



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.15

文章编号: 2095-1264(2025)03-0403-09

基于 FAERS 数据库的戈沙妥珠单抗不良事件 信号挖掘与分析

梁春宏¹, 张学艳², 周丽娟², 彭评志¹, 张维权¹, 肖笛^{3*}

(玉林市第一人民医院¹药物临床试验机构, ²临床药学科, 广西 玉林, 537000; ³中南大学湘雅医院 药学部, 湖南 长沙, 410008)

摘要: **目的** 挖掘戈沙妥珠单抗上市后药品不良事件(ADE)阳性信号,为该药的安全性评价提供循证依据。**方法** 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)2020年第二季度至2024年第二季度戈沙妥珠单抗相关ADE报告,采用比例失衡法进行信号挖掘,并针对ADE报告的性别、年龄差异等进行亚组分析。**结果** 共纳入3332份以戈沙妥珠单抗为首要怀疑药物的ADE报告,检测到69个ADE信号,涉及17个系统器官分类(SOC)。报告以女性患者居多,ADE的中位发生时间为用药后第14天,男性患者的严重ADE报告比例、危及生命报告比例及住院报告比例均显著高于女性患者($P<0.001$)。累及SOC主要包括全身性疾病及给药部位各种反应(40.56%)、血液及淋巴系统疾病(18.83%)、各类检查(13.01%)、胃肠系统疾病(12.78%)等。报告频次较高的ADE信号主要包括疾病进展、死亡、腹泻、中性粒细胞减少症、体重波动等;相关度较高的ADE信号包括中性粒细胞减少性结肠炎、胆碱能综合征、体重波动、血管装置阻塞等。识别出26个药品说明书未记载的信号,涉及血管与淋巴管类疾病、肾脏及泌尿系统疾病、眼器官疾病等SOC,以及心率加快、大肠穿孔、胆汁淤积等具体ADE信号。**结论** 本研究揭示了戈沙妥珠单抗相关ADE的性别、年龄、发生时间及SOC分布特征,完善了戈沙妥珠单抗的安全性信息,为临床用药决策和不良反应管理提供了科学依据。

关键词: 戈沙妥珠单抗; FAERS; 药品不良反应; 信号挖掘

中图分类号: R979.1; R969 **文献标识码:** A

Signals mining and analysis of adverse events for sacituzumab govitecan based on FAERS database

LIANG Chunhong¹, ZHANG Xueyan², ZHOU Lijuan², PENG Pingzhi¹, ZHANG Weiquan¹, XIAO Di^{3*}

(¹Drug Clinical Trial Institution, ²Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital of Yulin City, Yulin, 537000, Guangxi, China; ³Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the positive post-marketing adverse drug event (ADE) signals of sacituzumab govitecan, in order to provide a basis for the safety assessment. **Methods** Sacituzumab govitecan-associated ADE reports from Q2 2020 to Q2 2024 were obtained from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) for ADE signal mining using the disproportionality method. Furthermore, age and gender differences were investigated in the reporting of ADEs by subgroups. **Results** A total of 3332 ADE reports primarily suspected to be associated with sacituzumab govitecan were included, with 69 ADE signals detected across 17 system organ classes (SOCs). The majority of reports involved female patients. The median time to ADE occurrence was 14 days after medication. Male patients showed significantly higher proportions of serious reports and greater risks of life-threatening ADEs and hospitalization-requiring events compared to female patients ($P<0.001$). The most frequently affected SOC included general disorders and administration site conditions (40.56%), blood and

作者简介:梁春宏,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药理学。

*通信作者:肖笛,女,博士,副主任药师,研究方向为临床药学、药物基因组学。

lymphatic system disorders (18.83%), investigations (13.01%), and gastrointestinal disorders (12.78%). The most frequently reported ADE signals were disease progression, death, diarrhea, neutropenia and weight fluctuation. The signals with the highest relevance were neutropenic colitis, cholinergic syndrome, weight fluctuation, and vascular device obstruction. 26 ADE signals not mentioned in drug labels were identified, involving SOCs such as vascular and lymphatic vascular disorders, renal and urinary disorders, and eye disorders, as well as specific signals such as accelerated heart rate, perforation of the large intestine, and cholestasis. **Conclusion** In this study, the gender, age, time of occurrence, and system-organ distribution characteristics of Sacituzumab govitecan-related ADEs were discovered. The results of the study contribute to the drug's safety information and provide a scientific basis for clinical medication decision-making and adverse reaction management.

