

基于 FAERS 数据库的德达博妥单抗不良事件信号挖掘

陈 婧¹, 凌 涛^{2*}

1. 江苏大学附属医院, 江苏 镇江 212001

2. 江苏省人民医院宿迁医院, 江苏 宿迁 223800

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘德达博妥单抗相关药物不良事件信号, 分析其安全性特征, 为临床合理用药提供参考。 **方法** 检索 FAERS 数据库 2025 年第 1~4 季度不良药物事件报告, 纳入以德达博妥单抗为首要怀疑药物的病例。采用报告比值比 (ROR) 法进行比例失衡分析, 同时对药物不良事件发生时间进行统计分析。 **结果** 共涉及 299 例, 女性占 77.93%, 死亡结局占 28.43%, 共挖掘出 24 个阳性药物不良事件信号。按 ROR 排序, 角膜炎 (ROR=103.76) 及口腔黏膜炎 (ROR=73.18) 信号强度最高。药物不良事件多发生于给药后 60 d 内 (68.34%), 中位发生时间为 40 d。 **结论** 德达博妥单抗相关药物不良事件主要集中于口腔黏膜及眼部毒性, 呼吸系统不良反应亦需关注, 多发生于治疗早期阶段。临床实践中应加强早期监测与预防性干预, 以提高用药安全性。

关键词: 德达博妥单抗; 美国食品药品监督管理局不良事件上报系统; 信号挖掘; 不良事件; 角膜炎; 口腔黏膜炎

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-2115-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.038

Signal mining of adverse events associated with datopotamab deruxtecan based on the FAERS database

CHEN Jing¹, LING Tao²

1. Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

2. Jiangsu Province (Suqian) Hospital, Suqian 223800, China

Abstract: Objective To identify adverse drug event signals associated with datopotamab deruxtecan based on FAERS database, and to analyze its safety profile to provide evidence for rational clinical use. **Methods** Adverse drug event reports from the FAERS database between the first and fourth quarters of 2025 were retrieved. Cases in which datopotamab deruxtecan was designated as the primary suspected drug were included. Disproportionality analysis was performed using the ROR method. Time-to-onset analysis of adverse drug events was also conducted. **Results** A total of 299 reports were identified. Females accounted for 77.93% of cases, and death outcomes were reported in 28.43%. Twenty-four positive adverse drug event signals were detected. Based on ROR ranking, keratitis (ROR = 103.76) and stomatitis (ROR = 73.18) showed the strongest signals. Most adverse drug events occurred within 60 days after drug initiation (68.34%), with a median time to onset of 40 days. **Conclusion** Datopotamab deruxtecan-related adverse drug events were primarily associated with mucosal and ocular toxicities, and respiratory adverse events also warrant attention. Most events occurred in the early treatment period. Early monitoring and preventive interventions should be strengthened in clinical practice to improve medication safety.

Key words: datopotamab deruxtecan; FAERS database; signal detection; adverse events; keratitis; stomatitis

激素受体阳性 (HR+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 是乳腺癌最常见的分子亚型, 占所有乳腺癌的 65%~70%^[1]。目前, 内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂是 HR+/HER2- 转移性乳腺癌患者的

标准一线治疗方案。然而对于内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂治疗耐药的患者, 后续治疗选择始终是临床实践的难点。德达博妥单抗是一种靶向 Trop-2 的抗体药物偶联物 (ADC), 由人源化 IgG1

收稿日期: 2026-02-24

基金项目: 宿迁市科技项目合同 (KY202312)

