戈沙妥珠单抗的药物不良事件信号挖掘与分析Δ

王艺璐*，张　科，李正翔#（天津医科大学总医院药剂科，天津　300052）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2527-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.15

摘　要　目的　挖掘戈沙妥珠单抗的药物不良事件（ADE）信号，为其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）2020年4月1日至2024年4月30日上报的戈沙妥珠单抗ADE数据。采用报告比值比法、英国药品和保健品管理局综合标准法、贝叶斯置信度递进神经网络法进行数据挖掘。利用《国际医学用语词典》27.0版ADE术语集中的系统器官分类（SOC）、首选术语（PT）进行分类统计。**结果**　共得到戈沙妥珠单抗ADE报告753份，包括46个ADE信号，涉及12个SOC、13个说明书中未记载的新的可疑的ADE信号。发生频次排名前5位的PT分别为疾病进展、死亡、腹泻、超说明书使用、产品给予时间表不当。信号强度排名前5位的PT分别为发热性骨髓再生障碍、中性粒细胞减少性结肠炎、疾病进展、肺脓毒症、一般身体状况异常。药品说明书未记录的新的可疑的ADE包括中性粒细胞减少性脓毒症、肝细胞溶解、脑膜炎、发育不全等。**结论**　临床使用戈沙妥珠单抗时，应特别关注发热性中性粒细胞减少症、发热性骨髓再生障碍、体重波动、结肠炎等报告例数多且信号强度高的ADE；还应警惕中性粒细胞减少性脓毒症、肝细胞溶解、脑膜炎、发育不全等新的可疑的ADE，以保障患者用药安全。

关键词　戈沙妥珠单抗；药物不良事件；抗体-药物偶联物；数据挖掘

Signal mining and analysis of adverse events of sacituzumab govitecan

WANG Yilu, ZHANG Ke, LI Zhengxiang (Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine the adverse drug event (ADE) signals of sacituzumab govitecan and provide a reference for its clinical safety application. **METHODS** The data of sacituzumab govitecan-related ADE reports were collected from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from April 1, 2020 to April 30, 2024. The reporting odds ratio (ROR) method, the United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency comprehensive standard method (MHRA) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were used for data mining. Systematic organ classification (SOC) and preferred term (PT) in the ADE terminology set of version 27.0 of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) were used for data classification and statistics. **RESULTS** A total of 753 ADE reports were obtained for sacituzumab govitecan, including 46 ADE signals, involving 12 SOCs, and 13 new suspicious ADE signals not recorded in the instructions. Top 5 PTs in terms of occurrence frequency were disease progression, death, diarrhea, off label use and inappropriate schedule of product administration. Top 5 PTs in terms of signal strength were febrile bone marrow aplasia, neutropenic colitis, disease progression, pulmonary sepsis, general physical condition abnormal. New ADE not recorded in the drug instructions included neutropenic sepsis, hepatic cytolysis, meningitis, aplasia, etc. **CONCLUSIONS** When using sacituzumab govitecan in clinical practice, special attention should be paid to ADE with highly reported cases and strong signal intensity, such as febrile neutropenia, febrile bone marrow aplasia, weight fluctuations, colitis. We should also be alert to new suspected ADE such as neutropenic sepsis, hepatic cytolysis, meningitis, and aplasia to ensure patient medication safety.

KEYWORDS　sacituzumab govitecan; adverse drug event; antibody-drug conjugate; data mining

戈沙妥珠单抗是全球第一个上市的以人滋养层细胞表面抗原2（human trophoblast cell surface antigen 2，Trop-2）为靶点的抗体-药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）[1]。该药由靶向Trop-2的人源化单克隆抗体、可裂解的连接子、伊立替康的活性代谢产物SN-38组成，通过靶向结合肿瘤细胞表面表达的Trop-2，将SN-38运送至靶细胞中发挥细胞毒性作用，进而杀死肿瘤细