Keywords: Sacituzumab govitecan; FAERS; Adverse drug event; Signal mining

0 前言

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)是一类通过连接子将细胞毒性药物连接至单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)上的靶向生物制剂。此类药物兼具抗体的高度特异性靶向优势及化疗药物的细胞毒性效应,能够实现了对癌细胞的精准、有效的破坏^[1-2]。戈沙妥珠单抗于2020年4月22日获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,是全球首个靶向滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell surface antigen 2, Trop2)的ADC。该药物由抗Trop2单克隆抗体沙西妥珠单抗(Sacituzumab)与拓扑异构酶I抑制剂伊立替康的活性代谢物通过连接子偶联而成^[3]。目前,戈沙妥珠单抗已获批用于治疗晚期或转移性乳腺癌和尿路上皮癌。2024年,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌临床实践指南和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)乳腺癌诊疗指南均推荐戈沙妥珠单抗作为晚期三阴性乳腺癌患者二线治疗的优选方案^[4-5]。此外,戈沙妥珠单抗在非小细胞肺癌和子宫内膜癌等实体瘤的临床试验中也显示出一定的疗效,其适应证有望进一步拓展^[6-7]。

随着戈沙妥珠单抗在临床的广泛应用,对其相关药物不良事件(adverse drug event, ADE)的认识与管理日益重要。III期临床研究显示,戈沙妥珠单抗的常见不良事件包括中性粒细胞减少症、腹泻、恶心、脱发、疲劳和贫血等,其中3级及以上不良事件主要表现为中性粒细胞减少、腹泻和恶心^[8-9]。临床实践中,应根据不良事件的严重程度对戈沙妥珠单抗的剂量进行相应调整,必要时需延迟甚至中断治疗^[10]。鉴于戈沙妥珠单抗上市时间较短,其真实世界安全性数据有限,因此明确与其相关ADE的特征对于优化患者的药物治疗管理至关重要。为进一

步完善对戈沙妥珠单抗的安全性评价,本研究拟通过美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)开展上市后的ADE信号挖掘,为提高患者的治疗依从性、改善其生存预后及治疗体验提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库,提取2020年第二季度至2024年第二季度,以美国信息交换标准代码(American Standard Code for Information Interchange, ASCII)格式记录的戈沙妥珠单抗相关不良事件报告的数据文件。数据文件包含患者基本信息、药品使用情况、不良事件描述、患者结局及报告来源等信息^[11-12]。

1.2 研究方法

1.2.1 数据清洗及标准化 数据清洗遵循以下规则:首先,依据FDA推荐的去重方法,删除重复的报告;其次,自2019年第一季度起,每个季度的数据包中均附有删除报告的列表。在完成数据去重后,根据删除报告列表中的病例编号(CASEID),进一步剔除相关报告。依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)27.0版中的系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred terms, PT)对ADE进行标准化转换。

1.2.2 数据提取 以戈沙妥珠单抗的通用名“sacituzumab govitecan”及其商品名“Trodelvy”作为检索关键词,从FAERS数据库中提取以戈沙妥珠单抗为首要怀疑药物的不良事件报告,并进行筛选。

1.2.3 信号挖掘方法 本研究以比例失衡法2×2列联表为基础,采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法、贝叶斯可信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法与多项式伽马泊松分布缩减(multi-item gamma

Poisson shrinker, MGPS)法联合检测戈沙妥珠单抗的 ADE 信号,以提高信号检测结果的可信度^[13]。具体算法和标准参考 Gu 等^[14]的研究。当某一 ADE 同时满足上述四种算法的判定标准时,提示该 ADE 信号成立。ROR 值越大,表明该 ADE 信号越强,即目标药物与目标 ADE 之间的关联性越强。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料采用报告数(*n*)和构成比(%)进行描述,计量资料以中位数和四分位数间距(inter-quartile range, IQR)表示。采用卡方检验比较不同性别患者的不良事件报告率,显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 ADE 报告的基本情况

从数据库中提取并筛选出以戈沙妥珠单抗为

首要怀疑药物的 ADE 报告共 3 332 份,报告来源主要为美国、法国、加拿大和德国。女性患者 ADE 报告数量显著高于男性患者,另有 174 份报告性别信息缺失。65 岁以下患者占比高于 65 岁及以上患者。亚组分析结果显示,18~64 岁女性患者的 ADE 风险显著高于同年龄段男性患者($P < 0.001$),而 65 岁及以上女性患者的 ADE 风险则相对较低($P < 0.05$)。从报告时间分布来看,2022—2023 年报告数量较为集中,且 2023 年男性患者中的 ADE 报告比例显著高于女性患者($P < 0.001$)。

在所有报告中,严重 ADE 报告的占比为 90.40%。进一步分析发现,男性患者的严重 ADE 报告比例、危及生命报告比例及住院报告比例均显著高于女性患者($P < 0.001$)。患者转归情况中,占比从高到低依次为其他严重事件、住院和死亡等(表 1)。

表 1 戈沙妥珠单抗相关 ADE 报告特征[例(%)]

Tab. 1 Characteristics of ADE reports submitted for sacituzumab govitecan [n (%)]

