

基于JADER数据库的恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析



潘伟萍¹, 颜少伟¹, 李炳煌¹, 曹宇², 许文叹¹

1. 晋江市医院 (上海市第六人民医院福建医院) 药学部 (福建泉州 362200)
2. 杭州市西溪医院制剂室 (杭州 310023)

【摘要】目的 基于日本药品不良事件报告 (JADER) 数据库对恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 和德曲妥珠单抗 (T-DXd) 不良事件 (ADE) 信号进行挖掘与分析, 为两药在亚洲人群中安全使用提供参考。**方法** 采用报告比值比法、综合标准法和信息成分法对 JADER 数据库中 2014 年 1 月至 2024 年 6 月上报的 T-DM1 和 T-DXd 相关 ADE 数据进行挖掘和分析。**结果** 共获得 T-DM1 相关 ADE 报告 1 013 份, 涉及患者 733 例, 检测出 ADE 信号 38 个, 未在我国药品说明书中记载的 ADE 信号有 18 个; 共获得 T-DXd 相关 ADE 报告 1 224 份, 涉及患者 732 例, 检测出 ADE 信号 25 个, 未在我国药品说明书中记载的 ADE 信号有 10 个。其中, T-DM1 相关 ADE 信号独有的累及系统/器官分类 (SOC) 是心脏器官疾病、各类神经系统疾病和眼器官疾病等; T-DXd 相关 ADE 信号独有的累及 SOC 是感染及浸染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。**结论** T-DM1 和 T-DXd 在高频 ADE、SOC 分布和总体安全性等方面有一定差异, 在临床应用中, 应加强对 T-DM1 和 T-DXd 主要 ADE 及差异 ADE 的认识, 治疗期间应密切监测患者血常规、肺功能、肝功能和心功能等指标, 及时进行干预。

【关键词】 恩美曲妥珠单抗; 德曲妥珠单抗; 药品不良事件; JADER 数据库; 药物警戒; 抗体药物偶联物

Signal mining and analysis of adverse drug events related to trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecan based on JADER database

PAN Weiping¹, YAN Shaowei¹, LI Binghuang¹, CAO Yu², XU Wentan¹

1. Department of Pharmacy, Jinjiang Municipal Hospital (Shanghai Sixth People's Hospital Fujian), Quanzhou 362200, Fujian Province, China
 2. Department of Pharmaceutical Preparation, Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310023, China
- Corresponding author: XU Wentan, Email: pwpfjmu@163.com

【Abstract】Objective To mine and analyze the adverse drug event (ADE) signals of trastuzumab emtansine (T-DM1) and trastuzumab deruxtecan (T-DXd) using the Japanese Adverse Drug Event Reporting (JADER) database, and to provide reference for safe clinical use of the two drugs in Asian populations. **Methods** The ADEs reported for T-DM1 and T-DXd from the Japanese JADER database from January 2014 to June 2024 were mined and analyzed

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405070

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2024KY210)

通信作者: 许文叹, 硕士, 副主任药师, Email: pwpfjmu@163.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

using the reporting odds ratio method, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency method, and information component method. **Results** A total of 1 013 ADE reports were extracted for T-DM1, involving 733 patients. 38 ADE signals were detected, and 18 ADE signals were not documented in package inserts in China. Similarly, 1 224 ADE reports were obtained for T-DXd, involving 732 patients. A total of 25 ADE signals were detected, and 10 ADE signals not documented in package inserts in China. The ADE signals of T-DM1 were involved in the system organ class (SOC) with unique conditions such as cardiac disorders, nervous system disorders, and ocular organ diseases. The ADE signals of T-DXd were involved in the SOC with unique conditions such as infections and infestations, general disorders and administration site conditions. **Conclusion** T-DM1 and T-DXd exhibit differences in terms of high-frequency ADE, SOC distribution, and overall safety profiles. In clinical practice, it is important to enhance our understanding of the primary ADEs and differential ADEs associated with T-DM1 and T-DXd. Additionally, close monitoring of patients' parameters, including blood routine, pulmonary function, hepatic function, and cardiac function, should be carried out throughout the treatment period to enable timely intervention when necessary.

