

编者按 近两年,基于FDA不良事件报告系统数据库等资源的药品不良反应信号检测类文章频繁发表于各类医药期刊,但研究的设计、实施质量和报告透明度参差不齐,在一定程度上制约了文章的科学性与应用价值。2024年6月,《Drug Safety》杂志发布了《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范(READUS-PV)》,为相关研究提供了全面的指导框架。本文对该报告规范中的若干关键点进行了解读,内容涉及相关基本概念,研究报告的标题、引言、方法、结果和讨论各部分应涵盖的要素;同时作者结合实践经验,提出了优化研究设计与报告的具体建议。相信,此文的刊发将有助于进一步推动药品不良反应信号检测分析方法的规范化使用,进而为用药安全研究和临床实践提供重要支持。

《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》要点解读与思考

何娜^{1,2}, 李晓桐³, 程吟楚^{1,2,4}, 吴紫阳⁵, 翟所迪^{1,2*}

1. 北京大学第三医院 药学部,北京 100191; 2. 北京大学医学部 药物评价中心,北京 100191; 3. 美国匹兹堡大学 药学院,宾夕法尼亚州 匹兹堡 15213; 4. 美国哈佛大学医学院与哈佛朝圣者医疗保健研究所 人群医学系,马萨诸塞州 波士顿 02215; 5. 苏州大学附属第一医院 药学部,江苏 苏州 215006

【摘要】 药物安全性评价应贯穿药品上市前后整个生命周期。近些年来,基于个案安全性报告如FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库的比值失衡法广泛用于检测药品不良反应信号,为后续的药物安全性研究提供研究假设。然而,现有研究存在报告不清晰、不完整,以及研究结论对研究结果过度推断等情况。鉴于此,国际多学科学者制定并发布了《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范(READUS-PV)》。本文对该报告规范进行简要总结,并结合设计、实施相关研究的注意事项对该报告规范的核心要点进行分析,以期为研究人员未来更好地开展和报告此类研究提供参考。

【关键词】 药物警戒;比值失衡法;个案安全性报告;不良反应;报告规范

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)10-0001-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.10.001

Interpretation and Reflection on the REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in PharmacoVigilance (READUS-PV)

HE Na^{1,2}, LI Xiaotong³, CHENG Yinchu^{1,2,4}, WU Ziyang⁵, ZHAI Suodi^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. School of Pharmacy, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, 15213, USA; 4. Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Healthcare Institute, Boston, Massachusetts, 02215, USA; 5. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China

【Abstract】 Drug safety evaluation should be integrated throughout the entire lifecycle of a drug, from pre-market to post-market. In recent years, the disproportionality analyses based on individual case safety reports such as the FDA adverse event

基金项目:国家自然科学基金(72304010,71904002);北京大学第三医院临床重点项目(BYSYZD2021028)

通信作者:翟所迪,本科,主任药师,研究方向:循证药物评价。E-mail: zhaisuodi@163.com

reporting system (FAERS) has been widely used for detecting adverse drug reaction signals, providing research hypotheses for subsequent drug safety studies. However, existing studies often suffer from unclear or incomplete reporting and over-interpretation of research findings. In response to these issues, an international multi-disciplinary group of scholars developed and published the *REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance* (READUS-PV). This article provides a brief summary of the reporting standards, analyzes the core points of the guideline in conjunction with considerations for the appropriate design and implementation of related studies, aiming to offer researchers a reference for better conducting and reporting such studies in the future.

【Key words】 pharmacovigilance; disproportionality analysis; individual case safety report; drug safety; reporting standards

在药物警戒领域,基于个案安全性报告(individual case safety reports, ICSRs)^[1]的比值失衡法(disproportionality analysis)广泛用于检测药品不良反应信号。尽管相关研究数量逐年递增,但质量参差不齐。由于缺乏相关的报告规范,部分研究存在报告不清晰、不完整的情况,导致研究的可重现性差,给相关研究的解读带来困难;此外,也存在研究结论对研究结果过度推断的情况。《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》(*REporting of A Disproportionality Analysis for DrUg Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance*, READUS-PV)^[1]旨在保证比值失衡法分析报告的透明度、完整性和准确性,提高相关研究质量,进而支持药物警戒领域的循证决策和改善患者安全。本文旨在对READUS-PV的制定过程与报告清单进行解读,并结合开展相关研究的注意事项对该报告规范的核心要点进行分析。

1 《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》的制定过程

READUS-PV由来自大学、制药行业和监管机构的34位国际多学科专家小组通过以下三步制定而成:①开放性调查收集拟纳入的条目;②两轮在线德尔菲法问卷调查筛选拟纳入的条目;③在线共识会议最终确认拟纳入的条目,并就具体条目的措辞进行投票达成共识。该报告规范以制定过程与声明^[2]及报告条目解释^[3]两份文档发表,并在专用网站发布(<https://readus-statement.org>)。

