

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库的帕妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析



张娟¹, 朱海舟², 张雪¹, 郭开兴¹

1. 河北工程大学附属医院药学部 (河北邯郸 056002)

2. 邯郸明仁医院肾病科 (河北邯郸 056001)

【摘要】目的 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 对帕妥珠单抗 (皮下注射) 药品不良事件 (ADE) 进行信号挖掘及分析, 为指导临床安全用药提供依据。**方法** 通过FAERS数据库提取2020年2季度至2025年3季度上报的帕妥珠单抗相关ADE报告, 采用比例失衡分析法中的报告比值比法 (ROR)、英国药品和保健管理局综合标准法 (MHRA) 和贝叶斯置信传播神经网络法 (BCPNN) 进行信号挖掘。**结果** 共获得以帕妥珠单抗为首要怀疑药物的ADE报告3 707份, 涉及922个首选术语。经ROR、MHRA和BCPNN 3种算法检测, 共获得有效阳性信号54个, 涉及13个系统器官分类 (SOC)。信号强度排名前6位的ADE均与给药部位相关, 发生频次最高的是腹泻, 信号数和报告数最多的SOC均为全身性疾病及给药部位各种反应。痤疮样皮炎、血小板计数降低、皮下出血、外阴阴道干燥、热灼伤等11个信号未在说明书中记载。**结论** 在临床实践中, 除关注帕妥珠单抗的常见ADE外, 还需特别警惕痤疮样皮炎、血小板计数降低等新的潜在信号, 做到早发现早干预。

【关键词】 帕妥珠单抗; FAERS数据库; 药物不良事件; 信号挖掘; 报告比值比法; 药物警戒

【中图分类号】 R969.3 **【文献标志码】** A

Signal analysis of adverse events associated with pertuzumab-trastuzumab based on the FAERS database

ZHANG Juan¹, ZHU Haizhou², ZHANG Xue¹, GUO Kaixing¹

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056002, Hebei Province, China

2. Department of Nephrology, Handan Mingren Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China

Corresponding author: ZHANG Juan, Email: 282713479@qq.com

【Abstract】Objective To analyze adverse drug event (ADE) signals of subcutaneous pertuzumab-trastuzumab using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide evidence for safe clinical medication. **Methods** ADE reports related to subcutaneous pertuzumab-trastuzumab submitted from the second quarter of 2020 to the third quarter of 2025 were extracted from the FAERS database. Signal detection was performed

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202601032

基金项目: 河北省社会科学基金 (HB23SH034)

通信作者: 张娟, 副主任药师, Email: 282713479@qq.com

using three disproportionality analysis methods: the reporting odds ratio (ROR), the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency's (MHRA) algorithm, and the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). **Results** A total of 3,707 ADE reports was identified with subcutaneous pertuzumab-trastuzumab as the primary suspected drug, involving 922 preferred terms. A total of 54 positive signals were detected by the ROR, MHRA, and BCPNN methods, involving 13 system organ classes (SOCs). The top six ADEs by signal strength were all related to the administration site. Diarrhea was the most frequently reported ADE, while general disorders and administration site conditions was the SOC with the highest number of signals and reports. Eleven signals, including acneiform dermatitis, decreased platelet count, subcutaneous hemorrhage, vulvovaginal dryness, and thermal burn, were not documented in the drug's prescribing information. **Conclusion** Clinicians should monitor not only common ADEs but also potential signals (e. g., acneiform dermatitis, decreased platelet count) for early detection and early intervention.

