

药物警戒风险信号检测方法研究综述

刘轲¹ 于洋^{2*} 王威³ 乔虹² 戴兆慧²

1 扬州市药品创新服务中心 (江苏省药品监督管理局审评核查扬州分中心)

2 江苏省药品监督管理局扬州检查分局

3 扬州市食品药品检验检测中心

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14472

[摘要] 2021年《药物警戒质量管理规范》发布实施,标志着我国药物警戒制度从顶层设计迈向实践,药品风险管理中信号检测至关重要。本文深入剖析信号检测,法规要求持有人依产品特点选方法,涵盖传统与数据挖掘法。通过多维度对比,如适用场景、易用性、灵敏度及特异度、一致性等,揭示各方法优劣。强调信号检测尚无统一标准,应综合多元方法,阳性结果需严谨评估,为完善药物警戒体系、保障患者用药安全筑牢理论与实践根基。

[关键词] 药物警戒; 信号检测; 药品不良反应; 数据挖掘; 用药安全

中图分类号: R97 **文献标识码:** A

A review of the detection methods of pharmacovigilance risk signals

Ke Liu¹ Yang Yu^{2*} Wei Wang³ Hong Qiao² Zhaohui Dai²

1 Yangzhou Pharmaceutical Innovation Service Center (Yangzhou Sub-center of Jiangsu Provincial Drug Administration Review and Verification)

2 Yangzhou Inspection Branch of Jiangsu Provincial Drug Administration

3 Yangzhou Food and Drug Inspection and Testing Center

[Abstract] The release and implementation of the "Good Practice for Pharmacovigilance Management" in 2021 marked the transition of China's pharmacovigilance system from top-level design to practical application. Signal detection is crucial in drug risk management. This article delves into signal detection, emphasizing that regulatory requirements mandate registrants to select methods based on product characteristics, including both traditional and data mining approaches. By comparing various methods from multiple dimensions, such as applicable scenarios, ease of use, sensitivity and specificity, and consistency, the article highlights their respective advantages and disadvantages. It stresses that there is no unified standard for signal detection, and a combination of diverse methods should be used. Positive results must be rigorously evaluated to strengthen the theoretical and practical foundations of the pharmacovigilance system and ensure patient medication safety.

[Key words] pharmacovigilance; signal detection; adverse drug reactions; data mining; medication safety

引言

2021年5月13日,国家药品监督管理局正式发布了《药物警戒质量管理规范》(Good Pharmacovigilance Practice,简称GVP),并定于同年12月1日起全面施行。这一里程碑式的举措,标志着我国药物警戒制度成功实现了从顶层立法设计到具体实践操作的实质性跨越。药物警戒体系广泛覆盖了药品从上市前到上市后的不良反应监测及其再评价工作,确保药品在整个生命周期内的安全有效。

1 法规中对信号检测的要求

《药物警戒管理规范》要求持有人根据产品特点选择信号检测方法。常用方法有人工和计算机辅助检测。人工方法包括审阅报告、病例评价、汇总分析等;计算机辅助方法有ROR、PRR、MHRA、BCPNN等。信号检测频率应综合考虑药品相关因素。检测需基于不良反应信息的收集。WHO将信号定义为:“未知的或是目前尚未完全证明的药物与不良事件之间可能的因果关系。”因此,选择适合自身及产品特点的信号检测方法至关重要^[1]。

2 信号检测的方法

信号检测的概念最初由国际医学科学组织理事会(CIOMS)

提出,旨在通过科学的方法对药品不良反应数据进行深入分析,进而有效识别出潜在的药品安全信号。这些信号为研究者提供了进一步确认和评估药物风险的重要依据,有助于及时采取措施,保障患者用药安全。

信号检测法主要包括传统方法和数据挖掘方法两大类。传统方法通常依赖于定性及简单的定量手段,通过人工审查可疑报告来识别潜在的安全问题。而数据挖掘方法则更加精准高效,如ROR(报告比值比)、PRR(报告比例比)、BCPNN(贝叶斯置信传播神经网络)等高级统计模型,能够自动从海量数据中挖掘出隐藏的药品安全信号。

2.1 传统信号检测方法

传统信号检测方法包括定性方法和定量方法,定性检测方法即个例药品不良反应报告审阅,主要关注由指定医学事件,即罕见的、严重的、在多个不同的药理或治疗类药物中均有高度药源性风险的不良事件和特别关注的其他事件,即与特定的医药产品和(或)患者人群密切相关的事件。

