

基于FAERS数据库的抗体药物偶联物相关皮肤不良事件信号挖掘



钱梦莹¹, 张永一¹, 单 晴², 陈 燕^{2,3}, 李 冰^{2,3}, 郭晋敏^{2,3}

1. 山东第二医科大学药学院 (山东潍坊 261053)
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院临床药学科 (济南 250000)
3. 济南市个性化临床用药安全监测及药物警戒研究重点实验室 (济南 250000)

【摘要】目的 挖掘与分析 8 种抗体药物偶联物 (ADC) 相关皮肤不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全使用 ADC 药物提供依据。**方法** 收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 2011 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度的数据, 通过去重、名称标准化等过程提取 8 种 ADC 药物相关皮肤 ADE 报告, 采用报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法挖掘其风险信号。**结果** 共筛选出以 8 种 ADC 药物为主要怀疑药品上报的 ADE 报告共 124 234 份, 其中皮肤 ADE 报告 5 184 份, 涉及患者 3 225 例。8 种 ADC 药物共检出 72 个首选术语信号, 其中维汀-恩弗妥单抗检出皮肤 ADE 信号最多, 其次是恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗。除德曲珠单抗外, 其余 7 种 ADC 药物相关皮肤 ADE 首日发生率均低于 30%; 除维布妥昔单抗外, 其他 7 种 ADC 药物相关皮肤 ADE 发生时间中位数处于 1 个疗程内 (21 d)。**结论** 不同的 ADC 药物致皮肤 ADE 的风险有差异, 多见于治疗早期且容易导致不良结局, 临床在应用时需提高警觉并密切监测患者的皮肤状态。

【关键词】 抗体药物偶联物; 皮肤不良事件; FAERS 数据库; 数据挖掘; 药物警戒

Signal mining for cutaneous adverse events associated with antibody-drug conjugates based on FAERS database

QIAN Mengying¹, ZHANG Yongyi¹, SHAN Qing², CHEN Yan^{2,3}, LI Bing^{2,3}, GUO Jinmin^{2,3}

1. School of Pharmacy, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China

2. Department of Clinical Pharmacy, 960th Hospital, Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Jinan 250000, China

3. Jinan Key Laboratory of Individualised Clinical Drug Safety Monitoring and Pharmacovigilance Research, Jinan 250000, China

Corresponding author: GUO Jinmin, Email: pwpfjmu@163.com

【Abstract】Objective To mine and analyze cutaneous adverse drug event (ADE) of eight antibody-drug conjugates (ADC), and to ensure the safe clinical use of ADC drugs.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202406012

基金项目: 山东省泰山学者青年专家项目 (tsqn202312385)

通信作者: 郭晋敏, 博士, 教授, 硕士研究生导师, Email: gjm90h@126.com

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

Methods The data was obtained from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) for the period from the third quarter of 2011 to the fourth quarter of 2023. The cutaneous ADE associated with 8 ADC drugs were identified through the process of specification and standardization of nomenclature. The potential ADE signals were detected using the reporting odds ratio and Bayesian confidence propagation neural network methods. **Results** A total of 124 234 ADE reports were identified with the 8 ADC drugs as the first suspected drugs, including 5 184 reports of cutaneous ADEs adverse reactions, involving 3 225 patients. A total of 72 preferred term signals were detected for the 8 ADC drugs. The highest number of signals were detected for enfortumab vedotin, followed by ado-trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin. Except for detrolizumab, the first-day incidence of cutaneous ADEs associated with the remaining 7 ADC drugs was less than 30%. The median time of occurrence for the 7 drugs, excluding brentuximab vedotin, was within one course of treatment (21 d). **Conclusion** The risks of cutaneous ADEs was variable with ADC drugs, occurs early in treatment and poses a potential life-threatening danger. Therefore, clinical vigilance and close monitoring of skin conditions are essential during ADC drug use.

