

药源性疾病与药物风险信息专题

导读

随着进入临床的新药品类越来越多,即便是具有多年工作经验的药师,对于用药指南中与药房货架上不断出现的陌生新药,也会觉得知识匮乏与应对无措。虽然药师可以通过不断追踪新药研发进程,充实完善药品知识体系,但是,有限的临床研究数据并不能完全保障新药上市后临床应用的安全性,新的药源性疾病随时可能发生。为了加强药物风险管理工作,本刊向相关领域的全国知名专家团队发出邀约,特此组织了一批药源性疾病与药物风险信息专题的稿件,与全国药师同仁共同分享,以期在未来的工作中,共同寻找到新药引发的药源性疾病的药物风险管理工作模式,更好地为患者提供优质的临床药学服务。

武汉大学中南医院副教授、二级主任药师 胡汉昆

· 药源性疾病与药物风险信息专题 ·

基于FAERS数据库芬戈莫德在多发性硬化患者中的肿瘤风险信号挖掘

张 千, 颜明明, 赵 晖, 邱晓燕, 钟明康

复旦大学附属华山医院药剂科(上海 200040)

【摘要】目的 评估芬戈莫德在多发性硬化患者中潜在的肿瘤风险。**方法** 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库2004年第一季度至2022年第四季度数据,采用报告比值比(ROR)法和信息成分(IC)法挖掘芬戈莫德在多发性硬化患者中潜在的肿瘤不良事件信号。**结果** 获得1 628例与芬戈莫德治疗多发性硬化患者有关的肿瘤不良事件报告,报告例次数排名前3位的肿瘤类别依次为皮肤和黏膜恶性肿瘤(527例次)、乳腺癌(89例次)和女性生殖器官癌(43例次)。信号分析显示,报告例次数排名前6位的肿瘤依次是基底细胞癌(189例次, ROR=5.67, ROR_{0.25}=4.91, IC_{0.25}=2.23)、恶性黑色素瘤(105例次, ROR=3.29, ROR_{0.25}=2.71, IC_{0.25}=1.39)、鳞状细胞癌(62例次, ROR=2.91, ROR_{0.25}=2.27, IC_{0.25}=1.12)、乳腺浸润性导管癌(53例次, ROR=8.62, ROR_{0.25}=6.56, IC_{0.25}=2.46)、皮肤鳞状细胞癌(45例次, ROR=3.58, ROR_{0.25}=2.67, IC_{0.25}=1.31)和子宫癌(37例次, ROR=4.09, ROR_{0.25}=2.96, IC_{0.25}=1.41)。**结论** 芬戈莫德在多发性硬化患者中有广泛的潜在肿瘤不良事件风险,理解这一现象需要进一步的临床研究来探索,并建议服用芬戈莫德的患者进行皮肤科随访。

【关键词】 芬戈莫德; 肿瘤; 药品不良事件; 多发性硬化; FAERS 数据库; 数据挖掘; 药物警戒

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309001

基金项目: 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目[沪卫人事(2021)99]

通信作者: 钟明康, 硕士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: mkzhong_hs@126.com

<https://ywlxhx.whuznhmedj.com/>

Data mining of cancer risk associated with fingolimod in multiple sclerosis patients: based on FAERS database

