【临床经验】

# 基于美国 FAERS 数据库中戈沙妥珠单抗的药物不良事件信号挖掘与分析

徐慧钰[1]，颜耀东[1]，祁瑞哲[2*]
（1. 北京市健宫医院药剂科，北京 100054，2. 邢台医学院第二附属医院药学部，河北邢台 054000）

**摘要：目的** 探讨美国食品和药品管理局不良事件报告系统（Food and Drug Administration adverse event reporting system，FAERS）数据库中戈沙妥珠单抗的药物不良事件（adverse drug event，ADE）信号进行挖掘分析。**方法** 选择美国 FAERS 数据库中 2020 年第 2 季度至 2024 年第 1 季度的戈沙妥珠单抗相关 ADE 报告。运用比值失衡法中的报告比值比法联合贝叶斯可信区间递进神经网络法（bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）进行数据挖掘及分析。**结果** 筛选后，共获得 3 085 例 ADE 报告。其中女性患者占比较多（86.09%），年龄人群以 45 ～ 64 岁（25.35%）为主。上报国家以美国（34.20%）为主；转归结果以死亡（26.65%）和住院（28.75%）为主。有 145 个与 ADE 相关的阳性信号涉及 26 个系统器官分类。ADE 信号发生频次较高的与说明书基本一致。说明书中未提及严重不良反应有出血性腹泻、麻痹性肠梗阻、大肠穿孔，发热性骨髓再生障碍以及骨髓功能衰竭等。**结论** 医生临床使用戈沙妥珠单抗时应做好患者用药评估，治疗期间应警惕新的不良反应的发生，当发现异常时应及时干预。

**关键词：**美国食品和药品管理局不良事件报告系统；戈沙妥珠单抗；药物不良事件；信号挖掘
**中图分类号：**R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）04-0393-008
**引用：**徐慧钰, 颜耀东, 祁瑞哲. 基于美国 FAERS 数据库中戈沙妥珠单抗的药物不良事件 信号挖掘与分析[J]. 世界临床药物, 2025, 46（4）: 393-400. DOI：10.13683/j.wph.2025.04.012



# Mining and analysis of adverse event signals of sacituzumab govitecan based on the Food and Drug Administration adverse event reporting system database in the United States

XU Huiyu[1], YAN Yaodong[1], QI Ruizhe[2*]
（*1. Department of Pharmacy, Beijing Jiangong Hospital, Beijing 100054, China;*
*2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China*）

**Abstract:** ***Objective*** To explore and analyze the adverse drug event（ADE）signals of sacituzumab govitecan in the database of the Food and Drug Administration adverse event reporting system（FAERS） of the United States. ***Method*** Adverse event reports related to sacituzumab govitecan from the second quarter of 2020 to the first quarter of 2024 were selected from the United States FAERS database. The reporting odds ratio method in the ratio imbalance method in combination with the Bayesian confidence propagation neural network（BCPNN）method were used to conduct data mining and analysis. ***Result*** After screening, a total of 3 085 ADE reports were obtained. Among them, female patients accounted for a relatively large proportion（86.09%）, and the age group was mainly 45～64 years old（25.35%）. The reporting country was mainly the United States（34.20%）. The outcome was mainly composed of mortality rate（26.65%）and hospitalization rate（28.75%）. There were 145 positive signals related to ADE involving 26 systemic organ classifications.

**收稿日期：**2024-09-12
**作者简介：**徐慧钰，主管药师，研究方向：临床药学。
**通信作者：**祁瑞哲，副主任药师，研究方向：临床药学。
**基金项目：**新型抗肿瘤药物与患者异常超进展等预后的相关性研究（2021ZC178）

The frequency of occurrence of ADE signals was basically consistent with the instructions. The instructions do not mention serious adverse reactions such as hemorrhagic diarrhea, paralytic intestinal obstruction, large intestine perforation, febrile bone marrow aplasia and bone marrow failure, etc.. ***Conclusion*** When doctors us sacituzumab govitecan in clinical practice, it is necessary to conduct an assessment for the patient's medication use. During the treatment period, new adverse reactions should be vigilant, and timely intervention should be carried out when abnormalities are detected.

