

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0129-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.029



Mirvetuximab soravtansine 治疗卵巢癌研究进展*

霍丽曼, 冯 锐, 周 梅, 范元春, 孙晓利[△]

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 为临床合理使用 Mirvetuximab soravtansine (MIRV) 提供参考。方法 采用计算机检索 ClinicalTrials.gov、PubMed 等数据库自建库起至 2023 年 12 月 1 日 MIRV 药物临床试验共 21 篇, 筛选治疗卵巢癌相关的药物临床试验共 12 篇, 其中 6 篇为叶酸受体 α (FR α) 阳性铂耐药复发性卵巢癌。总结药物临床试验中的数据、药物代谢动力学特征、临床疗效及不良反应发生情况。结果与结论 现有文献支持 MIRV 对 FR α 阳性铂耐药复发性卵巢癌的治疗, 大量药物临床试验证实其可用于成人卵巢癌、FR α 阳性铂耐药上皮性卵巢癌、铂耐药卵巢癌的治疗。MIRV 单药或联合贝伐珠单抗已成为 FR α 阳性耐铂复发性卵巢癌的重要治疗药物。在治疗过程中, MIRV 安全性较好, 不良反应总体可控。但 MIRV 相关安全性及有效性数据尚不充分, 还有待开展更大规模的研究深入观察。

关键词: Mirvetuximab soravtansine; 抗体-药物结合物; 叶酸受体 α ; 卵巢癌; 药物临床研究

Research Progress of Mirvetuximab Soravtansine in the Treatment of Ovarian Cancer

HUO Liman, FENG Rui, ZHOU Mei, FAN Yuanchun, SUN Xiaoli

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational clinical use of Mirvetuximab soravtansine (MIRV). **Methods** A total of 21 MIRV clinical trials in the ClinicalTrials.gov and PubMed from the inception of each database to December 1, 2023 were searched, 12 drug clinical trials related to the treatment of ovarian cancer were screened, including six for folate receptor α (FR α) - positive platinum - resistant recurrent ovarian cancer (PROC). The clinical data, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy and incidence of adverse reactions in drug clinical trials were summarized. **Results and Conclusion** Existing literature supports MIRV in the treatment of FR α - positive PROC, and numerous clinical trials have confirmed its efficacy in treating adult ovarian cancer, FR α - positive platinum - resistant epithelial ovarian cancer, and platinum - resistant ovarian cancer. MIRV monotherapy or combination with bevacizumab has become an important therapeutic drug for FR α - positive PROC. MIRV is safe and overall adverse reactions are tolerable during the treatment, while the relevant safety and efficacy data are not yet sufficient, and further large - scale research is needed.

Key words: Mirvetuximab soravtansine; antibody - drug conjugate; folate receptor α ; ovarian cancer; drug clinical research

卵巢癌是全球妇科癌症死亡的主要原因之一^[1]。多数卵巢癌通常在晚期才被诊断出来。尽管多数卵巢癌患者通过减瘤术和铂类药物化学治疗(简称化疗)获得缓解, 但仍有 80% 的患者复发并对铂类药物产生耐药性。复发性和 / 或铂耐药卵巢癌患者的预后差, 治疗选择有限^[1]。叶酸受体 α (FR α) 已成为卵巢癌^[1-2]潜在的新的治疗靶点。80% 的原发性和复发性卵巢癌患者中

观察到 FR α 过表达。Mirvetuximab soravtansine (MIRV, 商品名为 Elahere) 由美国 ImmunoGen 公司研发, 为全球首创的以 FR α 为靶点的抗体-药物结合物 (ADC), 于 2022 年 11 月 14 日通过美国食品和药物管理局 (FDA) 加速评审上市, 用于治疗 FR α 阳性、铂耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者 (既往接受了 1-3 种全身治疗方案)^[3]。《2023 NCCN 卵巢癌包括

* 基金项目: 河北省药学会医院药学科科研项目 [2022-Hbsyxhms-15]。

第一作者: 霍丽曼, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) huoliman2@126.com。

[△] 通信作者: 孙晓利, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) xiaolisun2008@163.com。

=====

TASOMBAT MN, et al. A prospective observational study of CYP2C19 polymorphisms and voriconazole plasma level in adult Thai patients with invasive aspergillosis[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 31(2): 117-122.