【Keywords】 Antibody-drug conjugate; Cutaneous adverse event; FAERS database; Data mining; Pharmacovigilance

抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 是一种用于治疗癌症的靶向药物, 由单克隆抗体、细胞毒性药物和连接体 3 个主要组成部位构成。与传统疗法相比, ADC 药物不仅增强对癌细胞的靶向性, 提高了治疗效果, 同时也降低了不良事件 (adverse drug events, ADE) 的风险^[1]。

自 2011 年 8 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了首个 ADC 药物维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 以来, 全球关于 ADC 药物研究和应用取得了迅猛发展。截至 2024 年初, 全球已有 16 个 ADC 药物获批上市, 中国亦有 8 种 ADC 药物获批上市, 包括恩美曲妥珠单抗 (ado-trastuzumab emtansine, TDM-1)、BV、奥加伊妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin, IO)、戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG)、维泊妥珠单抗 (polatuzumab vedotin, PV)、德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, TD) 等^[2]。然而随着 ADC 药物的广泛使用, 其引起的 ADE 也开始被广泛关注。近期研究^[3-5]揭示, ADC 药物可能诱发皮肤 ADE, 且不同药物导致的皮肤 ADE 在临床表现和严重程度存在差异。《尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识 (第 1 版)》^[6]中指出, 维汀-恩弗妥单抗 (enfortumab vedotin, EV) 引起皮肤 ADE 的发生率约为 43.9%, SG 治疗导

致的皮疹发生率达到 6% 等。此外, 一些严重的皮肤 ADE, 如中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 和史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS), 不仅伴有多系统症状, 而且具有较高的病死率^[7-9]。尽管 ADC 药物的说明书中已包含皮肤 ADE 的相关信息, 但针对不同 ADC 药物引起皮肤 ADE 的横向对比研究仍然不足。因此, 对 ADC 药物相关皮肤 ADE 的进一步关注和研究有较大的意义。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (U. S. food and drug administration adverse event reporting system, FAERS) 属于 ADE 监测的自发呈报系统数据库, 因其数据量大且免费开放, 常被用于开展 ADE 信号挖掘研究^[10]。本研究旨在利用此数据库, 对在临床广泛使用的 8 种 ADC 药物引发的皮肤 ADE 进行深入分析, 以期为临床药物使用的安全性评价与合理用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库, 纳入自 2011 年第 3 季度至 2023 年第 4 季度的 ADE。每个季度的美国信息交换标准代码 (American standard code for information interchange, ASCII)

的数据都包括了数据库描述和 7 个子文件, 这些子文件包括: 个人信息记录 (DEMO)、药物适应证 (INDI)、药物使用记录 (DRUG)、药物治疗时间 (THER)、不良事件记录 (REAC) 以及患者结局 (OUTC)、不良事件来源 (RPSR)^[11]。

1.2 数据处理

遵循 FDA 的指导原则, 对 ADE 报告进行去重处理。当多个报告显示同一 FAERS 案件的编号 (CASEID) 时, 仅保留最新日期的 FDA 收到案件的日期 (FDA_DT) 的记录; 若 CASEID 和 FDA_DT 完全相同, 则优先保留 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID) 值最高的报告。根据 DEMO 表中的 PRIMARYID 将其他子表数据库串联。使用 Medex_UIMA_1.3.7 系统, 对药物名称进行标准化处理, 并以通用名称代替商品名、缩略语等^[12]。

1.3 数据筛选

由于部分 ADC 药物上市时间短, ADE 上报较少, 故选用 8 种临床使用较多的 ADC 药物, 包括 BV、EV、吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin, GO)、IO、PV、SG、TD、TDM-1。限定主要可疑药物 (primary suspected, PS) 为 8 种 ADC 药物中的任意一种, 得到 8 种目标药物的所有 ADE。依据《国际医学药用词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 26.0 版中的系统/器官分类 (system organ class, SOC), 收集归类于皮肤及皮下组织类疾病 (10040785) 的 ADE 数据进行分析。