【Keywords】 Trastuzumab emtansine; Trastuzumab deruxtecan; Adverse drug event; JADER database; Pharmacovigilance; Antibody-drug conjugates

乳腺癌是女性最常见的癌症，也是全球女性第二大癌症死因^[1]。人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）受体酪氨酸激酶在20%~30%的乳腺癌患者中过度表达，与预后和总生存率有关^[2-4]。大多数HER2阳性乳腺癌患者会接受新辅助化疗和HER2靶向疗法，尽管靶向HER2单克隆抗体疗效显著，但目前临床仍将其与辅助化疗联合使用，以改善患者的总体预后。最近，一类被称为抗体药物偶联物（antibody-drug conjugates, ADC）的抗肿瘤药物开发取得了重大进展，ADC是一类通过特定的连接头将靶标特异性的单克隆抗体与高效力细胞毒性药物偶联结合的新型靶向药物^[5-6]。在乳腺癌治疗领域，以驱动基因HER2为靶点的ADC类药物开发为研究热点。目前，仅有2种HER2靶向ADC类药物获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市^[7-9]，分别是恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine, T-DM1）和德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-DXd）。

T-DM1是我国首个获批的ADC类药物，于2020年1月在我国上市，为我国的HER2阳性早期乳腺癌患者治疗提供了新的选择方案。T-DXd于2023年2月在我国上市，用于既往接受过1种及以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性

HER2阳性成人乳腺癌患者。ADC类药物的靶向性和连接子的稳定性等对其安全性影响较大，尽管ADC类药物有抗体靶向作用，但是如果靶向到非肿瘤细胞，或细胞毒药物的非特异性释放，都会导致全身不良反应，因此，对于该类药物上市后安全性研究至关重要。

有研究^[10]表明，种族等生物变量可能会影响药物的疗效和安全性。由于T-DM1和T-DXd在我国的上市时间短，目前对其上市后的循证医学证据和实践经验较少。虽然有研究者通过美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system, FAERS），分析这2种药物上市后的药品不良事件（adverse drug event, ADE）信号^[11-15]，但该系统数据来源主要是欧美国家，与我国人群特征有较大差异。日本药品不良事件报告（Japanese adverse drug event report, JADER）数据库^[16-17]是由日本官方医疗机构建立的药品上市后ADE监测数据库，其信息主要来源于日本患者，相关报告信息可能对东亚人群更具有参考意义，且该类药物在日本上市时间较早，T-DM1于2014年在日本上市，T-DXd于2020年在日本上市。因此，本研究基于JADER数据库对T-DM1和T-DXd上市后的ADE信号进行全面挖掘和分析，为我国对该类药物临床应用提供安全性参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于 JADER 数据库 (<https://www.pmda.go.jp>)。JADER 数据库以 csv 文件的形式储存, 下载 JADER 数据库中 2014 年 1 月至 2024 年 6 月上报所有的 ADE 报告数据。包括 4 个表格, 其中人口统计信息 (DEMO) 表记录了患者的基本情况、报告人等信息; 药物信息 (DRUG) 表记录了药品名称、给药途径、给药剂量等信息; ADE 信息 (REAC) 表记录了 ADE 和转归结局; 原发疾病 (HIST) 表记录了患者的原发疾病等信息。

1.2 数据提取与标准化

以 T-DM1 和 T-DXd 的药品通用名和商品名在 JADER 数据库中进行检索, 具体检索词为“トラスツズマブ エムタンシン”“カドサイラ”; “トラスツズマブ デルクステカン”“エンハーツ”。限定药物参与度为“可疑”或“相互作用”。4 个表格通过字段“标识号”进行关联。根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)^[18]26.1 版本中的首选术语 (preferred term, PT) 对 ADE 进行标准化, 并使用系统 / 器官分类 (system organ class, SOC) 进行分类归纳。所有数据提取清洗和分析均使用 R 软件 (4.3.2 版) 进行。

1.3 数据分析

同时采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、英国药品和保健品管理局 (Medicines

and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”) 和信息成分 (information component, IC) 法进行 ADE 信号挖掘^[19-21]。ROR 法的筛选阈值是报告数 ≥ 3 、且 ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 ; MHRA 法的筛选阈值是报告数 ≥ 3 、比例报告比 (proportion report ratio, PRR) 值 > 2 , 且 $\chi^2 \geq 4$ 。ADE 的信号数值 ROR 和 PRR 越大, 表示 ADE 信号越强, 提示 T-DM1 和 T-DXd 与目标 ADE 的存在统计学关联越强。IC 法筛选阈值为报告数 ≥ 3 , IC 值的 95%CI 下限 (IC₀₂₅) > 0 ^[22-23]。IC 法特异度较高, 能减少 ROR 法检出的假阳性信号^[22]。本研究要求需同时满足以上 3 种方法的条件, 才能确认生成 1 个有效信号。

2 结果

2.1 T-DM1和T-DXd相关ADE报告的基本情况

共获得 T-DM1 相关 ADE 报告 1 013 份, 涉及患者 733 例, 其中, 女性 711 例 (97.00%), 男性 6 例 (0.82%), 患者年龄主要集中在 35~74 岁, 有 499 例 (68.07%)。共获得 T-DXd 相关 ADE 报告 1 224 份, 涉及患者 732 例, 其中, 女性 449 例 (61.34%), 男性 279 例 (38.11%)。患者年龄主要集中在 35~74 岁, 有 648 例 (88.53%)。两者均是女性患者比男性患者多, 两药上报人员以医生、药师及其他医疗专业人员为主, 占 99.00%, 上报结果较为可信。见表 1。