Qian ZHANG, Ming-Ming YAN, Hui ZHAO, Xiao-Yan QIU, Ming-Kang ZHONG

Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Ming-Kang ZHONG, Email: mkzhong_hs@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the cancer risk associated with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis (MS). **Methods** Data from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2022 were extracted. The reporting odds ratio (ROR) method and information components (IC) method were used to identify the association between fingolimod and potential cancer event reports in multiple sclerosis patients. **Results** A total of 1 628 reports related to fingolimod in the treatment of multiple sclerosis were identified. Skin and mucous membrane cancer (527 items), breast cancer (89 items), and female genital cancer (43 items) were the top three cancers category in terms of report. The analysis showed that basal cell carcinoma (189 items, ROR=5.67, ROR_{0.25}=4.91, IC_{0.25}=2.23), malignant melanoma (105 items, ROR=3.29, ROR_{0.25}=2.71, IC_{0.25}=1.39), squamous cell carcinoma (62 items, ROR=2.91, ROR_{0.25}=2.27, IC_{0.25}=1.12), invasive ductal breast carcinoma (53 items, ROR=8.62, ROR_{0.25}=6.56, IC_{0.25}=2.46), cutaneous squamous cell carcinoma (45 items, ROR=3.58, ROR_{0.25}=2.67, IC_{0.25}=1.31) and cervix carcinoma (37 items, ROR=4.09, ROR_{0.25}=2.96, IC_{0.25}=1.41) were the top six cancer events in terms of report. **Conclusion** Fingolimod is associated with a much broader scope of potential cancer events in multiple sclerosis patients. Further clinical studies are required to explore a better understanding of this phenomenon, and dermatological follow-up is recommended for patients taking fingolimod.

【Keywords】 Fingolimod; Cancer; Adverse drug reaction; Multiple sclerosis; FAERS database; Data mining; Pharmacovigilance

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为主要特征的自身免疫性疾病, 可并发周围神经损害及多种其他自身免疫性疾病^[1]。在过去 10 年中, MS 的治疗手段得到较大发展, 具有多种机制的新型有效的疾病修饰疗法 (disease-modifying treatment, DMT) 越来越多地应用于该病的早期阶段。芬戈莫德是美国食品药品监督管理局 (FDA) 2010 年批准上市的新型 DMTs 药物之一, 也是美国 FDA 批准的第 1 种减少 MS 复发的口服药物^[2], 其为 1- 磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 受体调节剂, 可阻止淋巴细胞离开淋巴结, 降低复发率, 延缓 MS 恶化^[3]。越来越多的真实世界证据认为芬戈莫德在预防残疾和转化为继发进展性疾病过程方面具有较好的效果^[4-5]。然而, 使用芬戈莫

德治疗 MS 引起的一些严重药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 如基底细胞癌、淋巴瘤、鳞状细胞癌和黑色素瘤, 也已被说明书记载或被文献报道^[6-8]。美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库在支持上市后药品安全性监测方面发挥着至关重要的作用, 一直是准确检测上市后药物安全问题的有用工具^[9-10]。本研究旨在利用 FAERS 数据库开展芬戈莫德相关肿瘤 ADE 数据挖掘, 以评估其治疗 MS 过程中相关的潜在肿瘤风险。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取 FAERS 数据库从 2004 年第一季度至 2022 年第四季度的 ADE 报告数据, 排除重复报告, 并提取每例报告的最新版本进行比例失衡分

析（检索日期为 2023 年 3 月 21 日），分析芬戈莫德相关的肿瘤 ADE。

1.2 数据处理

使用 RxNorm 药品词表选取芬戈莫德的通用名和商品名，并以其通用名“fingolimod”进行标准化药物名称^[11]。使用国际医学用语词典（medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA）22.1 版查询与恶性肿瘤 ADE 相关的首选语（preferred term, PT）^[12]，共评估 2 214 个与肿瘤 ADE 相关的 PT，并进行编码。从 FAERS 数据库中检索各报告的适应症均限定为“MS”，并排除年龄、性别缺失的报告。

1.3 信号检测方法

采用比例失衡分析法中的报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法和信息成分（information components, IC）法检测信号。当 IC 值 95%CI 下限（IC₀₂₅）> 0 时提示该肿瘤为可疑信号，其中，> 0~1.5 为弱信号，> 1.5~3 为中信号，而> 3 则为强信号。ROR 法中，当相关肿瘤 ADE 病例数（目标药物的 PT 绝对计数）≥ 3，且 ROR 值 95%CI 下限（ROR₀₂₅）> 1 时，提示该肿瘤为可疑信号，即药品与该肿瘤 ADE 存在统计学关联^[13]。本研究中，同时满足以上两