2 《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》的解读

READUS-PV包括14项32条正文相关报告(具体内容见网络版附表1)建议及4项研究摘要相关的报告建议(具体内容见网络版附表2)。笔者结合实践经验对报告建议中的若干关键点进行解读,涉及相关基本概念,研究报告的标题、引言、方法、结果和讨论各部分应涵盖的要素等。

2.1 厘清研究涉及的基本概念

该报告规范首先对比值失衡法可能涉及的基本概念的定义予以阐释。笔者考虑需重点关注的概念包括以下5个方面。①药品不良事件与不良反应:药品不良事件是指药物治疗过程中出现的不良临床事件,不一定与该药物有因果关系,而不良反应指已经有一定的依据支持药物与事件之间的因果关系。因此,在进行相关描述时,应注意所使用的数据库是不良事件自发呈报数据,所开展研究的目标是识别不良反应信号。②ICSR:某个特定个体在特定时间内发生的一个或多个不良事件的报告。同一个报告可能包含一个或多个不良事件,因此在开展相关分析时应注意阐明分析单位是ICSR还是不良事件,两者存在差异。③安全性信号:一个或多个来源的证据表明某药物可能与某些不良事件存在新的潜在因果关系(或者是揭示了已知关系的某种新特征),该信号应当足以支持进一步开展验证性研究以确认这种潜在关联的真实性。探究安全性信号的方法不仅局限于基于ICSRs的比值失衡法研究,还包括处方序列对称分析^[4-5]、树状扫描统计量法^[6-7]、关联规则法^[8-9]等。④逐例分析(case-by-case analysis):对每份ICSR中

药物-不良事件组合涉及的患者特征、药物剂量、用药时间、联合用药、不良事件发生时间等详细信息进行分析,以便更准确地评估药物与不良事件之间的因果关联^[10]。⑤因果关联判断:可基于单个或一组ICSRs对特定药物与不良事件之间的关联进行因果判断,具体可由专家综合判断、结构化量表(如诺氏评估量表^[11])或统计学分析和概率分析的方法进行评估。值得注意的是,比值失衡法分析因果推断强度弱,仅能产生假设、提示安全性信号。

2.2 研究标题应采用标准化术语,避免宽泛或误导性的措辞

研究标题使用标准化术语有助于数据库中的索引和用户检索识别相关研究,该报告规范建议标题应包括“disproportional analysis”标准术语,其中文翻译可为“比值失衡法^[12]”“比例失衡法^[13]”或“不相称测定分析^[14]”(本文翻译为“比值失衡法”)。然而,既往已发表的文献更常选用“不良事件信号挖掘与分析/不良反应信号挖掘与分析(不良事件信号挖掘与分析的标题同时存在概念不清的问题)”“真实世界研究”“安全性评价”等更加宽泛的标题,在广泛筛查特定药物的多个不良反应信号时,研究标题不规范的现象更加普遍。此外,“××药致××不良事件”“关联性分析”等过度推断的描述可能会误导读者,引发不合理的用药安全警示。

研究标题还应尽可能地阐明研究目标,基于ICSRs的比值失衡法可用于探究的问题:①一对一的问题,即探究特定药物-不良事件组合的安全性信号,例如 lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based COCs compared to ethinylestradiol containing pills: a disproportionality analysis of the Eudravigilance database(以天然雌激素为基础的联合口服避孕药与含炔雌醇的药物相比静脉血栓事件的报告更少:基于Eudravigilance数据库的比值失衡分析)^[15];②一对多的问题,即探究一个药物整体的安全性特征或其在特定亚组人群中的安全性特征,如探究不同性别或年龄组中的安全性差异,基于比值失衡法对利拉鲁肽上市后安全信号的检测与评价^[12];③多对一的问题,即探究潜在医源性疾病的药物性危险因素,例如 drug-associated kidney injury in children: a disproportionality analysis of

the FDA adverse event reporting system(儿童药物相关肾损伤:基于FDA不良事件报告系统的比值失衡分析)^[16]。此外,如开展相关的方法学探索也应在标题中阐明具体的研究目标,例如 performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases(分层和亚组比值失衡分析在自发呈报数据库中的表现)^[17]。