表1 ADE报告的基本情况

Table 1. Basic information of ADE reports

类别	T-DM1 (n=733)		T-DXd (n=732)	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
性别				
男性	6	0.82	279	38.11
女性	711	97.00	449	61.34
未知	16	2.18	4	0.55
年龄 (岁)				
5~	0	0.00	0	0.00
15~	1	0.14	2	0.27
25~	24	3.27	17	2.32
35~	97	13.23	55	7.51
45~	111	15.14	122	16.67

续表1

类别	T-DM1 (n=733)		T-DXd (n=732)	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
55~	176	24.01	207	28.28
65~	115	15.69	264	36.07
75~	39	5.32	40	5.46
85~94	1	0.14	1	0.14
未知	169	23.06	24	3.28
报告类型				
自发报告	664	90.59	541	73.91
研究报告	65	8.87	191	26.09
未知	4	0.55	0	0.00
转归情况 ^a				
痊愈	325	29.20	488	39.87
缓解	243	21.83	336	27.45
死亡	43	3.86	188	15.36
未康复	244	21.92	81	6.62
后遗症	8	0.72	17	1.39
未知	250	22.46	114	9.31
报告人				
医生	676	92.52	677	92.76
药师	46	5.92	45	5.83
其他医疗专业人员	8	1.13	9	1.26
消费者	3	0.42	1	0.16

注：^a转归情况按ADE例次统计，其余均按报告例数统计。

2.2 T-DM1和T-DXd相关ADE及信号强度

采用3种信号挖掘方法，最终获取T-DM1相关ADE信号38个，涉及相关ADE信号的报告584份，累及11个SOC，我国T-DM1最新版药品说明书（2024年06月04日更新）中未记载的PT共18个。将挖掘到的38个T-DM1相关ADE信号按报告数排序，由表2可见血小板计数降低、间质性肺疾病、血小板减少症、心力衰竭和门静脉高压症等ADE报告数较多；心力衰竭和肝硬化等是T-DM1说明书中未记载且报告数较多的ADE；非硬化性门脉高血压和放射性坏死是T-DM1说明书中未记载且信号

强度较高的ADE。共获取T-DXd相关ADE信号25个，涉及相关ADE信号的报告943份，累及7个SOC，我国T-DXd最新版药品说明书（2023年07月11日更新）中未记载的PT共10个。将挖掘到的25个T-DXd相关ADE信号按报告数进行排序，由表3可见间质性肺疾病、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低、食欲减退和贫血等ADE报告数较多；骨髓抑制和全血细胞减少是T-DXd说明书中未记载且报告数较多的ADE；腹水和急性呼吸窘迫综合征是T-DXd说明书中未记载且信号强度较高的ADE。

表2 T-DM1相关ADE信号挖掘结果

Table 2. Results of ADE signals mining for T-DM1

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
血小板计数降低	190	15.05 (12.85, 17.63)	12.42 (2 008.27)	3.62 (1.95)
间质性肺疾病	109	4.37 (3.58, 5.33)	4.01 (252.03)	2.00 (0.33)

