

基于 FAERS 数据库的佐妥昔单抗不良反应挖掘与分析

丁莉坤, 刘美佑, 李韦韦, 牟 菲, 文爱东, 王婧雯*

空军军医大学第一附属医院 药剂科, 陕西 西安 710032

摘要: **目的** 分析佐妥昔单抗不良反应发生特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 对 2019 年 1 月—2024 年 12 月 FAERS 数据库中不良反应数据进行回顾性统计分析, 确定发生不良反应的主要影响因素。**结果** 筛选出 46 例不良反应报告中以 71~80 岁患者占比最大, 主要累及器官/系统有胃肠道系统、血液系统、全身反应和神经系统。**结论** 佐妥昔单抗作为新靶点治疗药物, 临床应用中需加强用药监测, 及时识别潜在风险因素, 以期减少不良反应的发生, 提高临床用药安全性。

关键词: 佐妥昔单抗; 不良反应; FAERS 数据库; 胃肠道系统; 血液系统

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)05-1279-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.030

Data mining and analysis of adverse reactions of zolbetuximab based on FAERS database

DING Likun, LIU Meiyu, LI Weiwei, MU Fei, WEN Aidong, WANG Jingwen

Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital, Air force Medical College, Xi'an 710032, China

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics of adverse reactions caused by zolbetuximab, so as to provide references for clinical safe and rational use of drugs. **Methods** A retrospective statistical analysis was conducted on the adverse reaction data in the FAERS database from January 2019 to December 2024 to identify the main influencing factors of adverse reactions. **Results** Among the adverse reactions reports of 46 patients selected, patients aged 71 — 80 years old account for the largest proportion. The main affected organs/systems include the gastrointestinal system, the hematopoietic system, systemic reactions and the nervous system. **Conclusion** As a novel targeted therapeutic agent, zolbetuximab should strengthen drug monitoring and identify potential risk factors in clinical application to reduce adverse reactions occurrence and improve clinical drug safety.

Key words: zolbetuximab; adverse reactions; FAERS database; gastrointestinal system; hematopoietic system

CLDN18 (Claudin 18) 是一种紧密连接蛋白, 在维持细胞极性、渗透压和屏障功能方面发挥重要作用, 其具有 2 种亚型: CLDN18.1 和 CLDN18.2^[1]。CLDN18.2 是一种高选择性标记蛋白, 通常存在于已分化的胃黏膜上皮细胞以维持胃黏膜的屏障功能, 并通过细胞旁途径防止氢离子在胃酸中泄漏。CLDN18.2 在正常组织表达受限, 而在组织癌变的情况下, 呈现相应的表达, 尤其是在胃癌、胰腺癌、食管癌、胆管癌和胆囊癌等消化道肿瘤中呈高表达^[2-3]。因此, CLDN18.2 成为了细胞免疫治疗分子新靶点^[4]。

佐妥昔单抗是鼠源 IgG1 单克隆抗体, 可与

CLDN18.2 特异性结合, 通过抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 介导癌细胞死亡^[5]。2024 年 3 月 26 日, 日本批准该药上市, 主要用于治疗 Claudin 18.2 阳性的不可切除晚期或复发性胃癌^[6]。2024 年 7 月 26 日, 欧洲药品管理局批准佐妥昔单抗与含氟尿嘧啶或含铂的化疗联合使用, 主要用于治疗 CLDN18.2 阳性、局部晚期不可切除或转移性 HER2 阴性胃癌或胃食管连接部腺癌成人患者。2024 年 12 月 31 日, 国家药品监督管理局批准佐妥昔单抗上市。该药的上市标志着作为世界首个 CLDN18.2 靶向疗法在全球范围内广泛应用^[7]。本研究将基于美国食品药品监督管理局 (FDA)

收稿日期: 2025-01-03

基金项目: 陕西省卫生健康科研创新能力提升计划平台建设项目 (2023PT-10)

作者简介: 丁莉坤, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药理学。E-mail: dinglikun@163.com