2.3 引言部分应充分阐明研究选题的合理性

引言部分应清晰地阐述开展研究的合理性,是后续理解研究目标、方法和结果的基础,总结而言可分为以下三步。①说明关注问题的重要性:对所研究药物、关注不良事件的背景做清晰地阐述,阐明研究选题的临床意义;②说明关注的问题尚未(完全)解决:结合现有证据得到已知的知识,探讨开展新研究的必要性,即临床需求-现有证据=知识缺口(knowledge gap),此处的知识缺口可以是未满足的需求,也可以是之前研究的局限性或矛盾结果;③说明基于ICSRs的分析可以解决(或部分解决)上述问题:结合ICSRs数据的属性,阐述开展新的基于ICSRs的比值失衡法/逐例分析对缩小该知识缺口的适用性,进而提出与知识缺口相一致的研究目标。研究目标的陈述可以采用PICO(人群、干预、对照、结局)或PEO(人群、暴露、结局)等框架。

2.4 研究方法的报告应重视细节,以提高研究的可重现性

研究方法的报告应详尽,并尽可能说明每一步的操作及理由,以便于读者进行批判性评估、重现和解读研究结果。尤其需要注意以下几点,①数据预处理过程:不同的预处理操作可能导致不同的结果,并影响结果的解读。例如,同一个通用名药品的不良事件可能会被多家制药公司重复提交、文献中已发表的不良事件报告可能被多个制药公司/监管机构独立地识别并报告;因此,不良事件自发呈报数据库中可能会存在“极端重复”的情况,它们不能被常规的旧式重复检测算法识别,“极端重复”可能还会导致夸大或掩盖不良反应信号^[18],可以选择参考引用经过验证的其他研究或网站中的数据预处理过程^[19-20]。②关键变量的定义:需报告是否限制研究关注的药物为主要怀疑药物;涉及一类药物或一类不良事件的分析时,需参考现有分类体系[如国际医学用语词典(Medical

Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA) 或治疗学及化学(anatomical therapeutic chemical, ATC)]、既往研究和专家意见,充分说明分类的合理性;涉及对严重不良事件的分析需阐明判定标准,如死亡、住院、危及生命、残疾。③重视描述性分析:目前已发表的研究通常会描述同时包含关注药物和目标不良事件病例的人口学特征和临床特征,该报告规范还倡导对所关注药物的其他不良事件的病例特征进行描述,进而辅助解读研究结果。④报告比值失衡法测量指标时,应报告分析单位是ICSR还是不良事件,报告对照的选择细节^[21],如其他所有药物、同适应证的其他所有药物、同适应证的另外一个药物等。⑤开展相关敏感性分析、次要分析以探究研究结果对各种假设和方法选择的稳健性,并在ICSRs数据背景下尽可能控制混杂因素或效应修正因子。⑥如涉及逐例分析,应对ICSRs特征进行汇总,综合考虑去激发/再激发、联用药物、不良事件发生时间、既往史/合并症等,在个案水平上对药物与不良事件之间的关系进行因果推断。逐例分析对于验证和对不良反应信号进行优先级排序有重要意义。

2.5 研究结果与研究方法对应,报告尽可能完备

研究结果要与研究方法对应,回答研究目标提出的问题。研究结果部分不应仅重视报告比值失衡法的信号测量值,还应重视患者人口学特征和临床特征的描述性分析,呈现列联表(含ICSRs的期望值)、不良反应信号测量的点估计值及置信区间,必要时详细呈现逐例分析的结果。

2.6 讨论部分应基于主要研究结果凝练研究的新发现以及对临床实践与未来研究的提示意义,并充分阐明研究结果的外推性与局限性

对研究结果进行充分的讨论有助于读者评估、解读特定药物与关注的不良事件之间的关联。①结合引言部分的知识缺口和研究目标,对研究关键结果进行总结;明确比值失衡法结果的含义,即其无法计算发病率,因此无法比较药物之间的风险差异,单独不良反应信号无法证明因果关系;同理,也不应将统计学不显著(阴性结果)解释为无风险,或将低于期望值的不良事件报告数量视为药物有保护性作用。②结合现有证据(药理学机制合理性、既往临床试验报告的不良事件、已发表的个案报道等)和新证据(ICSRs

的特征、比值失衡法的结果等),尝试参考Bradford Hill原则开展因果关联判断^[22]。③详细讨论研究结果的外推性(包括人群与诊疗情境两个角度)与局限性^[23-24](包括比值失衡法的一般局限性及研究关注的临床问题涉及的具体局限性,并阐述为避免相关局限性所开展的敏感性分析、次要分析等,局限性描述有助于分析研究结果有没有其他可能的解释)。④结合研究结果的外推性、局限性及多来源证据的整合,讨论研究给临床诊疗实践(谨慎考虑潜在的获益和风险,必要时给出更新药品说明书、增加监测要求和特定人群使用限制的风险最小化措施建议)和未来研究(即未来应考虑基于怎样的数据、新开展怎样的研究以进一步验证不良反应信号,量化不良反应风险)的提示意义。

