



中国药物警戒  
Chinese Journal of Pharmacovigilance  
ISSN 1672-8629, CN 11-5219/R

## 《中国药物警戒》网络首发论文

题目： 药物警戒中基于个例安全报告的药品安全性信号检测报告规范解读与启示  
作者： 梁际洲, 陈晨鑫, 白汪洋, 郭晓晶, 许金芳, 贺佳, 叶小飞  
DOI: 10.19803/j.1672-8629.20240471  
收稿日期: 2024-07-11  
网络首发日期: 2024-08-31  
引用格式: 梁际洲, 陈晨鑫, 白汪洋, 郭晓晶, 许金芳, 贺佳, 叶小飞. 药物警戒中基于个例安全报告的药品安全性信号检测报告规范解读与启示[J/OL]. 中国药物警戒. <https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20240471>



**网络首发:** 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认:** 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

**基金项目：**国家自然科学基金（82073671）；上海市卫生健康委员会科研项目（202340038）。

**作者简介：**梁际洲，男，在读博士，药物流行病学。

**\*通信作者：**叶小飞，男，博士，副教授，药物流行病学及新药评价。E-mail: yexiaofei@smmu.edu.cn

DOI:10.19803/j.1672-8629.20240471 中图分类号：R994.11 文献标志码：A

## 药物警戒中基于个例安全报告的药品安全性信号检测报告规范

### 解读与启示

梁际洲<sup>1</sup>，陈晨鑫<sup>1</sup>，白汪洋<sup>2</sup>，郭晓晶<sup>1</sup>，许金芳<sup>1</sup>，贺佳<sup>1</sup>，叶小飞<sup>1\*</sup>（<sup>1</sup>海军军医大学军队卫生统计学教研室，上海 200433；<sup>2</sup>同济大学医学院，上海 200092）

**摘要：目的** 对药物警戒中基于个例安全报告进行药品安全性信号检测报告（READUS-PV）规范进行分析并解读，为国内更好地基于个例安全报告进行药品安全性信号检测研究提供参考。**方法** 整理分析并解读国际上信号检测领域专家共同发表药物警戒中基于个例安全报告进行药品安全性信号检测报告规范（READUS-PV）。**结果** READUS-PV 从题目、引言、方法、结果、讨论、宣言、摘要等 7 个方面给出 14 个条目的建议。**结论** 在实际药品安全性信号检测研究中，可参考 READUS-PV，提升研究质量。

**关键词：**个例安全报告；药物警戒；信号检测；解读；启示

#### The explanation and elaboration of the standard for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance

LIANG Jizhou<sup>1</sup>, CHEN Chenxin<sup>1</sup>, BAI Wangyang<sup>2</sup>, GUO Xiaojing<sup>1</sup>, XU Jinfang<sup>1</sup>, HE Jia<sup>1</sup>, YE Xiaofei<sup>1\*</sup> (<sup>1</sup>Department of Health Statistics, Faculty of Health Service, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup>School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China)

**Abstract: Objective** To analyze and interpret the READUS-PV standard for drug safety signal detection based on individual safety reports in drug surveillance, so as to provide reference for better research on drug safety signal detection based on individual safety reports in China. **Methods** Organize, analyze, and interpret the reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance (READUS-PV). **Results** READUS-PV includes 14 items from 7 aspects, spreading in title, introduction, method, results, discussion, declaration, abstract. **Conclusion** In actual drug safety signal detection research, READUS-PV can be referenced to improve research quality.

**Keywords:** individual case safety reports; pharmacovigilance; signal detection; explanation; elaboration

个例安全报告是目前上市后药品安全性监测的主要手段之一，也是发现药品安全性信号的主要来源之一。在法规层面，《药物警戒质量管理规范》要求，药品上市许可持有人应当根据自身情况及产品特点选择适当、科学、有效的信号检测方法。信号检测方法可以是个体药品不良反应报告审阅、病例系列评价、病例报告汇总分析等人工检测方法，也可以是数据挖掘等计算机辅助检测方法<sup>[1]</sup>。在科研层面，利用国外公开个例安全报告数据库进行信号检测研究的学术论文数量逐年增加，学术论文为发现安全性信号、提高用药安全发