【Keywords】 Pertuzumab-trastuzumab; FAERS database; Adverse drug events; Signal mining; Reporting odds ratio; Pharmacovigilance

根据2022年全球癌症统计，乳腺癌以每年约230万的新发病例数，成为女性发病率第二高的恶性肿瘤，更是导致女性癌症患者死亡的最主要病因之一^[1]。乳腺癌的分子分型体系中，人表皮生长因子受体2阳性（human epidermal growth factor receptor 2+，HER2+）因侵袭性强、预后差而备受关注，传统静脉注射曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗方案虽有效但耗时较长。2020年6月帕妥珠单抗（皮下注射）获得美国食品药品监督管理局（US Food and Drug Administration，FDA）批准上市，2024年1月在我国上市。该制剂通过固定剂量复方制剂形式将帕妥珠单抗、曲妥珠单抗与透明质酸酶结合，将每次给药时间从静脉输注所需的近4 h缩短至5~8 min，极大地减少了患者就医时间^[2]。皮下制剂为专业医护人员在家庭环境中进行给药提供了可能，为HER2+乳腺癌患者提供了一种高效、便捷且更友好的治疗选择，更多的患者倾向于选择皮下制剂^[3-4]。

该药上市时间短，缺乏大规模的临床安全性数据。FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库作为一个面向全球开放的药物安全监测数据库，汇集了各国批准上市后的药品及治疗性生物制品在实际使用中发生的安全性报告，是目前规模最大、公开程度最高的药物警戒数据资源之一^[5]。本研究基于FAERS数据库对帕妥珠单抗进行数据挖掘和信号分析，验证注射部位反应、心脏毒性等已知药品不良事件（adverse drug event，ADE）在实际应用中的表现，同时通过真实世界证据突

破临床试验的局限，系统评估其上市后安全性特征，为临床合理用药与风险监测提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从FAERS官网下载2020年2季度至2025年3季度的全部ADE报告，以目标药物的通用名“Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf”及商品名“Phesgo”为关键词，筛选出被标记为首要怀疑药物（primary suspect，PS）的报告子集。

1.2 数据处理

对报告中的原始不良事件术语进行标准化映射，统一对应至国际医学用语词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）28.0版的首选术语（preferred term，PT），根据MedDRA的分类结构将其归类至相应的系统器官分类（system organ class，SOC）。

为保证数据的唯一性与可靠性，根据FDA建议的标准化流程对数据进行清洗和去重：首先基于病例唯一标识（CASEID）对报告进行分组，并保留组内上报日期（FDA_DT）最新的记录；若同一病例在同一天存在多份报告，则保留其中编号（PRIMARYID）最大的条目，确保每一独立不良事件仅被纳入一次；排除非英文报告以减少跨文化报告偏倚；针对报告结局为“死亡”的病例，排除死亡时间早于药物暴露起始时间的逻辑错误报告；因FAERS数据库为自发报告系统，普遍存在缺失值，本研究未剔除年龄、性别等人口学变量的缺失值。

1.3 信号挖掘与分析

所有数据处理与分析使用R4.3.2完成。采用报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR)、英国药品和保健管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 综合标准法 (简称MHRA) 和贝叶斯置信传播神经网络法 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 进行信号挖掘。ROR、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR)、信息成分 (information component, IC) 采用四格表进行计算 (见附件表1), 阳性信号需同时满足: ①ROR法中, ROR的95%置信区间 (confidence interval, CI) 下限>1且a≥3; ②MHRA法中, PRR≥2、χ²≥4且a≥3; ③BCPNN法中, IC的95%CI下限>0 (见附件表2)^[6]。该方法旨在通过不同统计学原理的互补性, 有效控制FAERS数据库自发呈报数据中常见的假阳性信号, 提高信号挖掘结果的可靠性^[7]。将挖掘到的阳性信号与药品说明书中的ADE进行对照, 识别说明书中记载的及未知的ADE。统计各阳性信号对应的SOC, 系统分析该药物ADE所属SOC的构成比和分布特征。

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

共检索到以帕妥珠单抗为PS的ADE

报告3 707份, 其中性别以女性为主 (85.3%); 年龄以18~65岁为主 (43.6%); 上报人主要来自医生 (48.9%); 该药从2020年上市后, ADE上报数量呈逐年递增的趋势, 其中2024年占比最大 (74.4%); 上报国家中印度上报数量最多 (27.4%), 其次是日本 (22.4%) 和美国 (19.6%); 严重ADE (24.1%) 占比较小, 基本信息详见表1。