种方法的阈值时，纳入可疑信号。采用 MATLAB Version R2019a（MathWorks, USA）软件对肿瘤 ADE 相关的 PT 数据挖掘过程进行自动对比分析。采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理与分析。

1.4 联合用药分析

为进一步明确肿瘤 ADE 信号与芬戈莫德的关系，排除联合用药的影响，从 FAERS 数据库中检索对于发生肿瘤 ADE 且符合 MS 适应证的患者，分析芬戈莫德与其他药物的联用情况，并按其报告数进行排序。

2 结果

2.1 基线资料

共纳入 19 078 990 条 ADE 记录，其中 30 534 例 ADE 报告与芬戈莫德有关，最终获得 1 628 例与芬戈莫德治疗 MS 有关的肿瘤 ADE 报告。其中，皮肤和黏膜恶性肿瘤（527 例次）、乳腺癌（89 例次）和女性生殖器官癌（43 例次）为报告例次前 3 位的肿瘤类别。

芬戈莫德有关的肿瘤 ADE 报告中 76.54%（1 246/1 628）为男性，99.88%（1 626/1 628）发生在 18 岁及以上患者。2019 年报告的肿瘤 ADE 最多，占全部病例的 21.62%（352/1 628），见表 1。

表1 芬戈莫德相关ADE的基线信息[n(%)]

Table 1. The characteristics of adverse events reports in fingolimod-treated patients [n(%)]

特征	芬戈莫德相关肿瘤ADE (n=1 628)		芬戈莫德相关其他ADE (n=28 906)	
	例次	构成比 (%)	例次	构成比 (%)
性别				
男	1 246	76.54	22 581	78.12
女	384	23.59	6 319	21.86
其他 ^a	0	0.00	16	0.06
年龄 (岁)				
0~	0	0.00	22	0.08
10~	0	0.00	328	1.13
18~	46	2.83	3 159	10.93
30~	698	42.87	15 627	54.06
50~	759	46.62	8 568	29.64
65~	119	7.31	1 115	3.86
76~85	4	0.25	39	0.13
>85	0	0.00	5	0.02
其他 ^b	2	0.12	45	0.16
年份				
2004年	0	0.00	0	0.00

续表1

特征	芬戈莫德相关肿瘤ADE (n=1 628)		芬戈莫德相关其他ADE (n=28 906)	
	例次	构成比 (%)	例次	构成比 (%)
2005年	0	0.00	2	0.00
2006年	0	0.00	1	0.00
2007年	0	0.00	0	0.00
2008年	0	0.00	0	0.00
2009年	6	0.37	6	0.00
2010年	6	0.37	13	0.04
2011年	92	5.65	2 882	9.97
2012年	156	9.58	3 715	12.85
2013年	94	5.77	3 307	11.44
2014年	119	7.31	1 345	4.65
2015年	218	13.39	3 197	11.06
2016年	242	14.86	4 372	15.12
2017年	236	14.50	3 754	12.99
2018年	319	19.59	4 542	15.71
2019年	352	21.62	5 043	17.45
2020年	280	17.20	3 452	11.94
2021年	124	7.62	1 763	6.10
2022年	144	8.85	1 707	5.91
适应证				
MS症	1 221	75.00	23 518	81.36
复发缓解MS	390	23.96	5 421	18.75
原发进行性MS	20	1.23	32	0.11
复发MS	17	1.04	256	0.89
复发继发性MS	12	0.74	255	0.88
MS	8	0.49	144	0.50
复发预防进展性MS	3	0.18	18	0.06
进行性MS	3	0.18	11	0.04
进展性MS	1	0.06	8	0.03