作者简介: 陈 婧 E-mail: 1553810431@qq.com

*通信作者: 凌 涛, 研究方向为临床药学。E-mail: ling_tao2022@163.com

抗体 MAAP-9001a、拓扑异构酶 I 抑制剂和可裂解的四肽连接子偶联组成^[2]。该药物于 2025 年先后获得美国、欧盟批准用于治疗 HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌，同年 6 月，美国加速批准其用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)靶向及含铂化疗失败的 EGFR 突变非小细胞肺癌^[3]。2025 年 8 月 22 日，获国家药品监督管理局批准上市，用于既往接受过内分泌治疗及至少一线化疗的 HR+/HER2-不可切除或转移性乳腺癌成人患者。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 可通过大规模自发报告挖掘潜在风险信号^[4-5]，本研究提取了 FAERS 中德达博妥单抗相关的药物不良事件报告，通过报告比值比 (ROR) 数据挖掘算法及统计学检验，对德达博妥单抗相关不良事件进行信号挖掘，旨在为德达博妥单抗治疗方案提供决策支持，为临床合理使用德达博妥单抗提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的原始数据来源于美国 FAERS 数据库，以 “DATROWAY” 和 “DATOPOTAMAB DERUXTECAN” 为关键词进行检索，提取自 2025 年第 1~4 季度的不良事件，包括患者人口统计学和管理信息 (DEMO)、药物使用记录 (DRUG)、使用/诊断适应症 (INDI)、患者结局 (OUTC)、不良事件记录 (REAC)、报告药物的治疗开始日期和结束日期 (THER) 及报告来源 (RPSR)。

1.2 数据处理和筛选

本研究采用《国际医学术语词典 (27.1 版)》(MedDRA 27.1) 的首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对数据进行标准化分类。排除次要怀疑等药物信息，纳入首要怀疑德达博妥单抗的不良事件。

1.3 数据清洗与统计分析

(1) 将提取的原始数据按照美国 FDA 推荐的方法进行去重和清洗，并排除错误报告及不可靠数据等，得到以德达博妥单抗为首要怀疑目标药物的相关不良事件报告。(2) 研究采用报告比值比法 (ROR) 挖掘阳性信号。基于比例失衡法四格及 ROR 的计算公式，筛选出德达博妥单抗潜在的不良事件信号。将 ROR 法中 95% 的可信区间 (CI) 下限 > 1 且报告数 ≥ 3 例的事件，即生成 1 个可疑信号，ROR 及其 95% CI 下限的数值越大，说明信号强度越大。(3) 诱发时间分析：提取不良事件的诱发时间数据，

即从患者首次使用德达博妥单抗到不良事件发生的时间间隔，统计诱发时间的中位数、四分位间距。本研究采用 Microsoft Excel 2024 和 R 4.5.1 进行数据计算、PT 规范性编码及描述性统计分析。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本特征

从 FAERS 数据库共检索并筛选出以德达博妥单抗为首要怀疑药物的不良事件报告，涉及患者 299 例，见表 1。女性占 77.93% (233 例)，女性比例明显高于男性；18~64.9 岁人群占 28.43% (85 例)，年龄信息未知者占 50.84% (152 例)，提示报告中年龄缺失比例较高；上报人群构成显示，医师占比最高，为 49.50% (148 例)。转归情况方面，其他转归占 56.19% (168 例)，死亡占 28.43% (85 例)，住院占 14.72% (44 例)，残疾和威胁生命均占 0.33% (各 1 例)。美国报告数量最多，占 58.53% (175 例)，日本 30.10% (90 例)，加拿大占 3.68% (11 例)。

表 1 人群基本特征及报告信息分布情况

Table 1 Baseline demographic characteristics and distribution of reporting information

	类别	n/例	构成比/%
性别	女性	233	77.93
	男性	51	17.06
	未知	15	5.02
年龄/岁	18~64	85	28.43
	65~85	61	20.40
	>85	1	0.33
	未知	152	50.84
上报人群	消费者	15	5.02
	医疗卫生专业人员	98	32.78
	药师	38	12.71
	医师	148	49.50
转归情况	死亡	85	28.43
	残疾	1	0.33
	住院	44	14.72
	威胁生命	1	0.33
	其他	168	56.19
上报国家 (前 3 位)	美国	175	58.53
	日本	90	30.10
	加拿大	11	3.68
诱发时间/d	0~30	22	36.67
	31~60	19	31.67
	61~90	9	15.00
	91~120	3	5.00
	121~150	3	5.00
	151~180	1	1.67
	181~360	3	5.00

2.2 不良事件诱发时间

对挖掘到的 60 例报告进行不良事件发生时间分析,德达博妥单抗的不良事件发生时间主要集中于给药后 60 d 内(41 例,68.34%),中位时间 40 d,四分位间距(IQR)为 50.5 d,见表 1。