2.2 基于PT的ADE信号情况

通过对FAERS数据库ADE报告分析, 涉及帕妥珠单抗的PT共922个, ROR、MHRA和BCPNN阳性PT分别为108、100和89个, 同时满足3种算法的阳性信号共计82个, 排除产品问题 (如被截获的产品储存错误、产品温度偏移) 与疾病相关 (如乳房手术、淋巴结切除术、疾病进展) 等无关信号后, 获得有效阳性信号54个。按PRR排序, 信号强度前6位的PT均是给药部位相关症状, 依次为: 给药部位反应、给药部位疼痛、给药部位肿胀、给药部位红斑、局部反应及注射部位反应 (表2); 信号数量前5位的分别为: 腹泻、注射部位疼痛、疼痛、注射部位反应和发热 (图1)。共识别出11个PT未在说明书中记载, 其中8个的信号强度位列排名前30位 (表2), 其余3个 (免疫缺陷、淋巴结病和血小板计数降低) 详见附件表3。

表1 帕妥珠单抗ADE报告基本信息 (n=3 707)
Table 1. Basic information on ADE reports of pertuzumab-trastuzumab (n=3 707)

项目	例数	占比 (%)	项目	例数	占比 (%)
性别			上报国家		
女性	3 161	85.3	印度	1 015	27.4
男性	67	1.8	日本	831	22.4
缺失	479	12.9	美国	728	19.6
年龄 (岁)			其他	1 133	30.6
18~65	1 616	43.6	上报人		
65~85	685	18.5	消费者	1 169	31.5
>85	27	0.7	其他健康专家	382	10.3
缺失	1 379	37.2	药师	342	9.2
结局			医生	1 811	48.9
死亡	177	4.8	缺失	3	0.1
残疾	16	0.4	上报年份 (年)		
住院	267	7.2	2020	1	0
危及生命	23	0.6	2021	43	1.2
其他	3 224	87.0	2022	114	3.1
严重程度			2023	306	8.3
非严重	2 815	75.9	2024	2 757	74.4
严重	892	24.1	2025	486	13.1

表2 信号强度排名前30的帕妥珠单抗ADE
Table 2. The top 30 ADE of pertuzumab–trastuzumab ranked by signal strength

PT	报告数	PRR (χ^2)	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
给药部位反应	26	669.52 (14 327.24)	672.10 (439.95, 1 026.75)	9.11 (4.08)
给药部位疼痛	42	267.13 (10 269.64)	268.79 (195.99, 368.62)	7.95 (4.74)
给药部位肿胀	7	211.16 (1 372.63)	211.37 (98.31, 454.46)	7.63 (1.89)
给药部位红斑	5	159.97 (751.9)	160.09 (65.17, 393.24)	7.25 (1.33)
局部反应	4	55.08 (208.78)	55.12 (20.51, 148.15)	5.76 (0.91)
注射部位反应	156	29.07 (4 193.76)	29.74 (25.35, 34.88)	4.85 (4.38)
指甲疼痛	3	28.62 (79.25)	28.63 (9.19, 89.26)	4.83 (0.40)
检查异常	4	17.52 (61.98)	17.53 (6.56, 46.86)	4.12 (0.73)
外用药物部位反应	3	14.48 (37.49)	14.49 (4.66, 45.06)	3.85 (0.28)
皮下出血*	4	13.52 (46.19)	13.53 (5.07, 36.13)	3.75 (0.65)
射血分数降低	23	12.86 (250.61)	12.9 (8.56, 19.44)	3.68 (2.51)
指甲变色	5	12.4 (52.21)	12.41 (5.15, 29.88)	3.63 (0.91)
登革热*	3	11.01 (27.21)	11.01 (3.54, 34.23)	3.46 (0.20)
外阴阴道干燥*	3	10.56 (25.87)	10.56 (3.40, 32.82)	3.40 (0.19)
心功能失调	7	10.16 (57.61)	10.17 (4.84, 21.36)	3.34 (1.22)
心室运动功能减退	3	9.50 (22.75)	9.51 (3.06, 29.53)	3.24 (0.16)
热灼伤*	6	9.37 (44.71)	9.37 (4.20, 20.90)	3.22 (1.00)
指甲疾病	8	7.84 (47.67)	7.85 (3.92, 15.72)	2.97 (1.19)
指甲折断	6	7.65 (34.61)	7.66 (3.44, 17.07)	2.93 (0.88)
皮肤反应	9	7.01 (46.26)	7.02 (3.65, 13.5)	2.81 (1.21)
胃部感染*	3	6.70 (14.51)	6.70 (2.16, 20.8)	2.74 (0.02)
痤疮样皮炎*	4	6.40 (18.20)	6.41 (2.4, 17.09)	2.68 (0.33)
注射部位疼痛	185	5.97 (767.87)	6.11 (5.28, 7.07)	2.58 (2.32)
中枢神经系统病损*	5	5.11 (16.51)	5.11 (2.13, 12.3)	2.35 (0.42)
高转氨酶血症*	5	4.33 (12.77)	4.33 (1.80, 10.41)	2.11 (0.30)
咽炎	5	4.21 (12.21)	4.21 (1.75, 10.12)	2.07 (0.27)
注射部位不适	5	4.08 (11.62)	4.08 (1.70, 9.82)	2.03 (0.25)
口腔溃疡	9	4.01 (20.29)	4.01 (2.09, 7.72)	2.00 (0.71)
红斑	82	3.98 (183.64)	4.02 (3.23, 5.00)	1.99 (1.62)
病毒感染	13	3.84 (27.34)	3.85 (2.23, 6.64)	1.94 (0.90)