注：^a填写除男、女外的文字，并非缺失；^b填写非年龄的文字，并非缺失

2.2 信号挖掘结果

在使用芬戈莫德的患者中，皮肤和黏膜恶性肿瘤、乳腺癌和女性生殖器官癌 ADE 记录例次最多。其他包括恶性淋巴瘤、恶性或未与指明的癌症、消化系统癌症、呼吸系统癌症以及脑部肿瘤 ADE 也显示与芬戈莫德有一定潜在的统计学关联。

2.2.1 皮肤和黏膜恶性肿瘤风险

与芬戈莫德潜在相关的皮肤和黏膜恶性肿瘤 ADE 527 例次，其中基底细胞癌（189 例次，ROR=5.67，ROR_{0.25}=4.91，IC_{0.25}=2.23）、恶性黑色素瘤（105 例次，ROR=3.29，ROR_{0.25}=2.71，

IC_{0.25}=1.39）、鳞状细胞癌（62 例次，ROR=2.91，ROR_{0.25}=2.27，IC_{0.25}=1.12）和皮肤鳞状细胞癌（45 例次，ROR=3.58，ROR_{0.25}=2.67，IC_{0.25}=1.31）是该类中报告例次数前 4 位的肿瘤 ADE。见图 1。

2.2.2 乳腺癌风险

与芬戈莫德潜在相关的乳腺癌 ADE 89 例次，其中乳腺浸润性导管癌的 ROR 值为 8.62（53 例次，ROR_{0.25}=6.56，IC_{0.25}=2.46）、乳腺导管内增生性病变 ROR 值为 7.43（21 例次，ROR_{0.25}=4.82，IC_{0.25}=1.78）和乳腺浸润性小叶癌 ROR 值为 7.57（8 例次，ROR_{0.25}=3.75，IC_{0.25}=0.78）。见图 1。

