

· 中青年学者论坛 ·



叶小飞 海军军医大学(第二军医大学)卫生统计学教研室副教授、硕士生导师。入选上海市公共卫生学科带头人培养计划、上海市卫生系统优秀青年医学人才培养计划、海军军医大学(第二军医大学)“远航”人才计划,被评为海军军医大学(第二军医大学)“A级教员”。研究方向为药物流行病学、临床课题的科研设计与统计分析方法。承担国家自然科学基金等多项课题,作为第一(共同第一)或通信作者在SCI收录期刊发表论文30余篇。作为参与者获上海市科技进步奖一等奖1项。

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20211309

上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考

叶小飞*

海军军医大学(第二军医大学)卫生勤务学系军队卫生统计学教研室,上海 200433

[摘要] 国内外大量惨痛的药源性事件提醒人们需关注药品的安全性。药品监管部门和上市许可持有人要尽可能早地开始收集药品不良反应信息,针对不同的药品制订不同的风险管理计划,以最大程度地保障患者的用药安全。在药品全生命周期管理上,药品不良反应信号检测是上市后安全性监测的重要环节。本文介绍了上市后药品不良反应信号检测常用的不相称测定分析技术的基本原理和数据分析中可能存在的各种偏倚及控制方法,并讨论了用于信号检测的机器学习方法、信号检测报告的规范性等,为提高信号检测的准确性与及时性提供参考。

[关键词] 药品不良反应; 药物警戒; 信号检测; 不相称测定分析

[中图分类号] R 994.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)02-0117-06

Progress and thinking of signal detection methodology on post-marketing adverse drug reaction surveillance

YE Xiao-fei*

Department of Military Health Statistics, Faculty of Health Services, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] A large number of tragic drug-induced events worldwide have warned the necessity to pay attention to the safety of drugs. Drug regulatory authorities and marketing license holders are obliged to collect information on adverse drug reactions as early as possible and develop different risk management plans for different drugs to maximize the safety of drug users. In the whole life cycle management of drugs, signal detection is an important part of post-marketing safety monitoring. This paper introduces the basic principle of disproportionality analysis used in post-marketing adverse drug reaction surveillance and potential biases and bias control methods in data analysis, and discusses machine learning method for signal detection and the standardization of signal detection report, so as to improve the accuracy and timeliness of signal detection.

[Key words] adverse drug reaction; pharmacovigilance; signal detection; disproportionality analysis

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(2): 117-122]

药品安全性事件关乎人类健康与切身利益,沙非昔布(万络)导致的严重心血管事件等惨痛教训使药品安全性研究日益受到重视。目前,药品安

[收稿日期] 2021-12-27 **[接受日期]** 2022-01-17

[基金项目] 国家自然科学基金(82073671),上海市公共卫生体系建设三年行动计划学科带头人计划(GWV-10.2-XD22),上海市公共卫生体系建设三年行动计划学科建设项目(GWV-10.1-XK05),军队双重建设项目-03。Supported by National Natural Science Foundation of China (82073671), Fund for Leading Talents of Shanghai Three-Year Action Plan for Public Health System Construction (GWV-10.2-XD22), Discipline Construction Program of Shanghai Three-Year Action Plan for Public Health System Construction (GWV-10.1-XK05), and Shuangzhong Construction Project of PLA-03.

[作者简介] 叶小飞,博士,副教授,硕士生导师。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871442, E-mail: yexiaofei@smmu.edu.cn

全性研究的重点逐步转向了药品全生命周期管理。《中华人民共和国药品管理法》要求国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制^[1]。2021年12月1日起,我国正式施行《药物警戒质量管理规范》,规范和指导药品上市许可持有人和药品注册申请人的药物警戒活动^[2]。

《药物警戒质量管理规范》对上市许可持有人开展上市后药品不良反应信号检测提出了具体的要求^[2]。WHO将药品不良反应信号定义为“未知的或是尚未完全证明的药品与不良事件相关的信息”。不良反应信号检测可以及时对可疑的药品安全性风险提出预警信息,也为后续信号验证、信号评估提供参考依据。开展不良反应信号检测工作有助于对药品不良反应的发生和发展进行及时、快速、有效地预警,为安全用药提供依据。

1 药品不良反应信号检测的不相称测定分析

药品不良反应信号检测数据来源包括自发呈报系统、医疗电子病历等,通常以自发呈报系统为主。医疗电子病历可采用处方序列分析、树状扫描统计量等方法进行分析^[3-5]。自发呈报系统收集医疗机构、上市许可持有人、经营企业、消费者等发现的可疑药品不良反应信息。药品不良反应信号检测可采用个案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,也可采用数据挖掘等计算机辅助检测方法。对具有一定规模的数据库分析通常采用计算机辅助检测方法。在运用计算机辅助检测方法时,需注意自发呈报系统固有的无服用人群基数、漏报等缺陷。