项目	总体	性别			χ^2	<i>P</i>	
		女性	男性	未知			
报告数量	3 332	2 880	278	174			
年龄/岁	中位数(IQR)	56.00(46.00~65.00)	55.00(45.00~64.00)	66.00(60.00~74.00)	51.50(43.00~59.00)		
	<18	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
	18~44	360(10.81)	347(12.05)	3(1.08)	10(5.75)	30.96	<0.001
	45~64	864(25.93)	801(27.81)	47(16.91)	16(9.20)	15.35	<0.001
	65~74	287(8.61)	241(8.37)	43(15.47)	3(1.72)	15.61	<0.001
	≥75	148(4.44)	121(4.20)	24(8.63)	3(1.72)	11.37	0.001
	不明	1 673(50.21)	1 370(47.57)	161(57.91)	142(81.61)		
严重程度	严重报告	3 012(90.40)	2 613(90.73)	271(97.48)	128(73.56)	14.59	<0.001
	非严重报告	320(9.60)	267(9.27)	7(2.52)	46(26.44)		
转归	危及生命	158(4.74)	105(3.65)	52(18.71)	1(0.57)	121.70	<0.001
	住院	936(28.09)	737(25.59)	191(68.71)	8(4.60)	227.12	<0.001
	残疾	76(2.28)	70(2.43)	5(1.80)	1(0.57)	0.44	0.509
	死亡	876(26.29)	749(26.01)	83(29.86)	44(25.29)	1.94	0.164
	需干预	2(0.06)	2(0.07)	0(0.00)	0(0.00)	0.19	1.000
	其他严重事件	2 547(76.44)	2 317(80.45)	108(38.85)	120(68.97)	246.19	<0.001
报告年份	2020	77(2.31)	53(1.84)	0(0.00)	24(13.80)	4.15	0.042
	2021	356(10.68)	303(10.52)	25(8.99)	28(16.09)	0.64	0.425
	2022	1 184(35.53)	1 049(36.42)	75(26.98)	60(34.48)	9.87	0.002
	2023	1 205(36.17)	1 014(35.21)	159(57.19)	32(18.39)	52.49	<0.001
	2024	510(15.31)	461(16.01)	19(6.84)	30(17.24)	16.55	<0.001

续表 1

项目	总体	性别			χ^2	P	
		女性	男性	未知			
报告国家	美国	1 108(33.25)	916(31.80)	106(38.13)	86(49.43)	4.63	0.031
	法国	493(14.80)	455(15.80)	29(10.43)	9(5.17)	5.63	0.018
	加拿大	366(10.98)	361(12.53)	4(1.44)	1(0.57)	30.54	<0.001
	德国	137(4.11)	124(4.31)	9(3.24)	4(2.30)	0.72	0.397
	其他	1 228(36.86)	1 024(35.56)	130(46.76)	74(42.53)	13.73	<0.001
上报者	患者	398(11.95)	363(12.60)	15(5.40)	20(11.49)	12.50	<0.001
	药师	1 217(36.52)	1 058(36.74)	73(26.26)	86(49.43)	12.11	0.001
	医师	1 714(51.44)	1 458(50.63)	190(68.34)	66(37.93)	31.91	<0.001
	不明	3(0.09)	1(0.03)	0(0.00)	2(1.15)		

注:卡方检验用于比较女性(n=2 880)与男性(n=278)的报告率差异。

Note: The chi-square test was used to compare the reporting rates between females (n=2,880) and males (n=278).

2.2 ADE 发生时间的分布情况

3 332 份戈沙妥珠单抗相关 ADE 报告中,有 1 152 份记录了 ADE 发生时间。对该部分报告分析发现,ADE 总体中位发生时间为 14 d,其中 63.80%

ADE 发生在用药后 30 d 内,且女性患者(64.40%)和男性患者(61.39%)的发生时间相似。在用药后的 1 年内,随着观察时间的延长,ADE 报告比例呈现下降趋势(表 2)。

表 2 戈沙妥珠单抗相关 ADE 的发生时间分布 [例(%)]

Tab. 2 Time to onset of ADE associated with sacituzumab govitecan [n (%)]

ADE 发生时间/d	总体(n=1 152)	性别		
		女性(n=927)	男性(n=215)	未知(n=10)
中位数(IQR)	14.00(7.00~60.00)	14.00(7.00~55.00)	15.00(10.00~64.00)	5.50(0.00~161.00)
0~30	735(63.80)	597(64.40)	132(61.39)	6(60.00)
31~60	130(11.28)	104(11.22)	26(12.09)	0(0.00)
61~90	76(6.60)	56(6.04)	20(9.30)	0(0.00)
91~120	56(4.86)	43(4.64)	12(5.58)	1(10.00)
121~150	31(2.69)	26(2.80)	5(2.33)	0(0.00)
151~180	29(2.52)	24(2.59)	3(1.40)	2(20.00)
181~360	67(5.82)	56(6.04)	10(4.65)	1(10.00)
>360	28(2.43)	21(2.27)	7(3.26)	0(0.00)