1.4 统计学分析

1.4.1 描述性统计方法

使用 SPSS 27 软件进行人口统计学分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以 $n(\%)$ 表示。

1.4.2 信号挖掘方法

本研究采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法进行信号挖掘^[13]。ROR 法能表现出更好的效能^[14]。BCPNN 法灵敏度一般, 但特异度较高, 能减少 ROR 法检出的假阳性信号^[15]。风险信号判断标准为: ① ROR 法, 目标 ADE 报告数 ≥ 3 , ROR 值 95% 置信区间下限值 > 1 时, 提示有风

险信号; ② BCPNN 法, 信息成分 (information component, IC) 值 95% 置信区间下限值 > 0 时, 提示有风险信号。为了提高结果的可靠性, 当 2 种方法均提示有信号时, 判为 1 个阳性信号。

采用 Microsoft Excel 2021 软件和 R 语言 4.1.3 软件进行处理及分析, 运用 Graphpad prism 9.0 软件绘制单个 PT 信号检测的热图。

2 结果

2.1 皮肤 ADE 报告情况

共收集并处理了 44 041 855 份 ADE 报告。在这些报告中, 涉及 8 种 ADC 药物作为 PS 的 ADE 报告有 124 234 份, 其中 5 184 份报告与皮肤 ADE 相关, 涉及患者 3 225 例。在剔除原有皮肤相关疾病的病例后, 各 ADC 药物的 ADE 报告数量 (皮肤 ADE 报告数, 构成比) 分别为: EV 9 962 份 (1 451 份, 14.57%)、BV 2 6874 份 (1 172 份, 4.36%)、TDM-1 38 619 份 (1 543 份, 4.00%)、SG 10 723 份 (313 份, 2.92%)、TD 10 062 份 (242 份, 2.41%)、GO 5895 份 (137 份, 2.32%)、PV 15 147 份 (272 份, 1.80%)、IO 6 952 份 (54 份, 0.78%)。

EV 相关皮肤 ADE 报告涉及患者数居首位。在性别方面, EV 和 IO 相关皮肤 ADE 报告中, 男性占比分别为 74.92% 和 71.74%; SG (97.30%)、TDM-1 (88.20%)、TD (73.78%) 的报告中女性比例较高。年龄分布上, EV 相关皮肤 ADE 报告中老年患者数最多, 而 TDM-1 相关皮肤 ADE 报告中则以 18~65 岁年龄组的患者为主; 其他 ADC 药物由于信息缺失过多, 无法进行评估。报告主要来自北美和欧洲。见表 1。

在 BV、EV、GO、IO、PV、SG、TD 和 TDM-1 相关皮肤 ADE 报告中明确上报适应证的例数分布情况分别为 759 例 [95.83%, 其中霍奇金病 415 例 (54.68%)]、807 例 [90.78%, 其中膀胱癌 202 例 (25.03%)]、79 例 [91.86%, 其中急性髓系白血病 40 例 (50.63%)]、34 例 [73.91%, 其中急性淋巴细胞白血病共 21 例 (61.76%)]、162 例 [85.26%, 其中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 118 例 (72.84%)]、145 例 [78.38%, 其中三阴乳腺癌 99 例 (53.51%)]、143 例 [87.20%, 其中 HER-2 阳性乳腺癌 46 例 (32.17%)]、810 例 [92.78%, 其中乳腺癌 664 例 (81.98%)]。

表1 8种ADC药物相关皮肤ADE报告的基本信息[n (%)]
Table 1. Basic information on cutaneous ADEs of 8 ADC drugs [n (%)]