**Key words:** Food and Drug Administration adverse event reporting system; sacituzumab govitecan; adverse drug event; signal mining



戈沙妥珠单抗是全球首个结合抗人滋养层细胞表面抗原（trophoblast cell surface antigen，Trop）-2抗体和拓扑异构酶Ⅰ抑制剂SN-38的抗体偶联药物（antibody drug conjugate，ADC）。2020年4月获得美国食品和药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于既往至少接受过2种系统治疗，其中至少1种治疗针对转移性疾病的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌（tripple negative breast cancer，TNBC）成人患者。2022年6月我国国家药品监督管理局也批准该药用于相同条件的TNBC成人患者。Trop-2是一种跨膜钙信号转导器，在较多肿瘤中过表达，并刺激肿瘤细胞生长。SN-38的效力是其前体物质伊立替康的100～1 000倍。戈沙妥珠可向肿瘤细胞提供高水平的SN-38，并改善治疗指数[1]。除已批准的适应证，戈沙妥珠单抗在其他实体瘤中也表现出很好的临床疗效[2]，其相关的临床试验尚在进行中。随戈沙妥珠单抗适应证的扩展，临床应用也越来越广泛。本研究对FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库中戈沙妥珠单抗的药物不良事件（adverse drug event，ADE）信号进行挖掘分析，通过大规模的真实世界数据，收集药物上市后的更多ADE信息，为临床安全使用起到警示作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料筛选

选择美国FAERS数据库（https://fis.fda.gov/），该数据库可公开访问药物上市后安全监测的数据，包括各种卫生专业工作者、用药患者及药品制造商等人员提供的ADE报告、药品质量投诉和用药错误报告[3]。选择2020年第2季度至2024年第1季度，以“SACITUZUMAB”为关键词检索。

### 1.2 方法

采用报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）和贝叶斯可信区间递进神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）进行信号挖掘，利用SAS 9.4软件进行数据分析。

### 1.3 数据处理

首先根据FDA推荐的去重方法对数据进行处理，选取DEMO表的PRIMARYID、CASEID和FDA_DT字段，按照CASEID、FDA_DT以及PRIMARYID排序，对具有相同CASEID的报告，保留FDA_DT最大值。CASEID和FDA_DT均相同保留PRIMARYID最大值。其次，自2019年第1季度后，每个季度的数据包中均存在删除报告列表，在数据去重后，根据删除报告列表中的CASEID进行剔除报告。

本研究采用当前最新版本《监管活动医学词典》（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）27.0对FAERS数据库中的首选术语（preferred term，PT）名称重新校正，并获取最新版本MedDRA中的系统器官分类（system organ class，SOC）和PT进行后续分析。对各SOC项下的ADE风险信号进行筛选，剔除与疾病症状的ADE无关信号，例如各类损伤、中毒及操作并发症，良性、恶性及性质不明的肿瘤、各种手术及医疗操作、产

品问题，合并类似 PT，然后对比说明书上的不良反应。

### 1.4 统计学分析

本研究数据采用 ROR 联合 BCPNN 的方法进行信号挖掘。以比值失衡法为核心方法，比值失衡法是建立在经典四格表的基础上，见表 1，主要是计算自发报告中实际出现的某种 ADE 数量与预期数量或者与其他药物引发的其他不良反应数量的比值，如果测量的比值偏大，超过所规定的阈值，则为失衡，提示可疑药物和可疑不良反应之间很可能存在某种联系[4]。当 ROR 在报告数量较多时灵敏度较高，但特异度较低时，BCPNN 在比值失衡法基础上结合贝叶斯逻辑学，提高数据的准确性[5]。见表 2。

## 2 结果

### 2.1 筛选结果

2020 年第 2 季度至 2024 年第 1 季度共纳入患者数量为 6 059 585 例，发生 ADE 有 18 109 742 例次，其中目标药物人群患者数量为 3 085 例，发生 ADE 有 9 503 例次。

**表 1 比值失衡法四格表**

**Table 1 Four grid table of ratio imbalance method**

| 项目 | 目标ADE例次 | 其他ADE例次 | 合计 |
|---|---|---|---|
| 目标药物 | a | b | a+b |
| 其他药物 | c | d | c+d |
| 合计 | a+c | b+d | N=a+b+c+d |

### 2.2 戈沙妥珠单抗 ADE 报告基本情况

ADE 主要报告国家为美国，占总数 34.20%。主要的报告人群为医生和药师，占总数 87.78%。严重报告 2 776 例，占 89.98%。住院和死亡为主要转归结局，分别占 28.75% 和 26.65%。标明性别的人群里以女性为主，共 2 656 例，占总数的 86.09%。在标明年龄的患者中，45 ～ 64 岁的人群最多，782 例占总数的 25.35%。在标明 ADE 发生时间 - 用药日期的病例中，用药 30 d 内发生 ADE 的比例最高，占总数的 22.56%，具体见表 3。使用戈沙妥珠