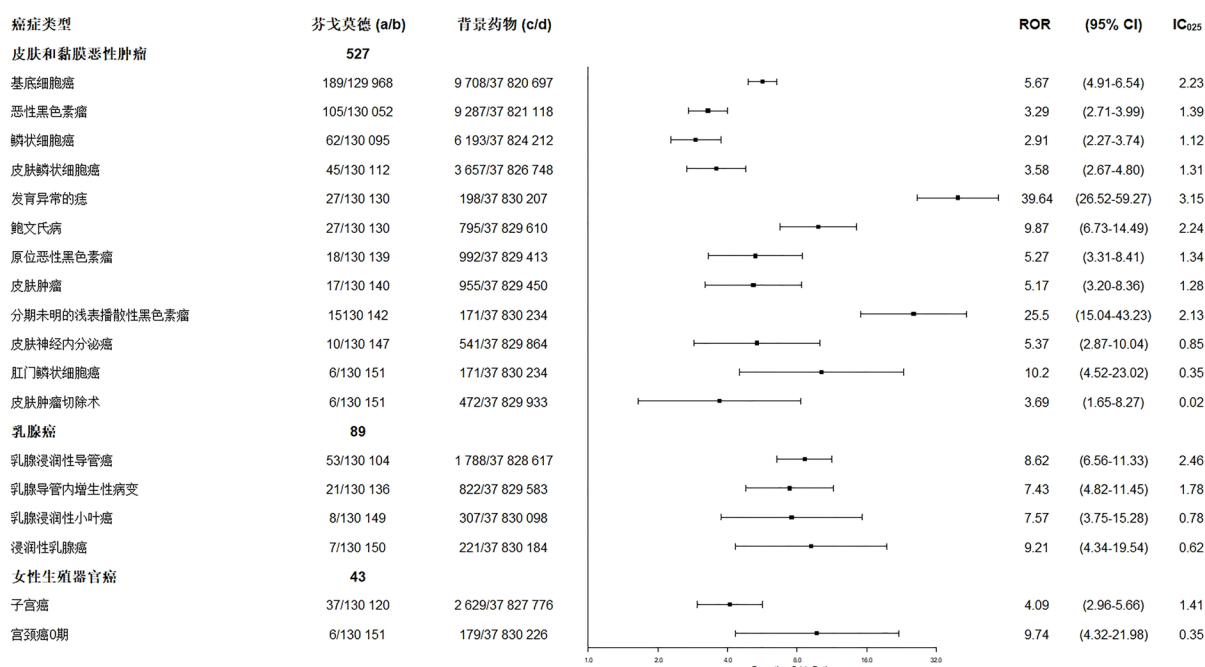


图1 芬戈莫德相关皮肤和黏膜恶性肿瘤、乳腺癌和女性生殖器官癌风险的ROR值与IC₀₂₅值
 Figure 1. The ROR and IC₀₂₅ values of fingolimod-associated skin and mucous membrane cancer, breast cancer and female genital cancer

注: a: 目标药物目标ADR; b: 目标药物其他ADR; c: 其他药物目标ADR; d: 其他药物其他ADR

2.2.3 女性生殖器官癌风险

与芬戈莫德潜在相关的女性生殖器官癌 ADE 43 例次。子宫癌 ROR 值为 4.09 (37 例次, ROR₀₂₅=2.96, IC₀₂₅=1.41), 宫颈癌 0 期 ROR 值为 9.74 (6 例次, ROR₀₂₅=4.32, IC₀₂₅=0.35)。见图 1。

2.2.4 其他潜在相关肿瘤风险

与芬戈莫德潜在相关的其他肿瘤 ADE 包括 43 例次恶性淋巴瘤、41 例次恶性或未指明的癌症、21 例次消化系统癌症、20 例次呼吸系统癌症以及 14 例次脑部肿瘤等。其他潜在相关类型肿瘤风险的 ROR 值见图 2。

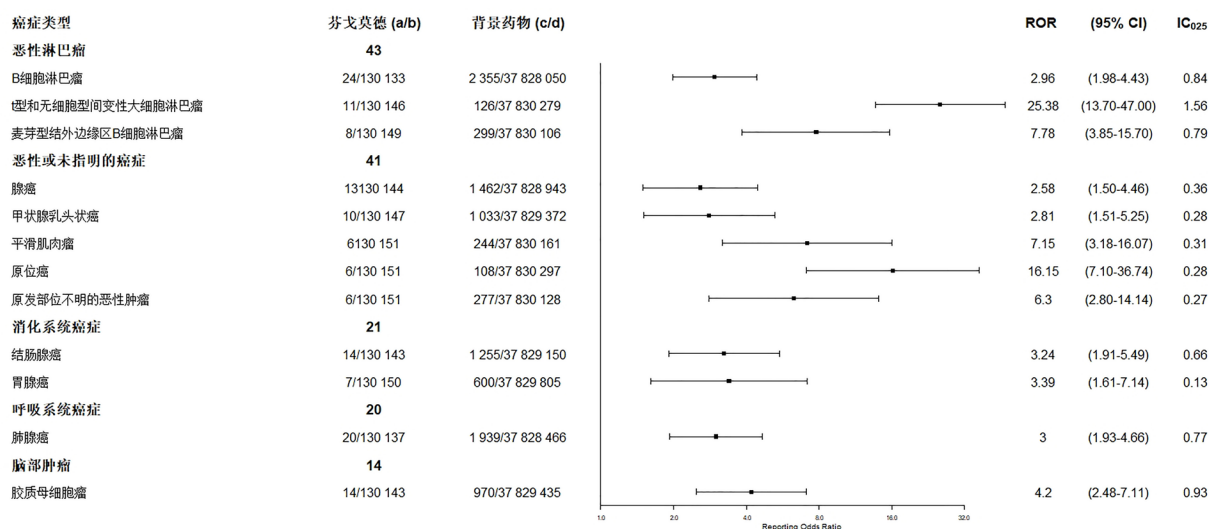


图2 芬戈莫德相关恶性淋巴瘤、恶性或未指明的癌症、消化系统癌症、呼吸系统癌症和脑部肿瘤风险的ROR值及IC₀₂₅值
 Figure 2. The ROR and IC₀₂₅ values of fingolimod-associated digestive system cancer, malignant or unspecified tumours, malignant lymphomas, brain tumors, and respiratory system cancer

