

综合利用两个数据库进行药品不良反应 风险信号挖掘方法的探索

王芳¹, 李永辉¹, 郭瑞锋¹, 刘欣欣¹, 张晶晶²

作者单位:¹河北省药品监测评价中心, 河北 石家庄 050090;

²邢台市药品不良反应和药物滥用监测中心, 河北 邢台 054001

通信作者: 李永辉, 男, 副主任药师, 研究方向为药品不良反应监测与评价, E-mail: hbfda157@126.com

摘要: **目的** 综合利用国家药品不良反应监测系统数据及河北省药品电子检验报告书数据进行数据挖掘, 找到信号检测切入点, 探索药品不良反应风险信号的提取方法。 **方法** 将国家药品不良反应监测系统数据的报告数量及河北省药品电子检验报告书药品采购量数据相结合, 计算不良反应报告率, 对不同企业生产的同通用名药品的不良反应报告率情况进行统计学分析。 **结果** 两个数据库总体匹配度为 86.39%, 企业与其他企业生产的同种药品不良反应报告率之间存在差异, 差异有统计学意义的占 57.78%, 其中报告率偏高且差异有统计学意义的占 22.78%。 **结论** 两个数据库匹配度较高; 部分企业与其他企业生产的同种药品不良反应报告率之间差异有统计学意义, 从而找出存在风险的企业及其生产的品种; 可通过本方法快速、准确、经济的甄别药品不良反应风险信号。

关键词: 药物毒性; 药物副反应报告系统; 数据库, 事实型; 制药工业; 数据挖掘; 风险信号

Comprehensive utilization of two databases for the mining of adverse reaction risk signals

WANG Fang¹, Li Yonghui¹, GUO Ruifeng¹, LIU Xinxin¹, ZHANG Jingjing²

Author Affiliations: ¹Center for Drug Monitoring and Evaluation of Hebei, Shijiazhuang, Hebei 050090, China;

²Center for Adverse Drug Reactions and Drug Abuse Monitoring of Xingtai, Xingtai, Hebei 054001, China

Abstract: **Objective** To comprehensively utilize the data of national adverse drug reaction monitoring system and data of Hebei Province electronic inspection report to find the entry point of signal detection and to explore the extraction method of adverse reaction risk signal. **Methods** Firstly, the number of national ADR monitoring system data was extracted. Then, the drug supply data of Hebei Province Electronic Drug Test Report was extracted. The two data were analyzed and compared to calculate the reporting rate of adverse reactions, and the reported Adverse drug reactions rate of drug with the same generic name were of statistical analysis. **Results** The overall matching degree of the two databases was 86.39%. There was a difference between the reporting rate of ADR of one company and that of other companies, which was significant account for 57.78%, among which the higher reporting rate was account for 22.78%. **Conclusion** The match between two databases is high. There is a significant difference between the reporting rate of adverse reactions of the same kind of drugs produced by some enterprises and that of other companies, based on which to find out the risk enterprises and their production varieties. This method can quickly, accurately and economically discriminate the adverse reaction risk signals.

Key words: Drug toxicity; Adverse drug reaction reporting systems; Databases, factual; Drug industry; Data mining; Risk signal

目前,我国药品的质量评价所面临的一个难题就是仿制药品众多,同一种药品由多家企业生产,其生物效价、临床疗效和不良反应不尽相同^[1],如何选用和比较同种药品的质量、临床疗效以及安全风险是当前所必须面对、亟待解决的问题,也是药学工作者推进合理用药、减少药源性损害发生的一项重要工作^[2]。研究^[3-9]表明药品不良反应的发生和药品质量具有相关性,通过比较不同厂家生产的同通用名药品不良反应发生率探究药品安全风险

与质量的相关性具有一定的挑战性和新颖性。药品不良反应监测数据是做好药品监管工作的技术基础和科学依据,充分分析、有效利用这些数据,检测和质量相关的风险信号,是风险管理和科学监管的重要环节和前提。

国家食品药品监督管理总局发布的《国家药品不良反应监测年度报告》^[10-15]中连续六年(2011—2016年)抗感染药不良反应病例报告数量居首位,排名首位的是头孢菌素类抗生素,其严重不良反应

以过敏反应为主。

本研究将国家药品不良反应监测系统的不良反应数据库与河北省食品药品监督管理局药品电子检验报告监管部门核查系统中医疗机构药品购进数据相结合进行分析,选取头孢菌素类中的3个品种为样本研究不同药品生产企业间的同通用名药品不良反应报告率的差异,差异有统计学意义的企业及其品种作为风险信号,为进一步的风险信号筛选、分析、确认、分析和风险管理找准方向。