Δ**基金项目**　“白求恩·求索-药学科研能力建设”项目（No.B-19-H-20200622）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：18322603264@163.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。电话：022-60363702。E-mail：13820893896@163.com

胞[2]。2020年4月22日，戈沙妥珠单抗首次在美国获批上市，用于治疗之前至少接受过2次转移性疾病疗法治疗的、不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）成人患者；2021年，该药获批2个新的适应证——用于治疗之前接受过2次或更多次全身治疗，其中至少有一次是转移性疾病的、不可切除的局部晚期或转移性TNBC成人患者和先前接受过含铂化疗，还接受过一种程序性死亡受体1抑制剂或一种细胞程序性死亡-配体1抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者[3－4]。2022年6月7日，戈沙妥珠单抗在我国获批上市，用于二线或以上治疗转移性TNBC[5]。2023年2月3日，戈沙妥珠单抗在美国获批新增一个适应证——用于治疗接受过内分泌治疗且接受过二线及以上治疗（针对转移性疾病）的激素受体（hormone receptor，HR）阳性（+）、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阴性（－）的不可切除的局部晚期或转移性HR+/HER2－乳腺癌患者[6]。目前，戈沙妥珠单抗的多项临床研究正在积极开展，其在晚期非小细胞肺癌、小细胞肺癌、转移性子宫内膜癌等多个肿瘤中展现出潜在的抗肿瘤活性[7－9]。该药最常见的治疗相关药物不良事件（adverse drug event，ADE）主要有中性粒细胞减少、腹泻和恶心呕吐等[1]。总体而言，戈沙妥珠单抗所致的ADE可耐受，可通过主动监测、早期干预、剂量减少或中断来控制[10]。

药品说明书中ADE等安全信息源于临床试验数据，由于参与临床试验的受试人群有严格的纳入标准，且用药周期及观察时间有限，难以发现迟发的、罕见的ADE。同时，由于戈沙妥珠单抗在我国上市时间较短，基于真实世界数据的安全性研究较少，全面系统地研究戈沙妥珠单抗可能带来的其他潜在ADE是必要的。通过早发现、早干预，以及时、有效识别相关的ADE，可使ADE最小化、患者获益最大化。为此，本研究基于美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）分析戈沙妥珠单抗的可疑ADE，以期为临床安全用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　数据来源、获取与处理

利用OpenVigil 2.1在线工具（https://openvigil.sourceforge.net/），以“sacituzumab govitecan”“TRODELVY”为检索词，收集2020年4月1日至2024年4月30日FAERS数据库上报的以sacituzumab govitecan、TRODELVY为首要怀疑药物的ADE报告。收集资料包括患者性别、年龄、呈报国家、用药适应证等。删除ADE报告原始数据中重复和无关的ADE报告。根据《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）27.0版的首选术语（preferred term，PT）、系统器官分类（system organ class，SOC）对纳入的ADE进行分类统计。

1.2　信号挖掘

本研究采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、英国药品和保健品管理局综合标准（United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency comprehensive standard method，以下简称“MHRA”）法、贝叶斯置信度递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法进行信号检测[11]。按比例失衡法四格表（表1）及表2中的公式计算ROR值、PRR值、IC值，当同时满足3种标准时，表示产生1个阳性信号（表2）。ROR值、PRR值、IC值越大，表示目标药物与目标ADE之间的关联性越强[12]。ADE信号强弱的判断标准为——（1）MHRA法：$4\leqslant\chi^2<100$，信号强度较弱；$100\leqslant\chi^2<1\,000$，信号强度中等；$\chi^2\geqslant1\,000$，信号强度较强。（2）BCPNN法：0＜IC025＜1.5，信号强度较弱；1.5≤IC025＜3，信号强度中等；IC025≥3，信号强度较强。

表1　比例失衡法的四格表

药物	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2　ROR法、MHRA法、BCPNN法的计算公式及信号生成标准