注: a: 目标药物目标ADR; b: 目标药物其他ADR; c: 其他药物目标ADR; d: 其他药物其他ADR

2.3 联合用药

1 628 例芬戈莫德伴发肿瘤 ADE 报告中, 联合用药前 5 位依次为骨化三醇 (167 例, 10.26%)、维生素 (144 例, 8.85%)、巴氯芬 (94 例, 5.77%)、加巴喷丁 (84 例, 5.16%) 和干

扰素 β -1a (62 例, 3.81%)。联用干扰素 β -1a、那他珠单抗和阿司匹林的相关肿瘤占肿瘤 ADE 报告比例与非肿瘤 ADE 报告占非肿瘤 ADE 报告比例的比值分别为 3.89 : 1, 3.56 : 1 和 1.83 : 1。见表 2。

表2 前10名联用药物的潜在相关肿瘤ADE风险数据[n(%)]

Table 2. Potentially relevant tumor ADE risk data for the top 10 concomitant drugs [n(%)]

联合用药	相关肿瘤ADE报告 (n=1628)	非肿瘤ADE报告 (n=28 906)	比值
芬戈莫德+骨化三醇	167 (10.26)	2 044 (7.07)	1.45
芬戈莫德+维生素	144 (8.85)	2 078 (7.19)	1.23
芬戈莫德+巴氯芬	94 (5.77)	1 447 (5.01)	1.15
芬戈莫德+加巴喷丁	84 (5.16)	1 195 (4.13)	1.25
芬戈莫德+干扰素 β -1a	62 (3.81)	283 (0.98)	3.89
芬戈莫德+氨基吡啶	60 (3.69)	890 (3.08)	1.20
芬戈莫德+那他珠单抗	58 (3.56)	290 (1.00)	3.56
芬戈莫德+阿司匹林	50 (3.07)	486 (1.68)	1.83
芬戈莫德+普瑞巴林	50 (3.07)	575 (1.99)	1.54
芬戈莫德+甲状腺素钠	45 (2.76)	472 (1.63)	1.69

3 讨论

本研究对 FAERS 数据库提取的数据进行比例失衡分析, 发现芬戈莫德有广泛的潜在肿瘤 ADE 风险。与芬戈莫德治疗 MS 过程中相关的肿瘤 ADE 报告例次数排名前 6 位的依次为基底细胞癌、恶性黑色素瘤、鳞状细胞癌、乳腺浸润性导管癌、皮肤鳞状细胞癌和子宫癌。由于芬戈莫德有关的肿瘤 ADE 报告中肛门鳞状细胞癌、皮肤肿瘤切除术、浸润性乳腺癌、宫颈癌 0 期、平滑肌肉瘤、原位癌、原发部位不明的恶性肿瘤以及胃癌的例次数较少, 导致 ROR 值较大且 95%CI 较宽, 未来仍需收集更多的病例来验证这些数据。IC 法可消除由于缺乏绝对计数造成的假阳性, 能为验证 ROR 法分析结果的有效性提供参考^[14-15]。本研究显示, 例次数越少、ROR 值 95%CI 越宽的肿瘤 ADE, 其 IC₀₂₅ 值越低。

基于上市前临床试验的数据, 包括表 1 中 2004—2010 年芬戈莫德未上市时提交美国 FAERS 数据库的 ADE 报告, 美国 FDA 要求药品标签中将淋巴瘤列为芬戈莫德可能的 ADE。欧洲和欧洲药品管理局 (EMA) 的芬戈莫德产品信息不仅包含这一内容, 还包括对皮肤癌警告。芬戈莫德的临床试验和长期随访研究^[3,16-20]未给出肿瘤风