项目	BV	EV	GO	IO	PV	SG	TD	TDM-1
例数	792	889	86	46	190	185	164	873
性别								
男	357 (45.08)	666 (74.92)	27 (31.40)	33 (71.74)	94 (49.47)	4 (2.16)	6 (3.66)	4 (0.46)
女	281 (35.48)	196 (22.05)	41 (47.67)	12 (26.09)	68 (35.79)	180 (97.30)	121 (73.78)	770 (88.20)
不详	154 (19.44)	27 (3.04)	18 (20.93)	1 (2.17)	28 (14.74)	1 (0.54)	37 (22.56)	99 (11.34)
年龄 (岁)								
0~17	53 (6.69)	35 (3.94)	13 (15.12)	11 (23.91)	8 (4.21)	10 (5.41)	6 (3.66)	8 (0.92)
18~65	318 (40.15)	138 (15.52)	29 (33.72)	17 (36.96)	38 (20.00)	80 (43.24)	31 (18.90)	488 (55.90)
>65	152 (19.19)	483 (54.33)	11 (12.79)	10 (21.74)	84 (44.21)	40 (21.62)	18 (10.98)	108 (12.37)
不详	269 (33.96)	233 (26.21)	33 (38.37)	8 (17.39)	60 (31.58)	55 (29.73)	109 (66.46)	260 (30.81)
结局								
死亡	108 (13.64)	170 (19.12)	11 (12.79)	10 (21.74)	25 (13.16)	17 (9.19)	6 (3.66)	93 (10.65)
危及生命	52 (6.57)	18 (2.02)	23 (26.74)	3 (6.52)	8 (4.21)	2 (1.08)	1 (0.61)	12 (1.37)
残疾	13 (1.64)	2 (0.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (1.58)	2 (1.08)	2 (1.22)	7 (0.80)
先天异常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (0.69)
需要干预以防永久性损伤	5 (0.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
住院或住院时间延长	311 (39.27)	223 (25.08)	13 (15.12)	20 (43.48)	70 (36.84)	35 (18.92)	16 (9.76)	207 (23.71)
其他严重的医疗事件	223 (28.16)	304 (34.20)	38 (44.19)	9 (19.57)	81 (42.63)	97 (52.43)	43 (26.22)	431 (49.37)
非严重不良事件及缺失	80 (10.10)	172 (19.35)	1 (1.16)	4 (8.70)	3 (1.58)	32 (17.30)	96 (58.54)	117 (13.40)
报告国家 (前3位)								
美国	207 (26.14)	337 (37.91)	14 (16.28)	25 (54.35)	-	52 (28.11)	114 (69.51)	210 (24.05)
法国	198 (25.00)	66 (7.42)	27 (31.40)	-	-	53 (28.65)	-	-
日本	58 (7.23)	403 (45.33)	-	8 (17.39)	67 (35.26)	-	14 (8.54)	-
英国	-	-	22 (25.58)	8 (17.39)	-	-	-	179 (20.50)
德国	-	-	-	-	18 (9.47)	-	-	-
加拿大	-	-	-	-	-	52 (28.11)	15 (9.15)	111 (12.71)
意大利	-	-	-	-	15 (7.89)	-	-	-

2.2 PT层级信号挖掘结果

根据 ADE 信号检出标准，在 PT 层级中，共检出 72 个 ADC 药物相关皮肤 ADE 信号，涵盖了皮肤黏膜溃疡、药疹、全身剥脱性皮炎等病症。EV 检出的阳性信号最多，包括大疱性皮炎、SJS 和 TEN 等 ADE 信号；IO、SG 和 TD 检出阳性信号较少，见图 1。

