTES J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(8): 1061-1075.

[16] SUGAMORI H, LEE T, MITOMI T, et al. Interim results from a postmarketing surveillance study of patients with FLT3-mutated relapsed/refractory AML treated with the FLT3 inhibitor gilteritinib in Japan[J]. Jpn J Clin Oncol, 2022, 52(7): 766-773.

（收稿日期：2024-03-04 修回日期：2024-06-24）
（编辑：陈 宏）