2.2 统计学数据挖掘法

统计学数据挖掘方法根据所使用的统计学方法,应用最多的分为两类,第一类为频数方法,即认为概率在长期的重复试验或采样机制中的发生频率;第二类为贝叶斯统计方法,即根据新的信息对先验概率加以更新而得出的后验分布置信度。

当特定药品与不良反应的报告比与整个数据库的比例不符时,即产生可疑信号。两者均将复杂的安全性数据库简化为以药品-不良事件组合为单位的2*2列联表进行分析。^[2]具体见下表。

| | 目标事件 | 其他事件 | 合计 |
|------|------|------|---------|
| 目标药品 | A(a) | B(b) | a+b |
| 其他药品 | C(c) | D(d) | c+d |
| 合计 | a+c | b+d | a+c+b+d |

从上述表格中,我们可以初步判断药品与不良事件之间的关联及其强度。当药品与不良事件存在正向关联时,a和d值通常较大;反之,若存在负向关联,则b和c值相对较大。

2.2.1 频数法

在统计和数据分析中,频数方法如PRR和ROR常用于量化事件或现象发生频率,以判断潜在关联或信号。此外,MHRA作为另一频数方法,通过调整PRR检测标准实现信号检测,为研究者提供多元的分析手段。研究表明,^[9]频数法具有计算简便、容易理解的优点,但极易受个别值的影响导致结果的波动较大。

(1) 比例报告比值法 (PRR)

比例报告比值法 (PRR) 由英国医药监管局的Evans^[6]于2001年提出的一种用于量化药品和不良反应之间关联强度的统计方法。PRR的计算公式基于药品引起特定不良事件的报告数和未引起特定不良事件的报告数,通过比较目标药物与其他药物在这

方面的比例差异,来评估药品与不良事件之间的潜在关联。

(2) 比例报告比值法 (PRR) 指标计算公式

阈值设定对信号检测至关重要。阈值过高易遗漏信息,过低则易产生假阳性。PRR算法阈值常设为1,但可调整。PRR值大表明关联强,排序可快速识别强关联信号。若PRR的95%置信区间下限 ≥ 1 ,或PRR值 \geq 设定阈值,或满足其他统计指标(如卡方值 ≥ 4 ,或两次确切概率 $P \leq 0.05$),则可能存在药品不良反应信号。需平衡灵敏度和特异性,以准确识别信号。

(3) 报告比值比法 (ROR)

ROR是荷兰药物警戒中心Lareb提出的统计方法,用于比较目标药品-不良事件组合与其他组合的危险度。Lareb负责荷兰药物不良反应报告系统的管理。VanPuijenbroek等利用ROR研究该数据库中药物不良反应报告,发现血管神经性水肿与血管紧张素转化酶抑制剂、肾上腺受体II阻断药存在强关联。^[5]

(4) 报告比值比法 (ROR) 指标计算公式

ROR算法用于药物不良反应信号的检测。当ROR的95%置信区间下限大于设定阈值,且不良反应例次数大于等于3,则可判断为阳性信号。ROR值越大,关联性越强。ROR值 \geq 设定阈值或95%置信区间下限 ≥ 1 时,提示阳性信号。

(5) 综合标准法 (MHRA)

PRR通常作为信号生成的一种方法与其他数据挖掘方法联合使用。英国药品和保健产品管理局(MHRA)采用的综合标准法(称为MHRA法),就是对PRR方法的检测标准做出了调整,判断标准需要同时考虑三个因素^[8],包括PRR值、绝对报告数(a值)及皮尔森 χ^2 值(PearsonChi-square)或校正 χ^2 值,以此来评估信号的关联强度,简称为MHRA法。

2.2.2 贝叶斯方法

贝叶斯方法结合贝叶斯逻辑与神经网络,用于信号检测。一般情况下采用 β 分布作为先验分布,综合先验与样本信息,优化统计决策,提升分析准确性。^[5]主要有贝叶斯神经网络传递法(Bayesianconfidencepropagationneuralnetworkmethod,BCPNN)、经验性贝叶斯伽玛泊松分布缩减法(EmpiricalBayesianGammaPoisonShrinker,GPS)、MGPS(改进版的GPS)。

贝叶斯公式是修正先验概率的标准方法,核心在于结合新证据更新原有概率评估。在统计推断中很重要,为UMC的BCPNN模型提供理论支撑。

3 各种方法的比较

^[7]ROR法具有偏倚较少、灵敏度较高等特点,因此应用广泛。MHRA法拓展自PRR法,结合PRR值、绝对报告值和卡方值,灵敏度高且稳定,在英国广泛使用,但灵敏度随报告数增加而降低。BCPNN法是成熟的信号检测法,但计算复杂且透明度低。研究表明,BCPNN法灵敏度最高,ROR法次之,MHRA法最低。PRR、BCPNN和MGPS法的灵敏度分别为49%、45%和26%,修正后BCPNN法灵敏度提升至51%。