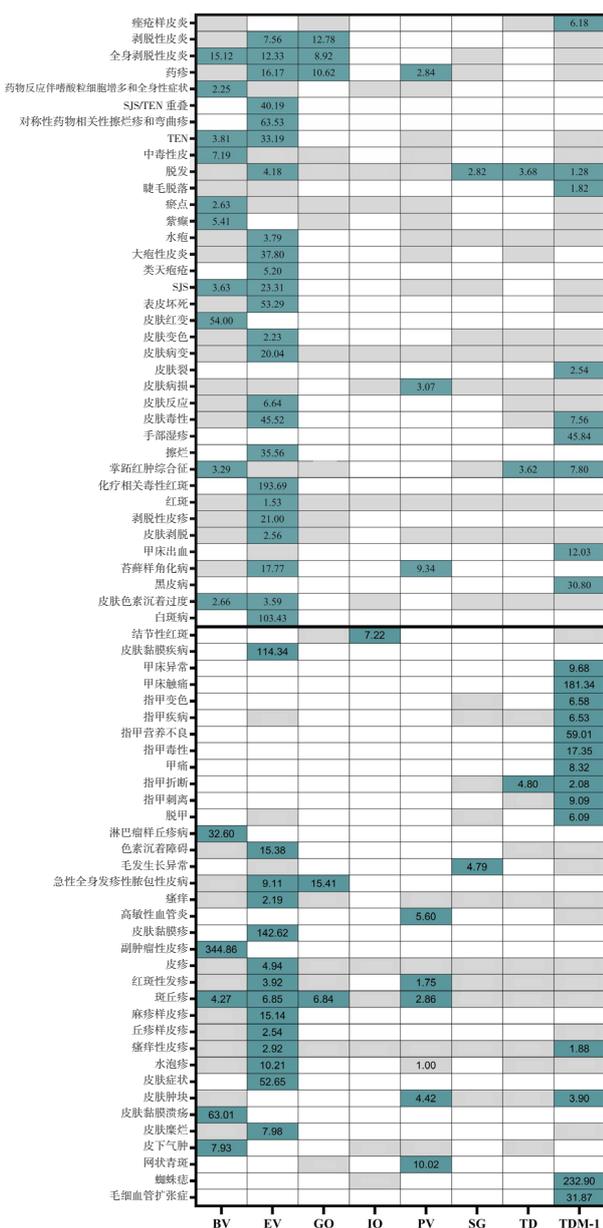


图1 ADC药物相关皮肤ADE的ROR热图

Figure 1. Heat map of the ROR for ADC-related ADEs

注：BV. 维布妥单抗；EV. 维汀-恩弗妥单抗；GO. 吉妥单抗；IO. 奥加伊妥单抗；PV. 维泊妥单抗；SG. 戈沙妥单抗；TD. 德曲妥单抗；TDM-1. 恩美曲妥单抗。绿色区域表示同时满足ROR法和BCPNN法检出标准的ADE信号；灰色区域代表不能同时满足ROR法和BCPNN法检出标准；白色代表均未满足ROR法和BCPNN法检出标准。

2.3 皮肤ADE发生时间

除 TD 外，7 种 ADC 药物相关皮肤 ADE 首日发生比例都低于 30%；其中 EV、GO、IO、PV、SG、TD、TDM-1 相关皮肤 ADE 发生时间中位数处于 1 个疗程（21 d）内，见表 2。

2.4 皮肤ADE的结局分析

BV、EV、GO、IO、PV、SG、TD 和 TDM-1 相关皮肤 ADE 的结局中死亡患者的例数分布分别为 108 例（13.64%）、170 例（19.12%）、11 例（12.79%）、10 例（21.74%）、25 例（13.16%）、17 例（9.19%）、6 例（3.66%）和 93 例（10.65%）。ADC 药物相关皮肤 ADE 的结局详见表 1。

3 讨论

随着 2011 年美国 FDA 首次批准 ADC 药物以来，该类药物在肿瘤精准治疗领域迅速发展并广泛应用于临床。已有研究^[16-18]表明，ADC 药物可导致多种 ADE，包括皮肤毒性、输注的相关反应、神经系统毒性、血液毒性、消化道反应、心脏损伤、肝肺器官损伤、肌肉骨骼相关 ADE、眼部毒性和中枢神经系统损害等。鉴于不同 ADC 药物的关键组件（抗体、细胞毒性物质与连接体）不同，研究高发的或特殊的 ADE 是对药物安全性管理的重要内容。本文基于 FAERS 数据库对 ADC 药物引发的皮肤 ADE 进行评估，以期为临床应用提供参考和借鉴。