1 资料与方法

1.1 研究假设 为研究不同企业生产的同通用名药品之间安全性差异,可通过比较不同企业生产的该药品不良反应发生率来实现。药品的不良反应实际发生率可通过如下公式计算:

$$K_i = \nu_i / \eta_i$$

其中 K_i 代表某企业生产的某类药品的不良反应发生率, ν_i 为企业该药品的不良反应发生次数, η_i 为该企业药品使用人次。但由于实际工作中, ν_i 与 η_i 均无法直接获得,故可以考虑利用药品不良反应上报数及药品采购量来反映药品不良反应发生率。

由于用药人次 η_i 无法直接测量,可采用文献中的办法来估算用药人数^[16]。

$$\text{用药人数} \approx \text{药品采购量} / (\text{用药日数} \times \text{定义日剂量})$$

假设病人感染程度不同时对所用药品的生产企业没有倾向性,则可认为用药日数 $\times$ 定义日剂量为一个常数,直接使用采购量来代替用药人数,药品不良反应报告率的绝对数值都会偏小,但ADR的发生强度的比较仍可进行。

不良反应自发报告系统统计数据与药品的真实不良反应发生率之间存在差异,自发报告上报数 ν' 与真实不良反应发生数 ν 之间存在如下关系:

$$\nu' = \alpha \nu \quad \{ 0 \leq \alpha \leq 1 \}$$

为应对这种差异,本研究假设医疗机构对于不同企业生产的同类药品的不良反应上报情况不存在倾向性,各企业产品的 α 值近似相等,使用 ν' 值计算的不良反应事件差异可以反映产品 ν 值的差异。

将不良反应上报数与用药频度作为替代指标衡量药品安全性,则:

$$K_i = \nu_i / \eta_i = \nu'_i / \text{药品采购量}$$

本研究使用药品不良反应上报数与药品采购量的比值作为药品不良反应报告率,通过比较同种药品不同生产企业间的药品不良反应报告率,反映不同企业间药品安全性差异情况。

1.2 数据来源及研究方法 药品不良反应报告资料来自国家药品不良反应监测系统河北省数据库,不良反应报告时间为2014年1月至2015年12月,根据药品不良反应上报情况,选取抗感染类药品中不良反应报告占比较高的头孢菌素类中三个品种作为研究对象。纳入研究范围的通用名药品包括注射用头孢曲松钠、注射用头孢唑肟钠和注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠;对不良反应数据进行标准化处理后,按通用名、生产企业分类做描述统计分析。研究进一步采集河北省食品药品监督管理局药品电子检验报告监管部门核查系统中医疗机构药品采购数据。以研究药品的ADR例数与对应的采购量比值来表示不良反应报告率。对同通用名不同企业的药品不良反应报告率差异进行比较,以 χ^2 检验判别结果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并计算其相对危险度(Relative risk, RR)^[17]。

由于无法获得药品实际使用量信息,本研究采用药品采购数量替代药品使用量信息计算不良反应报告率。药品采购数量来源是医疗机构通过河北省食品药品监督管理局药品电子检验报告监管部门核查系统查验购进药品电子检验报告时所产生的购进数量。此系统是由河北省食品药品监督管理局开发并在全省范围内使用的。省内各涉药单位在采购药品时必须索要或查验所购进药品的检验报告并如实填报采购数量。管理人员可通过登录系统查询省内各类涉药单位(包括药品生产企业、经营企业、药品使用单位等)药品供应或采购数量。

2 结果

2.1 数据清洗 本研究对不良反应数据中生产企业、剂型或给药方式等信息缺失或明显错误的条目进行人工清洗,并与药品采购数据中的生产企业进行匹配,筛除不合格数据及未匹配数据。并以清洗匹配后的不良反应例数(n)与该药品年度报告的不良反应例数(N)的比值计算匹配度。

3种药品连续2年不良反应报告率及供应量匹配情况见表1。

2.2 不良反应报告率比较 为研究各企业生产的药品与同品种其他企业产品的安全性,本研究按下式计算各企业与其他产品不良反应报告率的相对危险度(RR),并以 χ^2 检验结果判别其统计显著性。

$$RR_i = \frac{K_i}{K} = \frac{\text{某企业不良反应报告例数} / \text{某企业采购量}}{\text{该类药品不良反应报告例数} / \text{该类药品采购量}}$$

本研究共涉及三种同通用名药品,企业采购量信息 180 条,其中 41 条(22. 78%)企业不良反应报告率显著高于同品种其他企业;63 条(35. 00%)企业不良反应报告率显著低于同品种其他企业;34 条(18. 89%)与同品种其他企业相比差异无统计学意义;42 条(23. 33%)只有采购量数据,未见不良反应报告,见表 2。