*通信作者: 王婧雯, 女, 副主任药师, 硕士, 研究方向为医院药学、临床药学。E-mail: wangjingwen8021@163.com

不良事件报告系统（FAERS）对佐妥昔单抗的不良反应进行回顾性分析，分析影响不良反应发生的主要因素，以期为临床用药提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 资源来源

以“zolbetuximab”“IMAB362”“Vyloy”为主题词检索 FAERS 数据库。

1.2 方法

不良反应报告按照患者的年龄、性别、主要累及器官/系统和临床表现分别进行分类汇总，计算各分类病例数、构成比和累计构成比。根据帕累托法则，将影响因素分为 3 类：A 类为主要因素，0~80%；B 类为次要因素，81%~90%；C 类为一般因素，91%~100%^[8-9]。

1.3 筛选方法

入选标准：病例报道资料完整，包括年龄、性别、合并用药、累及器官/系统和临床表现。剔除标准：重复病例；与该药无关的不良反应病例。

2 结果

2.1 不良反应上报情况分析

收集并筛选 2019 年 1 月—2024 年 12 月佐妥昔

单抗不良反应 46 例，其中胰腺癌患者 17 例，胃癌患者 17 例，食管癌患者 5 例，胃食管癌患者 4 例，膀胱癌患者 2 例，未上报具体瘤种 1 例，均为严重不良反应。上述不良反应均由医师上报完成。

2.2 患者一般情况

46 例患者中，男性 27 例（58.7%），女性 19 例（41.3%）；患者年龄分布在 37~78 岁。71~80 岁和 41~50 岁的患者累计构成比处在 0~80%，属于主要因素，见表 1。

2.3 联合用药情况

46 例癌症患者均存在联合用药情况。具体用药情况为奥沙利铂 26 例次，氟尿嘧啶 23 例次，吉西他滨 19 例次，紫杉醇 18 例次，亚叶酸钙 14 例次，氟氢可的松 2 例次，泼尼松 1 例次和纳武利尤单抗 1 例次。由于同 1 例患者存在多种药物联合应用情况，因此总例次数>46 例次。

2.4 不良反应累及器官/系统及临床表现

不良反应临床表现共 128 例次，具体情况见表 2。不良反应累及器官/系统的帕累托图显示，胃肠道系统疾病、血液系统疾病、全身性疾病和神经系统疾病为主要因素。

表 1 患者性别及年龄分布

Table 1 The distribution of patients' gender and age

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
71~80	13	8	21	45.65	45.65	A
61~70	6	2	8	17.39	82.61	B
51~60	5	2	7	15.22	97.83	C
41~50	3	6	9	19.57	65.22	A
31~40	0	1	1	2.17	100.00	C
合计	27	19	46	100.00		

表 2 46 例患者不良反应累及器官/系统及临床表现

Table 2 Adverse reactions involved organs/systems and clinical manifestations in 46 patients

累及器官/系统	主要临床表现	例次	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
胃肠系统疾病	呕吐、腹痛、恶心、腹泻、腹胀、便秘、食欲下降、返流	36	28.13	28.13	A
血液系统疾病	中性粒细胞减少症、贫血、血小板计数减少、白细胞计数下降、弥散性血管内凝血、低白蛋白血症、淋巴细胞数减少、白细胞增多症、平均细胞体积增加、单核细胞计数增加、红细胞计数下降、红细胞分布宽度增加	23	17.97	46.09	A
全身性疾病	乏力、发热、体重减轻、全身疼痛、全身不适、嗜睡、寒战	22	17.19	63.28	A
神经系统疾病	构音障碍、头晕、丧失味觉、头痛、眩晕	14	10.94	74.22	A

表 2 (续)

累及器官/系统	主要临床表现	例次	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难、咳嗽、胸痛	10	7.81	82.03	B
代谢及营养类疾病	低钾血症、低钙血症、低镁血症、低钠血症、低磷血症、血糖升高、低血糖	10	7.81	89.84	B
肝胆系统疾病	转氨酶升高、肝腹水、碱性磷酸酶升高	7	5.47	95.31	C
心脏器官疾病	血压降低、心电图 QT 延长、心电图 T 波异常、心包积液	4	3.13	98.44	C
内分泌系统疾病	促甲状腺激素水平上升	1	0.78	99.22	C
泌尿系统疾病	尿潴留	1	0.78	100.00	C