[20] WANG T, ZHU H, SUN J, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections[J].

Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(5): 436-442.

[21] 肖桂荣, 徐 珽, 吕晓菊. 遵循指南推广伏立康唑血药浓度监测[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(2): 71-77.

[22] 吴 璐, 姚 谦, 刘晓慧, 等. 伏立康唑治疗肿瘤合并侵袭性肺曲霉感染患者的药理学监护与分析[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(1): 133-138.

(收稿日期: 2023-12-14; 修回日期: 2024-10-19)

输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》(以下简称NCCN指南)推荐MIRV单药或联合贝伐单抗治疗用于FR α 阳性铂耐药复发性卵巢癌(PROC)^[4]。MIRV的推荐给药方法为6 mg/kg,基于调整后的理想体质量(AIBW)给药,每3周静脉输注1次,直至疾病进展或出现不可接受的毒性^[3]。MIRV目前国内尚未上市,本研究中采用计算机检索ClinicalTrials.gov、PubMed等数据库自建库起至2023年12月1日MIRV药物临床试验共21篇,筛选出治疗卵巢癌相关的药物临床试验共12篇,其中6篇为FR α 阳性铂耐药复发性卵巢癌;本研究中主要介绍了MIRV的作用机制、药物代谢动力学和临床研究等,以期为其临床应用提供参考。

1 作用机制

FR是一种存在于机体各器官/系统的蛋白质,如肾脏、肺、肠和中枢神经系统^[5],以 α 、 β 、 δ 、 γ 4种亚型存在,其中FR α 目前研究最多^[6-7]。FR α 在癌细胞中较正常细胞具有更高的表达,在正常卵巢组织中表达率为0~25%,非恶性乳腺组织中为0~20%^[8],非小细胞肺癌(NSCLC)中为14%~74%、间皮瘤中为72%~100%、子宫内膜癌中为20%~50%、三阴性乳腺癌中为35%~68%、卵巢癌中为76%~89%^[9-10]。FR α 过表达与肿瘤的发生相关,FR α 诱导肿瘤发生的机制包括:作为转录因子促进多个基因的表达,如*Oct4*、*Sox2*、*Klf4*^[11]、*Hes1*、*Fgfr4*^[12];与gp130相互作用启动了Janus激酶-信号传导和转录激活蛋白(JAK-STAT3)信号通路,p-STAT3转录激活其靶标基因(常与不利预后相关)^[6,13];下调细胞间黏附分子E-钙黏蛋白促进癌细胞转移^[14-15]。

FR α 在上皮性卵巢癌中的特异性高表达使ADC靶向治疗成为可能。ADC由3部分组成:负责选择性识别癌细胞表面抗原的抗体,负责杀死癌细胞的药物有效载荷,以及连接抗体和有效载荷的连接子^[16]。ADC通过识别抗原以内吞途径进入细胞内,经溶酶体降解后,有效载荷以生物活性形式释放并发挥作用,导致癌细胞凋亡^[16]。MIRV高亲和力结合FR α ,通过受体介导的内化和溶酶体降解,释放美登素衍生物(DM4)毒素(主要是S-methyl-DM4),进而破坏了细胞内的微管网络,导致细胞周期停滞和细胞凋亡^[17-18]。DM4的细胞毒素还可发挥旁观者效应杀伤邻近细胞,使药物对FR α 表达的异质性肿瘤也有杀伤活性^[19]。

2 药物代谢动力学

多个表达FR α 的异种移植瘤或患者源性异种移植瘤模型中,MIRV均表现出强效抗肿瘤活性^[20];在高度表达FR α 的高级别浆液性癌和原发性子宫浆液性癌细胞系的临床前模型中,MIRV相对于对照组也有较好的抑瘤活性。MIRV静脉给药后,MIRV、unconjugated

DM4、S-methyl-DM4的最大血药浓度(C_{max})分别出现在静脉注射结束时、注射后2 d及注射后3 d;终末相半衰期分别为4.8 d、2.8 d、5.0 d。MIRV的稳态平均分布容积为 (2.63 ± 2.98) L。unconjugated DM4和S-methyl DM4体外实验血浆蛋白结合率均大于99%。MIRV的总血浆清除率为18.9 mL/h(51.9%);首剂后,半衰期为4.8 d,约在24 d时达到稳态。unconjugated DM4总血浆清除率为13.8 L/h(31.1%),半衰期为2.8 d。S-methyl-DM4分别为4.3 L/h(63.6%),5.0 d^[3]。