2.7 研究摘要应呈现主要研究目标相关的关键结果,避免过度推断

研究摘要有助于让读者判断是否要进一步去阅读全文,此外部分读者仅能获取摘要而不可及全文,因此摘要内容应精简地呈现研究的主要结果和意义。对于摘要的报告尤其注意:①对结果的呈现不应仅停留在是否有统计学意义,而应罗列具体的点估计值与置信区间^[25];②应避免过度夸大或曲解研究结果,阳性结果应谨慎报告为“与更多的不良事件报告相关”,而非“与更高的不良反应风险相关/增加不良反应风险”,避免让读者误以为研究已经证明了某种因果关系。

3 思考与总结

报告规范不仅可以改善研究报告的“形”,对于改善研究问题-研究设计-研究实施等“内核”的质量也有助益。基于对该报告规范的学习,笔者对基于ICSRs的研究实践另有以下几点思考与提示:①基于ICSRs的比值失衡法应更侧重于对新的、未知的不良事件的分析,而非已知的、明确的不良反应。②比值失衡法测量指标和阈值的选择对于识别药品不良反应的效果有影响,例如以报告比值比(reporting odds ratio, ROR)作为信号检测指标通常具有最高的灵敏度,更容易发现不良反应信号,而基于经验贝叶斯几何平均数(empirical Bayesian geometric mean, EBGm)的方

法则具有较高的特异性,是更保守的不良反应检测指标,基于比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)及信息成分值(information component, IC)识别不良反应信号的灵敏度则介于ROR与EBGM之间^[26-27];选择灵敏度有差异的多个指标去研究同一问题,有助于对研究结果的临床意义进行解读。③既往国内学者更多开展的是一对多的研究,即不良事件未作针对性地限制,这样的分析可能会出现相似临床意义的首选术语(preferred term, PT)事件不良反应信号测量值不一致的问题,例如对于深静脉血栓来说存在深静脉血栓形成、肢体静脉血栓形成、肺静脉血栓形成、静脉血栓形成等多个相似临床意义的PT,可能部分PT得到阳性信号,部分则为阴性结果,给研究结果的临床意义解读带来困惑。所以在开展类似分析时,应特别注意目标不良事件的选择与分类,若可及应优先选择标准MedDRA查询[如入门指南(standardized MedDRA queries, SMQ)]术语。④既往对个案安全性报告的数据分析更重视比值失衡法,偏细节的逐例分析相对较少,未来应注重两者的结合互相补充(如对研究关注药物为首要怀疑的严重不良事件开展逐例分析),特定临床情境下逐例分析本身即可给临床实践以较深入的提示意义,例如有学者对药物相关急性严重过敏反应^[28]、胰岛素给药差错不良事件^[29]的特征等进行详细的描述性分析。⑤应加强对证据三角测量^[30]的重视,即采用多种数据来源、多个研究方法探究同一问题,相互验证加强因果推断,例如将比值失衡法与网络药理学^[31]、计算机分子建模^[32]、生物信息学^[33]、系统评价^[34]等结合,在比值失衡法的基础上进一步开展基于人群不良反应信号的验证性研究等。⑥长远来看,ICSRs的数据利用不能仅局限在研究层面,应尝试将其逐渐融入诊疗常规流程,即将其用于诊疗实践中辅助回答“特定不良事件有没有可能与药物相关?更可能与哪一个药物相关?”或者“特定情况下,患者加用哪一类或哪一种药物更安全,获益风险比更高?”的问题;相关学会、期刊或医疗机构等可考虑开发相关信号平台供医务人员查询使用。