**表 2 ROR 法和 BCPNN 法计算公式和阈值**

**Table 2 The calculation formulas and thresholds of the ROR method and the BCPNN method**

| 方法 | 计算公式 | 阈值 |
|---|---|---|
| ROR 法 | $ROR=\frac{a/c}{b/d}=\frac{ad}{bc}$<br>$SE(\ln ROR)=\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}$<br>$95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$ | a≥3且95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1，则提示生成1个信号 |
| BCPNN 法 | $IC=\log_2\frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$，其中 IC 为信息准则。<br>$E(IC)=\log_2\frac{(a+\gamma_{11})(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$，其中 E 为期望。<br>$V(IC)=\frac{1}{\ln 2^2}\left\{\left[\frac{(a+b+c+d)-a+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+a+b+c+d+\gamma)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+b)+\alpha-\alpha_1}{(a+b+\alpha_1)(1+a+b+c+d+\alpha)}\right]+\left[\frac{(a+b+c+d)-(a+c)+\beta-\beta_1}{(a+c+\beta_1)(1+a+b+c+d+\beta)}\right]\right\}$，其中 V 为方差。<br>$\gamma=\gamma_{11}\frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$<br>$IC-2SD=E(IC)-2\sqrt{V(IC)}$，其中 SD 为 IC 2 倍标准差。<br>其中，$\alpha_1=\beta_1=1$；$\alpha=\beta=2$；$\gamma_{11}=1$。 | CI下限（IC-2SD）＞0，则提示生成1个信号 |

单抗首次发生 ADE 时间的中位数是 14 d，如图 1，不同性别、年龄段首次发生 ADE 时间的中位数在 13 ～ 16 d，如图 2、3。

**表 3 戈沙妥珠单抗 ADE 报告基本情况**
**Table 3 Basic information on ADE reports of sacituzumab govitecan**

| 项目 | n/% | 项目 | n/% |
|---|---|---|---|
| 性别 | | 严重程度报告 | |
| 女 | 2 656 (86.09) | 严重报告 | 2 776 (89.98) |
| 男 | 265 (8.59) | 非严重报告 | 309 (10.02) |
| 未指定 | 164 (5.32) | 转归 | |
| 年龄/岁 | | 危及生命 | 149 (4.83) |
| 18～44 | 333 (10.79) | 住院 | 887 (28.75) |
| 45～64 | 782 (25.35) | 残疾 | 66 (2.14) |
| ≥65 | 403 (13.06) | 死亡 | 822 (26.65) |
| 未指定 | 1 567 (50.79) | 先天性畸形 | 0 (0.00) |
| 报告年份/年 | | 干预措施 | 2 (0.06) |
| 2020 | 78 (2.53) | 其他严重的重要医疗事件 | 2 327 (75.43) |
| 2021 | 356 (11.54) | ADE发生时间-用药日期分段/d | |
| 2022 | 1 188 (38.51) | 0～30 | 696 (22.56) |
| 2023 | 1 216 (39.42) | 31～60 | 126 (4.08) |
| 2024 | 247 (8.01) | 61～90 | 76 (2.46) |
| 报告者 | | 91～120 | 53 (1.72) |
| 消费者 | 374 (12.12) | 121～150 | 29 (0.94) |
| 未指定 | 3 (0.10) | 151～180 | 26 (0.84) |
| 药师 | 1 127 (36.53) | 181～360 | 65 (2.11) |
| 医生 | 1 581 (51.25) | ＞360 | 26 (0.84) |
| 报告国家 | | 缺失或异常值（＜0） | 1 988 (64.44) |
| 美国 | 1 055 (34.20) | | |
| 法国 | 472 (15.30) | | |
| 加拿大 | 354 (11.47) | | |
| 德国 | 127 (4.12) | | |
| 英国 | 109 (3.53) | | |

### 2.3 戈沙妥珠单抗注射液 ADE 累及 SOC 结果

采用两种方法计算得出重合信号数为 145 个。累计的 SOC 分类最多的为全身性疾病及给药部位各种反应，其次为胃肠系统疾病。阳性信号数的最多的 SOC 分类为各类检查，其次为胃肠系统疾病，如表 4。

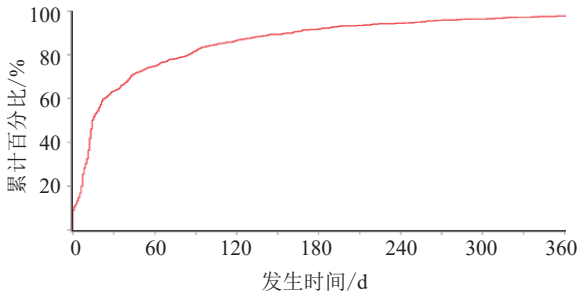



**图 1 使用戈沙妥珠单抗首次发生 ADE 时间的中位数时间**
**Figure 1 The median time of the first occurrence of ADE using sacituzumab govitecan**