3.1 适用方法

频数方法作为一种常用的信号检测手段,在药品不良反应

监测中发挥着重要作用。当报告构成不稳定或数量较少时，频数法的信号探索能力会受到明显影响，准确性也会相应降低，在不良反应报告数量较少或构成不稳定的情况下，贝叶斯法则可能更具优势。

3.2 易用性

频数法使用简单易懂。贝叶斯法与频数法相比，在比值失衡测量方法的基础上又应用了贝叶斯判别分析，通过事先选取的概率分布对可疑药物和可疑不良反应之间的关系进行分析和描述，计算过程较为复杂，常需借助计算机程序才能计算。

3.3 灵敏度和特异度

在国内的研究中，为了全面评估不同信号检测方法的性能，研究者们基于广东省ADR(药品不良反应)监测中心的数据进行了深入的对比分析。他们以BCPNN(贝叶斯置信传播神经网络)为参照标准，对PRR(报告比例比)、ROR(报告比值比)和MHRA(英国药品和健康产品管理局)等方法进行了细致的考察。

模拟数据的结果显示，各种信号检测方法的灵敏度均不高，且存在一定的差异。具体而言，PRR和ROR的灵敏度相对较高，达到了0.49，而BCPNN的灵敏度为0.46，MHRA的灵敏度则最低，仅为0.38。但在特异度方面，各种方法均表现出较高的水平，这进一步证实了它们在药物警戒领域中的应用潜力^[3]。

3.4 一致性

Kubota等通过研究发现，MHRA法与BCPNN法具有极好一致性，PRR法与ROR法具有极好一致性(κ 值均 >0.9)；MGPS法与MHRA法有好的一致性，MGPS法与BCPNN法之间有好的一致性(κ 值约0.6)，其他方法间 κ 值均小于0.2($\kappa > 0.75$)，两者之间有极好的一致性； $0.4 < \kappa < 0.75$ ，有好的一致性； $\kappa < 0.4$ ，一致性不够好。^[4]

4 小结

当前在药物警戒领域中，信号检测尚未形成一套统一且普遍认可的标准。对于ADR信号检测而言，假阳性结果往往导致资源的浪费，包括时间、人力和物力等方面的投入；而假阴性结果则可能遗漏真正的风险，对患者安全构成潜在威胁。鉴于ADR数

据的私有性和差异性，单一方法难以全面覆盖所有情况，因此综合运用多种手段进行信号检测显得尤为重要。

综上所述可以结合个例报告审阅、病例评价、汇总分析等传统方法，以及BCPNN(贝叶斯置信传播神经网络)、PRR(报告比例比)、ROR(报告比值比)、MHRA(英国药品和健康产品管理局)等数据挖掘方法进行综合分析。

[参考文献]

[1]姚金成,饶健,曾令贵.浅谈药物警戒信号及数据挖掘[J].中南药学,2010,8(10):777-780.

[2]史文涛,叶小飞,张天一.不相称测定分析中存在的问题及分析策略[J].药物流行病学杂志,2014,23(07):437-440.

[3]陈文戈,李婵娟,江静,等.基于BCPNN法的药品不良反应信号检测与自动预警技术研究[J].计算机应用研究,2009,26(4):1394-1397.

[4]侯永芳,任经天,江静,等.药品不良反应信号检测方法研究[J].药物流行病学杂志,2010,19(7):369-372.

[5]王盼,朱文涛.药品不良反应信号发现及验证研究方法概述[J].中国新药杂志,2012,21(14):1694-1697.

[6]EVANSSJW,WALLERPC,DACIAS.Useofproportionalreporting ratios(PRRs)for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J].Pharmacoepidemiol Drug Saf,2001,10(6):483-486.

[7]夏旭东,柳鹏程,周明,等.基于H省药品不良反应真实世界数据对信号检测方法的比较研究[J].中国食品药品监管,2023,(10):42-55.

[8]陈炯华,魏永越,谢雁鸣.基于SRS的中药上市后安全性信号监测方法介绍[J].中成药,2010,(06):1036.

[9]叶小飞,王海南,陈文,等.数据挖掘在药物警戒中的应用[J].中国药物警戒,2008,(01):36-40.

[作者简介]

刘轲(1991—),女,汉族,江苏扬州人,本科,主管中药师,从事药物警戒和医疗器械审评核查工作。