最后,在做好信号发现研究的基础上也应重视对所发现安全性信号的进一步评估与确认,并在证据的基础上权衡获益-风险开展相关的用药安全管理,构

建药物安全性研究、实践的证据生态体系。

【参考文献】

- [1] 王青宇, 陈壮. 四大国际药物警戒数据库概述及其应用[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(8): 497-503.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 陶庆梅, 詹思延. 处方序列分析与处方序列对称分析在药物流行病学中的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(10): 517-519.
- [5] Lai EC, Pratt N, Hsieh CY, et al. Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(7): 567-582.
- [6] 李海龙, 赵厚宇, 詹思延. 树状扫描统计量在药品安全性监测中的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(3): 209-213.
- [7] Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22(5): 517-523.
- [8] Sarkar R, Sun J. Improved apriori method for safety signal detection using post-marketing clinical data [J]. *Mathematics*, 2024, 12(17): 2705.
- [9] 冯变玲, 杨世民, 贺小红, 等. 药品不良反应多维关联规则挖掘及预警模型构建[J]. 中国药事, 2012, 26(10): 1076-1082.
- [10] 魏戎, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2744-2747.
- [11] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 650-652.
- [12] 季欢欢, 霍本念, 张妮, 等. 基于比值失衡法对利拉鲁肽上市后安全信号的检测与评价 [J]. 医药导报, 2022, 41(1): 48-53.
- [13] 张佳颖, 常壤丹, 陈力, 等. 比例失衡法在纳武利尤单抗不良反应信号挖掘中的应用 [J]. 肿瘤药理学, 2019, 9(5): 798-803.
- [14] 史文涛, 叶小飞, 张天一, 等. 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(7): 437-440.
- [15] Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: a disproportionality analysis of the eudravigilance database [J]. *Contraception*, 2024, 17: 110727.
- [16] Zhang M, Li H, Huang L, et al. Drug-associated kidney injury in children: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(10): 4655-4661.
- [17] Seabroke S, Candore G, Juhlin K, et al. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases [J]. *Drug safety*, 2016, 39(4): 355-364.
- [18] Hauben M, Zou C, Bright S, et al. More extreme duplication in the U.S. FDA FAERS database and a suggested check point for disproportionality analysis [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021, 30(8): 1140-1141.
- [19] Khaleel MA, Khan AH, Ghadzi SMS, et al. A standardized

- dataset of a spontaneous adverse event reporting system [J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(3): 420.
- [20] Hung E, Hauben M, Essex H, et al. More extreme duplication in FDA Adverse Event Reporting System detected by literature reference normalization and fuzzy string matching [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2023, 32(3): 387-391.
- [21] Gravel CA, Douros A. Considerations on the use of different comparators in pharmacovigilance: a methodological review [J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(9): 2671-2676.
- [22] Hill AB. The environment and disease: association or causation? [J]. Proc R Soc Med, 1965, 58(5): 295-300.
- [23] Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems [J]. Frontiers in Drug Safety and Regulation, 2024, 3: 1323057.
- [24] Faillie JL. Case-non-case studies: principle, methods, bias and interpretation [J]. Therapie, 2019, 74(2): 225-232.
- [25] Mansournia MA, Nazemipour M. Recommendations for accurate reporting in medical research statistics [J]. Lancet, 2024, 403(10427): 611-612.
- [26] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.
- [27] Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, et al. Comparison of sensitivity and timing of early signal detection of four frequently used signal detection methods [J]. Pharmaceut Med, 2008, 22(6): 359-365.
- [28] Yu RJ, Krantz MS, Phillips EJ, et al. Emerging causes of drug-induced anaphylaxis: a review of anaphylaxis-associated reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(2): 819-829.e2.
- [29] Popa Ilie IR, Vonica-Tincu AL, Dobrea CM, et al. Safety profiles related to dosing errors of rapid-acting insulin analogs: a comparative analysis using the Eudravigilance Database [J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2273.
- [30] Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology [J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1866-1886.
- [31] Luo ZY, Li X, Chen CT, et al. Ocular adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: a Real-World Study Based on the FAERS database and network pharmacology [J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 7: 1-10.
- [32] Janetzki JL, Pratt NL, Ward MB, et al. Application of an integrative drug safety model for detection of adverse drug events associated with inhibition of glutathione peroxidase 1 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pharm Res, 2023, 40(6): 1553-1568.
- [33] Shaju AM, Panicker N, Chandni V, et al. Drugs-associated with red man syndrome: An integrative approach using disproportionality analysis and Pharmip [J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(10): 1650-1658.
- [34] Desaunay P, Eslier M, Alexandre J, et al. Antidepressants and fetal death: a systematic review and disproportionality analysis in the WHO safety database (VigiBase®) [J]. Psychiatry Res, 2024, 339: 116048.