注：*药品说明书未记载；PT.首选术语；PRR.比例报告比；ROR.报告比值比；CI.置信区间；IC.信息成分；IC₀₂₅.信息成分的95%置信区间下限。

2.3 基于SOC的ADE信号情况

将符合条件的阳性PT通过MedDRA（28.0版）分类至各SOC，共涉及13个SOC。信号数量前5位的SOC为：全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、各类检查、各类神经系统疾病、感染及侵袭类疾病（表3和图2）。报告数量排名前5位的SOC有：全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、各种肌肉骨骼和结缔组织疾病、各类检查（表3）。

3 讨论

3.1 基本信息分析

FAERS数据库收录的帕妥珠单抗ADE

表3 帕妥珠单抗ADE阳性信号累及的SOC分布
Table 3. SOC distribution affected by ADE positive signal of pertuzumab–trastuzumab

SOC	信号 (个)	报告数 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应	17	945 (53.39)
胃肠系统疾病	3	280 (15.82)
皮肤及皮下组织类疾病	8	121 (6.84)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	118 (6.67)
各类检查	6	112 (6.33)
各类神经系统疾病	5	85 (4.80)
各类损伤、中毒及操作并发症	2	34 (1.92)
心脏器官疾病	3	28 (1.58)
感染及侵袭类疾病	4	24 (1.36)
血液及淋巴系统疾病	1	9 (0.51)
免疫系统疾病	1	6 (0.34)
肝胆系统疾病	1	5 (0.28)
生殖系统及乳腺疾病	1	3 (0.17)



图1 信号数量排名前30的帕妥珠单抗曲妥珠单抗ADE
Figure 1. The top 30 ADE of pertuzumab-trastuzumab ADE ranked by signal number

注: PT, 首选术语; ROR, 报告比值比; CI, 置信区间; IC, 信息成分; IC_{0.25}, 信息成分的95%置信区间下限。

中, 女性占绝大多数, 与该药物主要适应证(乳腺癌)的目标患者群体高度重叠。发病年龄以65岁以下成年患者居多, 与2022年全球癌症统计报告中有关乳腺癌发病年龄趋势相同^[1]。上报数量最多的国家是印度。由于FAERS数据库为自发报告系统, 报告数量受用药人群规模、各国监管要求等多因素影响, 因此不能直接依据上报病例的多少推断真实世界的发生率。在事件结局中, 大部分ADE属于一般不良事件, 其中严重事件占比较小, 提示该药在真实世界中多数情况下耐受性尚可, 但仍存在一定比例的需予以关注的临床重要风险。此外, 医生是主要的报告人员, 专业医疗人员的高参与度提升了报告内容的临床可信度, 也为后续安全性信号的进一步评估提供了较为可靠的数据基础。