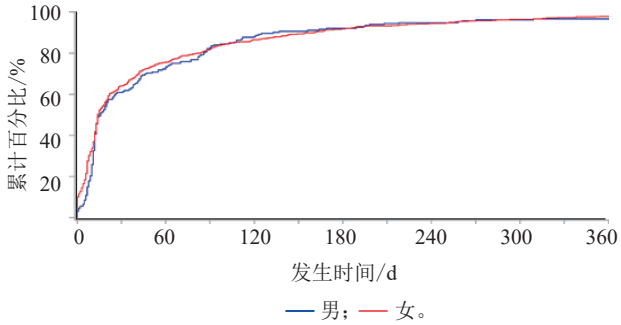



**图 2 使用戈沙妥珠单抗不同性别首次发生 ADE 时间的中位数时间**
**Figure 2 The median time of the first occurrence of ADE in different genders using sacituzumab govitecan**

各 SOC 项下的 ADE 风险信号进行筛选结果与说明书的 ADE 比较，最终得到表 5。

## 3 讨论

本研究中，目标人群女性占比较高，这与戈沙妥珠单抗最初仅被批准用于 TNBC 密切相关。高达 7.87% 的报告由专业人士提供，这表明 ADE 报告内容相对较为可靠。89.98% 的病例为严重报告，且超过 50% 的病例结局为死亡和住院。这可能是由于 TNBC 在乳腺癌中复发率和死亡率最高，其 5 年生存率仅为 8% ～ 16%[6]。本研究结果显示，ADE 发生时间中位数在性别和年龄上无统计学差异。RUGO 等 [7] 研究结果与本研究结果相似。GUI 等 [8]