收稿日期:2024-08-11 本文编辑:杨昕

附表1 《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》对比值失衡法研究正文的报告清单

分节/主题	条目	报告清单
标题	1a	<p>若比值失衡法是研究的主要组成部分,研究标题应包含术语“比值失衡法”,并指明所使用的数据类型和数据库名称</p> <p>基本要素:①研究标题应包含“比值失衡法”;②避免使用“数据挖掘”“真实世界”“药物警戒”“横断面”或“回顾性研究”等非特定术语,或“增加风险”等误导性术语;③标示研究使用的数据类型,如ICSRs或社交媒体等;④标示研究所使用的数据库名称/简写,如“FDA不良事件报告系统”“Vigibase”“Eudravigilance”等。</p> <p>附加要素:①其他联合重要的分析方法也应说明,如“一项比值失衡法分析和系统评价”等;②若研究设计范围更广泛,如基于多个数据源同时开展多种分析,至少应在研究关键词部分包括“比值失衡法”。</p>
	1b	<p>在适用的情况下,报告关注的不良事件和/或拟研究的药物名称</p> <p>基本要素:在标题中阐明包括研究药物和/或不良事件的研究主题。</p> <p>附加要素:当研究关注特定的适应证或在妊娠女性或儿童等特定人群中的安全性报告,可考虑在标题中提及人群特征。</p>
引言		
背景	2a	<p>描述拟研究药物及其使用情况、不良事件的性质及频率,以及关于药物-事件组合当前已知的知识</p> <p>基本要素:①当研究特定药物时,描述其相关特征,包括活性成分(最好使用国际非专利名称)、药物类别、作用机制、药效学、药动学、适应证和目标人群(如适用);②当研究特定不良事件时,描述其相关特征,包括性质、临床表现、严重程度及其对患者生活质量的影响等详细信息;③描述所研究的问题,提供支持该问题的证据,并讨论已知的风险因素(如在研究肝衰竭时,提供之前同一药物转氨酶增加的信号),以及从监管文件如药品说明书中检索到的信息;④突出需要进一步探究的特定知识缺口,解释当前理解为何存在不足。</p> <p>附加要素:①考虑提供有关药物的更多信息,如商品名、剂型、给药途径、剂量方案和使用持续时间;②考虑提供关于预期暴露患者数量、平均暴露时间和事件背景发生率的信息,因为这些因素会影响个案安全性报告(individual case safety reports, ICSRs)的数量;③考虑提供关于批准日期和任何相关警告的信息。</p>
	2b	<p>说明开展分析的理由,如作为常规药物警戒的一部分探究整体安全性,或评估预设假设</p> <p>基本要素:说明开展比值失衡法分析的合理性。</p>
	2c	<p>解释为什么ICSRs数据库和比值失衡法适合缩小知识缺口(knowledge gap)</p> <p>基本要素:证明比值失衡法缩小知识缺口的能力。如果已有其他研究解决相同(或大部分类似)的问题,应解释当前比值失衡法分析的实际附加价值,如既往忽视的偏倚、新的目标人群、不同的剂量方案、新的适应证、加速批准、罕见事件、既往研究的方法学局限性。</p> <p>附加要素:①考虑简要解释ICSRs和比值失衡法的性质,并提供适当的参考资料;②若研究发表于非药理学或药物警戒的期刊,考虑更全面地解释ICSRs和比值失衡法的性质。</p>
研究目标	3	<p>明确研究目标,标示所研究的不良事件、药物和对照组,以及任何预先设定的假设(如适用)</p> <p>基本要素:①明确、精简地陈述所有主要和次要目标/问题,逻辑上应与上述知识缺口对应;②明确定义所研究的不良事件和药物。</p> <p>附加要素:当比值失衡法未用于探究不良反应(药物-事件关联),而是用于探究反应的共现(事件-事件关联)、适应证对药品不良反应的影响(药物-适应证-事件关联)或药物相互作用(药物-药物-事件关联)时,应作说明。</p>
研究方法		
研究设计	4a	<p>标示研究类型(即比值失衡法分析)和所用的数据类型(如ICSRs)</p> <p>基本要素:①明确标示研究类型为比值失衡法分析;②说明所使用的数据类型。</p>
	4b	<p>提供整体研究设计的概述,包括主要分析、敏感性分析,以及其他设计,如逐例分析或文献综述</p> <p>基本要素:①主要分析应与研究目标对应;②敏感性分析/次要分析旨在解决研究中的潜在偏倚和不确定性来源,检验分析假设,探究效应修正因素或在特定人群中的效应;③说明是否进行了逐例因果关系评估和/或系统综述。</p> <p>附加要素:①对于更复杂的设计,考虑绘制一个流程图,清晰地呈现数据来源、人群选择、暴露评估和分层等设计要素;②如果开展了更复杂的研究设计,考虑参考其他已发表的报告清单(可参考READUS-PV中的附表3)。</p>