3.2 已知ADE信号分析

3.2.1 全身性疾病及给药部位各种反应

本研究显示, “全身性疾病及给药部位各种反应”在SOC层级中信号数与报告数均居首位, 信号强度前6位的PT术语均与给药部位直接相

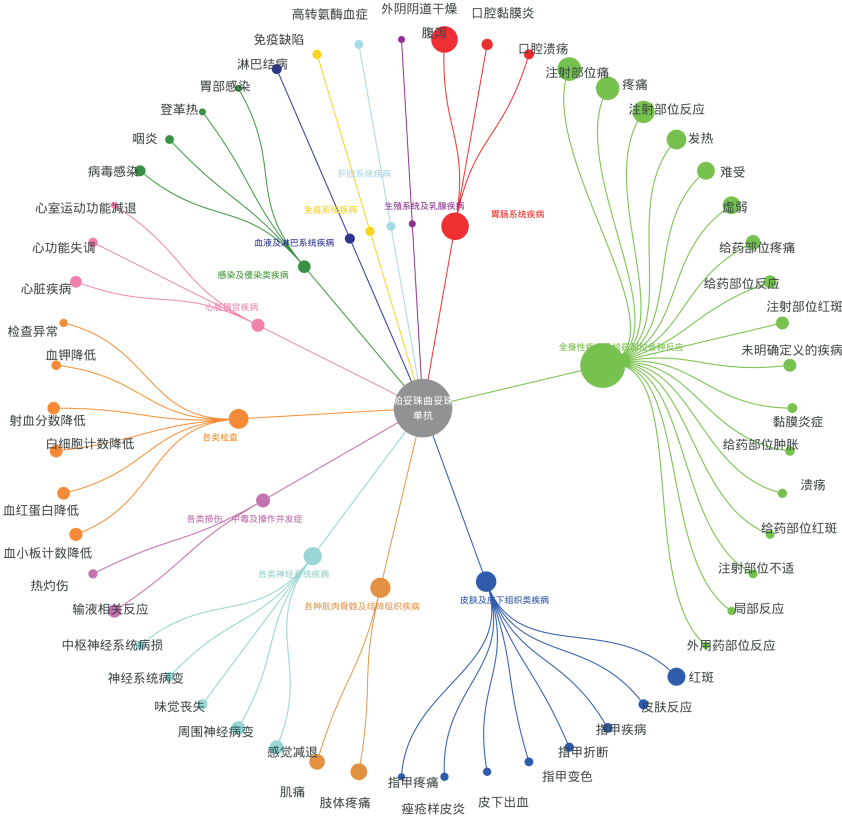


图2 各个SOC中帕妥珠单抗曲妥珠单抗ADE信号的分布网络图
Figure 2. Distribution network plot of pertuzumab-trastuzumab ADE signals in each SOC
注: 根节点代表药物名称; 内环为SOC, 外环为PT; 内、外环节点大小分别与其对应的PT数、ADE报告数成正比。

关。该特征与皮下制剂中的赋形剂（重组人透明质酸酶）相关。一项针对透明质酸酶组安全性的 I 期临床研究^[8]显示，试验组注射部位 ADE 发生率为 16.9%，而安慰剂组为 0%。O'Shaughnessy 等^[9]的研究亦表明，帕妥珠单抗皮下制剂注射部位 ADE 发生率（22.5%）显著高于静脉制剂组（0.6%），但多数为轻中度。Abe 等^[10]在帕妥珠单抗静脉转皮下给药的观察性研究中进一步报道，35 例患者中有 5 例出现注射部位疼痛、红肿等反应，其中 3 例通过降低注射速度得到缓解，2 例因不耐受而转回静脉。上述证据提示，透明质酸酶在提升给药便捷性的同时，可能以局部耐受性下降为代价。在临床实践中，对于出现明显局部反应的患者，可考虑调整注射速度或切换至静脉给药，以保障治疗的连续性与患者安全。