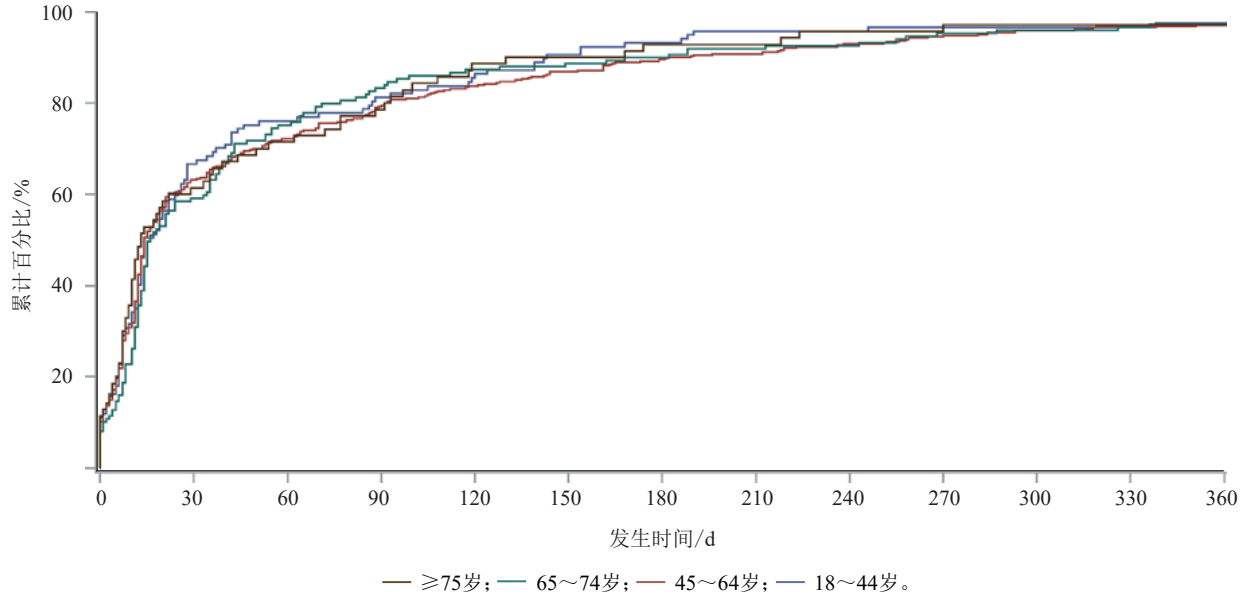



**图 3　使用戈沙妥珠单抗不同年龄段首次发生 ADE 时间的中位数时间**

**Figure 3　The median time of the first occurrence of ADE in different age groups using sacituzumab govitecan**

**表 4　ADE 累及 SOC 结果及阳性信号占比**

**Table 4　ADE involved SOC results and the proportion of positive signals**

| 器官系统分类 | 例次 | 占比/% | 阳性信号数 | 占比/% | 器官系统分类 | 例次 | 占比/% | 阳性信号数 | 占比/% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 2 471 | 26.00 | 13 | 8.97 | 肝胆系统疾病 | 145 | 1.53 | 8 | 5.52 |
| 胃肠系统疾病 | 1 216 | 12.80 | 19 | 13.10 | 精神病类 | 105 | 1.10 | 0 | 0.00 |
| 各类检查 | 834 | 8.78 | 21 | 14.48 | 各种手术及医疗操作 | 95 | 1.00 | 4 | 2.76 |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | 832 | 8.76 | 9 | 6.21 | 心脏器官疾病 | 86 | 0.90 | 0 | 0.00 |
| 血液及淋巴系统疾病 | 792 | 8.33 | 14 | 9.66 | 肾脏及泌尿系统疾病 | 81 | 0.85 | 1 | 0.69 |
| 感染及侵染类疾病 | 611 | 6.43 | 12 | 8.28 | 眼器官疾病 | 48 | 0.51 | 1 | 0.69 |
| 代谢及营养类疾病 | 387 | 4.07 | 10 | 6.90 | 产品问题 | 33 | 0.35 | 2 | 1.38 |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 380 | 4.00 | 3 | 2.07 | 免疫系统疾病 | 32 | 0.34 | 1 | 0.69 |
| 各类神经系统疾病 | 361 | 3.80 | 2 | 1.38 | 生殖系统及乳腺疾病 | 25 | 0.26 | 1 | 0.69 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 304 | 3.20 | 2 | 1.38 | 各种先天性家族性遗传性疾病 | 17 | 0.18 | 1 | 0.69 |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状） | 267 | 2.81 | 14 | 9.66 | 耳及迷路类疾病 | 11 | 0.12 | 0 | 0.00 |
| 血管与淋巴管类疾病 | 200 | 2.10 | 5 | 3.45 | 社会环境 | 10 | 0.11 | 0 | 0.00 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 153 | 1.61 | 2 | 1.38 | 内分泌系统疾病 | 7 | 0.07 | 0 | 0.00 |

认为，与年龄相关的体内平衡和生理状况变化可能会增加 ADC 相关 ADE 的风险，这也提示包括戈沙妥珠单抗在内的 ADC 类药物在老年患者中使用时需更加关注其安全性。

戈沙妥珠单抗诱导的 ADE 涉及 26 个系统器官类别。检测到信号最多的 SOC 除各类检查外，还包括一般疾病、胃肠道系统以及血液和淋巴系统，这与戈沙妥珠单抗在全球随机研究[9]中报告的结果一致。

在胃肠系统疾病中，腹泻是最为常见的 ADE。

表 5 戈沙妥珠单抗各 SOC 项下的 ADE 风险信号

Table 5 ADE risk signals under each SOC item of sacituzumab govitecan

| SOC | PT/*n* |
|---|---|
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 疾病进展(953)、死亡(480)、疲弱不适(439)、发热(79)、全身状况恶化(51)、未明确定义的疾病(27)、粘膜炎症(24)、装置相关并发症(14)、非心源性胸痛*(3) |
| 胃肠系统疾病 | 腹泻(367)、恶心呕吐(257)、便秘(77)、腹痛(59)、肠炎(81)、中性粒细胞减少性结肠炎(49)、口腔黏膜炎(18)、腹水(12)、胃肠道毒性(10)、出血性腹泻*(7)、大肠穿孔(6)、粪便松软(6)、麻痹性肠梗阻*(4)、牙龈疼痛*(4)、肠缺血(4)、食管狭窄(3) |
| 血液及淋巴系统疾病 | 中性粒细胞减少症(296)、发热性中性粒细胞减少症(166)、贫血(80)、血小板减少症(63)、全血细胞减少症(51)、白细胞减少症(26)、发热性骨髓再生障碍*(23)、骨髓抑制(20)、血毒性(20)、粒细胞缺乏症(9)、骨髓功能衰竭*(7)、淋巴细胞减少症(7) |
| 代谢及营养类疾病 | 体重波动*(159)、食欲减退(64)、脱水(36)、低钾钠血症(40)、细胞死亡(11)、电解质失衡(11)、血钙异常(13) |
| 感染及侵染类疾病 | 脓毒症*(74)、感染性休克*(49)、中性粒细胞减少性脓毒症*(38)、呼吸道感染(9)、装置相关感染*(7)、感染性小肠结肠炎(7)、丹毒*(4)、埃希氏菌性尿路感染*(4)、脑膜炎*(4)、梭状芽孢杆菌感染*(3) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 低血压(60)、高血压*(52)、静脉通路不良*(15)、淋巴水肿*(8)、静脉萎陷*(5) |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 脱发(122)、毛发生长异常*(4) |
| 肝胆系统疾病 | 肝脏疾病(18)、胆汁淤积*(14)、肝细胞溶解*(14)、药物诱导的肝损伤(22)、肝衰竭*(10)、急性胆囊炎*(5) |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 肺部炎症(41)、胸腔积液(28)、呼吸窘迫*(8) |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 骨痛(17)、肌肉萎缩*(5) |
| 各类神经系统疾病 | 胆碱能综合征(12)、中枢神经系统病损(5) |
| 各种先天性家族性遗传性疾病 | 先天性发育不全(12) |
| 眼器官疾病 | 眼眶周围水肿(4) |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 肾前性肾衰*(4) |
| 生殖系统及乳腺疾病 | 乳房硬块*(4) |
| 免疫系统疾病 | 输液相关超敏反应(3) |