续表2

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
血小板减少症	40	7.79 (5.67, 10.69)	7.52 (226.17)	2.90 (1.24)
心力衰竭 ^a	32	5.39 (3.79, 7.67)	5.25 (110.47)	2.39 (0.72)
门静脉高压症	15	202.47 (117.67, 348.39)	199.49 (2 609.92)	7.46 (5.77)
结节再生性过度增生	14	1 746.35 (805.71, 3 785.12)	1 722.22 (11 115.49)	9.64 (7.88)
丙氨酸转氨酶升高	12	4.34 (2.46, 7.68)	4.30 (30.43)	2.10 (0.43)
天冬氨酸转氨酶升高	12	4.66 (2.64, 8.24)	4.62 (33.98)	2.20 (0.53)
低钾血症	12	4.44 (2.51, 7.84)	4.40 (31.47)	2.13 (0.46)
肝硬化 ^a	10	25.39 (13.55, 47.58)	25.15 (228.09)	4.63 (2.96)
鼻衄	9	13.04 (6.75, 25.21)	12.94 (98.33)	3.68 (2.01)
肿瘤出血	9	13.60 (7.03, 26.29)	13.49 (103.19)	3.74 (2.07)
输液相关反应	8	4.70 (2.34, 9.42)	4.67 (23.01)	2.22 (0.55)
肺部疾病	7	4.00 (1.90, 8.41)	3.98 (15.58)	1.99 (0.32)
心肌病 ^a	7	9.93 (4.71, 20.94)	9.87 (55.46)	3.29 (1.62)
血胆红素升高 ^a	7	6.26 (2.97, 13.19)	6.22 (30.60)	2.63 (0.96)
肺毒性 ^a	7	9.28 (4.4, 19.55)	9.22 (51.01)	3.2 (1.53)
心功能失调 ^a	6	15.46 (6.90, 34.64)	15.38 (79.85)	3.93 (2.26)
肝衰竭	6	5.26 (2.36, 11.76)	5.24 (20.52)	2.38 (0.72)
腹水 ^a	6	4.33 (1.94, 9.68)	4.31 (15.24)	2.11 (0.44)
血细胞减少症 ^a	6	6.73 (3.01, 15.04)	6.69 (28.96)	2.74 (1.07)
高氨血症 ^a	5	7.41 (3.07, 17.89)	7.38 (27.46)	2.88 (1.21)
肿瘤溶解综合征	5	4.81 (2.00, 11.61)	4.80 (14.99)	2.26 (0.59)
食管静脉曲张出血	5	18.87 (7.79, 45.69)	18.78 (83.14)	4.21 (2.54)
角膜疾病 ^a	4	29.20 (10.83, 78.7)	29.09 (106.41)	4.84 (3.15)
非硬化性门脉高血压 ^a	4	988.03 (278.39, 3 506.55)	984.13 (2 357.13)	9.21 (7.33)
放射性肺炎	4	9.41 (3.51, 25.19)	9.37 (29.74)	3.22 (1.55)
脑水肿 ^a	3	5.83 (1.87, 18.14)	5.81 (11.91)	2.53 (0.86)
肝性脑病 ^a	3	3.70 (1.19, 11.49)	3.69 (5.87)	1.88 (0.21)
心脏疾病 ^a	3	11.10 (3.56, 34.63)	11.07 (27.29)	3.46 (1.78)
小脑出血	3	6.20 (1.99, 19.30)	6.19 (12.99)	2.62 (0.95)
放射性坏死 ^a	3	277.61 (80.76, 954.21)	276.79 (694.21)	7.87 (6.08)
颅内肿瘤出血	3	43.97 (13.92, 138.87)	43.85 (122.00)	5.41 (3.72)
心包积液 ^a	3	4.32 (1.39, 13.43)	4.31 (7.60)	2.10 (0.43)
肺性高血压 ^a	3	6.01 (1.93, 18.70)	5.99 (12.43)	2.58 (0.91)
射血分数降低 ^a	3	15.69 (5.02, 49.03)	15.65 (40.71)	3.95 (2.28)
胃底静脉曲张破裂出血	3	71.64 (22.45, 228.59)	71.43 (198.72)	6.09 (4.39)
左心室功能障碍	3	35.25 (11.20, 110.95)	35.15 (97.22)	5.10 (3.41)

注：^a我国药品说明书中未记载。

表3 T-DXd相关ADE信号挖掘结果
Table 3. Results of ADE signal mining for T-DXd

PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
间质性肺疾病	279	10.74 (9.40, 12.28)	8.52 (1 890.47)	3.08 (1.41)
发热性中性粒细胞减少症	78	7.92 (6.30, 9.97)	7.48 (439.14)	2.90 (1.23)
中性粒细胞计数降低	64	4.18 (3.25, 5.38)	4.02 (146.51)	2.00 (0.33)
食欲减退	64	7.88 (6.13, 10.15)	7.52 (362.38)	2.90 (1.24)
贫血	59	4.86 (3.74, 6.31)	4.67 (171.30)	2.22 (0.55)
恶心	55	7.32 (5.58, 9.60)	7.04 (284.99)	2.81 (1.14)
中性粒细胞减少症	53	4.69 (3.56, 6.18)	4.53 (146.69)	2.18 (0.51)
血小板计数降低	41	2.24 (1.64, 3.06)	2.20 (27.29)	1.14 (0.53)
呕吐	37	5.86 (4.22, 8.13)	5.71 (143.81)	2.51 (0.84)
腹泻	32	3.19 (2.25, 4.54)	3.14 (46.84)	1.65 (0.02)
骨髓抑制 ^a	27	4.39 (3.00, 6.43)	4.32 (68.89)	2.11 (0.44)
难受	19	2.84 (1.80, 4.47)	2.81 (22.26)	1.49 (0.18)
肺部炎症	17	5.96 (3.69, 9.62)	5.89 (68.81)	2.55 (0.88)
肺毒性	16	17.80 (10.83, 29.24)	17.58 (246.77)	4.12 (2.45)
血小板减少症	15	2.34 (1.41, 3.90)	2.33 (11.38)	1.22 (0.45)
全血细胞减少症 ^a	14	2.31 (1.36, 3.92)	2.30 (10.28)	1.20 (0.47)
腹水 ^a	12	7.22 (4.08, 12.77)	7.16 (63.28)	2.83 (1.16)
脓毒症 ^a	12	2.33 (1.32, 4.11)	2.31 (8.96)	1.21 (0.46)
耶氏肺孢子虫肺炎 ^a	10	2.89 (1.55, 5.38)	2.87 (12.19)	1.52 (0.15)
脱水 ^a	10	3.62 (1.94, 6.74)	3.59 (18.71)	1.84 (0.17)
感染性休克 ^a	9	4.09 (2.12, 7.90)	4.07 (20.83)	2.02 (0.35)
细菌性肺炎 ^a	6	3.11 (1.40, 6.95)	3.10 (8.55)	1.63 (0.04)
小肠结肠炎 ^a	5	2.68 (1.11, 6.46)	2.68 (5.25)	1.42 (0.25)
疲劳	5	3.75 (1.56, 9.04)	3.74 (10.01)	1.90 (0.23)
急性呼吸窘迫综合征 ^a	4	3.45 (1.29, 9.22)	3.44 (6.92)	1.78 (0.11)