3 讨论

3.1 不良反应报告率可提示药品生产企业质量安全风险 已有研究表明同品种药品的不良反应发生率与不同的药品生产企业存在关联性:阿奇霉素国产较进口合资的不良反应发生率高^[3];华兰生物的流感疫苗较葛兰素史克的 ADR 发生率高^[4];国产甲氨蝶呤较进口的致肝损害的发生率高^[5]。不同厂家生产的头孢拉定引起血尿的发生率存在差异^[6]。

此外有研究表明不良反应发生率与药品质量相关:抗生素的药品不良反应发生率偏高的生产企业其杂质总量的数据偏高^[7];头孢拉定中不溶性微粒增多会导致血尿不良反应发生^[8]。药品流通环节采取针对性风险管理措施能够显著降低药品的不良发生发生率^[9]。

药品不良反应的发生率能够快速反映药品的质量情况,揭示不同企业间的质量差异性,是风险在临床用药安全的一个窗口,可作为药品安全性评价的直接证据。由于实际工作中不良反应发生率

难以获得,本研究通过不良反应报告率间接反映不良反应发生率,来快速提取风险信号,识别风险和确认风险,为后续的信号分析评价研究及利用找准方向,适应当前形势、经济、实用、可操作。

3.2 两个数据库(不良反应数据与药品采购数据)匹配度较高 河北省每年通过国家药品不良反应监测收集的报告数 4 万余份,但仅能反映发生频数,因没有使用人次数,不能反映不良反应发生率的情况。药品电子检验报告监管部门核查系统仅提供药品采购量的情况,不能反映不良反应发生频数的情况。综合利用该两个数据库可获得不良反应报告率,可作为挖掘不良反应风险信号的切入点。

国家药品不良反应监测系统的不良反应上报数据与药品电子检验报告监管部门核查系统中药品采购量信息匹配度在 73. 04%~95. 24% 之间,总体匹配度为 86. 39%。总体来看,ADR 数据与药品采购数据匹配情况较理想,具有一定的分析利用价值,可综合利用该两个系统进行数据挖掘。

3.3 不同企业生产的同种药品不良反应报告率之间存在差异 由本研究结果来看,不同企业生产的同品种药品不良反应报告率之间确实存在一定的差异性,22. 78% 的药品不良反应报告率高于同类其他企业生产的药品,差异有统计学意义,18. 89% 的药品不良反应报告率低于同类其他企业生产的药品,差异有统计学意义。同品种之间的不良反应

表 1 目标药品不良反应上报及用量匹配情况

年份	通用名称	采购量/g	有效不良反应例数	不良反应例数	不良反应报告率/‰	匹配度/%
2014	注射用头孢曲松钠	2 696 638	1 495	1 644	5. 54	90. 94
2015	注射用头孢曲松钠	12 011 681	1 019	1 298	0. 85	78. 51
2014	注射用头孢呋辛钠	1 174 573	643	676	5. 47	95. 12
2015	注射用头孢呋辛钠	3 966 295	500	525	1. 26	95. 24
2014	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	743 756	447	612	6. 01	73. 04
2015	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	666 550	491	564	7. 37	87. 06
合计		—	4 595	5 319	—	86. 39

注:采购量=规格×支数

表 2 不同生产企业不良反应报告率比较情况/家

年份	通用名称	药品生产 企业总数	与同类其他生产企业不良反应报告率比较				RR 值范围	
			显著高于	无差异	显著低于	无报告	最小值	最大值
2014	注射用头孢曲松钠	35	7	10	7	11	0. 08	13. 53
2015	注射用头孢曲松钠	35	8	19	4	4	0. 06	58. 94
2014	注射用头孢呋辛钠	26	6	5	5	10	0. 18	431. 10
2015	注射用头孢呋辛钠	35	1	13	12	9	0. 07	19. 83
2014	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	20	12	4	2	2	0. 00	280. 23
2015	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	29	7	12	4	6	0. 05	27. 15

报告率差异较大,相对危险度最高达 431.10,风险信号指示强烈。不良反应报告率高于同类其他药品,差异有统计学意义的条目可视为产生一个不良反应风险信号,提示我们该企业生产的该类药品可能存在安全性隐患,应加强监测并结合其他相关方法找出风险原因并判定其风险等级。

3.4 综合利用两个数据库进行药品不良反应风险信号挖掘方法的特点

3.4.1 快速、准确、经济甄别风险信号 获取准确的不良反应发生率研究成本高,需投入大量的人力、财力、物力,比较众多不同厂家的 ADR 发生率需要的样本量大、工作量巨大、周期长,难以实现。该方法快速、准确、经济的提取不良反应风险信号,为进一步深入探究找准方向和目标。