注：*说明书未提及的 ADE。

Note：*adverse event not included in instructions.

在戈沙妥珠单抗全球随机三期 ASCENT 试验[10]结果报道中，约 10% 患者发生 3 级及以上腹泻。腹泻的原因可能与小分子药物与抗体的早期解离有关[3]。中性粒细胞减少性结肠炎在 PRESCOTT 等[11]研究中被判定为长期住院的独立危险因素。本研究结果显示，戈沙妥珠单抗说明书中未提及的消化系统 ADE，如出血性腹泻、麻痹性肠梗阻，且大肠穿孔的病例数多于说明书中提及的例数数。其原因可能是戈沙妥珠单抗诱导的腹泻会破坏肠道黏膜的完整性并带来损伤[12]，临床使用中应警惕严重 ADE 发生的可能性。

在血液和淋巴系统疾病中，中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和贫血是最常见的 ADE。中性粒细胞减少是说明书中的黑框警告，是治疗终止的常见原因[1]，也是 SN-38 相关的已知毒性[13]。SN-38 是伊立替康的活性代谢产物，会被位于肝脏和肠道的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（uridine diphosphoglucuronyl transferase，UGT）1A1 代谢为无活性的 SN-38G[11]。多项研究[15—16]表明，中性粒细胞减少的风险在 *UGT1A128* 等位基因纯合子患者中显著增加。虽有报道[17]称戈沙妥珠单抗的中性粒细胞减少发病率和严重程度远低于伊立替康，但仍应特别关注已知的 *UGT1A128* 基因纯合子患者。本研究结果表明，发热性骨髓再生障碍、骨髓功能衰竭未在说明书中提及。骨髓再生障碍通常危及生命，目前尚无完善的获得性再生障碍性贫血治疗方案。因此，有必要定期进行密切的实验室监测，包括全血细胞计数和骨髓检查，以防止危及生命的不良反应发生[18]。在感染及侵袭类疾病中提及的 ADE 大多是继发于中性粒细胞减少。在这类疾

病信号中，中性粒细胞减少性脓毒症可迅速进展为脓毒性休克和多器官衰竭，增加患者死亡风险。因此，指南建议治疗 ADE 的关键是提高警惕并立即采取治疗 [3]。

在肝胆系统疾病的阳性信号中，胆汁淤积、肝细胞溶解、肝衰竭以及急性胆囊炎未在说明书中提及。胆囊相关 ADE 的发生可能与戈沙妥珠单抗通过胆囊排泄有关 [19]。戈沙妥珠单抗的肝毒性主要由 SN-38 引起。有研究 [20—21] 表明，伊立替康诱导的肝毒性主要表现为转氨酶水平升高和脂肪变性的发展，已确定高体质量指数或肥胖、糖尿病和高脂肪饮食是引起肝损伤的重大风险和诱发因素。在接受戈沙妥珠单抗治疗的患者临床管理中，应警惕肥胖、糖尿病患者肝损伤的可能，并对患者进行健康饮食教育。

在本研究中，呼吸系统、胸及纵隔疾病阳性信号涉及 77 份病例。一项研究 [22] 评估包括戈沙妥珠单抗在内的 ADC 相关肺炎的发病率，发现 ADC 中单药治疗全级别肺炎发病率为 5.08%，联合治疗为 10.58%。在本研究结果中，未获取到与戈沙妥珠单抗相关的间质性肺病阳性信号。也有报道 [23] 称，间质性肺炎在其他 ADC 药物中的发生率更高。这可能表明与其他已上市的 ADC 药物相比，戈沙妥珠单抗具有潜在优势，但这个问题需更长期的监测才能得出确切结论。