检测算法	公式	标准
ROR法	$\mathrm{ROR}=\frac{ad}{bc}$	$a\geqslant3$，且ROR值的95%CI下限＞1，则生成1个信号
	$95\%\mathrm{CI}=e^{\ln\mathrm{ROR}\pm1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$	
MHRA法	$\mathrm{PRR}=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a\geqslant3$，PRR值≥2，$\chi^2\geqslant4$，则生成1个信号
	$\chi^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	
BCPNN法	$\mathrm{IC}=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	$a\geqslant3$，IC025＞0，则生成1个信号
	$\mathrm{IC025}=e^{\ln(\mathrm{IC})-1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$	

CI：置信区间；IC025为IC的95%CI下限；PRR：比例报告比率；IC：信息成分。

2　结果

2.1　戈沙妥珠单抗ADE报告的基本情况

共检索到戈沙妥珠单抗相关ADE报告753份。在已报告的ADE中，女性（78.09%）多于男性（13.55%），年龄以40～60岁（20.85%）为主，上报国家以法国（30.81%）最多，其次为美国（21.25%），TNBC是主要的适应证（52.19%）。结果见表3。

表3　戈沙妥珠单抗ADE报告的基本情况

项目	分类	ADE报告数	占比/%
性别	男	102	13.55
	女	588	78.09
	不明或缺失	63	8.37
年龄/岁	≤28	1	0.13
	29～39	30	3.98
	40～60	157	20.85
	61～80	98	13.01
	≥81	6	0.80
	不明或缺失	461	61.22
上报国家(排名前5位)	法国	232	30.81
	美国	160	21.25
	加拿大	71	9.43
	意大利	60	7.97
	英国	60	7.97
适应证(排名前3位)	TNBC	393	52.19
	适应证不明	108	14.34
	移行细胞癌	52	6.91

2.2　ADE报告累及的SOC系统分析

为了尽可能地减少某一种检测方法产生的结果偏倚，本研究对ROR法、MHRA法和BCPNN法均检出的ADE信号进行分析。结果显示，3种方法均检出的ADE阳性信号有46个，共涉及12个SOC，以血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病和各类检查最多，均为6个。ADE信号数最多的为全身性疾病及给药部位各种反应(47.66%)，其次为各类损伤、中毒及手术并发症(11.38%)，血液及淋巴系统疾病(10.27%)，胃肠系统疾病(9.38%)，感染及侵染类疾病(6.25%)等。结果见表4。

2.3　ADE风险信号检测结果

发生频次排名前5位的PT分别为疾病进展、死亡、腹泻、超说明书使用、产品给予时间表不当。中性粒细胞减少性脓毒症、中枢神经系统转移未在戈沙妥珠单抗的药品说明书中记载。结果见表5。

2.4　ADE信号强度检测结果

信号强度排名前5位的PT分别为发热性骨髓再生障碍、中性粒细胞减少性结肠炎、疾病进展、肺脓毒症、一般身体状况异常。发育不全、中性粒细胞减少性脓毒症等PT未在戈沙妥珠单抗的药品说明书中记载。结果见表6。

2.5　新的可疑的ADE

本研究共得到13个说明书中未记载的新的可疑的ADE信号，主要包括良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)(5个)，肝胆系统疾病(2个)，感染及侵染类疾病(2个)，各类检查(1个)，胃肠系统疾病(1个)，呼吸系统、胸及纵膈疾病(1个)，先天性家族性遗传性疾病(1个)。