2.4 德达博妥单抗相关阳性不良事件信号分析及 SOC 分类

数据库中共 235 个德达博妥单抗相关不良事件信号,符合信号判定标准的德达博妥单抗相关的阳性不良事件风险信号共 24 个,见表 2。排除超说明书使用、操作相关及管理类信号有关的不良事件信号。按 ROR 排序,信号强度排名见表 3。

3 讨论

TROPION-Breast01(TB-01)研究显示,德达博妥单抗在 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中具有较好的安全性特征^[6]。与研究者选择化疗相比,德达博妥单抗组≥3 级治疗相关不良事件发生率明显较低(21% vs 45%),血液学毒性尤其是中性粒细胞减少显著减少(≥3 级:1.1% vs 30.8%),且未观察到发热性中性粒细胞减少^[6]。此外,口腔炎(≥3 级:6.4%)及干眼(≥3 级:0.6%)为其主要特别关注不良事件,总体为低级别、可管理的不良反应。本研究基于 FAERS 数据库进行真实世界信号挖掘,结果总体上与 TB-01 研究安全性谱一致,同时亦补充了临床试验中未充分显现的风险信号。

3.1 真实世界与临床试验安全谱的一致性

本研究纳入 299 例报告,女性占 77.93%,明显高于男性,与其主要适应证为乳腺癌一致。年龄信息缺失比例较高(50.84%),提示自发报告数据库在人口学信息完整性方面仍存在局限。值得关注的是,死亡结局比例为 28.43%,高于 TB-01 研究中严重不良事件导致死亡的比例(0.3%)^[6]。这一差异可能与真实世界人群疾病分期更晚、合并症复杂、联合治疗情况不同以及报告偏倚有关。FAERS 数据库中的“死亡”更多反映结局事件,而非直接因果关系,因此需谨慎解读。

本研究发现,德达博妥单抗相关不良事件信号主要集中于口腔黏膜炎、角膜炎、干眼及间质性肺疾病等,这与 TB-01 研究中口腔炎和眼部毒性为主要 AESI 的结果高度一致^[6]。按 ROR 排序,角膜炎(ROR=103.76)及口腔黏膜炎(ROR=73.18)信号强度位居前列,提示其在自发报告数据库中呈明显比例失衡。结合临床试验数据可见,黏膜及眼部毒性为德达博妥单抗的特征性不良反应,其机制可能与 DXd 载荷对高增殖上皮组织的 DNA 损伤作用有关^[7]。口腔黏膜和角膜上皮更新速度快,对拓扑异构酶 I 抑制剂高度敏感,因此在治疗早期易发生炎症及损伤反应。本研究时间分析同样显示,68.34%的不良事件发生于给药后 60 d 内,中位时间为 40 d,与黏膜炎在临床试验中多发生于治疗早期阶段的

表 2 德达博妥单抗相关不良事件信号的 SOC 分布

Table 2 Distribution of datopotamab deruxtecan related adverse drug event signals by system organ class

SOC (报告数)	信号数 (占比/%)	PT (报告数)
各类损伤、中毒及操作并发症 (72)	5 (20.83)	超说明书使用 (45) #、输液相关反应 (10)、医嘱处方致用药剂量不足 (9) #、产品处方问题 (5) #、用药剂量不足 (3) #
全身性疾病及给药部位各种反应 (133)	4 (16.67)	疾病进展* (70)、无不良事件 (34) #、死亡 (24)、黏膜炎症 (5)
呼吸系统、胸及纵隔疾病 (19)	3 (12.50)	间质性肺疾病 (11)、肺部炎症 (5)、肺栓塞 (3)
胃肠道系统疾病 (62)	3 (12.50)	口腔黏膜炎 (42)、恶心 (17)、口腔疼痛 (3)
眼器官疾病 (14)	3 (12.50)	干眼 (8)、角膜炎 (3)、流泪增加 (3)
皮肤及皮下组织类疾病 (4)	1 (4.17)	皮肤干燥 (4)
代谢及营养类疾病 (4)	1 (4.17)	脱水 (4)
感染及侵染类疾病 (4)	1 (4.17)	口腔念珠菌病 (4) *
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状) (4)	1 (4.17)	肺恶性肿瘤 (4) *
各种手术及医疗操作 (3)	1 (4.17)	治疗改变 (3) #
肝胆系统疾病 (3)	1 (4.17)	肝功能异常 (3)

#超说明书使用或与操作相关及管理类有关的不良事件; *为德达博妥单抗说明书未收录的不良事件。

adverse events not covered in the product's instructions or related to operation and management; * adverse events not included in the description of degabotuzumab succinate.