计算机辅助检测方法主要基于四格表资料(表1)的不相称测定分析,即比较关注的药品-不良反应的实际报告数与期望报告数的比值有没有超过一定的阈值,如超过一定的阈值则提示为1个不相称测定信号。期望报告数是在假定所关注药品-不良反应间没有关联时计算的报告数,该方法的基本原理与统计学中 χ^2 检验方法相似。目前应用的不相称测定方法主要包括基于频率方法与贝叶斯方法2种,前者包括比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)、报告比数比(reporting odds ratio, ROR)、英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory

Agency, MHRA)综合标准法等方法,后者包括WHO全球药品不良反应监测中心采用的信息成分(information component, IC)、美国FDA采用的多项伽马泊松压缩(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)等方法。这些方法已广泛应用在药品与疫苗的不良反应信号检测中^[6-8]。

表1 药品-不良反应四格表

Tab 1 Contingency table for drug-adverse reactions

Drug	Target adverse reaction	Other adverse reactions
Target drug	<i>a</i>	<i>b</i>
Other drugs	<i>c</i>	<i>d</i>

1.1 四格表数据提取

1.1.1 药品属性的选择 四格表数据提取是不相称测定分析的前提,药品属性的选择是四格表数据提取时首先要面临的问题。对于自发呈报系统数据库报告中药品属性的定义,WHO全球药品不良反应监测中心将其分为3类:怀疑药品(suspected),指有可能导致不良反应但不大可能会发生药品交互作用;并用药品(concomitant),指与其他药品联合使用但不大可能引起不良反应;发生交互作用的药品(interacting),指不良反应的发生可能与2种或2种以上药品间交互作用有关,即联合用药导致的不良反应。我国自发呈报系统中的药品属性定义为怀疑药品和并用药品2类。在进行信号挖掘时,有些国家把并用药品剔除后再进行分析,而有些国家则将其纳入分析。

传统信号检测方法的不相称性测定均建立在经典的四格表基础之上,在实际的自发呈报系统数据库中某一种药品在不同的报告中可能担任不同的角色,有时是怀疑药品,有时则又是并用药品,因此采用不同的数据提取方式会使四格表中的数据(*a*, *b*, *c*, *d*)发生变化,并有可能对挖掘结果产生影响。李慧^[9]通过模拟数据和实际数据,采用4种不同的信号检测方法(ROR、PRR、MHRA综合标准法和IC)对单纯纳入怀疑药品和同时纳入并用药品与怀疑药品2种方式所得到的结果进行比较。模拟结果发现剔除并用药品后各检测方法的灵敏度和阳性预测值均有一定程度的提高,即各检测方法发现真实信号的能力提高,而特异度和阴性预测值变化不大,表明剔除并用药品对各检测方法确定非信号的能力影响不大;实际数据中单纯纳入

怀疑药品得到的可疑信号数量较少,但强度相对较大。剔除并用药品分析会使一些假阳性信号消失,并且可能产生一定有价值的信息。当并用药品在数据库中所占比例比较大时应考虑其对信号检测结果的影响。

1.1.2 报告拆分方式 在应用不相称测定方法进行分析时,四格表中的数据提取有以“报告”为单位和以“药品-不良反应组合”为单位2种方式。在自发呈报系统数据库中,1份报告中常常含有多个药品和多个不良反应。药品-不良反应组合是指根据报告中的药品和不良反应的个数拆分后对应的单个药品-单个不良反应。例如一份“3×2”的报告(3种药品,2种不良反应),可以拆分为6个药品-不良反应组合。假设数据库中含有“1×1”“2×1”“3×2”的报告各1份,若按照“报告”数计算,则 $N=3$;按照“药品-不良反应组合”数计算,则 $N=9$ 。显而易见,四格表中提取的数据(a, b, c, d)也会因报告拆分方式的不同发生相应改变。有研究表明,无论是采用“报告”为单位进行计算,还是以“药品-不良反应组合”为单位,两者信号检测的结果较为接近^[10]。

1.1.3 对照组的选择 在不相称测定分析方法中,四格表资料将数据库中除目标药品外其他所有的药品作为对照组进行比较分析。但是近年来也有研究在选择对照组时将与目标药品相似的药品作为对照。例如,Guo等^[11]在探索新型口服抗凝药出血性事件的研究中,分别将利伐沙班与达比加群比较、阿哌沙班与达比加群比较;Zhou等^[12]在对钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporter 2, SGLT-2)抑制剂进行安全性评价时,选择非SGLT-2抑制剂的其他降糖药作为对照组进行不相称测定分析并将其作为主要研究结果,同时选择其他所有药品作为对照组进行分析并将其作为敏感性分析结果。