2.3 ADE 信号在不同 SOC 中的分布

在排除肿瘤、各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题、各种手术及医疗操作等可能由疾病进展或其他原因引起的非药物相关 AE 信号后,分析得到与戈沙妥珠单抗相关的 ADE 信号共计 69 个,涉及 17 个 SOC。其中,报告频率较高的 SOC 类别包括全身性疾病及给药部位各种反应(40.56%)、血液及淋巴系统疾病(18.83%)、各类检查异常(13.01%)、胃肠系统疾病(12.78%)等。在上述所有阳性信号中,进一步筛选得到 26 个药品说明书中未记载的可疑不良事件,包括涉及胃肠系统疾病的小肠结肠炎、

大肠穿孔、麻痹性肠梗阻、感染性疾病的脓毒症、感染性休克、丹毒,以及肝胆系统疾病的胆汁淤积、肝细胞溶解、急性胆囊炎等(表 3)。

2.4 ADE 信号分析

为了识别戈沙妥珠单抗发生率较高、关联性较强的不良事件,本研究对 PT 水平的 ADE 按照报告频次和信号强度进行了排序分析。结果显示,报告频次较高的 ADE 主要包括疾病进展、死亡、腹泻、中性粒细胞减少症、体重波动等;相关度较高的 ADE 主要包括中性粒细胞减少性结肠炎、胆碱能综合征、体重波动、血管装置阻塞、中性粒细胞计数异常等(表 4)。

表 3 戈沙妥珠单抗 ADE 信号在不同 SOC 的分布情况

Tab. 3 ADE signals of sacituzumab govitecan involved systems organs class

SOC	信号数	PT	报告数	构成比/%
全身性疾病及给药部位 各种反应	7	疾病进展、死亡、虚弱、全身状况恶化、黏膜炎症、体温过高、血管装置阻塞*	1 799	40.56
血液及淋巴系统疾病	12	中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、全血细胞减少症、骨髓抑制、白细胞减少症、发热性骨髓再生障碍、血毒性、血细胞减少症、粒细胞缺乏症、血液疾病	835	18.83
各类检查	12	体重降低、中性粒细胞计数降低、体重增加、心率升高*、白细胞计数降低、一般身体状况异常、中性粒细胞计数异常、SARS-CoV-2 检测阳性*、全血细胞计数减少、血液检查异常、白细胞计数异常、血红蛋白异常	577	13.01
胃肠系统疾病	12	腹泻、结肠炎、中性粒细胞减少性结肠炎、肠炎、胃肠道毒性、小肠结肠炎*、出血性腹泻*、粪便松软*、大肠穿孔*、麻痹性肠梗阻*、苔舌*、食管狭窄*	567	12.78
代谢及营养类疾病	3	体重波动、细胞死亡、电解质失衡	185	4.17
感染及侵袭类疾病	7	脓毒症*、感染性休克*、中性粒细胞减少性脓毒症*、感染性小肠结肠炎*、丹毒*、埃希氏菌性尿路感染、肺脓毒症	181	4.08
皮肤及皮下组织类疾病	1	脱发	136	3.07
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1	肺部炎症	48	1.08
肝胆系统疾病	4	胆汁淤积*、肝细胞溶解*、高转氨酶血症、急性胆囊炎*	38	0.86
血管与淋巴管类疾病	3	静脉通路不良*、淋巴水肿*、静脉萎陷*	28	0.63
各类神经系统疾病	1	胆碱能综合征	13	0.29
各种先天性家族性 遗传性疾病	1	先天性发育不全*	12	0.27
肾脏及泌尿系统疾病	1	肾前性肾衰*	4	0.09
精神病类	1	重现*	3	0.07
眼器官疾病	1	干眼症*	3	0.07
免疫系统疾病	1	输液相关超敏反应	3	0.07
生殖系统及乳腺疾病	1	乳腺分泌物*	3	0.07
合计	69		4 435	100.00

注：*表示药品说明书中未记载的 ADE 信号。

Note: * indicates ADE signals not documented in the drug package insert.

3 讨论

3.1 戈沙妥珠单抗 ADE 的性别差异

戈沙妥珠单抗在女性患者中的报告数显著多于男性,这一现象与该药物在上市早期主要用于治疗三阴性乳腺癌密切相关。然而,这种性别差异可能导致在临床实践中对男性患者 ADE 的认识不足,从而增加男性患者的风险。值得注意的是,监测数据显示,戈沙妥珠单抗自 2021 年首次出现男性患者 ADE 报告后,2021—2023 年报告数量逐年递增,且 2023 年男性报告比例反超女性。这一现象与 2021 年 4 月美国 FDA 批准该药用于治疗接受过含铂化疗和免疫检查点抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿

路上皮癌^[15]的时间点高度吻合。流行病学研究^[16]证实,尿路上皮癌作为泌尿系统高发恶性肿瘤,男性发病率显著高于女性。这种疾病的性别分布特征可能是导致戈沙妥珠单抗在男性患者中应用增加后,ADE 报告性别差异扩大的重要影响因素。