3.1 皮肤ADE报告的人口学特征

本研究发现 EV、TDM-1 和 BV 相关皮肤 ADE 报告数多于其他 ADC 药物，可能与其上市时间较早有关。在性别方面，EV、IO 相关皮肤 ADE 报告中男性比例较高；而 SG、TDM-1、TD 相关皮肤 ADE 报告中，女性比例较高；其他药物因缺失值较多无法比较，但总体上与接受 ADC 药物治疗的患者性别分布一致^[19]。在年龄方面，EV 相关皮肤 ADE 报告中老年患者数最多，而 TDM-1 相关皮肤 ADE 报告中则以 18~65 岁年龄组的患者较多；由于信息缺失过多，其他 ADC 药物无法进行评估。

3.2 ADC药物与皮肤ADE

在 PT 层级中，对 8 种 ADC 药物的信号挖掘，共检出 72 个与皮肤 ADE 相关的风险信号，其中 EV、TDM-1、BV、PV、GO、TD、SG 和 IO 分别检出 38、23、15、8、5、3、2、1 个信号。值得注意的是，EV 在大疱性皮炎、SJS、TEN、剥脱

表2 8种ADC药物相关皮肤ADE的发生时间 $[n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$
Table 2. Timing of cutaneous ADEs for the 8 ADC drugs $[n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

药物	记录ADE发生时间的报告	用药首日发生的ADE	ADE发生时间 (d)
BV	377 (47.60)	90 (23.87)	39.00 (0.00, 126.00)
EV	443 (49.83)	24 (5.42)	21.00 (0.00, 154.00)
GO	68 (79.07)	4 (5.88)	6.00 (0.00, 21.00)
IO	26 (56.52)	3 (11.54)	9.00 (1.00, 28.25)
PV	110 (57.89)	25 (22.73)	5.50 (1.75, 101.25)
SG	100 (54.05)	27 (27.00)	16.00 (7.00, 22.00)
TD	28 (17.07)	10 (35.71)	12.00 (7.00, 22.00)
TDM-1	347 (39.75)	52 (14.99)	14.00 (1.00, 35.50)

性皮炎、药疹和全身剥脱性皮炎等皮肤 ADE 方面检出较高的信号强度。同样, BV 在全身剥脱性皮炎、皮肤黏膜溃疡等方面, 以及 GO 在剥脱性皮炎、急性全身发疹性脓疱性皮肤病等疾病上也检出较强的信号。

根据《抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)》^[16], EV、BV 可能导致皮肤 ADE。关于 EV 的 III 期临床试验^[8]结果显示, 47% 的患者发生了不同级别的 ADE, 其中 3 级及以上皮肤 ADE 的发生率为 14.5%; 此外, 罕见 SJS 和 TEN 也被观察到, 美国 FDA 官网中 EV 药品说明书将其以黑框警告收录。此外, 案例报告^[20]记录了 1 例由 BV 引起 TEN 的 ADE。本研究发现, GO、BV 说明书中未收录的皮肤 ADE 分别为剥脱性皮炎、皮肤黏膜溃疡等。

3.3 皮肤ADE发生时间与严重程度

对 8 种 ADC 药物相关皮肤 ADE 的发生时间进行分析, 结果表明, 除 TD 外, 其他 7 种 ADC 药物的首日发生比例均低于 30%, 且大多数 ADC 药物的中位数发生时间在 1 个疗程内, 表明 ADC 药物可能引起皮肤 ADE, 但此 ADE 的发生往往存在一定的延迟期。

除 TD 外, 其他 7 种 ADC 药物相关皮肤 ADE 中 80% 为严重 ADE。其中 EV 的死亡报告占比较高, 达到 19.12%, 这可能与 EV 更易于诱发罕见且严重的皮肤 ADE 有关^[21]。因此, 临床在使用 ADC 药物时应保持高度警觉, 特别是在治疗初期至 1 个疗程内, 以便及时识别和管理可能出现的皮肤 ADE。