险的确认报告, 但总体上, 不能排除肿瘤风险增加的可能性。

迄今为止, 已报告数例在芬戈莫德治疗期间诊断出黑色素瘤的病例^[3,17,21]。该药是否与黑色素瘤相关仍有争议, 因为在对 160 例患者 2 年随访和 328 例患者 1 年随访的研究^[22]中, 均未报告黑色素瘤 ADE。就机制而言, 磷酸化的芬戈莫德激活 S1P 受体, 导致功能性 S1P 拮抗, 抑制淋巴细胞从淋巴结和次级淋巴组织排出, 与循环淋巴细胞数量减少相关^[23]。可以推测, 这种淋巴细胞减少可能会消除或中和黑色素瘤特异性淋巴细胞, 并抵消肿瘤免疫监视。另一种假说是, 芬戈莫德可以增强髓外造血, 并带来大量的骨髓源性抑制细胞, 这些细胞可以积极抑制小鼠的抗肿瘤免疫反应^[24]。

在使用芬戈莫德治疗的 MS 患者中, 最常联用的药物是骨化三醇 (维生素 D₃), 与真实世界的药物数据分析研究^[25]的结果一致。巴氯芬、加巴喷丁和普瑞巴林是治疗 MS 病程中痉挛和疼痛的有效药物, 也是处方频率较高的药物^[26-27], 但本研究中这些联合用药所占比例较低, 其中骨化三醇所占比例最高, 为 10.26%, 对结果影响有限。

另一项比例失衡信号挖掘研究^[28]表明, 在 MS 患者中, 与干扰素 β -1a 治疗相比, DMTs 治

疗并未增加肿瘤风险，但此研究基于支持 FAERS 数据库分析的在线公开软件 OpenVigil，而不是来自 FAERS 数据库的原始数据，且将所有肿瘤 ADE 作为一个整体进行评估，而不是单独分析，可能是其得到不同结果的原因。

因为较多的肿瘤 ADE 仅有 1~2 例报告，使得本研究进行信号检测时将其排除在外。相信随着数据库中 ADE 报告越来越多，能检测到更多的潜在信号。此外，FAERS 数据库为自发报告数据库，本身具有一定局限性，如存在漏报和低报、无法计算发生率等问题，比例失衡分析检测的风险信号反映存在统计学关联，并不意味着药物和 ADE 之间存在明确的因果关系，需要更多来源的证据去验证。

综上所述，本研究基于 FAERS 数据库采用 ROR 法和 IC 法进行数据挖掘，发现芬戈莫德在 MS 患者中有广泛的潜在肿瘤风险，包括基底细胞癌、恶性黑色素瘤、鳞状细胞癌、乳腺浸润性导管癌、皮肤鳞状细胞癌和子宫癌。有研究^[29]指出，自药品获批到因 ADE 而采取重大安全性相关监管措施的中位时间为 11 年。芬戈莫德已获批超过 10 年，故在本研究中有足够的时间暴露出严重的 ADE。未来也可开展大样本、随访时间较长的真实世界研究进一步监测肿瘤 ADE，并建议服用芬戈莫德的患者进行皮肤科随访，警惕皮肤和黏膜恶性肿瘤 ADE 的发生。