本研究未挖掘出有意义的阳性信号显示戈沙妥珠单抗和其他联用药物存在相互作用。由于 ADC 药物独特的分子结构，在偶联臂断裂后会形成抗体片段或含有小分子细胞毒性药物的分解代谢物。细胞毒性药物相关分解代谢物可以通过细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP）或非 CYP 酶进行代谢，或者由 P- 糖蛋白等转运蛋白运输并通过胆道或肾脏途径排泄。因此，对这类药物的药物间相互作用（drug-drug interaction，DDI）研究更关注效应分子即细胞毒性药物 [24]。在 LI 等 [25] 研究中结果表明，包括戈沙妥珠单抗在内的 9 种已批准的抗体 ADC 中有效载荷介导的 DDI 风险性较低。戈沙妥珠单抗说明书中要求避免联合使用 UGT1A1 的抑制剂或诱导剂，UGT1A1 是重要的药物代谢酶，抑制其催化活性可能导致有毒物质暴露于肝脏，从而引起肝毒性 [26]。国内外文献报道中并未有明确的药物或成分为 UGT1A1 的诱导剂，对其抑制剂的探索也仅限于体外研究。其中几项研究 [26—28] 显示，蛋白酶抑制剂、络氨酸激酶抑制剂、其他药物以及中草药中的成分可能会对 UGT1A1 产生抑制作用。对此，临床在使用戈沙妥珠单抗的同时联用上述药物，尤其是成分复杂的中草药时，需谨慎考虑，并加强对肝功能的监测。

## 4 结论

本研究通过对美国 FAERS 数据库中戈沙妥珠单抗 ADE 的挖掘与分析，结果与戈沙妥珠单抗说明书中内容相似，反映出本研究具有一定的可靠性。本研究的优点在于能基于真实世界的数据，检测戈沙妥珠单抗在临床试验阶段未观察到的潜在 ADE，挖掘到说明书未提及的 ADE 能为临床使用戈沙妥珠单抗提供重要提示。然而，本研究仍存在一些局限性。首先，FAERS 数据库的报告是自愿性质的，无法计算 ADE 的发生率和患病率，预计会存在漏报情况。其次，由于上报人员并非都是专业人员，一些漏报的信息使数据分析发生偏倚，例如患者的年龄情况等。另外，数据分析中不包括多种可能影响 ADE 的因素，如 DDI。最后，挖掘出的信号无法确认 ADE 与戈沙妥珠单抗给药之间的因果关系，仍然需要前瞻性临床试验来验证其因果关系。

## 参考文献：

[1] BARDIA A, MAYER IA, VAHDAT LT, *et al*. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 741-751.

[2] TREROTOLA M, CANTANELLI P, GUERRA E, *et al*. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human