注：^a我国药品说明书中未记载。

2.3 ADE信号累及的SOC

通过ROR法、MHRA法和IC法对T-DM1和T-DXd相关ADE信号进行挖掘和筛选，将筛选出的PT按照SOC分类，两者在映射SOC方面存在区别。T-DM1报告例数位居前5的SOC包括各类检查(40.22%)、呼吸系统、胸及纵隔疾病(24.96%)、心脏器官疾病(9.16%)、血液及淋巴系统疾病(8.26%)、肝胆系统疾病(8.08%)。T-DXd报告例数居前5的SOC分别是呼吸系统、胸及纵隔疾病(33.47%)、血

液及淋巴系统疾病(26.06%)、胃肠系统疾病(14.94%)、各类检查(11.23%)、感染及侵袭类疾病(3.92%)。比较T-DM1和T-DXd的SOC发现，心脏器官疾病、肝胆系统疾病、各类神经系统疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、良性、恶性及性质不明的肿瘤和眼器官疾病这6个SOC仅在T-DM1中观察到，而感染及侵袭类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应仅在T-DXd中有相应的ADE信号，见表4。

表4 T-DM1和T-DXd相关ADE信号累及SOC
Table 4. SOC involvement in the signaling of ADEs for T-DM1 and T-DXd

SOC	T-DM1		T-DXd	
	报告数 (构成比%)	我国药品说明书中 未记载的PT	报告数 (构成比%)	我国药品说明书中 未记载的PT
各类检查	224 (40.22)	血胆红素升高、射血分数升高	105 (11.23)	-
呼吸系统、胸及纵隔疾病	139 (24.96)	肺毒性、气胸、肺性高血压	316 (33.47)	急性呼吸窘迫综合征
心脏器官疾病	51 (9.16)	心力衰竭、心肌病、心功能失 调、心脏疾病、心包积液	-	-
肝胆系统疾病	45 (8.08)	肝硬化、非硬化性门脉高血压	-	-
血液及淋巴系统疾病	46 (8.26)	血细胞减少症	246 (26.06)	骨髓抑制、全血细胞 减少症
代谢及营养类疾病	22 (3.95)	高氨血症	74 (7.84)	脱水
各类损伤、中毒及操作并发症	11 (1.97)	放射性坏死	-	-
胃肠系统疾病	14 (2.51)	腹水	141 (14.94)	腹水、小肠结肠炎
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	9 (1.62)	-	-	-
各类神经系统疾病	12 (2.15)	脑水肿、肝性脑病	-	-
眼器官疾病	4 (0.72)	角膜疾病	-	-
感染及侵染类疾病	-	-	37 (3.92)	脓毒症、耶氏肺孢子 虫肺炎、感染性休 克、细菌性肺炎
全身性疾病及给药部位各种反应	-	-	24 (2.54)	-

3 讨论

3.1 T-DM1和T-DXd相关ADE在亚洲人群中的特点

T-DM1 和 T-DXd 同属 ADC 类药物，是目前 HER2 阳性乳腺癌治疗的首选药物，临床应用的安全性一直备受关注。本研究以日本患者为样本，同为东亚人种，研究的结果对我国患者安全使用两药更具参考意义。本研究共获得 T-DM1 相关 ADE 报告 1 013 份，涉及患者 733 例，T-DXd 相关 ADE 报告 1 224 份，涉及患者 732 例。在性别分布上，两者均是女性患者比男性患者多，可能与其适应证相关。有学者挖掘了 FAERS 数据库中 T-DM1 相关 ADE 信号^[12]，本研究在 JADER 数据库中观察到的发生频率前 10 位的 ADE 与其有所差异，间质性肺疾病在 JADER 中报告数排第 2 位，而在 FAERS 数据库中排第 8 位，且心力衰竭、门静脉高压症、丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高和肝硬化等在 JADER