表 3 德达博妥单抗相关阳性不良事件风险信号强度
Table 3 Signal strength of positive adverse drug event associated with datopotamab deruxtecan

PT	报告例数	ROR (95% CI)
疾病进展*	70	69.15 (53.93, 88.67)
超说明书使用#	45	5.63 (4.16, 7.63)
口腔黏膜炎	42	73.18 (53.50, 100.09)
无不良事件#	34	20.66 (14.62, 29.19)
死亡	24	2.83 (1.88, 4.26)
恶心	17	2.16 (1.33, 3.49)
间质性肺疾病	11	23.51 (12.95, 42.67)
输液相关反应	10	16.66 (8.92, 31.13)
医嘱处方致用药剂量不足#	9	42.31 (21.91, 81.72)
干眼	8	17.83 (8.88, 35.82)
肺部炎症	5	18.77 (7.78, 45.25)
黏膜炎症	5	19.36 (8.03, 46.68)
产品处方问题#	5	31.81 (13.19, 76.70)
皮肤干燥	4	2.95 (1.10, 7.89)
脱水	4	2.98 (1.11, 7.96)
口腔念珠菌病*	4	31.39 (11.74, 83.91)
肺恶性肿瘤*	4	10.46 (3.91, 27.95)
治疗改变#	3	29.46 (9.47, 91.60)
角膜炎	3	103.76 (33.36, 322.75)
用药剂量不足	3	3.63 (1.17, 11.28)
口腔疼痛	3	12.91 (4.15, 40.14)
肺栓塞	3	3.21 (1.03, 9.99)
流泪增加	3	10.15 (3.26, 31.55)
肝功能异常	3	8.49 (2.73, 26.41)

#超说明书使用或与操作相关及管理类有关的不良事件；*为德达博妥单抗说明书未收录的不良事件。

adverse events not covered in the product's instructions or related to operation and management; * adverse events not included in the description of degabotuzumab succinate.

特点相吻合。这一结果从真实世界角度验证了 TB-01 研究所揭示的安全性特征^[6]。本研究中口腔黏膜炎、干眼及角膜炎均呈显著阳性信号，且 ROR 值较高。TB-01 研究中，口腔黏膜炎发生率达 59%，干眼 27%，角膜炎 24%^[6]。真实世界数据与临床试验结果趋势一致，提示黏膜及眼部毒性为该药的特征性不良反应。德达博妥单抗对快速更新上皮组织的损伤以及局部炎症反应可能是主要原因^[8]。因此，临床应加强预防性口腔护理、人工泪液使用及定期眼科评估。

3.2 血液学毒性

TB-01 研究显示，德达博妥单抗较传统化疗显著降低 ≥3 级中性粒细胞减少发生率。本研究

FAERS 数据中亦未观察到中性粒细胞减少的显著信号，提示其骨髓抑制风险相对较低。这可能与 ADC 精准递送机制有关。德达博妥单抗通过 Trop-2 介导内吞，将 DXd 定向输送至肿瘤细胞，减少系统性暴露，从而降低对骨髓造血细胞的非特异性损伤^[9]。相比之下，传统细胞毒药物直接作用于全身高增殖细胞，导致明显骨髓抑制。这一差异亦解释了 TB-01 研究中患者报告结局显示德达博妥单抗组体能状态及生活质量下降时间延迟的结果。真实世界数据虽无法直接评估生活质量，但较低的血液学毒性信号间接支持其临床耐受性优势。