使用不良反应报告率替代 ADR 发生率,有产生偏倚的可能性,为减少假阳性信号的干扰,提高方法准确性,可在差异有统计学意义的前提下为相对危险度设定高阈值,阈值过高会遗漏信号,阈值可根据实际情况进行调整。

3.4.2 与既有信号检测方法的不同之处 当前药品不良反应比较经典的信号检测方法有频数法 (PRR、ROR、MHRA) 和贝叶斯法 (BCPNN、MGPS) 等,数据来源为单个数据库 (如国家药品不良反应监测系统数据库),针对某药品和某特定不良反应提取风险信号。本研究信号检测方法综合利用两个数据库,在确定为同品种一药品的情况下,重在区别企业间差异性,针对药品不良反应的发生情况与企业之间的关联性提取风险信号。

3.4.3 信号的应用 提取到的风险信号,可提供给临床加强监测,对风险进行进一步分析评估;可反馈给相关药品生产企业,企业对风险信号进行分析评价,进一步探究其内在原因加强药品生产质量控制;可作为药品安全性风险信号供药品监管部门或相关研究机构做进一步研究与参考。

该方法可进一步拓展应用,如比较同一生产企业同一品种不同生产批次的 ADR 报告率差异,本研究进行过程中,曾发现某企业 A 批次的 ADR 报告率高于其他批次 ($\chi^2 = 6.85, P = 0.0089$),差异有统计学意义,在对企业进行药品生产质量管理规范 (GMP) 认证检查时重点查阅了该两个批次的生产批记录, A 批次生产期间悬浮粒子量有 1 h 超标,信号得到了初步确认。

3.5 展望 将药品不良反应数据库与药品电子检验报告监管部门核查系统数据进行联合分析,能够快速、准确甄别出同通用名下不同企业生产的药品

之间的安全性可能存在的差异,但受限于数据来源的局限性,该研究目前尚不能够作为确定性证据反映药品的安全等级,但可作为风险信号提示,缩小研究范围,锁定目标企业,据此进行药物流行病学研究或相关临床试验研究以对相关药品的安全性差异进行进一步探讨和确认。待药品不良反应监测工作达到较成熟的阶段,不良反应报告数接近甚至近似等于不良反应发生次数和药品电子检验报告电子平台更加全面完善时,不良反应报告率会更接近真实的不良反应发生率,风险信号提取的准确性将大大提升,方法进一步确立。

参考文献

- [1] 张渊,袁学露,方忠宏,等.药品质量、疗效与合理用药[J].中国医药导刊,2007,9(2):150-152.
- [2] 齐雪峰.影响药品质量的因素与合理用药[J].中国医疗前沿,2008,3(17):101.
- [3] 任艳丽.国产阿奇霉素治疗儿童呼吸道感染疗效观察[J].医药论坛杂志,2011,32(1):18-19.
- [4] 林道建,王华芳,麦卫华,等.391例不同年龄组国产与进口流感疫苗不良反应分析[J].中外医学研究,2015,13(28):21-23.
- [5] 易丽,周军,江宏.国产与进口甲氨蝶呤防治儿童髓外白血病不良反应比较[J].儿科药理学杂志,2008,14(1):16-18.
- [6] 谭志萍,王惠川,沙富荣.头孢拉定静滴致血尿 18 例[J].药物不良反应杂志,2002,4(6):371-373.
- [7] 丛路路,吴彬,郭洪祝,等.抗生素药品不良反应发生率与杂质总量的数据挖掘与关联分析[J].中国新药杂志,2016,25(9):964-967.
- [8] 王琰.药品质量与药品安全相关性的研究[D].中国药品生物制品检定所,2008:2.
- [9] 韩丽丽.药品流通环节质量风险管理[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(12):191-192.
- [10] 药物不良反应杂志编辑部.国家食品药品监督管理局发布 2011 年国家药品不良反应监测年度报告[J].药物不良反应杂志,2012,14(3):199-200.
- [11] 国家食品药品监督管理局.2012 年国家药品不良反应监测年度报告[J].中国新药杂志 2013,22(8):861-862.
- [12] 国家食品药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告(2013 年)[J].中国药物评价,2014,31(4):254-256.
- [13] 国家食品药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告(2014 年)[J].中国药物评价,2015,32(4):252-256.
- [14] 国家药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告(2015 年)[EB/OL].(2016-07-13)[2018-11-13].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324152.html>.
- [15] 国家食品药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告(2016 年)[J].中国药物评价,2017,34(3):234-240.
- [16] 王大猷.药品不良反应监测志愿者报告数据分析的若干方法[J].药物不良反应杂志,2006,8(1):56-59.
- [17] 李立明.流行病学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2010:71.

(收稿日期:2017-11-15,修回日期:2018-10-21)