1.1.4 不良反应术语层级的选择 目前,上市后药品不良反应报告提交一般均采用国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)创建的国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)编码,该方式在按ICH E2B格式提交时被强制要求。MedDRA具有层级结构,按从高到

低分为系统器官分类(system organ classification, SOC)、高位组语(high level group term, HLG T)、高位语(high level term, HLT)、首选语(preferred term, PT)和低位语(low level term, LLT)。此外,MedDRA还提供标准MedDRA查询(standardized MedDRA query, SMQ)。SMQ是一组与某特定疾病或关注点有关的MedDRA术语集合及其基础上建立的查询策略,术语集合中的术语主要是PT,包括体征、症状、诊断、体格检查等。在进行药品不良反应信号检测时,通过推荐采用PT进行编码后分析,而在信号验证时可采用HLT或SMQ进行分析^[10]。

1.2 亚组分析 亚组分析是指在研究中按照研究对象的某种特征(如性别、年龄、疾病严重程度等)将研究对象分成不同的亚组,然后分别估计不同组别的效应值。常规的不相称测定分析是将整个人群进行分析,但不同的人群在服药后其发生不良反应的概率是不同的,因此,需要根据人群特征分成亚组后进行分析。Noseda等^[13]在探索免疫检查点抑制剂安全性时,根据年龄将人群分成5个年龄组(<18岁、18~64岁、65~74岁、75~84岁和≥85岁)后进行分析,结果在18~64岁人群中发现了眼部疾病的信号。Sandberg等^[14]利用WHO全球药品不良反应监测数据库1540余万份报告,按年龄、性别、BMI、是否妊娠、是否有基础疾病、报告国家、地理区域进行亚组分析,在选择的354种优先评估的不相称测定信号中,发现7种信号在特定人群中具有特异性,包括头孢曲松在75岁以上人群中的肝炎信号、左氧氟沙星在75岁以上人群中的肌阵挛信号、奥马珠单抗在女性中的过敏性休克信号、阿帕西普(aflibercept)在男性中的深静脉血栓与肺栓塞信号、埃索美拉唑在肥胖人群中的乳房发育信号、司来吉兰在体重过轻人群中的低血糖信号、格列本脲在亚洲人群中的心悸信号。该研究提示使用亚组分析有利于提高药品不良反应信号检测的准确性。

1.3 偏倚及其控制 使用不相称测定分析时应考虑自发呈报系统的固有缺陷,如果没有经过严谨设计就收集数据,或采用常规方法分析,可能会产生较多的假阳性或假阴性结果。非随机研究组群的异质性可能比随机试验更常见,因此,需要采用一些有效的方法来均衡不同特征数据之间的差异,控制

或消除偏倚的影响,从而更好地挖掘出数据间隐藏的信息。准确的信号检测也可为后期的信号验证节省时间与资源。在采用计算机辅助的数据挖掘方法时需要考虑各种可能的混杂偏倚、遮蔽效应(masking effect)等问题。

1.3.1 混杂偏倚的控制 在考察药品和不良反应结局间的联系时,研究结果可能会受到患者年龄、性别、服用药品时病情的严重程度、临床合并用药史、季节和地区等因素的影响,可通过分层分析、多因素回归分析等传统的混杂因素控制方法来进行分析,或采用疾病风险评分、倾向性评分等方法来均衡不同组间样本的混杂因素。倾向性评分法在药物流行病学中的应用越来越广泛^[15-16]。倾向性评分法可用logistic回归等各种方法来估计每个特征变量的倾向性评分值;在计算出倾向性评分值后,可采用变量调整、分层、配比等方法来平衡各组间特征变量的差异,使各组达到均衡可比。Courtois等^[17]提出了一种新的基于高维倾向性评分的药品不良反应信号检测策略,利用法国自发呈报系统数据库检测药物性肝损伤不良反应信号,对于倾向性评分采用逆概率加权与匹配加权2种方法,并将该方法与传统的单因素方法和多元回归模型做比较,结果发现倾向性评分匹配加权与传统的多元回归模型在信号检测中的效果均较好,优于传统的单因素不相称测定分析。

1.3.2 遮蔽效应的控制 遮蔽效应是指某一特定药品与某一特定不良反应过多报告时,会影响该药品与其他不良反应间的关联及其他药品与该不良反应间的关联。遮蔽效应也被称为竞争偏倚(competition bias)。罗非昔布-心肌梗死、他汀类药物-横纹肌溶解、疫苗-发热等药品-不良反应组合在自发呈报系统里报告较多,均是常见的遮蔽效应组合。在控制遮蔽效应时,可采用剔除已知不良反应报告后分析、建立统计学模型等方法提高不良反应信号检测的准确性^[18-20]。