3 讨论

3.1 不良反应与年龄、性别

本研究 46 例不良反应患者中 31~40 岁年龄组占比最低。随着患者年龄的增长,不良反应发生率越高,可能是由于年龄的增长导致患者对药物的敏感性增加,而肝肾功能降低,药物清除率随之降低,导致药物体内容易蓄积,尤其老年患者合并多种疾病,用药情况复杂,更容易发生不良反应。

不良反应报告中,男性 27 例,女性 19 例,从各年龄段不良反应分布可以看出男性不良反应发生率高于女性,可能与药物治疗目标人群发病率男性高于女性有关。因此,应根据年龄和性别等情况进行个体化用药,尤其是老年患者更加需要加强用药监护,及时识别风险因素,以降低不良反应的发生率和程度。

3.2 不良反应与联合用药种类

不良反应涉及的合并药物主要有奥沙利铂、氟尿嘧啶、吉西他滨、紫杉醇和亚叶酸钙等,属于治疗癌症常用的联合药物。奥沙利铂属于铂类抗癌药物,主要用于治疗结、直肠癌转移患者,主要不良反应表现在血液系统(贫血、白细胞减少和粒细胞减少)、胃肠道系统(恶心、呕吐和腹泻)和神经系统(以末梢神经炎为主要表现)等,这些不良反应与药物使用剂量和化疗周期存在相关性。氟尿嘧啶属于抗代谢药类抗肿瘤药物,对多种肿瘤有治疗作用,主要不良反应为血液系统(白细胞减少和血小板下降)、胃肠道系统(食欲不振、恶心、呕吐、口腔炎、胃炎、腹痛及腹泻)和注射局部疼痛等。目前,奥沙利铂联合氟尿嘧啶是多个指南 I 级推荐的一线治疗晚期胃癌方案,临床研究结果发现,奥沙利铂联合氟尿嘧啶对于老年患者的血液系统、消化系统等产生的影响相对较小,发生不良反应的风险

相对较低^[10]。佐妥昔单抗作为新上市药物,多数情况下是与其他化疗药物联合使用。从佐妥昔单抗的 III 期临床试验研究结果看,联合奥沙利铂或氟尿嘧啶比单用佐妥昔单抗更容易发生 3 级或更高级别不良反应,发生率也显著增加^[11-12]。因此,在保证疗效的前提下,建议尽量单用或联用不良反应发生率较小的药物,避免发生严重不良反应,影响患者的生存质量。

3.3 不良反应和累及器官/系统

胃肠道系统疾病为主要因素(累计构成比 28.13%),主要表现为呕吐、腹痛、恶心、腹泻、腹胀、便秘、食欲下降和返流等。Türeci 等^[13]发现,佐妥昔单抗作为单一药物治疗复发性或难治性胃或下食管晚期腺癌患者时,恶心、呕吐和食欲下降等胃肠道的发生率为 45%,可能与药物药效机制的靶向特异性和靶点分布存在一定相关性^[14-15]。同时,Huang 等^[12]临床研究发现,佐妥昔单抗联用化疗药物时的胃肠道系统不良反应发生率高于单用。结合本研究结果可见,佐妥昔单抗在单用或联合使用时,发生胃肠道系统不良反应率普遍较高,应密切关注胃肠道系统的不良反应并及时对症处理。

本研究中,共发生 23 例血液系统疾病方面的不良反应,主要表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板计数减少等。IIa 期临床试验结果提示,佐妥昔单抗主要影响的是谷氨酰转移酶升高和淋巴细胞计数降低,但发生率相对较低^[13],与本研究结果存在一定偏差。造成偏差的原因可能是由于临床试验在进行药效学研究时采用的是单药治疗方案,纳入受试者例数相对偏少和纳入的癌症种类较少,而临床上采用了多种合并化疗药物,如奥沙利铂和氟尿嘧啶,这些药物溶液导致血液系统产生上述不良反应^[16-17]。