3.2.2 腹泻

腹泻是本研究中最常见的 ADE 之一，与药品说明书和文献报道^[11-12]一致。CLEOPATRA 试验^[13]显示，曲妥珠单抗联合多西他赛基础上加用帕妥珠单抗，任何级别腹泻发生率由 49% 显著升至 68%，≥3 级腹泻发生率由 5% 升至 9%。其核心机制在于，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗协同抑制 HER2 信号通路后，加剧了胃肠道上皮屏障功能损伤、氯离子分泌异常及微生态紊乱^[14]。鉴于腹泻高发的特征，临床应加强对高龄、合并基础肠道疾病或既往胃肠道不耐受患者的主动监测。

3.2.3 心脏疾病

基于 FAERS 数据库挖掘结果提示，帕妥珠单抗检出的心脏不良事件信号与药品说明书的相关黑框警示相吻合，但对信号强度的解读需综合评价。首先，抗 HER2 治疗的心脏毒性风险可能与同期联用的化疗方案相关。APHINITY 研究显示，蒽环类药物序贯抗 HER2 治疗的心脏事件发生率（3.7%）显著高于非蒽环类方案（1.9%）^[15]。其次，识别高危人群特征对评估心脏风险同等重要。APHINITY 多因素分析发现，年龄 ≥65 岁、BMI ≥25 kg·m⁻² 及基线左室射血分数 55%~<60% 均会显著增加心脏不良事件风险^[15]。再者，大型前瞻性研究^[15-16]表明，在曲妥珠单抗基础上加用帕妥珠单抗并未额外增加心脏毒性负担，总体心脏事件发生率维持在 3.2%~3.5% 的低水平。FeDeriCa^[2]研究显示，在帕妥珠单抗单

抗中引入透明质酸酶并未产生新的心脏安全性信号。具体而言，皮下注射组无症状或轻度症状左心室收缩功能障碍的发生率（2.0%）低于静脉组（4.0%）。此外，无论是静脉还是皮下给药，帕妥珠单抗治疗相关的心功能不全多表现为无症状的左室射血分数下降，且具有较高的可逆性，急性恢复率达 81.9%^[15]。

3.3 新的潜在 ADE 分析

与帕妥珠单抗说明书记录的 ADE 对比，本研究发现 11 个新的潜在信号。其中 PT 信号强度最大的是皮下出血，数量最多的是血小板计数降低，其他还包括登革热、高转氨酶血症等。

3.3.1 局部反应

本研究发现了痤疮样皮炎、皮下出血、热灼伤 3 个局部反应信号，其中前两个归属于“皮肤及皮下组织类疾病”，热灼伤属于“各类损伤、中毒及操作并发症”。值得关注的是，“皮肤及皮下组织类疾病”项下共检出 10 个阳性信号，除上述 2 个外，其余 8 个均已在说明书中记载。这一结果说明本研究采用的方法既能识别已知风险，也具备发现新风险的能力。ESMO 指南^[17]将帕妥珠单抗列入可导致痤疮样皮疹的药物之一，并指出该类皮疹在 HER2 通路抑制剂中的总体发生率为 75%~90%。其机制与毛囊角质形成细胞中 HER2 信号受到抑制后炎性趋化因子分泌增加有关。本研究中痤疮样皮炎信号的检出，提示该 ADE 在真实世界中的报告可能低于实际发生情况，临床需予以关注。皮下出血除可能与透明质酸酶局部效应有关外^[8]，亦需关注其与本研究检出的血小板计数降低信号的潜在关联。热灼伤信号因病例数少且缺乏事件描述，临床意义尚待明确。

3.3.2 血小板计数降低与高转氨酶血症

本研究发现血小板计数降低信号 28 例，高转氨酶血症信号 5 例。Okemoto 等^[18]报道一例 HER2+ 直肠癌患者接受曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗静脉治疗后出现重度血小板减少，停药并予大剂量激素冲击后仍持续减少达 43 d。该个案的严重程度提示，鉴于帕妥珠单抗与上述静脉方案活性成分相同，临床实践中对接受该皮下制剂治疗的患者亦应保持警惕。FeDeriCa 试验^[11]的安全性数据显示：248 例接受帕妥珠单抗单