挥了重要作用<sup>[2-9]</sup>。但是在发表的学术论文中，存在着撰写风格、分析方法等方面的差异，导致文章质量参差不齐。近日国际上 34 位专家，包括 Andrew Bate、Manfred Hauben、G. Niklas Norén、Eugène van Puijenbroek 等<sup>[10-13]</sup>，共同发表了药物警戒中基于个例安全报告进行药品安全性信号检测报告规范（The reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance, READUS-PV）<sup>[14-15]</sup>，本文对该报告规范进行分析并解读，以期在国内更好地基于个例安全报告进行药品安全性信号检测研究。

## 1 报告规范在医学研究中的作用及要求

报告规范在医学研究中发挥重要作用，是用于指导研究者、出版机构准确地报告研究设计、实施过程和研究结果的指南性文件，要求研究者在论文撰写时按照指南要求对研究设计、研究实施过程、方法及结果完整、清楚地进行描述。Equator 数据库汇集了多种医学研究报告规范，供作者、编辑、开发人员、图书馆员和老师使用，其中包括随机对照临床试验报告规范 CONSORT、观察性研究报告规范 STROBE、基于随机对照研究 Meta 分析的 PRISMA 等。一些主流期刊在投稿系统中已要求作者提供报告规范清单后才能完成投稿流程。

## 2 READUS-PV 具体条目及注意事项

### 2.1 READUS-PV 具体条目及建议

READUS-PV 从题目、引言、方法、结果、讨论、宣言、摘要等 7 个方面给出 14 个条目的建议（表 1）。建议相关研究者遵循国际相关报告规范，进而提高信号检测研究质量。

表 1 READUS-PV 具体条目及建议

Table 1 READUS-PV specific items and suggestions

要素	条 目	建 议
题目	1	(a)如果不相称测定分析是文章的主要组成部分，文题中体现“不相称测定分析”字眼。指明研究用数据类型及数据库名称； (b)如适用，报告研究的不良事件名称和/或药品名称。
引言 背景	2	描述药品相关特性及使用情况，不良事件的性质及发生频率，以及已有的药品-不良事件组合相关知识；说明研究的理由，如作为常规药物警戒的一部分、调查特定药品总体安全性或评估预先指定的循证假设等；指出基于个例安全报告数据库和不相称测定分析开展相关研究对领域内容有补充作用，具备开展价值。
目的	3	如适用，阐明具体研究目的，识别不良事件、药品以及对照组，包括任何预先设定的假设。
方法 研究设计	4	明确研究类型，如“不相称测定分析”，指明数据来源及所使用数据类型，如“个例安全报告”；概述研究设计，包括主要分析与敏感性分析，以及其他设计如案例逐个分析或文献综述。
数据描述、 获取、预 处理	5	明确指出所使用的数据库名称、数据库的管理者、数据库覆盖范围；明确数据库中药品种类与数量，用于药品与不良事件编码的词典、分类法或知识本体；如可能，明确数据提取日期，描述数据预处理方法，包括数据转换与排除。
变量定义	6	(a)描述研究总体，包括任何的限制； (b)描述研究中关键变量的评估； (c)明确药品或不良事件的分组。对于药品，明确是采用活性成分/商品名/盐分进行分析； (d)描述分析用的额外数据、数据类型，以及额外数据如何与个例安全报告联合分

		析。
统计方法	7	(a)呈现所有执行的描述性分析，并说明研究的变量、统计检验和检验水准； (b)描述所使用的不相称测定分析的方法及产生信号的阈值，如可能，解释选择的理由； (c)描述任何敏感性分析和用于控制混杂的方法，包括限制、亚组、分层、校正或交互作用； (d)如实施，明确案例逐个分析采用的变量及方法，包括评估因果关联的算法与标准； (e)明确用于其他数据源的统计方法。
结果		
报告的描述	8	(a)明确每个阶段纳入分析的个例安全报告数量，以及每个阶段剔除的理由； (b)提供个例安全报告的人口学与临床特征，如可能，与合适的对照组进行相关信息比较。
不相称测定分析结果	9	描述所有分析结果，包括点估计值、置信区间，以及任何敏感性分析结果。
案例逐个分析结果	10	如适用，描述案例逐个分析的结果以及因果关联评价结果。
讨论		
关键结果	11	讨论与研究目标对应的关键结果，并将其与当前文献和其他可参考来源的信息进行比较。区分已知不良反应与新出现的安全性信号。
外部验证	12	(a)讨论研究结果的外部验证，研究是否可推广至一般人群； (b)讨论结果在临床实践中的潜在相关性； (c)如可能，建议进一步的研究设计。
局限性	13	描述研究的局限性。不相称测定分析本身不能证明药物与不良事件之间的因果关联，不能计算不良事件发生率，数据分析中存在的混杂偏倚、报告偏倚，同时描述克服这些局限性所采取的措施。
宣言		
宣言	14	(a)提供研究的资助方以及资助方的作用； (b)描述有无商业、产权方面的利益冲突； (c)描述研究有无通过伦理委员会等机构审批； (d)描述数据、代码是否可分享，研究有无注册等。
摘要		提供研究目标、方法、结果、发现的意义等关键信息。