3 有效性和安全性

3.1 有效性

首个剂量递增I期药物临床试验(NCT01609556)^[21]旨在评估MIRV在成人卵巢癌和其他FR α 阳性实体瘤中的安全性、耐受性、药物代谢动力学和药物效应动力学。44例FR α 阳性实体瘤(包括卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、肾癌和NSCLC)患者每3周静脉注射MIRV 1次,从0.15 mg/kg递增至7.0 mg/kg(按实际体质量计算剂量)。2例受试者部分缓解(PR),客观缓解率(ORR)为5%;22例受试者疾病稳定(SD),总体临床受益率为23%,在FR α 水平最高的患者亚群中疗效较好[ORR=31%,无进展生存期(PFS)=5.4个月]。1例患者在5 mg/kg和7 mg/kg的剂量水平下分别观察到Ⅲ级低磷血症和Ⅲ级点状角膜炎的剂量限制性毒性。为了减少不同患者间药物暴露的差异,调整了剂量策略。基于AIBW计算给药剂量,入组患者接受了5.0 mg/kg或6.0 mg/kg(AIBW)的MIRV,结果未观察到剂量限制性毒性。基于安全性、有效性和药物代谢动力学数据,每3周1次6.0 mg/kg(基于调整后的AIBW)的剂量被确定为MIRV药物临床试验的推荐剂量。一项I期药物临床试验中,46例患者ORR为26%,包括1例完全缓解(CR)和11例PR,中位PFS为4.8个月^[22]。可见,FR α 表达水平与MIRV疗效呈正相关。上述研究确定MIRV具有可控的安全性,且可有效控制FR α 阳性铂耐药复发性卵巢癌的进展。

一项单臂Ⅱ期药物临床试验SORAYA(NCT04296890)^[23],共纳入106例曾接受过最多3种全身治疗方案的FR α 阳性铂耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。受试者接受MIRV治疗,每3周1次,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。初始36周内每6周进行1次肿瘤反应评估,之后每12周进行1次。试验的主要疗效指标为总有效率和反应持续时间(DOR)。在具有铂耐药、可测量疾病且至少接受过1次剂量的104例患者中,总有效率为31.7%[95%CI(22.9%,41.6%)],平均DOR为6.9个月[95%CI(5.6,9.7)个月]。

在上述研究的基础上,确定了MIRV单药治疗铂耐药卵巢癌患者Ⅲ期药物临床试验的剂量、计划和目标人群。MIRASOL(NCT04209855)^[24]是一项关于MIRV单药治疗卵巢癌对比研究者指定化疗方案(紫杉醇、脂质体阿霉素或托泊替康)的随机Ⅲ期药物临床试验。受试者包括肿瘤FR α 高表达的铂耐药以及既往接受过最多3种治疗方案的卵巢癌患者。共47例患者被随机分配接受MIRV(MIRV组中有6例患者)或化学疗法。MIRASOL的主要终点是PFS,主要次要终点包括ORR和总生存期(OS)。截至2023年3月6日,共报告了204例OS事件,MIRV组的中位OS为16.46个月,而化疗组为12.75个月,危险比(HR)为0.67($P=0.0046$)。表明MIRV组的死亡风险低于化疗组。

另一项扩大人群的Ⅲ期FORWARD I试验(NCT02631876)^[25]旨在比较MIRV与单药化疗(紫杉醇、聚乙二醇化脂质体阿霉素、拓扑替康)在FR α 阳性铂耐药晚期上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌和/或输卵管癌女性患者中的安全性和有效性。共纳入352例患者,其中243例接受MIRV治疗,109例接受化疗。与化疗相比,MIRV治疗相关的Ⅲ级或以上不良事件较少(25.1%比44.0%),导致剂量减少(19.8%比30.3%)和治疗中断(4.5%比8.3%)的事件较少。在铂耐药上皮性卵巢癌患者中,与化疗相比,MIRV并未使PFS显著改善;但在FR α 高表达的患者中,MIRV显示出更好的疗效和更可控的安全性。表明MIRV作为单一疗法的疗效有限。