抗皮下制剂联合化疗的患者中,丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶升高发生率分别为14%和11%。但需说明的是,该试验全程合并蒽环或紫杉类药物,这些药物本身可引起转氨酶异常。本研究难以完全排除化疗的混杂影响,因此,在临床实践中建议对用药患者肝功能进行常规观察。

3.3.3 登革热

本研究挖掘到3例登革热相关ADE信号,病例来源分别为印度(2例)及印度尼西亚(1例)。登革热作为一种蚊媒传播的病毒性传染病,其流行具有明显的地域分布特征。根据世界卫生组织《每周流行病学记录》全球登革热态势报告,2024年印度和印度尼西亚累计报告登革热病例489 696例,区域流行强度居全球前列^[19]。在这一高流行背景下,难以直接将登革热的检出归因于药物本身。为评估该信号是否具有药物特异性,进一步检索了FAERS数据库2020年第2季度至2025年第3季度印度与印度尼西亚上报的登革热不良事件,共获得90例报告,涉及包括他克莫司、尼洛替尼、司库奇尤单抗等36种药物,覆盖抗肿瘤药、免疫抑制剂、靶向药物等多个治疗类别,未发现某一或某类药物在登革热报告中占明显优势。因此,无法推断药物与登革病毒感染之间具有生物学意义上的关联。而且,目前亦缺乏证据支持帕妥珠单抗可直接促进登革病毒复制或诱发感染加重^[20]。综合上述流行病学背景、FAERS数据特征,认为本研究中检出登革热信号更倾向于与区域高背景发病率有关。

3.3.4 其他信号

本研究还识别出淋巴结病、免疫缺陷、中枢神经系统病损、胃部感染及外阴阴道干燥这5个新的潜在信号。其中,外阴阴道干燥虽与说明书中记载的“皮肤干燥”同属黏膜皮肤类反应,但发生部位及临床主诉存在差异,是否属于同一病理生理过程有待明确。其余4个信号尚未见真实世界研究。受限于FAERS自发报告系统的固有缺陷,上述信号仅反映统计学层面的不相称报告关联,确切的因果关系有待进一步研究验证。

本研究仍存在一定局限性。第一,FAERS数据库为自发呈报系统,可能存在误报、漏报或记录不清的情况。第二,基于自发报告的性质,无法准确计算不良事件的实际发生率,也难以确立

药物与ADE之间的确切因果关系。第三,数据库原始记录中缺乏详细的临床信息(如合并用药、基础疾病等),难以对潜在混杂因素进行全面控制。因此,本研究所发现的潜在ADE信号尚需通过前瞻性队列研究或真实世界研究进一步验证。

综上所述,帕妥珠单抗以独特的皮下给药方式,在保障疗效的同时显著优化了给药效率与患者体验,市场前景广阔^[21-22]。然而,剂型便利性的提升不应弱化对其安全风险的持续关注。本研究对FAERS数据库中帕妥珠单抗的ADE数据进行系统性挖掘与分析,不仅验证了注射部位疼痛、腹泻、射血分数降低等说明书已记载的ADE,更识别出值得临床重点关注的新的潜在ADE信号。上述发现提示,在临床实践中,药物的安全性问题需纳入日常监测与个体化风险评估体系。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录(<https://ywlbxb.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202601032.pdf>)

利益冲突声明:作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 2 DuMond B, Patel V, Gross A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: a multidisciplinary approach[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(5): 1214-1221. DOI: [10.1177/1078155221999712](https://doi.org/10.1177/1078155221999712).
- 3 Gao JJ, Osgood CL, Gong YT, et al. FDA approval summary: Pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use in patients with HER2-positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2126-2129. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-3474](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3474).
- 4 Ziegenfuss JL, Tan AR. A clinical review of subcutaneous trastuzumab and the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2025, 25(2): e124-e132. DOI: [10.1016/j.clbc.2024.10.005](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.10.005).
- 5 Chen JJ, Huo XC, Wang SX, et al. Data mining for adverse drug reaction signals of daptomycin based on real world data: a