续附表1 《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》对比值失衡法研究正文的报告清单

分节/主题	条目	报告清单
数据描述、访问和预处理	5a	<p>说明数据库的名称、管理者及覆盖范围;说明数据库中包含的药物类型/数量,以及用于编码药物和事件的分类体系或本体</p> <p>基本要素:①说明分析中使用的数据库名称;②标示数据库的管理者;③描述时间跨度和地理覆盖区域;④说明数据库涉及的产品类型(如药物、疫苗、设备)或在制药公司数据库中的药物数量和类别;⑤标示用于编码药物和事件的分类体系或本体及其版本,常用的本体包括用于事件的国际医学用语词典(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA)和用于药物的解剖学、治疗学及化学(anatomical therapeutic chemical, ATC)分类系统;⑥说明数据库的规模(报告数量)。</p> <p>附加要素:①综合数据的可及性、质量及特定的研究目标,说明选择特定数据库的理由或依据;②提供有关数据收集(如选择偏倚的可能性)和匿名化的信息;③描述为确保数据完整性和可靠性而采取的措施。</p>
	5b	<p>说明数据提取的日期,并描述和解释所有用于数据预处理的步骤,包括任何数据转换或排除(如适用)</p> <p>基本要素:①说明数据提取/下载日期和数据访问方式(如在线用户、数据共享协议、仪表盘数据、季度数据),若可及,提供URL;②说明访问数据库是否需要相关授权(根据数据可用性声明);③说明任何对数据访问的限制;④描述识别和删除重复条目、处理缺失或无效数据点、处理不一致或不连贯数据、管理个案的随访信息以及标准化数据元素(如将药物名称自由文本标准化为活性成分)的步骤,或提供适当的引用参考;⑤解释为获取数据集中未直接提供的变量而执行的数据转换,如剂量、发作时间或合并症(如使用药物作为替代标签),以及相关的基础假设;⑥描述任何数据的排除。</p>
变量定义	6a	<p>描述研究人群,包括相关限制条件</p> <p>基本要素:明确描述在主要分析和次要分析时,对研究人群施加的任何限制。</p>
	6b	<p>描述研究中的关键变量及其含义</p> <p>基本要素:①描述关键变量的性质和意义,例如其属于连续变量(如年龄)、二分类变量(如是否属于严重不良事件),还是分类变量(如报告人类型或上报国家);②描述对关键变量缺失值的处置方式。</p>
	6c	<p>说明对药物或事件的分组。对于药物,需具体说明是否考虑活性成分、商品名或不同的盐类,此外应具体说明药物的角色限制</p> <p>基本要素:①说明药物的具体角色(如主要怀疑药物、次要怀疑药物、联用药物或相互作用药物),并阐明合理性;②说明研究所关注的特定活性成分、商品名或特定盐类,并阐明合理性;③在开展主要分析、次要分析及敏感性分析时,阐明是否对药物和/或不良事件进行分组,并阐明合理性。</p> <p>附加要素:考虑提供与目标药物相关的自由文本映射列表。</p>
	6d	<p>描述任何额外使用的数据源、数据类型及其与ICSRs的关联</p> <p>基本要素:①描述任何额外的数据源及其数据类型;②描述这些数据如何与ICSRs和比值失衡法生成的信号产生关联。</p>
统计分析方法	7a	<p>呈现开展的描述性分析,明确研究的变量、统计检验和显著性阈值</p> <p>基本要素:呈现开展的所有描述性分析。</p> <p>附加要素:说明并阐释参考/对照组选择的合理性。</p>
	7b	<p>描述所选择的比值失衡法分析的测量指标,包括用于识别不良反应信号的阈值,必要时解释选择该指标的原因</p> <p>基本要素:①说明使用的比值失衡法分析的测量指标;②说明分析单位是ICSR还是不良事件(每个ICSR可能包含多个事件);③说明并阐释对照组选择(如非病例)的合理性;④说明识别不良反应信号所采用的ICSR和统计学阈值;⑤解释用于研究药物相互作用或其他风险因素的方法(若适用)。</p> <p>附加要素:考虑使用列联表解释比值失衡法的测量指标。</p>
	7c	<p>清晰描述开展的敏感性分析及控制混杂的方法(包括任何限制、亚组、分层、校正或交互作用)</p> <p>基本要素:描述并阐明所开展敏感性分析的合理性。</p>
	7d	<p>若开展了逐例分析,应明确描述用于分析的变量和方法,包括任何评估因果关系的算法或标准</p> <p>基本要素:①清晰描述逐例分析中分析的变量;②描述任何用于因果关联评估的方法。</p>
	7e	<p>明确用于其他数据源的统计方法</p> <p>基本要素:说明用于其他数据源的任何统计方法。</p>
研究结果		
参与者	8a	<p>详细报告ICSR的筛选过程,报告研究每个阶段纳入的ICSR数量,包括排除的原因</p> <p>基本要素:①报告研究每个阶段纳入的ICSR和病例数量;②报告排除的原因(如重复、不完整的ICSR等)。</p> <p>附加要素:考虑使用流程图进行呈现。</p>