FORWARD II试验(NCT02606305)^[26]中,FR α 阳性铂耐药的卵巢癌患者,每3周予MIRV(6 mg/kg, AIBW)和贝伐珠单抗(15 mg/kg)治疗,ORR为39%,包括5例CR和21例PR,中位PFS为6.9个月,因此MIRV联合贝伐珠单抗在铂耐药复发性卵巢癌治疗中有效。基于以上研究结果,NCCN指南推荐MIRV+贝伐珠单抗用于FR α 阳性肿瘤。

对于铂敏感复发性卵巢癌,优化治疗策略、尽可能延长无铂间期,对于患者的后续治疗及延长患者OS至关重要。NCCN指南建议患者优先选择含铂化疗方案,以贝伐珠单抗或多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARP)维持治疗^[4]。基于MIRV在FR α 阳性、铂耐药复发性卵巢癌治疗中的良好表现,目前MIRV单药或联合化疗、靶向、PARP治疗用于FR α 阳性、铂敏感复发性治疗的药物临床试验(NCT05445778、NCT05887609、NCT05041257、NCT05456685、NCT04606914、NCT02606305)正在进行中。

3.2 安全性

MIRV在FR α 阳性的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者中具有可控的耐受性。基于3个药物临床试验(NCT04296890、NCT01609556、NCT02631876)

数据,纳入安全性分析的患者共464例,常见的任何级别治疗相关不良事件(TRAE)包括视力模糊(42%)、恶心(40%)、腹泻(33%)、疲劳(31%)、角膜炎(26%)和干眼症(22%)。TRAE多为1级或2级,并可通过支持性治疗缓解症状; ≥ 3 级TRAE发生率为26%,约7%的患者因TRAE停药^[27]。基于上述结果FDA强制MIRV添加关于眼毒性的黑框警告,警告其可能引起包括视觉障碍、角膜病变、干眼症和葡萄膜炎在内的严重眼部不良反应。故可在治疗前、每次给药前和症状恶化时通过眼科检查监测症状,药物治疗期间使用无防腐剂的润眼液等减少眼部不良反应的发生^[28-29]。

3.3 辅助诊断

SORAYA试验结果证实,VENTANA FOLR1抗体检测是一种稳健且可重现的FR α 检测方法。FDA批准其用于辅助识别可接受MIRV治疗的铂耐药卵巢癌患者。作为全球首个MIRV治疗的伴随诊断试剂,该检测采用PS2+评分方法,如果 $\geq 75\%$ 的细胞显示中度(++)和/或强(+++)膜染色,则认为FR α 表达为阳性^[16],FOLR1阳性可接受MIRV治疗^[30]。

4 结语

MIRV单药或联合贝伐珠单抗已成为FR α 阳性PROC的重要治疗药物。在治疗过程中,MIRV安全性较好,不良反应总体可控。然而,由于MIRV上市时间短,其相关安全性及有效性数据尚不充分,故有待开展更大规模的研究深入观察。

参考文献

- [1] PONTE JF, AB O, LANIERI L, et al. Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α - targeting antibody - drug conjugate, potentiates the activity of standard of care therapeutics in Ovarian cancer models [J]. Neoplasia, 2016,18(12):775 - 784.
- [2] MARTIN LP, KONNER JA, MOORE KN, et al. Characterization of folate receptor α (FR α) expression in archival tumor and biopsy samples from relapsed epithelial ovarian cancer patients: a phase I expansion study of the FR α - targeting antibodydrug conjugate mirvetuximab soravtansine[J]. Gynecol Oncol, 2017,147(2):402 - 407.
- [3] Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to mirvetuximab soravtansine - gynx for FR α positive, platinumresistant epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer [EB/OL]. (2023 - 09 - 23)[2024 - 07 - 02]. <https://www.esmo.org/oncology-news/fda-grants-accelerated-approval-to-mirvetuximab-soravtansine-gynx-for-fr-alpha-positive-platinum-resistant-epithelial-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer>.
- [4] 卢淮武,叶栋栋,吴斌,等.《2023 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国