3.2 戈沙妥珠单抗 ADE 的年龄分布差异

本研究结果显示,65 岁以下患者的 ADE 报告数多于 65 岁及以上老年患者。既往研究表明,≥65 岁或≥75 岁接受戈沙妥珠单抗治疗的患者与<65 岁患者在安全性方面通常相似,治疗中发生 ADE 及因 ADE 导致剂量调整或治疗中断的比例亦无显著差异^[17]。鉴于老年患者通常存在药物代谢和排泄能力下降及合并症增多等可能增加 ADE 风险的因

表 4 戈沙妥珠单抗发生频次和信号强度排名前 30 的 PT
 Tab. 4 The top 30 PT in frequency and signal intensity of sacituzumab govitecan

排序	报告频次				信号强度			
	PT	例数	ROR	IC025	PT	例数	ROR	IC025
1	疾病进展	1 041	61.58	5.61	中性粒细胞减少性结肠炎	52	171.22	4.93
2	死亡	513	3.80	1.73	胆碱能综合征	13	129.70	2.88
3	腹泻	394	3.93	1.77	体重波动	163	103.07	5.73
4	中性粒细胞减少症	328	15.69	3.70	血管装置阻塞	3	70.30	0.48
5	发热性中性粒细胞减少症	172	16.71	3.69	中性粒细胞计数异常	28	63.22	3.78
6	体重波动	163	103.07	5.73	疾病进展	1 041	61.58	5.61
7	虚弱	154	2.51	1.06	输液相关超敏反应	3	44.81	0.45
8	脱发	136	4.21	1.78	感染性小肠结肠炎	7	42.98	1.76
9	体重降低	130	2.85	1.22	静脉萎陷	5	41.92	1.24
10	中性粒细胞计数降低	108	17.12	3.60	发热性骨髓再生障碍	26	39.97	3.47
11	体重增加	89	2.48	0.97	干眼症	3	34.54	0.43
12	贫血	85	2.68	1.07	细胞死亡	11	34.18	2.34
13	脓毒症	70	3.81	1.52	中性粒细胞减少性脓毒症	40	33.13	3.75
14	心率升高	68	4.18	1.64	重现	3	30.77	0.42
15	血小板减少症	67	3.72	1.48	先天性发育不全	12	30.21	2.41
16	白细胞计数降低	64	3.59	1.42	一般身体状况异常	29	25.80	3.29
17	结肠炎	59	10.03	2.74	肾前性肾衰	4	17.78	0.73
18	全身状况恶化	55	3.14	1.20	中性粒细胞计数降低	108	17.12	3.60
19	中性粒细胞减少性结肠炎	52	171.22	4.93	肺脓毒症	4	17.00	0.72
20	感染性休克	51	7.45	2.32	发热性中性粒细胞减少症	172	16.71	3.69
21	肺部炎症	48	11.48	2.82	中性粒细胞减少症	328	15.69	3.70
22	全血细胞减少症	41	4.55	1.62	胃肠道毒性	10	14.98	1.85
23	中性粒细胞减少性脓毒症	40	33.13	3.75	血毒性	18	13.23	2.34
24	骨髓抑制	34	9.26	2.41	肠炎	14	13.21	2.11
25	一般身体状况异常	29	25.80	3.29	肺部炎症	48	11.48	2.82
26	白细胞减少症	29	3.58	1.19	苔舌	3	11.23	0.21
27	中性粒细胞计数异常	28	63.22	3.78	小肠结肠炎	9	10.53	1.52
28	发热性骨髓再生障碍	26	39.97	3.47	血细胞减少症	17	10.26	2.08
29	黏膜炎症	26	6.14	1.81	结肠炎	59	10.03	2.74
30	血毒性	18	13.23	2.34	乳腺分泌物	3	9.90	0.17

素^[18]。本研究中 ADE 报告数量的年龄分布差异可能与总体样本中 65 岁以下患者占比较大有关,导致该年龄段的 ADE 绝对数量更为显著。进一步分析发现,在 18~64 岁年龄组,女性患者的 ADE 发生风险显著高于男性;而在 ≥65 岁年龄组,男性患者的风险反超女性患者。需要指出的是,本研究存在相当比例的年龄信息缺失,可能涵盖各年龄层的患者,这一局限性可能对研究结论的可靠性产生一定影响。因此,该部分结果尚需进一步验证。

3.3 戈沙妥珠单抗 ADE 的发生时间分布

本研究结果提示,戈沙妥珠单抗相关 ADE 主要集中在发生在用药后 1 年内,其中位发生时间为 14 d,且超过 60% 的 ADE 发生于用药后 30 d 内。这一结果提示,治疗第 1 个月是戈沙妥珠单抗相关不良事件发生的关键窗口期。ASCENT 研究的事后安全性分析显示,戈沙妥珠单抗相关 ≥3 级中性粒细胞减少症的首次中位发生时间为用药后第 21 天,≥3 级腹泻的首次中位发生时间为用药后第 19 天;此外,恶心与呕吐的中位发生时间分别为治疗后第 8 天和第