cancer growth[J]. Oncogene, 2013, 32(2): 222-233.
[3] LIU W, DU Q, GUO Z, *et al*. Post-marketing safety surveillance of sacituzumab govitecan: an observational, pharmacovigilance study leveraging FAERS database[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1283247.
[4] 尚鹏辉, 詹思延. 数据挖掘在药品不良反应信号检出和分析中的应用(下)——药物流行病学研究新方法系列讲座(三)[J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(3): 187-190.
[5] 罗宝章, 钱轶峰, 叶小飞, 等. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260.
[6] HOWARD FM, OLOPADE OI. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review[J]. Cancer J, 2021, 27(1): 8-16.
[7] RUGO HS, TOLANEY SM, 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.
[8] GUI X, ZHAO J, DING L, *et al*. Assessing real-world safety concerns of sacituzumab govitecan: a disproportionality analysis using spontaneous reports in the FDA adverse event reporting system[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1276976.
[9] RUGO HS, BARDIA A, MARME F, *et al*. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(29): 3365-3376.
[10] BARDIA A, TOLANEY SM, PUNIE K, *et al*. Biomarker analyses in the phase Ⅲ ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2021, 32(9): 1148-1156.
[11] PRESCOTT AE, RAVINDRA A, JAVED A. Neutropenic enterocolitis: a rare complication of sacituzumab govitecan[J]. Case Rep Oncol, 2022, 15(2): 687-693.
[12] PUSZTASZERI MP, GENTA RM, CRYER BL. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4(8): 442-453.
[13] LI X, ZHANG L, HU S, *et al*. Postmarketing safety of sacituzumab govitecan: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system[J]. Clin Pharmacol Ther, 2024, 115(2): 256-268.
[14] XU B, MA F, WANG T, *et al*. A phase Ⅱb, single arm, multicenter trial of sacituzumab govitecan in Chinese patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments[J]. Int J Cancer. 2023, 152(10): 2134-2144.
[15] DEAN L. Irinotecan therapy and *UGT1A1* genotype[J]. Biotechnology Information(US), 2012.
[16] KWEEKEL D, GUCHELAAR HJ, GELDERBLOM H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity[J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34(7): 656-669.
[17] RIERA P, SALAZAR J, VIRGILI AC, *et al*. Relevance of *CYP3A4**20, *UGT1A1**37 and *UGT1A1**28 variants in irinotecan-induced severe toxicity[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(6): 1389-1392.
[18] ETIENNE-GRIMALDI MC, BOYER JC, THOMAS F, *et al*. *UGT1A1* genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice[J]. Fundam Clin Pharmaco, 2015, 29(3): 219-237.
[19] SIDAWAY P. Sacituzumab govitecan is safe and effective[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(7): 400.
[20] OCEAN AJ, STARODUB AN, BARDIA A, *et al*. Sacituzumab govitecan(IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety and pharmacokinetics[J]. Cancer, 2017, 123(19): 3843-3854.
[21] HAN J, ZHANG J, ZHANG C. Irinotecan-induced steatohepatitis: current insights[J]. Front Oncol, 2021, 11: 754891.
[22] ZHU Z, SHEN G, LI J, *et al*. Incidence of antibody-drug conjugates-related pneumonitis in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 184: 103960.
[23] D'ARIENZO A, VERRAZZO A, PAGLIUCA M, *et al*. Toxicity profile of antibody-drug conjugates in breast cancer: practical considerations[J]. EClinicalMedicine, 2023, 62: 102113.
[24] KAMATH AV, IYER S. Preclinical pharmacokinetic considerations for the development of antibody drug conjugates[J]. Pharm Res, 2015, 32(11): 3470-3479.

（下转第 406 页）

的良好选择。

## 4 结论

SPSS27.0 软件是一个容易学习掌握、使用率高的专业统计软件，在药效研究方面，是药物 $EC_{50}$ 的理想计算工具之一。

## 参考文献：


[1] 常菊花, 何月平. 基于农药毒力计算的6个统计分析软件比较[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(3): 746-748.

[2] 刘理, 安胜利, 唐四元. 医学统计学[M]. 苏州: 苏州大学出版社, 2021: 11.

[3] 丁文康. 基于probit模型探索瑞马唑仑在小儿诱导的半最大效应浓度$EC_{50}$[D]. 长沙: 中南大学, 2022.

[4] 于童, 白喜云, 解晓晶, 等. 应用GraphPad Prism 5.0软件计算药物的$EC_{50}$[J]. 药学进展, 2012, 36(4): 180-183.

[5] 陈斌, 郑宇. 基于Probit回归法的生防菌毒力测定分析[J]. 安徽农学通报, 2019, 25(20): 78-80.

[6] 唐启义, 冯明光. 实用统计分析及其DPS数据处理系统[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 188-1951.

[7] 张志祥, 徐汉虹, 程东美. EXCEL在毒力回归计算中的应用[J]. 昆虫知识, 2002, 39(1): 67-70.

[8] 杨海智, 马海霞, 杨信东. 国内关于半数致死量及类似生物效应指标测算方法研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2012, 33(2): 62-66.

[9] 汪政红, 叶小青. SPSS软件在非参数统计课程教学中的应用[J]. 九江职业技术学院学报, 2018, (4): 33-34.

[10] 张一敏. SPSS软件在《概率论与数理统计》教学中的应用探索[J]. 高等数学研究, 2023, 26(5): 57-59.


(编辑：王 佳)

(上接第400页)


[25] LI C, MENON R, WALLES M, *et al*. Risk-based pharmacokinetic and drug-drug interaction characterization of antibody-drug conjugates in oncology clinical development: an international consortium for innovation and quality in pharmaceutical development perspective[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(4): 754-769.

[26] JIANG Y, ZHANG C, ZHENG X, *et al*. Simultaneously screening multiple UGT1A1 inhibitors from Polygonum multiflorum root using ultrafiltration LC-MS[J]. Biomed Chromatogr. 2022, 36(4): e5300.

[27] LV X, XIA Y, FINEL M, *et al*. Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(2): 258-278.

[28] LIU XY, LV X, WANG P, *et al*. Inhibition of UGT1A1 by natural and synthetic flavonoids[J]. Int J Biol Macromo, 2019, 126: 653-661.


(编辑：沈佳婕)