除以上具体条目外，READUS-PV 还给出了每个部分需注意的事项。

## 2.2 READUS-PV 题目部分注意事项

在题目部分，避免使用数据挖掘、现实世界、药物警戒、横断面研究、回顾性研究等非特异性字眼以及增加风险等可能引起误解的字眼。文题中同时体现分析数据为个例安全报告、社交媒体等，以及数据库名称，如 FAERS、Eudravigilance、VigiBase 等。文章中如还涉及其他相关主题，如药效学、系统评价等，也可在文题中体现（如冗余，可在摘要中体现）。文题中应报告研究的不良事件和/或药品，包括特定的药品-不良事件组合、某个药品的整个安全性或者某个药品在特定人群中的安全性、某个疾病潜在的医源性决定因素、方法学进展



等。

### 2.3 READUS-PV 引言部分注意事项

在引言部分，解释研究开展背景及理由，如药品活性成分、治疗类别及不良事件临床表现、严重程度等。同时背景中应描述当前主要研究问题并列举相关证据，讨论已知风险因素，解释当前不足并指出待进一步研究的方向。简明陈述研究目的及具体主、次要目标，确保与研究问题直接对应，并为研究提供明确方向。对所研究不良事件、药品及对照组给出明确定义。可使用问题制定框架，如 PICOS（人群、干预、比较、结果）或 PEO（人群、暴露、结果）。

### 2.4 READUS-PV 方法部分注意事项

在方法部分，若研究设计相对繁杂，可考虑增加流程图和/或报告核对表。提供数据库说明，包括数据库所有者、收集报告的覆盖人群、时间跨度范围、产品类型（如药品、疫苗、医疗设备）或药品类别及数量，用于编码药物和事件的术语集，如医学监管活动词典 MedDRA、解剖治疗化学（ATC）分类，以及数据库的案例报告数等信息。此外，可考虑增加数据库选择依据、数据库数据收集过程、匿名化情况及数据质量控制措施内容。说明数据提取日期与数据访问机制，如通过在线门户、数据共享协议或其他方式。根据数据可用性声明指出访问限制与所需授权并提供相关网址。同时介绍数据预处理阶段采取的措施，包括重复条目识别和删除、缺失或无效数据处理、异常值处理、个案后续信息管理，以及数据元素标准化过程等。解释数据转换操作（如将自由文本药物名称转换为活性成分）及分析基本假设，并对排除数据说明排除原因及标准。描述采用的不相称测定方法，如报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、信息成分（IC）、经验贝叶斯几何平均值等，或用于研究交互作用的  $\Omega$ ，交互信号评分（INTSS）等，并说明其判别信号的阈值和选择理由。同时需要明确度量单位是个例安全报告还是药品-事件组合（每个个例安全报告大于 1 个组合）。在个案分析中，描述去激发/再激发情况、伴随用药、服药到发生不良反应时间（time to onset, TTO）、病史及合并症等。

### 2.5 READUS-PV 结果和讨论部分注意事项

在结果部分，详细描述个例安全报告的筛选过程，包括在研究每一阶段，个例安全报告纳入排除的数量、排除的原因（去重、缺失病例、满足排除标准等）。提供病例的关键人口统计学和临床特征（如年龄、性别、合并症、伴随用药等），以更好描述研究人群特征及潜在混杂因素。同时在可能的情况下与适当的对照组进行比较（如整体个例安全报告数据库 vs. 记录相同用药的其他报告）。在讨论部分，对研究的关键结果、外部验证、局限性进行详细阐述。

## 3 启示

### 3.1 我国个例安全报告现状

基于个例安全报告进行药品安全性信号检测是药物警戒的重要环节之一。由于收集个例安全报告的系统存在缺少实际服药人数、不良事件报告存在漏报等缺陷，导致信号检测准确性不高，因此基于个例安全报告进行药品安全性信号检测需在高质量分析前提下进行，否则检测出的信号实际价值不高。目前由于我国个例安全报告数据库尚未完全公开，只有少数研究利用国内个例安全报告开展信号检测研究。而国外一些个例安全报告数据库完全公开或有条件获取，国内学者开展了较多研究。初步在相关文献数据库检索国内学者利用美国 FAERS 进行信号检测文章数量，2024 年 1~7 月份已约有 260 篇文献被 Pubmed 收录，约 130 篇文献被中国知网收录。