24.5 天^[18],均为用药后 30 d 内出现,与本研究的主要观察结果一致。该结果进一步强调了在治疗早期对 ADE 进行监测和及时识别潜在风险的重要性。临床药师应在戈沙妥珠单抗治疗的起始阶段开展用药教育,提高患者自我监测的能力和主动告知的意识。

3.4 戈沙妥珠单抗 ADE 信号分析

本研究发现,全身性疾病及给药部位反应、血液及淋巴系统疾病、各类检查异常、胃肠系统疾病、代谢及营养类疾病、感染及侵染类疾病是报告频次较高的 6 类 SOC。尽管药品说明书中已载明这些不良反应,但其较高的临床发生率仍需引起高度重视。与其他 ADC 相比,戈沙妥珠单抗相关胃肠道和血液系统不良事件更为突出^[19]。胃肠道毒性可导致脱水、营养不良及电解质失衡,严重时可能诱发小肠结肠炎、败血症,甚至导致多器官功能衰竭,危及患者生命^[20]。当患者出现 3~4 级胃肠道毒性时,建议暂停戈沙妥珠单抗治疗,待毒性降至 1 级以下方可考虑恢复用药,且应考虑剂量减少 25%;若 3~4 级毒性持续超过 3 周,则应永久停药^[21]。血液及淋巴系统疾病方面的 ADE 主要包括血小板减少症、中性粒细胞减少症和贫血等。其中,中性粒细胞减少症可显著增加感染及侵染类疾病(如脓毒症、尿路感染和肺部感染)的发生风险,进而导致治疗费用增加、住院时间延长,甚至死亡^[22]。因此,在临床实践中,医务人员准确评估治疗相关风险,并及时采取有效的预防和治疗措施,对于保障患者治疗的安全性和有效性至关重要。

本研究还发现了若干未在药品说明书中记载的 SOC 和 ADE 信号,包括血管与淋巴管类疾病、肾脏及泌尿系统疾病、眼器官疾病等 SOC 信号,以及心率加快、大肠穿孔、麻痹性肠梗阻、胆汁淤积及肝细胞溶解等具体的 ADE 信号。虽然这些信号的报告数量相对有限,但提示戈沙妥珠单抗可能对肾脏、眼、心脏、肝脏等特定器官或系统具有潜在毒性。这可能是由于戈沙妥珠单抗连接子的不稳定性导致细胞毒性药物过早地释放到血液中,以及旁观者效应,即药物有效成分扩散至邻近的非靶抗原表达细胞,进而引发广泛的组织损伤^[23-24]。尽管在临床试验中未明确报告戈沙妥珠单抗治疗相关的心脏毒性,但已有研究证据表明,伊立替康的活性代谢产物 SN-38 的血药浓度与 QT 间期延长呈正相关^[25]。因此,在临床实践中加强心脏毒性的监测有

助于早期识别潜在风险,避免因未被发现或未及时发现的心脏毒性而导致不良结局。目前已发现的与 ADC 治疗相关的眼毒性包括干眼症、视力障碍、角膜炎、结膜炎等^[26]。针对干眼症,可预防性地使用人工泪液;必要时,经眼科专科评估后可考虑局部使用糖皮质激素干预。荟萃分析^[27]显示,ADC 类药物不仅可导致丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)升高,还可能引起碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、胆红素和 γ -谷氨酰转移酶(γ glutamyl transferase, γ GT)异常。本研究中,戈沙妥珠单抗相关胆汁淤积和肝细胞溶解阳性信号的发现,进一步支持了 ADC 可能诱发多种类型肝损伤的结论。因此,建议在治疗期间加强对肝功能的监测和评估,必要时调整用药方案并辅以保肝治疗。临床实践中需高度关注上述器官或系统的潜在 ADE,以进一步明确其与戈沙妥珠单抗的因果关系。

本研究结果与既往文献一致,再次证实中性粒细胞减少症和腹泻是戈沙妥珠单抗治疗中的常见 ADE^[28],其发生机制主要与伊立替康活性代谢产物 SN-38 的细胞毒性作用密切相关^[29]。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1(uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1, UGT1A1)是 SN-38 代谢的关键酶,其基因多态性(如 UGT1A1*28 等位基因纯合子)可能增加患者发生 3 级及以上不良事件的风险,并提高剂量调整或治疗中断的可能性^[30]。然而,由于所有基因型患者的治疗中断率均较低,目前临床指南尚未推荐常规进行 UGT1A1 基因检测^[30]。研究^[31]表明,预防性应用粒细胞集落刺激因子及洛哌丁胺可有效降低戈沙妥珠单抗相关中性粒细胞减少症和腹泻的发生率及严重程度,同时减少因毒性反应导致的剂量调整或治疗中断,从而优化治疗依从性及临床获益。