表4　戈沙妥珠单抗ADE报告累及SOC系统的信号分析结果

序号	SOC	PT(报告数)	信号数	合计报告数(占比)
1	全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展(241)、死亡(138)、无力(25)、一般身体健康状况恶化(19)、黏膜炎症(4)	5	427(47.66)
2	各类损伤、中毒及手术并发症	超说明书使用(50)、产品给予时间表不当(48)、故意遗漏剂量(4)	3	102(11.38)
3	血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症(42)、发热性中性粒细胞减少症(30)、发热性骨髓再生障碍(9)、血细胞减少症(5)、粒细胞缺乏症(3)、骨髓衰竭(3)	6	92(10.27)
4	胃肠系统疾病	腹泻(53)、结肠炎(17)、中性粒细胞减少性结肠炎(6)、胃肠道毒性(5)、腹水[a](3)	5	84(9.38)
5	感染及侵染类疾病	COVID-19(17)、中性粒细胞减少性脓毒症[a](12)、感染性休克(11)、脓毒症(10)、肺脓毒症(3)、脑膜炎[a](3)	6	56(6.25)
6	各类检查	一般身体状况异常(19)、体重减轻(16)、中性粒细胞计数减少(7)、血液毒性(4)、SARS-CoV-2阳性[a](4)、转氨酶升高(3)	6	53(5.92)
7	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	肿瘤进展[a](7)、中枢神经系统转移[a](7)、肝转移[a](4)、骨转移[a](3)、转移[a](3)	5	24(2.68)
8	呼吸系统、胸及纵膈疾病	胸腔积液(6)、肺炎(5)、呼吸窘迫[a](3)	3	14(1.56)
9	肝胆系统疾病	肝脏疾病(6)、肝细胞溶解[a](5)、胆汁淤积[a](3)	3	14(1.56)
10	代谢及营养疾病	体重波动(10)、细胞死亡(3)	2	13(1.45)
11	皮肤及皮下组织类疾病	脱发(12)	1	12(1.34)
12	先天性家族性遗传性疾病	发育不全[a](5)	1	5(0.56)

a：药品说明书中未记载的新的ADE；COVID-19：新型冠状病毒感染；SARS-CoV-2：新型冠状病毒。

表5　发生频次排名前20位的风险信号

序号	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	IC(IC025)
1	疾病进展	241	104.916(89.506,122.979)	66.797(15 581.995)	38.019(32.435)
2	死亡	138	5.432(4.502,6.553)	4.501(390.413)	40.297(33.399)
3	腹泻	53	3.360(2.537,4.449)	3.169(78.525)	38.042(28.728)
4	超说明书使用	50	2.341(1.755,3.124)	2.239(34.223)	38.374(28.760)
5	产品给予时间表不当	48	13.015(9.700,17.462)	12.137(482.037)	35.819(26.697)
6	中性粒细胞减少症	42	12.204(8.927,16.684)	11.488(393.655)	35.513(25.977)
7	发热性中性粒细胞减少症	30	20.992(14.551,30.285)	20.079(525.562)	33.737(23.385)
8	无力	25	2.616(1.754,3.902)	2.555(22.452)	36.184(24.262)
9	一般身体状况异常	19	95.155(60.223,150.348)	92.432(1 620.324)	30.223(19.128)
10	一般身体健康状况恶化	19	7.224(4.577,11.402)	7.044(92.925)	33.930(21.497)
11	结肠炎	17	19.771(12.211,32.012)	19.285(276.800)	32.157(19.860)
12	COVID-19	17	3.863(2.386,6.254)	3.789(32.382)	34.503(21.313)
13	体重减轻	16	2.264(1.379,3.719)	2.233(9.806)	35.090(21.366)
14	中性粒细胞减少性脓毒症[a]	12	62.155(35.080,110.126)	61.038(647.863)	29.493(16.646)
15	脱发	12	2.176(1.229,3.851)	2.154(6.365)	34.313(19.384)
16	感染性休克	11	11.130(6.132,20.201)	10.960(89.934)	31.715(17.473)
17	体重波动	10	41.810(22.373,78.134)	41.189(352.291)	29.533(15.803)
18	脓毒症	10	3.592(1.923,6.709)	3.553(15.944)	33.065(17.705)
19	发热性骨髓再生障碍	9	139.906(72.285,270.785)	138.003(1 082.662)	27.492(14.204)
20	中枢神经系统转移[a]	7	20.109(9.545,42.367)	19.905(107.432)	29.551(14.026)

a：药品说明书中未记载的新的ADE。

3　讨论

3.1　戈沙妥珠单抗报告的构成情况分析

Trop-2是一种跨膜糖蛋白，在正常组织中呈低表达，而在多种上皮癌组织中呈高表达，尤其在TNBC中表达比例高达88%[13]。因此，Trop-2成为肿瘤精准治疗中备受关注的靶点之一。戈沙妥珠单抗作为全球首个