中挖掘到的 ADE 报告数高于同类研究^[12]的结果，说明统计的人群不同，挖掘到的信号分布也有所差异。有研究^[24]比较了 T-DM1 临床试验（KAMILLA）的全球队列和亚洲队列发现，亚裔和非亚裔患者之间的 ADE 发生率存在差异，亚洲队列的血小板减少 ≥ 3 级不良反应发生率高于全球队列；此外，一项回顾性队列研究^[25]分析发现，在服用 T-DM1 治疗 HER2 阳性乳腺癌的妇女中，亚裔血统因血小板减少而调整剂量的风险更高。本研究结果显示，接受 T-DM1 治疗的患者 ADE 报告数最多的是血小板减少，且观察到多个与出血相关的 ADE，如肿瘤出血、食管静脉曲张出血、小脑出血、颅内肿瘤出血和胃底静脉曲张破裂出血。提示 T-DM1 临床使用过程中，要更加关注血小板相关指标，并提示患者注意出血相关风险。

一项 T-DXd 的 III 期临床试验（DESTINY-Breast 03）^[26]的亚组分析，亚洲患者与总体人群之间任何级别间质性肺炎的发病率相似（分

别为 10.9% 和 10.5%)，但日本亚组的发病率 (22.2%) 高于总人群和亚洲亚组。基于 FAERS 数据库的研究^[11]结果显示，T-DXd 相关 ADE 报告数最多的是恶心，而本研究结果显示，在日本人群中，间质性肺疾病在 T-DXd 相关 ADE 中报告数最多。既往有研究^[27]表明，日本患者的 T-DXd 清除率可能略低。另一方面，与其他人群相比，日本患者的 T-DXd 肺毒性增加可能是由于临床实践的差异，如主动监测患者等^[28]。这也提示在临床应用 T-DXd 使用过程中，要更加关注肺部影像学 and 生化等相关指标。

3.2 T-DM1和T-DXd药品说明书中未记载的ADE

美国药品说明书中记载的安全性信息均在本研究获得的 T-DM1 和 T-DXd 相关 ADE 信号中予以体现，说明本研究具有较大的可信度。除已知的 ADE 外，本研究中 T-DM1 和 T-DXd 仍有部分 ADE 未被药品说明书记载。其中心力衰竭、肝硬化、肺毒性、血胆红素升高、腹水等是 T-DM1 说明书中未记载且报告数较多的 ADE；非硬化性门脉高血压、放射性坏死和角膜疾病是 T-DM1 说明书中未记载且信号强度较高的 ADE。骨髓抑制、腹水、全血细胞减少症是 T-DXd 说明书中未记载且报告数较多的 ADE；腹水、急性呼吸窘迫综合征是 T-DXd 说明书中未记载且信号强度较高 ADE。提示其可能为新的可疑风险信号，需持续关注。

3.3 T-DM1重点SOC及ADE信号分析

本研究结果显示，T-DM1 相关 ADE 信号累及 SOC 中报告数前 3 位分别是各类检查 (40.22%)、呼吸系统、胸及纵隔疾病 (24.96%)、心脏器官疾病 (9.16%)。血液毒性是细胞毒性药物最常见的剂量限制性毒性，ADC 类药物也不例外。本研究中 T-DM1 最常见的血液毒性是血小板减少症和血小板计数降低，虽然机制尚不清楚，但在体外实验^[29]表明，T-DM1 不能直接抑制血小板活化和聚集，但可抑制巨核细胞的分化。本研究也显示，T-DM1 相关 ADE 中间质性肺疾病的报告数较多，但少于 T-DXd。目前，T-DM1 的心脏毒性令人担忧，ADC 类药物的毒性可能与连接头在血液中的稳定性和载体的脱靶效应有关^[30]，本研究中，T-DM1 导致的心脏器官疾病中报告数最多的是心力衰竭和心肌病。

此外，在本研究中还发现了神经系统疾病，如小脑出血和脑水肿，这些病变较少见，但属于严重的 ADE，且在说明书中没有记载。眼毒性也是一种罕见的 ADE，可显著影响生活质量。本研究显示，角膜疾病也是 T-DM1 说明书未记载的 ADE，一项横断面研究^[31]显示，T-DM1 相关角膜疾病通常表现为低级别、中外周角膜上皮病变，在 T-DM1 的临床应用中也要警惕其眼毒性。