此外,中性粒细胞减少性结肠炎、胆碱能综合征、体重波动、血管装置阻塞及中性粒细胞计数异常是与戈沙妥珠单抗相关度最高的 5 个信号。其中,中性粒细胞减少性结肠炎的发生可能与化疗药物的直接细胞毒性作用、严重中性粒细胞减少导致的免疫缺陷状态及细菌入侵等多种因素有关,可能引发脓毒性休克、消化道出血及消化道穿孔等严重并发症^[32]。本研究发现的大肠穿孔信号可能与中性粒细胞减少性结肠炎所致的肠壁结构完整性破

坏存在病理生理学关联^[33]。因此,对于接受戈沙妥珠单抗治疗的患者,尤其是对于出现中性粒细胞减少症的患者,应密切监测其是否出现腹痛、腹泻和发热等临床体征,并适时进行腹部CT检查及血培养等辅助检查以进一步明确诊断。对于确诊为中性粒细胞减少性结肠炎的患者,通常需立即采取肠道休息、胃肠减压、静脉补液、营养支持及输血等支持治疗,同时需早期经验性地使用广谱抗生素^[34]。中心静脉血管通路在肿瘤患者的治疗中应用广泛,血管装置阻塞的发生通常与导管扭曲夹闭管腔或血凝块及其他物质沉积于管腔有关,通过定期采用肝素冲洗管腔及应用正压封管技术,可有效降低阻塞的发生率^[35]。此外,若患者在输注戈沙妥珠单抗后出现胆碱能反应(如腹痛、腹泻和流涎等),可静脉给予阿托品对症处理,并在后续治疗周期中考虑预防性应用^[10]。

3.5 局限性

本研究系统分析了戈沙妥珠单抗治疗相关的重要 ADE,但也存在一定的局限性。首先,由于 FAERS 数据库采用自愿上报机制,可能存在漏报、误报及重复报告等情况,这可能对分析结果的准确性产生一定影响;其次,受自愿上报制度和地域差异的影响,FAERS 数据可能无法全面反映戈沙妥珠单抗在全球范围内的实际使用情况,部分地区和特定患者群体的 ADE 信息可能存在缺失或不足;第三,基于 FAERS 数据的分析仅能提示 ADE 与戈沙妥珠单抗间的统计学关联,尚不能直接确立因果关系。尽管如此,FAERS 数据库凭借其海量的真实世界数据,有效弥补了传统临床试验因条件限制和信息量不足等方面的局限性,对药物安全性研究具有重要的参考价值。为进一步完善 ADC 的安全性特征,建议未来开展针对不同患者群体的多中心、多 ADC 品种的对比研究,以更全面地评估此类药物的安全性特征。

本研究基于真实世界药物警戒数据,采用系统化的信号挖掘方法对戈沙妥珠单抗上市后的不良事件进行分析,揭示了该药物相关 ADE 在人口学特征(性别、年龄)、时序特征(发生时间)及累及 SOC 等方面的流行病学分布规律。通过定量信号检测,共识别出 69 种与该药相关的 ADE 信号,其中 26 种为药品说明书中未记载的新发现信号。研究结果进一步完善了戈沙妥珠单抗的安全性信息,为临床用药决策和不良反应管理提供了重要的科学依据。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用中国专家共识(2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(9): 741-762. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220713-00489.
- [2] CHIS A A, DOBREA C M, ARSENIU A M, et al. Antibody-drug conjugates—evolution and perspectives [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 6969. DOI: 10.3390/ijms25136969.
- [3] HU Y X, ZHU Y X, QI D, et al. Trop2-targeted therapy in breast cancer [J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 82. DOI: 10.1186/s40364-024-00633-6.
- [4] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(5): 331-357. DOI: 10.6004/jncn.2024.0035.
- [5] 王英哲, 殷咏梅, 江泽飞. 2023 年 CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(3): 209-213. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2023.03.001.
- [6] PAZ-ARES L G, JUAN-VIDAL O, MOUNTZIOS G S, et al. Sacituzumab govitecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the randomized, open-label phase III EVOKE-01 study [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(24): 2860-2872. DOI: 10.1200/JCO.24.00733.
- [7] SANTIN A D, CORR B R, SPIRA A, et al. Efficacy and safety of sacituzumab govitecan in patients with advanced solid tumors (TROPiCS-03): analysis in patients with advanced endometrial cancer [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(29): 3421-3429. DOI: 10.1200/JCO.23.02767.
- [8] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1529-1541. DOI: 10.1056/nejmoa2028485.
- [9] RUGO H S, BARDIA A, MARMÉ F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 402(10411): 1423-1433. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
- [10] MANNA M T, BRABANT M, GREENE R, et al. Canadian expert recommendations on safety overview and toxicity management strategies for sacituzumab govitecan based on use in metastatic triple-negative breast cancer [J]. Curr Oncol, 2024, 31(9): 5694-5708. DOI: 10.3390/currenco31090422.
- [11] Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [EB/OL]. (2024-7-30) [2024-10-30]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [12] 宋再伟, 李欣亚, 门鹏, 等. 基于 FAERS 数据库的维泊妥珠单抗不良反应信号挖掘 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(7): 752-761.
- [13] PARK G, JUNG H, HEO S J, et al. Comparison of data mining methods for the signal detection of adverse drug events with a hierarchical structure in postmarketing surveillance [J]. Life (Basel), 2020, 10(8): 138. DOI: 10.3390/life10080138.
- [14] GU J, QU Y C, SHEN Y, et al. Comprehensive analysis of adverse events associated with pimavanserin using the FAERS database [J]. J Affect Disord, 2024, 362: 742-748. DOI:

- 10.1016/j.jad.2024.07.103.
- [15] 王浩, 黄佳, 钟薇, 等. 靶向Trop-2的抗体偶联药物: 戈沙妥珠单抗[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(8): 498-502. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2023.08.04.
- [16] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会尿路上皮癌专家委员会. 中国尿路上皮癌人表皮生长因子受体2检测临床病理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1001-1006. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210809-00597.
- [17] RUGO H S, TOLANEY S M, LOIRAT D, et al. Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 98. DOI: 10.1038/s41523-022-00467-1.
- [18] 邓珍珍, 冯灿, 汪江林. 基于FAERS数据库的喹硫平不良事件信号挖掘与分析[J]. 中南药学, 2024, 22(8): 2248-2254. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2024.08.048.
- [19] BELLONI S, TIBERIO P, DE SANCTIS R, et al. Prevalence of treatment-related adverse events (TRAEs) with antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 204: 104527. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104527.
- [20] PEDERSINI R, BUFFONI M, PETRELLI F, et al. Gastrointestinal toxicity of antibody drug conjugates (ADCs) in metastatic breast cancer: a pooled analysis [J]. *Clin Breast Cancer*, 2024, 24(5): 411-420. DOI: 10.1016/j.clbc.2024.04.003.
- [21] SCHLAM I, TARANTINO P, TOLANEY S M. Managing adverse events of sacituzumab govitecan [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(11): 1103-1111. DOI: 10.1080/14712598.2023.2267975.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 575-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076.
- [23] MAO K L, CHEN P, SUN H Y, et al. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in oncology: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1425617. DOI: 10.3389/fphar.2024.1425617.
- [24] GIUGLIANO F, CORTI C, TARANTINO P, et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(7): 809-817. DOI: 10.1007/s11912-022-01266-4.
- [25] ZAGAMI P, TRAPANI D, NICOLÒ E, et al. Cardiotoxicity of agents used in patients with breast cancer [J]. *JCO Oncol Pract*, 2024, 20(1): 38-46. DOI: 10.1200/OP.23.00494.
- [26] RAHEEM F, ALSUHEBANY N, HICKEY ZACHOLSKI E, et al. Ocular toxicities associated with antibody drug conjugates and immunotherapy in oncology: clinical presentation, pathogenesis, and management strategies [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(10): 921-928. DOI: 10.1080/14740338.2023.2251380.
- [27] YANG P, ZHANG H H, LI J M, et al. Incidence of antibody-drug conjugate-related hepatotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2024, 15: 20420986241304680. DOI: 10.1177/20420986241304680.
- [28] DE MOURA A, LOIRAT D, VAILLANT S, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(4): 572-580. DOI: 10.1007/s12282-024-01565-7.
- [29] TAGAWA S T, BALAR A V, PETRYLAK D P, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22): 2474-2485. DOI: 10.1200/JCO.20.03489.
- [30] LORIOT Y, PETRYLAK D P, KALEBASTY A R, et al. TROPHY-U-01, a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors: updated safety and efficacy outcomes [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(4): 392-401. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.01.002.
- [31] PÉREZ GARCÍA J M, GIÓN M, RUIZ-BORREGO M, et al. Prevention of sacituzumab govitecan (SG)-related neutropenia and diarrhea in patients (pts) with triple-negative or HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC; PRIMED): a phase 2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 1101. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.1101.
- [32] NESHER L, ROLSTON K V I. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(5): 711-717. DOI: 10.1093/cid/cis998.
- [33] SASAKI A, HARANO K, KOGAWA T, et al. Intestinal perforation due to neutropenic enterocolitis in a patient treated with bevacizumab for ovarian cancer [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2020, 2020: 7231358. DOI: 10.1155/2020/7231358.
- [34] KAPANDJI N, AZOULAY E, ZAFRANI L. Recent advances in neutropenic enterocolitis: insights into the role of gut microbiota [J]. *Blood Rev*, 2022, 54: 100944. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100944.
- [35] 马力, 刘运江, 刘荫华. 中国乳腺癌中心静脉血管通路临床实践指南(2022版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(2): 151-158. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.02.06.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 梁春宏, 张学艳, 周丽娟, 等. 基于FAERS数据库的戈沙妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(3): 403-411. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.15.

Cite this article as: LIANG Chunhong, ZHANG Xueyan, ZHOU Lijuan, et al. Signals mining and analysis of adverse events for sacituzumab govitecan based on FAERS database[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 403-411. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.15.