表6　信号强度排名前20位的风险信号（按ROR排序）

序号	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	IC(IC025)
1	发热性骨髓再生障碍	9	139.906(72.285,270.785)	138.003(1 082.660)	27.492(14.204)
2	中性粒细胞减少性结肠炎	6	132.715(59.230,297.370)	131.512(647.359)	26.391(11.778)
3	疾病进展	241	104.916(89.506,122.979)	66.797(15 581.995)	38.019(32.435)
4	肺脓毒症	3	99.143(31.793,309.165)	98.695(199.547)	24.803(7.954)
5	一般身体状况异常	19	95.155(60.223,150.348)	92.432(1 620.320)	30.223(19.128)
6	发育不全[a]	5	94.435(39.085,228.170)	93.724(368.725)	26.351(10.906)
7	细胞死亡	3	63.557(20.404,197.975)	63.272(126.422)	25.441(8.168)
8	中性粒细胞减少性脓毒症[a]	12	62.155(35.080,110.126)	61.038(647.863)	29.493(16.646)
9	胃肠道毒性	5	43.620(18.076,105.263)	43.296(166.087)	27.461(11.379)
10	体重波动	10	41.810(22.373,78.134)	41.189(352.291)	29.533(15.803)
11	肝细胞溶解[a]	5	23.879(9.900,57.596)	23.705(87.126)	28.328(11.745)
12	发热性中性粒细胞减少症	30	20.992(14.551,30.285)	20.079(525.562)	33.737(23.385)
13	中枢神经系统转移[a]	7	20.109(9.545,42.367)	19.905(107.432)	29.551(14.026)
14	结肠炎	17	19.771(12.211,32.012)	19.285(276.800)	32.157(19.860)
15	血细胞减少症	5	17.258(7.156,41.619)	17.134(60.652)	28.796(11.940)
16	血液毒性	4	17.156(6.417,45.870)	17.058(45.446)	28.159(10.532)
17	脑膜炎[a]	3	15.961(5.132,49.644)	15.893(28.281)	27.430(8.820)
18	转移[a]	3	13.896(4.468,43.217)	13.837(24.033)	27.630(8.884)
19	产品给予时间表不当	48	13.015(9.700,17.462)	12.137(482.037)	35.819(26.697)
20	中性粒细胞减少症	42	12.204(8.927,16.684)	11.488(393.655)	35.513(25.977)

a：药品说明书中未记载的新的ADE。

靶向Trop-2的ADC药物，已在TNBC和转移性尿路上皮癌患者中显示出了良好的疗效和安全性[10,14]。戈沙妥珠单抗最早于2020年在美国上市，上市时间较短，临床应用较少是导致戈沙妥珠单抗相关ADE报告数量较少的原因。

在收集的戈沙妥珠单抗相关ADE报告中，戈沙妥珠单抗的主要适应证为TNBC，与药品说明书记载的适应证一致。ADE报告中以女性患者为主，其原因为纳入的治疗TNBC的报告占比较高，且TNBC好发于女性[15]。统计表明，TNBC在中老年人群中的发病率较高[16]。本研究已报告的ADE中，患者年龄集中在40～60岁，与实际情况基本相符。

3.2　戈沙妥珠单抗已被记载的风险信号分析

本研究共挖掘出46个ADE信号，涉及12个SOC。戈沙妥珠单抗说明书中汇总的安全信息主要来自4项研究——IMMU-132-01、ASCENT、TROPiCS-02、TROPHY[17]，最常见的ADE包括白细胞计数减少（84%）、中性粒细胞计数减少（75%）、血红蛋白减少（69%）、腹泻（64%）、恶心（64%）、淋巴细胞计数减少（63%）、疲劳（51%）、脱发（45%）等[17]。将本研究得到的ADE信号与药品说明书比对后发现，发生频次排名前20位的ADE基本在戈沙妥珠单抗的药品说明书中有记载，说明该药自上市以来，常见的ADE与药品说明书较为一致。临床试验荟萃分析结果也显示，戈沙妥珠单抗与多种血液系统及胃肠系统ADE风险增加显著相关，如中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、贫血、恶心、腹泻等[18－20]。以上均表明，本研究所得结果真实可靠。