- 实用妇科与产科杂志, 2023, 39(1): 58 – 67.
- [5] KELEMEN LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(2): 243 – 250.
- [6] NAWAZ FZ, KIPREOS ET. Emerging roles for folate receptor FOLR1 in signaling and cancer[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(3): 159 – 174.
- [7] GONZALEZ T, MUMINOVIC M, NANO O, et al. Folate Receptor Alpha – A Novel Approach to Cancer Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1046 – 1063.
- [8] SCARANTI M, COJOCARU E, BANERJEE S, et al. Exploiting the folate receptor alpha in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6): 349 – 359.
- [9] SARKARIA IS, MARTIN LW, RICE DC, et al. Pafolacianine for intraoperative molecular imaging of cancer in the lung: The ELUCIDATE trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 166(6): e468 – e478.
- [10] MUNDEKKAD D, CHO WC. Nanoparticles in Clinical Translation for Cancer Therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1685 – 1792.
- [11] MOHANTY V, SHAH A, ALLENDER E, et al. Folate Receptor Alpha Upregulates Oct4, Sox2 and Klf4 and Downregulates miR – 138 and miR – let – 7 in Cranial Neural Crest Cells[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(11): 2721 – 2732.
- [12] BOSHNIJAKU V, SHIM KW, TSURUBUCHI T, et al. Nuclear localization of folate receptor alpha: a new role as a transcription factor[J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 980.
- [13] HANSEN MF, GREIBE E, SKOVBJERG S, et al. Folic acid mediates activation of the pro – oncogene STAT3 via the Folate Receptor alpha[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(7): 1356 – 1368.
- [14] SIU MK, KONG DS, CHAN HY, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, FR α and RFC, in ovarian cancer: effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47201 – e47246.
- [15] FIGINI M, FERRI R, MEZZANZANICA D, et al. Reversion of transformed phenotype in ovarian cancer cells by intracellular expression of anti folate receptor antibodies [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(12): 1018 – 1025.
- [16] DRAGO JZ, MODI S, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody – drug conjugates for cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327 – 344.
- [17] LAMBERT JM. Drug – conjugated antibodies for the treatment of cancer[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(2): 248 – 262.
- [18] LEDERMANN JA, CANEVARI S, THIGPEN T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments [J]. *Ann Oncol*, 2015 26(10): 2034 – 2043.
- [19] GOLDMACHER VS, AUDETTE CA, GUAN Y, et al. High – affinity accumulation of a maytansinoid in cells via weak tubulin interaction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117523 – e0117542.
- [20] MARTIN LP, KONNER JA, MOORE KN, et al. Characterization of folate receptor alpha (FR alpha) expression in archival tumor and biopsy samples from relapsed epithelial ovarian cancer patients: a phase I expansion study of the FR alpha – targeting antibodydrug conjugate mirvetuximab soravtansine[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 402 – 407.
- [21] MOORE KN, BORGHAEI H, O'MALLEY DM, et al. Phase 1 dose – escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α – targeting antibody – drug conjugate, in patients with solid tumors [J]. *Cancer*, 2017, 123(16): 3080 – 3087.
- [22] MOORE KN, MARTIN LP, O'MALLEY DM, et al. Safety and activity of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor alpha – targeting antibody – drug conjugate, in platinum – resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A phase I expansion study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1112 – 1118.
- [23] MATULONIS UA, LORUSSO D, OAKNIN A, et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum – Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(13): 2436 – 2445.
- [24] GILBERT L, OAKNIN A, MATULONIS UA, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRalpha) – targeting antibody – drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum – resistant ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170(23): 241 – 247.
- [25] MOORE KN, OZA AM, COLOMBO N, et al. Randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum – resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 757 – 765.
- [26] O'MALLEY DM, MATULONIS UA, BIRRER MJ, et al. Phase I b study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRalpha) – targeting antibody – drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum – resistant ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 379 – 385.
- [27] MOORE KN, LORUSSO D, OAKNIN A, et al. Integrated safety summary of single – agent mirvetuximab soravtansine in patients with folate receptor α (FR α) – positive recurrent ovarian cancer: phase 1 and 3 clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16 Suppl): 1 – 3.
- [28] 夏凡, 张晶晶, 杭永付, 等. 抗体药物偶联物相关眼毒性的研究进展[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 985 – 990.
- [29] 中国药学会医院药专业委员会. 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 – 11.
- [30] MURCIANO – GOROFF YR, SUEHNHOLZ SP, DRILON A, et al. Precision Oncology: 2023 in Review[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(12): 2525 – 2531.

(收稿日期: 2024 – 01 – 09; 修回日期: 2024 – 08 – 27)