3.4 研究的局限性

本研究借助 FAERS 数据库进行信号挖掘与分

析, 但不可避免仍存在一定的局限性: ① FAERS 数据库存在数据缺失、重复报告以及漏报等情况, 尽管本研究通过数据清洗对部分问题进行了纠正, 但患者的用药情况和人口学信息可能仍无法反映总体特征; ② FAERS 数据库人群以欧美为主, 也可能存在人种与地区差异从而导致研究结果出现部分偏差^[22]; ③本研究采用 ROR 法和 BCPNN 法虽检出了有效信号, 但研究结果只表明药物与 ADE 之间的统计关联而非临床因果关系; ④部分药物上市时间短, ADE 报告数量有限, 可能会增加假阳性结果的风险, 也限制了本研究对 ADC 药物相关皮肤 ADE 风险的精确预测能力。

综上所述, 本研究采用 ROR 法与 BCPNN 法对 FAERS 数据库中 ADC 药物相关皮肤 ADE 进行信号挖掘, 结果显示 8 种 ADC 药物与皮肤 ADE 之间存在统计学相关性, 这些 ADE 可能在用药期间发生并带来严重后果。因此, 临床在使用 ADC 药物治疗时应密切观察患者是否出现相关皮肤 ADE 的症状, 以便及时发现及时治疗。鉴于数据库和检测方法的局限性, 仍需通过长期研究来验证这些结论, 并进一步了解 ADC 药物的安全性。

参考文献

- 1 Baah S, Laws M, Rahman KM. Antibody–drug conjugates—a tutorial review[J]. *Molecules*, 2021, 26(10): 2943. DOI: [10.3390/molecules26102943](https://doi.org/10.3390/molecules26102943).
- 2 田爱军, 李佳霖, 汪春娅, 等. 抗体偶联药物非临床安全性评价毒性病理学检查关注点 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(8): 1678–1686. [Tian AJ, Li JL, Wang CY, et al. Considerations of toxicologic pathology examination of antibody–drug conjugates during nonclinical safety