中性粒细胞减少症和腹泻是戈沙妥珠单抗的FDA药品说明书中黑框警告的ADE，这2种严重ADE是由伊立替康的活性代谢产物SN-38产生的[1]。戈沙妥珠单抗中的SN-38以非葡萄糖醛酸化的活性形式及封闭的内酯环形式存在，直至释放，因此戈沙妥珠单抗较伊立替康有更高效、低毒的优势。尽管如此，仍不可忽视该药引起的严重ADE。研究发现，SN-38可被存在于肝脏和肠道内的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1（uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1，UGT1A1）代谢为无活性的SN-38G，因此，*UGT1A1*基因多态性是产生此类ADE的一个主要风险因素[21]。*UGT1A1*基因活性降低的患者，使用该药时更容易发生中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和贫血。这提示，此类患者在使用戈沙妥珠单抗时，应避免与UGT1A1抑制剂或诱导剂同时使用，以减少ADE的发生。此外，临床使用戈沙妥珠单抗治疗前及治疗期间均应检测患者的血细胞计数，一旦检测到中性粒细胞数量低于1 500个/mm^{3}或中性粒细胞减少性发热，则暂停使用该药，对于发热性中性粒细胞减少症患者还应立即使用抗菌药物治疗。对于腹泻患者，应根据需要给予液体和电解质，并评估是否为感染引起，如未感染，可立即给予洛哌丁胺；对于严重的腹泻患者，则应暂停使用该药至腹泻等级≤1级，并减少后续剂量[17]。

疾病进展是戈沙妥珠单抗发生频次最多的PT，可能的原因为FAERS数据库是自发呈报系统，难免有非专业人士将疾病本身的病程进展和结果作为ADE上报，具体情况还需临床进一步证实。死亡是发生频次排第2位的PT。TNBC、尿路上皮癌、非小细胞肺癌等本身具有较高的死亡率[7,14,16]，且年龄越大的肿瘤患者死亡风险也更高[22]，因此，该信号可能也是疾病本身的病程进展。在TROPiCS-02 Ⅲ期研究中，有1例患者使用戈沙妥珠单抗后，因中性粒细胞减少性结肠炎引起感染性休克而死亡[6]。这提示，临床在使用戈沙妥珠单抗时，应注意及时识别并治疗中性粒细胞减少性结肠炎，避免更严重的ADE发生。此外，疾病进展和死亡对应的SOC为全身性疾病及给药部位各种反应，这也可能是造成该SOC累计例数最高的原因。

3.3　戈沙妥珠单抗新的可疑的风险信号分析

本研究对戈沙妥珠单抗信号强度排名前20位的ADE报告进行分析，发现了6个新的可疑的高风险ADE信号。中枢神经系统转移和转移虽然是新的可疑的ADE，具有较强的信号强度，但在现有文献中未见相关报道，这可能与疾病本身有关，暂无证据表明它们是由

药物本身引起，因此建议进一步观察。

在肝脏系统疾病方面，肝细胞溶解是新的ADE，虽然发生频次不高，但是ADE信号强，与戈沙妥珠单抗的关联性比较强，且未在现有文献中提及，因此需在用药过程中密切监测患者肝脏出现的异常情况，并及时干预。