续附表1 《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》对比值失衡法研究正文的报告清单

分节/主题	条目	报告清单
	8b	提供病例的主要人口学特征和临床特征,并在可能的情况下将病例信息与合适的参照组(如整个ICSRs数据库、相同药物的其他药品不良事件报告等)进行比较 基本要素:呈现描述性分析的结果。 附加要素:考虑以表格形式进行呈现。
比值失衡法分析	9	呈现包括置信区间在内的所有研究结果,以及开展的敏感性分析结果 基本要素:①清晰呈现包括点估计值、置信区间和敏感性分析结果在内的所有分析结果,提供列联表的数据;②提供ICSRs数量的期望值。
逐例分析	10	呈现关键变量的逐例分析,以及因果评估结果(若适用) 基本要素:①呈现逐例分析中关键特征的结果,并量化缺失值;②呈现病例水平的因果关联评估结果。 附加要素:考虑以表格形式呈现ICSRs列表(含所有完成评估的变量)。
讨论		
关键结果	11	结合研究目标简要概述关键结果,并基于既往已发表文献和其他参考资料的背景对其进行讨论,明确区分预期反应和新出现的安全性信号 基本要素:①呈现关键结果,并在适用时区分预期反应和新出现的安全性信号;②将研究结果置于现有知识背景中,突出不一致之处和新的发现;③结合监管环境、近期处方模式变化和用药警示等信息,对研究结果进行讨论;④考虑作用机制、药动学和其他相关因素,讨论药理学机制的合理性;⑤阴性结果也要呈现和讨论,可将阴性结果与预先设定的阳性或阴性对照事件进行比较。
外部效度	12a	讨论结果对一般人群的外部效度 基本要素:结合临床情境、覆盖区域、疾病流行率、药物使用情况、人口学特征及不良事件报告模式,讨论研究结果的外推性。 附加要素:必要时,考虑讨论不同国家药物可及性、诊疗流程、警示信息和监管措施等如何导致不同的上报率,进而对结果造成偏倚。
	12b	讨论研究结果在临床实践中的潜在意义 基本要素:必要时,提出可行且权衡获益风险的临床/监管风险最小化策略。
	12c	必要时提出进一步的研究设计,以验证识别的安全性信号 基本要素:提出进一步评估安全性信号的具体研究设计或额外数据来源。
局限性	13	呈现ICSRs数据库和比值失衡法的一般局限性(无法证明因果关系或测量事件发生率),以及特定分析策略的具体局限性(包括混杂和报告偏倚,以及为避免这些偏倚所做的努力) 基本要素:①呈现ICSRs数据库和比值失衡法的一般局限性;②呈现具体的局限性以及为克服这些局限性所做的努力。
声明		
	14a	提供研究相关的资金/赞助来源,以及资助者/赞助者在研究中的角色 基本要素:①披露财务支持(如工资)或非财务支持(如分析服务、商业数据集访问)的来源,并提供每个资助者的相关资助编号;如果未获得具体的财务或非财务支持,也应声明;②明确报告资助者/申办者/作者在获得特定结果方面任何可能的商业、财务或知识产权利益;③披露资助者/申办者的任何实际参与情况(如问题的定义、数据收集和分析、结果解读或最终报告的批准);如果资助者或申办者在研究中未参与,也应声明。
	14b	明确识别潜在的商业和知识产权的利益冲突(如财务关系、法律行为或所用软件与所研究的药物/事件的关联) 基本要素:①公开任何可能被读者认为相关的或可能影响研究的关系或活动;②若任何作者存在利益冲突,报告如何管理这些利益冲突。
	14c	声明本研究所需的或已获得的机构批准情况 基本要素:声明机构的批准情况。
	14d	包括有关数据可用性、代码可用性(所用统计软件的版本)和研究方案注册的声明 基本要素:①声明是否提供数据和代码,并提供URL或DOI;②提供研究方案的URL或DOI(如适用);③注明所用软件名称及其版本。

附表2 《使用个案安全性报告进行药品不良反应信号检测的比值失衡法的报告规范》对比值失衡法研究摘要的报告清单^[1]

分节/主题	条目	报告清单
背景	1a	阐明开展研究的目的/合理性
	1b	若适用,需指明不良事件和/或拟研究的药物
	1c	若适用,需指明特定的人群或临床情境
研究方法	2a	将研究标识为“比值失衡法分析”,并说明所使用的数据类型
	2b	说明所使用数据库的名称和数据获取方式
	2c	说明研究的时间范围和地理区域(如适用)
	2d	说明所使用的比值失衡测量方法及其统计学显著性阈值
	2e	说明是否开展逐例分析
研究结果	3	报告主要发现,包括点估计值及其精确度(如95%置信区间),并简要总结逐例分析的内容
结论	4a	清晰报告关键结论
	4b	承认比值失衡法分析是一种用于生成假设的方法
	4c	陈述研究结果的意义和临床相关性