- disproportionality analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(6): 1351–1360. DOI: [10.1007/s11096-022-01472-x](https://doi.org/10.1007/s11096-022-01472-x).
- 6 Wang LQ, Chen JJ, Li HX, et al. Safety profile of complement C5 inhibitors and FcRn inhibitors in the treatment of myasthenia gravis: analysis of the FAERS database and disease-gene interaction network[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1667249. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1667249](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1667249).
- 7 Liu WH, Hu HM, Li C, et al. Real-world study of adverse events associated with triptan use in migraine treatment based on the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 206. DOI: [10.1186/s10194-024-01913-0](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01913-0).
- 8 Lee JS, Kim WS, Won CH, et al. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of ALT-BB4 (A novel recombinant hyaluronidase): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 1 study in healthy volunteers[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2025, 15(11): 3301–3311. DOI: [10.1007/s13555-025-01507-x](https://doi.org/10.1007/s13555-025-01507-x).
- 9 O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): a randomised, open-label phase II study[J]. *Eu J Cancer*, 2021, 152: 223–232. DOI: [10.1016/j.ejca.2021.03.047](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.047).
- 10 Abe T, Sagara A, Suzuki T, et al. Safety study on switching from intravenous to fixed-dose subcutaneous formulation of pertuzumab and trastuzumab[J]. *Mol Clin Oncol*, 2025, 22(3): 24. DOI: [10.3892/mco.2025.2819](https://doi.org/10.3892/mco.2025.2819).
- 11 Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 85–97. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2).
- 12 O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al. Long-term safety and efficacy of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in PHranceSCa, a randomized, open-label phase II study[J]. *Clin Breast Cancer*, 2025, 25(6): 554–559. DOI: [10.1016/j.clbc.2025.04.016](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2025.04.016).
- 13 Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519–530. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
- 14 中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会. HER2 阳性乳腺癌 TKIs 治疗相关腹泻管理的多学科专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2025, 52(5): 217–233. [Chinese Anti-Cancer Association Committee of Breast Cancer Integrated Rehabilitation. Multidisciplinary expert consensus on the management of TKI-related diarrhea in HER2-positive breast cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2025, 52(5): 217–233.] DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250160](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250160).
- 15 de Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 100772. DOI: [10.1016/j.esmoop.2022.100772](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100772).
- 16 Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *Oncologist*, 2013, 18(3): 257–264. DOI: [10.1634/theoncologist.2012-0448](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0448).
- 17 Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO clinical practice guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 157–170. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005).
- 18 Okemoto D, Yamaguchi T, Yamaguchi M, et al. Severe thrombocytopenia from trastuzumab and pertuzumab combination therapy in a patient with HER2-positive metastatic rectal cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2024, 17(1): 1001–1007. DOI: [10.1159/000540980](https://doi.org/10.1159/000540980).
- 19 World Health Organization. Dengue: global situation, surveillance and progress-2024 update[R]. *Weekly Epidemiological Record*, 2025, 100(52): 665–678.
- 20 Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: global importance, immunopathology and management[J]. *Clin Med*, 2022, 22(1): 9–13. DOI: [10.7861/clinmed.2021-0791](https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791).
- 21 Figallo M, Delgado MF, Gonzalez M, et al. Cost minimization analysis of treatments for metastatic HER2-positive breast cancer in Peru: fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injections[J]. *PLoS One*, 2024, 19(11): e0295730. DOI: [10.1371/journal.pone.0295730](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295730).
- 22 Jackisch C, Manevy F, Frank S, et al. White paper on the value of time savings for patients and healthcare providers of breast cancer therapy: the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection as an example[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(2): 833–844. DOI: [10.1007/s12325-021-01996-0](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01996-0).

收稿日期: 2026 年 01 月 10 日 修回日期: 2026 年 04 月 27 日

本文编辑: 李绪辉 桂裕亮