ADC的毒性机制与有效负载的释放、连接子的稳定性以及ADC的内化有关。戈沙妥珠单抗中的有效载荷SN-38可在没有靶点的情况下释放，但在肿瘤微环境中时，仍然会对肿瘤产生毒性作用[23]。然而，当SN-38在除肿瘤部位以外的正常组织中释放时，也可能产生毒副作用，根据损伤部位不同，可表现出不同的ADE[24]。其中脑膜炎的发生就可能归因于SN-38对正常黏膜细胞的细胞毒性作用[24]。本研究中，脑膜炎发生频次不高，但信号强度强，并且现有临床试验中未见报道，因此也应引起临床重视。

发育不全的发生频次不高，仅有5例，但其信号强度非常强，提示发育不全与戈沙妥珠单抗的关联性比较强。但因描述不详，无法判断是哪种组织的ADE。研究发现，ADC类药物有胚胎-胎儿毒性及遗传毒性[24]。曲妥珠单抗上市后，在接受其治疗的妊娠期患者中，有羊水过少的病例报告，其中一些发生了胎儿肾脏和肺发育不良[25]。曲妥珠单抗的有效载荷为拓扑异构酶抑制剂，是产生胚胎-胎儿毒性的主要原因。SN-38也是一种具有遗传毒性的化合物，因此戈沙妥珠单抗可能有致畸性和（或）引起胚胎-胎儿损伤[24]。因此对于妊娠期乳腺癌患者，用药过程中需仔细评估戈沙妥珠单抗对胎儿的潜在风险。对于育龄期的女性患者可在用药期间及末次用药后6个月内避孕，男性患者在接受该药治疗期间及末次给药后3个月内避孕[17]。

此外，中性粒细胞减少性脓毒症也是戈沙妥珠单抗新的可疑的ADE，其发生频次和信号强度均较高。因此需在临床应用该药时，早期识别并治疗中性粒细胞减少性脓毒症，有助于改善患有严重感染的中性粒细胞减少患者的预后。

3.4 研究的局限性

本研究存在以下局限性：（1）检测结果只代表ADE与药物之间存在一定的关联性，并非必然的因果关系，医生和药师在临床用药过程中应提高警惕。（2）FAERS数据库属于自发呈报系统，不能收集戈沙妥珠单抗所有的ADE信息，且由于呈报人员各异，故存在错报、漏报的可能。（3）戈沙妥珠单抗的上市时间较短，相关ADE数据相对缺乏，尤其缺乏中国患者的用药数据，对我国患者的用药指导仍需谨慎。

综上所述，本研究基于FAERS数据库对戈沙妥珠单抗的ADE信号进行挖掘，检测到的ADE信号基本与药品说明书记载一致。临床使用戈沙妥珠单抗时，应特别关注发热性中性粒细胞减少症、发热性骨髓再生障碍、体重波动、结肠炎等报告数多且信号强度强的ADE；还应警惕中性粒细胞减少性脓毒症、肝细胞溶解、脑膜炎、发育不全等新的可疑的ADE，以保障患者用药安全。

参考文献

[1] 张娣，黎立喜，马飞. 戈沙妥珠单抗在乳腺癌及其他实体瘤中临床应用的研究进展[J]. 癌症，2022，41（6）：253-258.
ZHANG D，LI L X，MA F. Research progress of clinical application of sacituzumab govitecan in breast cancer and other solid tumors[J]. Chin J Cancer，2022，41（6）：253-258.

[2] LIANG Y，ZHANG P R，LI F，et al. Advances in the study of marketed antibody-drug conjugates（ADCs）for the treatment of breast cancer[J]. Front Pharmacol，2024，14：1332539.

[3] WAHBY S，FASHOYIN-AJE L，OSGOOD C L，et al. FDA approval summary：accelerated approval of sacituzumab govitecan-hziy for third-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. Clin Cancer Res，2021，27（7）：1850-1854.

[4] Gilead. U. S. FDA grants accelerated approval to Trodelvy® for the treatment of metastatic urothelial cancer [EB/OL].（2021-04-13）[2024-07-09]. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/4/us-fda-grants-accelerated-approval-to-trodelvy-for-the-treatment-of-metastatic-urothelial-cancer.