### 3.2 READUS-PV 报告规范对我国的借鉴作用

READUS-PV 抓住了当前信号检测领域容易忽略的问题，如今后能遵循 READUS-PV 的条目进行研究及撰写文章，势必提高基于个例安全报告进行信号检测的质量。如条目 7 对数

据分析的统计学方法给出充分建议，包括数据分析以报告为分析单位还是组合为分析单位、对照组如何选择等，这些都是在数据分析中容易忽视的环节。条目 8(a)中建议报告分析用个例安全报告筛选流程，并建议给出筛选流程图，基于流程图可帮助读者实现数据分析的复现，确保研究真实可信。条目 10 建议对发现信号进行因果关联评价，避免出现诸如治疗前列腺癌药物导致前列腺癌进展这样的“信号”，目前发表的文章部分缺少因果关联评价。

本文概要介绍了 READUS-PV 的相关条目，建议读者可以阅读 READUS-PV 声明原文，更好理解并掌握基于个例安全报告进行信号检测声明的内涵，在基于个例安全报告进行药品安全性信号检测学术文章撰写时，无论是中文还是英文文章，均可参考 READUS-PV，提升研究质量。

## 参考文献

- [1] National Medical Products Administration. Announcement of the National Medical Products Administration on Issuing the "Quality Management Standards for Drug Vigilance" (No. 65 of 2021)[EB/OL]. (2021-05-13)[2024-07-03].  
<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaopin/ypfgwj/ypfggzwj/20210513151827179.html>
- [2] SONG Z, TU D, TANG G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and disseminated intravascular coagulation are underestimated, but fatal adverse events in chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Haematologica*, 2023, 108(8): 2067-2079.
- [3] NGUYEN DD, HERZOG P, CONE EB, et al. Disproportional signal of sexual dysfunction reports associated with finasteride use in young men with androgenetic alopecia: a pharmacovigilance analysis of VigiBase[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 88(1): 179-181.
- [4] SHI GH, WANG Q, SUN H, et al. Safety signal analysis of antidepressants use in fetus and neonate based on US FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance(中国药物警戒)*, 2024, 21(6): 687-692.
- [5] WANG S, XIE B, LIU HM, et al. Adverse event signals for celecoxib based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance(中国药物警戒)*, 2024, 21(2): 190-194, 198.
- [6] CUI RL. Gender differences in adverse drug reaction signals of acetaminophen medications based on FAERS analysis[J]. *Journal of Tianjin Medical University(天津医科大学学报)*, 2024, 30(1): 79-83.
- [7] ZENG L, WANG L, WEI AH, et al. Research on signal mining of adverse event of minocycline based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology(药物流行病学杂志)*, 2024, 33(6): 632-641.
- [8] LYU YH, LIANG AX, LI Q. Signal mining of Amitriptyline adverse events based on real-world data[J]. *Journal of Shanxi Medical University(山西医科大学学报)*, 2024(6): 798-803.
- [9] GAO W, ZHANG G, WEI L, et al. Mining and analyzing cardiovascular adverse event signals for nintedanib based on the FDA Adverse Event Reporting System(FAERS)database[J]. *Journal of Shandong University: Health Sciences(山东大学学报医学版)*, 2024, 62(3): 47-53.
- [10] BATE A. Bayesian confidence propagation neural network[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(7): 623-635.
- [11] HAUBEN M. Signal detection in the pharmaceutical industry: integrating clinical and computational approaches[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(7): 627-630.
- [12] NORÉN GN, BATE A, ORRE R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. *Stat Med*, 2006, 5(21): 3740-3757.

[13] VAN PUIJENBROEK E, DIEMONT W, VAN GROOTHEEST K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions[J]. Drug Saf, 2003, 26(5): 293-301.

[14] FUSAROLI M, SALVO F, BEGAUD B, et al. The reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance (READUS-PV): development and statement[J]. Drug Saf, 2024, 47(6): 575-584.

[15] FUSAROLI M, SALVO F, BEGAUD B, et al. The reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance (READUS-PV): explanation and elaboration[J]. Drug Saf, 2024, 47(6): 585-599.

(收稿日期: 2024-07-11 编辑: 朱蓓)