3.4 T-DXd重点SOC及ADE信号分析

间质性肺炎是 T-DXd 可能危及生命的 ADE，本研究中，T-DXd 相关 ADE 信号报告数最多的 SOC 是呼吸系统、胸及纵隔疾病 (33.47%)，其中，间质性肺炎表现出高频和强信号强度，与既往的研究^[14, 28]结果一致。T-DXd 相关肺损伤的病理生理学尚未明确。一项对注射不同剂量 T-DXd 的食蟹猴进行的体内研究^[32]显示，肺损伤发生率与剂量和给药频率有关；免疫组化分析进一步证实，T-DXd 主要定位于肺泡巨噬细胞，而不是肺上皮细胞，这表明肺损伤的机制可能与肺泡巨噬细胞对 T-DXd 的摄取有关。然而，要探明这一机制，还需做更多实验予以验证。鉴于发生肺毒性的潜在风险，在临床应用中，应对患者进行全面评估。就诊时可进行脉搏血氧饱和度或劳力性脉搏血氧饱和度步行试验，定期进行胸部 CT 监测。此外，本研究结果显示，使用 T-DXd 的患者中出现胃肠道反应较多 (14.94%)，以恶心、呕吐、腹泻为主，美国临床肿瘤学会已经将 T-DXd 归为中度致吐药物，化疗引起的恶心和呕吐会影响患者的依从性，因此应积极防治。

3.5 本研究的局限性

JADER 数据库是自发的报告系统，可能存在错报、漏报和重复报告等，无法计算 ADE 的发生率。此外，ROR 法、MHRA 法和 IC 法的分析结果只能评估药品与 ADE 之间的关联强度，不能确定因果关系，需要进行前瞻性研究和评估予以确定。尽管使用 JADER 数据库进行药物安全性监测研究有一定局限性，但其仍然可为我国的临床用药提供安全性参考。

综上所述，本研究基于 JADER 数据库，对 2 个 ADC 类药物相关 ADE 信号进行挖掘发现，T-DM1 和 T-DXd 在高频 ADE、SOC 分布和总体安全性等方面有一定差异，在临床应用中，应加

强对 T-DM1 和 T-DXd 主要 ADE 及差异 ADE 的认识, 治疗期间应密切监测患者血常规、肺功能、肝功能和心功能等指标, 及时进行干预。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33. DOI: [10.3322/caac.21708](https://doi.org/10.3322/caac.21708).
- 2 Najjar MK, Manore SG, Regua AT, et al. Antibody–drug conjugates for the treatment of HER2–positive breast cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11): 2065. DOI: [10.3390/genes13112065](https://doi.org/10.3390/genes13112065).
- 3 Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER–2/neu proto–oncogene in human breast and ovarian cancer[J]. *Science*, 1989, 244(4905): 707–712. DOI: [10.1126/science.2470152](https://doi.org/10.1126/science.2470152).
- 4 Ravdin PM, Chamness GC. The c–erbB–2 proto–oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers—a review[J]. *Gene*, 1995, 159(1): 19–27. DOI: [10.1016/0378-1119\(94\)00866-q](https://doi.org/10.1016/0378-1119(94)00866-q).
- 5 Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, et al. Antibody–drug conjugates come of age in oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641–661. DOI: [10.1038/s41573-023-00709-2](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2).
- 6 Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, et al. Antibody–drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2): 165–182. DOI: [10.3322/caac.21705](https://doi.org/10.3322/caac.21705).
- 7 Wedam S, Fashoyin–Aje L, Gao X, et al. FDA approval summary: ado–trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment of HER2–positive early breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4180–4185. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3980](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3980).
- 8 Narayan P, Osgood CL, Singh H, et al. FDA approval summary: fam–trastuzumab deruxtecan–nxki for the treatment of unresectable or metastatic HER2–positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(16): 4478–4485. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-4557](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4557).
- 9 Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2–low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9–20. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690).
- 10 O'Donnell PH, Dolan ME. Cancer pharmacoethnicity: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(15): 4806–4814. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-0344](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0344).
- 11 彭梦莹, 蔡晓军, 万国兴. 基于美国 FAERS 数据库的德曲妥珠单抗不良事件挖掘与分析[J]. *中国医学工程*, 2023, 31(8): 1–7. [Peng MY, Cai XJ, Wan GX, et al. Data mining of adverse event signals of trastuzumab deruxtecan based on FAERS database[J]. *China Medical Engineering*, 2023, 31(8): 1–7.] DOI: [10.19338/j.issn.1672-2019.2023.08.001](https://doi.org/10.19338/j.issn.1672-2019.2023.08.001).
- 12 吴紫阳, 何娜, 程吟楚, 等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. *中国药房*, 2022, 33(6): 740–744. [Wu ZY, He N, Cheng YC, et al. Data mining of adverse drug reaction signals for ado–trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin based on FAERS database[J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(6): 740–744.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.06.16](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.06.16).
- 13 Tang L, Sun C, Liu W, et al. A pharmacovigilance study on antibody–drug conjugate (ADC)–related neurotoxicity based on the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(3): 1362484. DOI: [10.3389/fphar.2024.1362484](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1362484).
- 14 Bao Y, Chen J, Duan L, et al. Comparing the difference of adverse events with HER2 inhibitors: a study of the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(7): 1288362. DOI: [10.3389/fphar.2024.1288362](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1288362).
- 15 Chen H, Yang G, Ma J. Ocular toxicity associated with anti–HER2 agents in breast cancer: a pharmacovigilance analysis using the FAERS database[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(9): 1616–1625. DOI: [10.1002/ijc.34848](https://doi.org/10.1002/ijc.34848).
- 16 Tsuchiya M, Obara T, Sakai T, et al. Quality evaluation of the Japanese adverse drug event report database (JADER)[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(2): 173–181. DOI: [10.1002/pds.4944](https://doi.org/10.1002/pds.4944).
- 17 钱佩佩, 曹凯, 徐炳欣, 等. 基于 JADER 数据库的奈玛特韦 / 利托那韦不良事件信号检测与分析[J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(10): 1154–1158. [Qian PP, Cao K, Xu BX, et al. Signal detection and analysis of adverse events related to nirmatrelvir/ritonavir based on JADER database[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*,