[5] 吕铮，李响. 抗体偶联药物在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复，2023，30（7）：406-415.
LYU Z，LI X. Research progress of antibody-drug conjugate in the treatment of breast cancer[J]. Chin J Clin Oncol Rehabil，2023，30（7）：406-415.

[6] 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.

[7] HEIST R S，GUARINO M J，MASTERS G，et al. Therapy of advanced non-small-cell lung cancer with an

SN-38-anti-Trop-2 drug conjugate, sacituzumab govitecan [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(24): 2790-2797.

[8] GRAY J E, HEIST R S, STARODUB A N, et al. Therapy of small cell lung cancer (SCLC) with a topoisomerase-Ⅰ-inhibiting antibody-drug conjugate (ADC) targeting Trop-2, sacituzumab govitecan[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(19): 5711-5719.

[9] SANTIN A, KOMIYA T, GOLDENBERG D M, et al. Sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with previously treated metastatic endometrial cancer (mEC): results from a phase Ⅰ/Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (Suppl.15): 6081.

[10] 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.

[11] 龙霞, 黄孟文, 蒲诗云, 等. 洛拉替尼的药物不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2023, 34(20): 2513-2518.
LONG X, HUANG M W, PU S Y, et al. Mining and analysis of lorlatinib-induced adverse drug event signals [J]. China Pharm, 2023, 34(20): 2513-2518.

[12] 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41 (6): 864-870.
ZHOU R S, LU P W, CHEN J H, et al. Application of adverse drug reaction of data mining in pharmacovigilance [J].Chin J Mod Appl Pharm, 2024, 41(6): 864-870.

[13] GOLDENBERG D M, STEIN R, SHARKEY R M. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) as a novel cancer target[J]. Oncotarget, 2018, 9 (48): 28989-29006.

[14] 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.

[15] SRIVASTAVA A, AHMAD R, YADAV K, et al. An update on existing therapeutic options and status of novel anti-metastatic agents in breast cancer: elucidating the molecular mechanisms underlying the pleiotropic action of *Withania somnifera* (Indian ginseng) in breast cancer attenuation[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 136: 112232.

[16] 杨宏伟, 陈茂山, 李芳芳, 等. 年龄与三阴性乳腺癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30 (11): 1285-1293.
YANG H W, CHEN M S, LI F F, et al. Association of age at diagnosis with clinicopathologic features and prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(11): 1285-1293.

[17] FDA. TRODELVY®(sacituzumab govitecan-hziy) for injection, for intravenous use[EB/OL]. (2023-02-03) [2024-07-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761115s035lbl.pdf.

[18] SHI M Q, LI Z J, WANG T Z, et al. Third-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Am J Clin Oncol, 2024, 47(2): 91-98.

[19] AFZAL F, AIMAN W, ZAHOOR H, et al. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in triple-negative and HER-2 positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Breast Dis, 2023, 42 (1): 121-136.

[20] KATHPALIA M, SHARMA A, KAUR N. Sacituzumab govitecan as a second-line treatment in relapsed/refractory metastatic triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2024, 58(1): 44-53.

[21] ETIENNE-GRIMALDI M C, BOYER J C, THOMAS F, et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2015, 29(3): 219-237.

[22] 陈君瑶, 张文涛, 刘巧, 等. 老年三阴性乳腺癌患者的临床困境和系统治疗策略[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(5): 506-516.
CHEN J Y, ZHANG W T, LIU Q, et al. Clinical dilemma and systemic treatment strategy of triple-negative breast cancer in the elderly[J]. China Oncol, 2023, 33 (5): 506-516.

[23] 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.
WANG H, HUANG J, ZHONG W, et al. Trop-2-targeted antibody-drug conjugate: sacituzumab govitecan [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2023, 42(8): 498-502.

[24] 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.

[25] LAMBERTINI M, PECCATORI FA, AZIM HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(4): 301-309.

(收稿日期: 2024-06-10 修回日期: 2024-09-10)
(编辑: 舒安琴)