全身性疾病不良反应主要表现为乏力、发热、体重减轻、全身疼痛、全身不适、嗜睡和寒战，发生率在 17.19%，与临床试验研究结果相近。该类不良反应的严重程度与患者自身疾病、机体功能和合并用药存在相关性。

4 结论

随着肿瘤精准治疗时代的到来，靶向治疗在癌症治疗中的地位越来越重要。佐妥昔单抗是首个针对 CLDN18.2 靶点的治疗创新药物，上市后安全性研究资料相对较少。探讨佐妥昔单抗的安全性将有助于医生和临床药师对药物进行全面了解。本研究通过检索 FAERS 数据库中相关不良反应报道，分析影响佐妥昔单抗不良反应的影响因素。研究结果提示，应用佐妥昔单抗过程中应重点关注老年患者的不良反应，尤其是在合并使用其他抗肿瘤时应更加密切监护，重点监护患者的胃肠道系统、血液系统和全身性疾病等方面的不良反应，做到早识别，及时干预，以保障患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kayikcioglu E, Yüceer R O, Cetin B, *et al.* Prognostic value of claudin 18.2 expression in gastric adenocarcinoma [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(2): 343-351.
- [2] Espinoza J A, Riquelme I, Sagredo E A, *et al.* Mucin 5B, carbonic anhydrase 9 and claudin 18 are potential theranostic markers of gallbladder carcinoma [J]. *Histopathology*, 2019, 74(4): 597-607.
- [3] Moentenich V, Gebauer F, Comut E, *et al.* Claudin 18.2 expression in esophageal adenocarcinoma and its potential impact on future treatment strategies [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3665-3670.
- [4] Cao W J, Xing H Z, Li Y M, *et al.* Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy [J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 38.
- [5] 陈彬羽, 沈凯誉, 高文仓. 靶向 CLDN18.2 实体瘤治疗药物的研究进展 [J]. *浙江医学*, 2023, 45(1): 87-91.
- [6] Keam S J. Zolbetuximab: First approval [J]. *Drugs*, 2024, 84(8): 977-983.
- [7] Ibrahim R, Saleh K, Khoury R, *et al.* Zolbetuximab: A potential breakthrough in the treatment landscape of gastric cancer [J]. *Future Oncol*, 2024; 20(2): 55-58.
- [8] 李碧艳, 张志超, 宋祖栏. 复方甘草口服溶液不良反应的帕累托图分析 [J]. *临床合理用药*, 2023, 16(32): 29-33.
- [9] 吴雄, 何纯莲, 孙学雄, 等. 基于帕累托图分析抗菌药物所致不良反应 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2022, 19(4): 151-155.
- [10] 张静, 谭小平, 周红, 等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗老年晚期胃癌疗效及不良反应 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(17): 3649-3651.
- [11] Xu R, Shitara K, Ajani J, *et al.* Zolbetuximab CAPOX in 1L claudin-18.2 (CLDN18.2)/HER2- locally advanced (LA) or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Primary phase 3 results from GLOW [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (36_suppl): 405736-405736.
- [12] Huang D X, Sun F L, Ke L Y, *et al.* Perioperative immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy versus chemotherapy for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112576.
- [13] Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, *et al.* A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1487-1495.
- [14] Sahin U, Schuler M, Richly H, *et al.* A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 100: 17-26.
- [15] Schuler M H, Zvirbule Z, Lordick, F, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15_suppl): 4080.
- [16] 杨琼, 刘万宝, 白娟, 等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗老年晚期胃癌患者的临床疗效及不良反应 [J]. *癌症进展*, 2023, 21(19): 2121-2123.
- [17] 朱丹, 孙科. 吉西他滨联合顺铂或氟尿嘧啶联合顺铂治疗晚期食管癌的效果和不良反应 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(4): 133-134.

【责任编辑 高源】