- 2023, 20(10): 1154–1158.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20230091](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20230091).
- 18 Große-Michaelis I, Proestel S, Rao RM, et al. MedDRA labeling groupings to improve safety communication in product labels[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1): 1–6. DOI: [10.1007/s43441-022-00393-1](https://doi.org/10.1007/s43441-022-00393-1).
- 19 张千, 颜明明, 赵晖, 等. 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 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 961–968. [Zhang Q, Yan MM, Zhao H, et al. Data mining of cancer risk associated with fingolimod in multiple sclerosis patients: based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(9): 961–968.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202309001](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202309001).
- 20 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1362–1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(12): 1362–1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
- 21 Jiang Y, Qu Y, Du Z, et al. Exploring adverse events of vilazodone: evidence from the FAERS database[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 371. DOI: [10.1186/s12888-024-05813-0](https://doi.org/10.1186/s12888-024-05813-0).
- 22 Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902. DOI: [10.3389/fphar.2024.1338902](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338902).
- 23 Zhang X, Jiang Y, Guo Y, et al. Safety evaluation of ceftazidime/avibactam based on FAERS database[J/OL]. *Infection*, 1–11. [2024-06-06]. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02248-3>.
- 24 Wuerstlein R, Ellis P, Montemurro F, et al. Final results of the global and Asia cohorts of KAMILLA, a phase III B safety trial of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(5): 100561. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100561](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100561).
- 25 Rainone M, Behrendt CE, Kasparian S, et al. HER2-targeted antibody–drug conjugates for breast cancer: ancestry and dose adjustment for thrombocytopenia[J]. *Breast Cancer*, 2023, 30(5): 796–801. DOI: [10.1007/s12282-023-01473-2](https://doi.org/10.1007/s12282-023-01473-2).
- 26 Chiu JWY, Lee SC, Ho JCM, et al. Clinical guidance on the monitoring and management of trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related adverse events: insights from an Asia-Pacific multidisciplinary panel[J]. *Drug Saf*, 2023, 46(10): 927–949. DOI: [10.1007/s40264-023-01328-x](https://doi.org/10.1007/s40264-023-01328-x).
- 27 Yin O, Xiong Y, Endo S, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and other solid tumors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(5): 1314–1325. DOI: [10.1002/cpt.2096](https://doi.org/10.1002/cpt.2096).
- 28 Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis—focus on proactive monitoring, diagnosis, and management[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106(34): 102378–102393. DOI: [10.1016/j.ctrv.2022.102378](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102378).
- 29 Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1)[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 123–133. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2093](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2093).
- 30 Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody–drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(84): 84–95. DOI: [10.1186/s13058-021-01459-y](https://doi.org/10.1186/s13058-021-01459-y).
- 31 Deklerck E, Denys H, Kreps EO. Corneal features in trastuzumab emtansine treatment: not a rare occurrence[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(2): 525–530. DOI: [10.1007/s10549-019-05179-y](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05179-y).
- 32 Kumagai K, Aida T, Tsuchiya Y, et al. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab–drug conjugate, in monkeys[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(12): 4636–4645. DOI: [10.1111/cas.14686](https://doi.org/10.1111/cas.14686).

收稿日期: 2024 年 05 月 30 日 修回日期: 2024 年 08 月 07 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