3.3 呼吸系统风险

间质性肺疾病为 DXd 类 ADC 的重要安全问题。ADCs 相关的间质性肺疾病不良事件的发生率逐年上升。有研究搜集 2004 年 1 月—2023 年 9 月的 FAERS 数据库，评估了患者中 ADCs 相关的间质性肺疾病的临床特征、发病时间和结局。在 15 种 ADCs 中，有 10 种被记录到引发了间质性肺疾病不良事件，共计 643 例报告病例^[10]。TB-01 研究中间质性肺疾病发生率较低，多为低级别事件。本研究中间质性肺疾病信号 ROR 为 23.51，提示存在统计学比例失衡，但信号强度明显低于角膜炎及口腔黏膜炎。DXd 类 ADC 已报道较高比例间质性肺疾病，而德达博妥单抗在临床试验中间质性肺疾病发生率相对较低，可能与靶点表达差异及药物暴露水平有关^[11]。Trop-2 在肺组织表达较低，可能减少肺部非特异性摄取。此外，连接子稳定性亦可能影响载荷释放速度，降低肺组织毒性^[12]。

3.4 说明书未收录的新信号

本研究发现口腔念珠菌病为说明书未收录信号，ROR=31.39。该信号具有一定生物学合理性。口腔黏膜炎导致局部屏障破坏，联合抗肿瘤治疗所致免疫抑制状态，可能促进真菌感染。由于 TB-01 研究中主要关注 ≥3 级不良事件，轻中度继发感染可能未被充分体现，因此真实世界数据为临床风险识别提供了补充。“疾病进展”与“死亡”亦呈较高 ROR 值，但应谨慎解读。自发报告系统中严重结局更易被上报，存在报告倾向偏倚。因此，统计学显著性并不等同于因果关联。

3.5 管理类信号

医嘱处方致用药剂量不足及产品处方问题等信号强度较高，但属于操作或管理类问题。该类信号反映真实世界临床实践中剂量调整、适应证扩展

或用药管理的不规范现象,并非药物本身毒性。新型 ADC 上市初期出现此类信号具有一定普遍性,提示需加强临床规范化培训。

4 结论

德达博妥单抗相关不良事件主要集中于口腔黏膜、眼部及呼吸系统不良反应,且多发生于治疗早期阶段。真实世界数据与 TB-01 临床试验结果基本一致。口腔念珠菌病及肺恶性肿瘤为潜在新信号,值得进一步关注。临床实践中应加强早期监测与预防干预,以提高用药安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huppert L A, Gumusay O, Idossa D, *et al.* Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(5): 480-515.
- [2] Okajima D, Yasuda S, Maejima T, *et al.* Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12): 2329-2340.
- [3] Kang S, Kim S B. Toxicities and management strategies of emerging antibody-drug conjugates in breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359251324889.
- [4] 张艳,王明芳,王晓蕾,等. 基于 FAERS 的药物致 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症不良事件信号挖掘 [J]. *中国药业*, 2026, 35(3): 127-133.
- [5] 屈思凡,周虹,安卓玲. 基于 FAERS 数据库的双重食欲素受体拮抗剂不良信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2026, 41(1): 201-206.
- [6] Bardia A, Jhaveri K, Im S A, *et al.* Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: Primary results from TROPION-Breast01 [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 285-296.
- [7] Datopotamab deruxtecan (Datroway) for advanced breast cancer [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2025, 67(1723): e41-e42.
- [8] Nguyen T D, Bordeau B M, Balthasar J P. Mechanisms of ADC toxicity and strategies to increase ADC tolerability [J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 713.
- [9] Lisberg A, Huppert L A, Halmos B, *et al.* Datopotamab deruxtecan-associated select adverse events: Clinical practices and institutional protocols on prophylaxis, monitoring, and management [J]. *Oncologist*, 2025, 30(9): oyaf225.
- [10] Fang N, Wang X, Xu Z Q, *et al.* Immuno-oncology the adverse event of interstitial lung disease in patients treated with antibody-drug conjugates [J]. *Oncologist*, 2025, 30(11): oyaf228.
- [11] Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(26): 3415-3423.
- [12] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, *et al.* Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315-337.

[责任编辑 高源]