- evaluation[J]. *Drug Evaluation Research*, 2024, 47(8): 1678–1686. DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.002](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.002).
- 3 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).
 - 4 Liu D, Mao W, Hu B, et al. A real-world pharmacovigilance study of polatuzumab vedotin based on the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1405023. DOI: [10.3389/fphar.2024.1405023](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1405023).
 - 5 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. DOI: [10.3389/fonc.2023.1276976](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1276976).
 - 6 中国医疗保健国际促进交流会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会. 尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识 (第 1 版) [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(8): 628–634. DOI: [10.3969/j.issn.1009-8291.2022.08.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-8291.2022.08.002).
 - 7 Sallevelt B, Teunis T, Agterof MJ, et al. Extravasation of an antibody–drug conjugate: a case report of epidermal necrosis after trastuzumab–emtansine extravasation[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4): 832–835. DOI: [10.1111/jcpt.13148](https://doi.org/10.1111/jcpt.13148).
 - 8 Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, et al. Management of dermatologic events associated with the nectin-4-directed antibody–drug conjugate enfortumab vedotin[J]. *Oncologist*, 2022, 27(3): e223–e232. DOI: [10.1093/oncolo/oyac001](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac001).
 - 9 中华医学会皮肤性病学会药物不良反应研究中心. Stevens–Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 376–381. [Adverse Drug Reaction Research Center of Chinese Society of Dermatology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2021, 54(5): 376–381.] DOI: [10.35541/cjd.20201177](https://doi.org/10.35541/cjd.20201177).
 - 10 Chen Y, Fan Q, Liu Y, et al. Cardiovascular toxicity induced by SSRIs: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS[J]. *Psychiatry Res*, 2023, 326: 115300. DOI: [10.1016/j.psychres.2023.115300](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115300).
 - 11 Marwitz K, Jones SC, Kortepeter CM, et al. An evaluation of postmarketing reports with an outcome of death in the US FDA adverse event reporting system[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(5): 457–465. DOI: [10.1007/s40264-020-00908-5](https://doi.org/10.1007/s40264-020-00908-5).
 - 12 吴斌, 吴逢波, 罗敏, 等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19): 1989–1992. [Wu B, Wu FB, Luo M, et al. Application of MedEx in FAERS drug names standardization[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2019, 39(19): 1989–1992.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2019.19.16](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2019.19.16).
 - 13 王广飞, 张俊琦, 黄怡蝶, 等. 基于 FAERS 数据库的白消安不良事件信号挖掘与分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(3): 259–268. [Wang GF, Zhang JQ, Huang YD, et al. Mining and analysis of busulfan adverse drug events signals based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(3): 259–268.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202306156](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202306156).
 - 14 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796–803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
 - 15 汤榕, 李林贵, 孙维红, 等. 药品不良反应报告常用信号检测方法应用研究 [J]. *中国药房*, 2012, 23(14): 1309–1311. [Tang R, Li LG, Sun WH, et al. Study on the application of common signal detection methods for adverse drug reaction reports[J]. *China Pharmacy*, 2012, 23(14): 1309–1311.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2012.14.23](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2012.14.23).
 - 16 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专家共识 (2020 版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2021, 13(1): 1–15. [Professional Committee on Clinical Research of Oncology Drugs, Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee for Monitoring the Clinical Application of Antitumor Drugs, Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, et al. Expert consensus on the clinical application of antibody–drug conjugates in the treatment of malignant tumors (2020 Edition)[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2021, 13(1): 1–15.] DOI: [10.12037/YXQY.2021.01-01](https://doi.org/10.12037/YXQY.2021.01-01).

- 17 董元鸽, 杨瑒, 张晓菊, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)-不良反应安全管理解读[J]. 军事护理, 2022, 39(11): 41-43. [Dong YG, Yang C, Zhang XJ, et al. Expert consensus on the clinical application of antibody drug couplers in the treatment of malignant tumors (2020 Edition)-interpretation of adverse reaction safety management[J]. Military Nursing, 2022, 39(11): 41-43.] DOI: [10.3969/j.issn.2097-1826.2022.11.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.2097-1826.2022.11.011).
- 18 中国药学会医院药专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 抗体偶联药物安全性跨学科管理中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 1-10, 60. [Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Tumor Clinical Chemotherapy Committee of China Anti-cancer Association. Interdisciplinary management of the safety associated with antibody-drug conjugates: Chinese expert consensus[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(1): 1-10, 60.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.01.01](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.01.01).
- 19 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 中国乳腺癌抗体药物偶联物安全管理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 913-927. [Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association; International Medical Exchange Society, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus of antibody-drug conjugate toxicity management for breast cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2022, 44(9): 913-927.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20220521-00360](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220521-00360).
- 20 Del Principe MI, Sconocchia G, Buccisano F, et al. Extensive toxic epidermal necrolysis following brentuximab vedotin administration[J]. Ann Hematol, 2015, 94(2): 355-356. DOI: [10.1007/s00277-014-2148-3](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2148-3).
- 21 Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1125-1135. DOI: [10.1056/NEJMoa2035807](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807).
- 22 刘巍, 陈易新. 美国药品不良反应信息收集系统分析与启示[J]. 中国执业药师, 2008, 5(12): 25-27. [Liu W, Chen YX. A critical analysis of the U.S. adverse drug reaction information collection system[J]. China Licensed Pharmacist, 2008, 5(12): 25-27.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-5433.2008.12.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5433.2008.12.009).

收稿日期: 2024年06月07日 修回日期: 2024年09月23日
本文编辑: 杨燕 洗静怡