参考文献

- 1 Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 169–180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.
- 2 Administration USFaD. FDA approves first oral drug to reduce MS relapses 2010[EB/OL] (2013-04-19) [2022-09-18].
- 3 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5): 402–415. DOI: 10.1056/NEJMoa0907839.
- 4 Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis[J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 175–187. DOI: 10.1001/jama.2018.20588.
- 5 Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(5): 536–541. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
- 6 Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419878324. DOI: 10.1177/1756286419878324.
- 7 Benedetti MD, Marangi A, Bozzetti S, et al. HPV-related papillary squamous cell carcinoma of the tonsil during treatment with fingolimod[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 23: 24–26. DOI: 10.1016/j.msard.2018.04.018.
- 8 Velter C, Thomas M, Cavalcanti A, et al. Melanoma during fingolimod treatment for multiple sclerosis[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 113: 75–77. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.03.011.
- 9 Piccinni C, Motola D, Marchesini G, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1369–1371. DOI: 10.2337/dc10-2412.
- 10 Chretien B, Lelong-Boulouard V, Chantepie S, et al. Haematologic malignancies associated with clozapine v. all other antipsychotic agents: a pharmacovigilance study in VigiBase®[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(9): 1459–1466. DOI: 10.1017/S0033291720000161.
- 11 Nelson SJ, Zeng K, Kilbourne J, et al. Normalized names for clinical drugs: RxNorm at 6 years[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2011, 18(4): 441–448. DOI: 10.1136/amiajnl-2011-000116.
- 12 Almenoff J, Tønning JM, Gould AL, et al. Perspectives on the use of data mining in pharmaco-vigilance[J]. *Drug Saf*, 2005, 28(11): 981–1007. DOI: 10.2165/00002018-200528110-00002.
- 13 Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(2): 127–134. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01968.x.
- 14 张琪琳, 丁玉峰, 陈力, 等. 基于 FAERS 对帕博利珠单抗和纳武利尤单抗不良事件的分析[J]. *中国药师*, 2022, 25(8): 1384–1390. [Zhang QL, Ding YF, Chen L, et al. Analysis of the adverse events of pembrolizumab and nivolumab based on FAERS[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(8): 1384–1390.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.014.

- 15 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.
- 16 Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 545-556. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3.
- 17 Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5): 387-401. DOI: 10.1056/NEJMoA0909494.
- 18 Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial[J]. *Neurology*, 2015, 84(15): 1582-1591. DOI: 10.1007/s00415-015-7834-0.
- 19 Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(5): 468-475. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310597.
- 20 Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1075-1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.
- 21 Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results[J]. *Mult Scler*, 2010, 16(2): 197-207. DOI: 10.1177/1352458509357065.
- 22 Filoni A, Lospalluti L, Giudice G, et al. Fingolimod and melanoma risk: is there sufficient evidence?[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42(4): 427-428. DOI: 10.1111/ced.13066.
- 23 Massberg S, von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate--modifiers of lymphocyte migration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11): 1088-1091. DOI: 10.1056/NEJMp068159.
- 24 Li Y, Zhou T, Wang Y, et al. The protumorigenic potential of FTY720 by promoting extramedullary hematopoiesis and MDSC accumulation[J]. *Oncogene*, 2017, 36(26): 3760-3771. DOI: 10.1038/onc.2017.2.
- 25 Frahm N, Peters M, Batzing J, et al. Treatment patterns in pediatric patients with multiple sclerosis in Germany—a nationwide claim-based analysis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211048336. DOI: 10.1177/17562864211048336.
- 26 Abbatearico JR, Griffin A, Jones NG, et al. Long-term outcomes of intrathecal baclofen in ambulatory multiple sclerosis patients: a single-center experience[J]. *Mult Scler*, 2021, 27(6): 933-941. DOI: 10.1177/1352458520936912.
- 27 Pollmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2008, 22(4): 291-324. DOI: 10.2165/00023210-200822040-00003.
- 28 Stamatellos VP, Sifias S, Papazisis G. Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: a disproportionality analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(12): 4769-4779. DOI: 10.1111/bcp.14916.
- 29 Moore TJ, Singh S, Furberg CD. The FDA and new safety warnings[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(1): 78-80. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.618.

收稿日期: 2023年01月29日 修回日期: 2023年07月31日
本文编辑: 杨燕 洗静怡