除混杂偏倚和遮蔽效应外,进行数据分析时还应考虑可能的韦伯效应(Weber effect)、无辜旁观者偏倚(innocent bystander bias)等。

2 其他用于药品不良反应信号检测的方法

传统的不相称测定分析在信号检测中发挥了重要的作用,但是该方法仅利用了药品与不良反应

2个变量,忽视了其他变量的作用。因此,近年来有学者陆续开发了其他一些信号检测方法,并比较了其不相称测定分析的性能。

2.1 服用时间与发生不良反应的时间间隔(time-to-onset, TTO)用于信号检测 该方法的基本原理是假设某药品与某不良反应之间不存在关联时,则该药品与该不良反应的TTO分布与以下2种情况相似:(1)该药品与其他不良反应的TTO分布;(2)其他药品与该不良反应的TTO分布。否则,可以认为该药品与该不良反应之间存在关联,即提示1个信号。Scholl等^[21]利用荷兰自发报告数据库中较长TTO(中位数 ≥ 7 d)的药品不良反应相关数据,比较了TTO方法与不相称测定分析的性能,结果显示TTO方法的灵敏度低于不相称测定分析,但2种方法的阳性预测值相似,认为TTO方法无法取代不平衡分析作为信号检测工具,但可与其他方法结合使用。Zhang等^[22]将TTO方法用于我国自发呈报系统数据分析,并探索该方法合适的参数,该研究建议TTO方法可以作为我国自发呈报系统中不相称测定分析的重要补充方法,建议检验水准为0.2,并且对TTO的时间窗不做限制。

2.2 机器学习用于信号检测 McMaster等^[23]以国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases 10th revision, ICD-10)编码为基础,开发了一种随机森林算法的机器学习模型,该模型能够实现药品不良反应信号自动检测,并显著改善了研究期间的不良反应信号检测效能,提高了对真假报告的区分度。在一项利用电子病历中的实验室检查结果检测药品不良反应信号的研究中,Jeong等^[24]整合了极端实验室检测结果比较(comparison of extreme laboratory test results, CERT)、极端异常率比较(comparison of extreme abnormality ratio, CLEAR)、基于临床事件的处方模式(prescription pattern around clinical event, PACE)3种算法提取的特征,通过随机森林、L1正则化逻辑回归、支持向量机和神经网络算法建立了机器学习模型,发现机器学习模型在灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、F1指数和AUC等各个方面均优于原有的算法。在一项使用韩国国家自发报告数据库对纳武单抗和多西他赛的不良反应监测研究中,梯度提升树(gradient boosting machine, GBM)算法实现了最高的平均预测性能,随机森林算法也取得了较

高的预测性能,且准确性显著高于ROR、IC这2种传统方法^[25]。而在一项对比研究中,Pham等^[26]对比了频率方法、贝叶斯算法和机器学习方法在数个层面的表现,最终结果显示贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network)总体上具有最高的AUC,蒙特卡罗期望最大化(Monte Carlo expectation maximization)的AUC次之但约登指数和特异度最高,回归校正的伽马泊松分布(regression-adjusted gamma Poisson shrinkage)则具有最高的灵敏度。总之,机器学习为药品不良反应信号检测提供了新的途径,并显示出良好的前景。

3 药品不良反应信号检测研究报告的规范性

近年来国内外越来越多的学者尝试使用WHO药品不良反应数据库(VigiBase)、FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)等数据库开展信号检测研究,但是各研究采用的方法不一、研究质量参差不齐,研究报告也缺乏规范性。Khouri等^[27]对药物警戒不相称测定分析的方法学特征和报告进行了调查,从Medline数据库的相关研究中随机抽取了100篇进行分析,提取了以下7个特征:(1)标题透明度(在标题中用于描述研究的方法/设计的术语);(2)预注册协议;(3)数据提取和分析的日期;(4)结果、人群、暴露和对照组的定义;(5)结果的调整和分层;(6)信号检测的方法和阈值;(7)敏感性分析。通过分析发现不相称测定分析方法之间的异质性较大,研究者通常没有说明或在方案中事先指定他们选择不同人群、方法、信号检测阈值、校正或分层变量的原因;此外,78%的研究没有报告病例、药品不良反应或对照组的選擇,32项研究没有定义信号产生的阈值。因此,建议药物警戒专家、统计学家和期刊编辑一起制定类似随机对照试验研究报告规范(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)和观察性研究报告规范(strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, STROBE)的报告指南,以改进目前信号检测文章报告的规范性。

4 小结

药品不良反应的发生是一个复杂的过程,在进

行信号检测分析时应尽量避免信号检测结果出现偏倚,保证信号检测的准确性,以帮助监管机构及上市许可持有人做出及时、正确的决策。除了基于计算机辅助的信号检测方法外,用于分析自发不良事件报告的人工检测方法不应被忽视,人工检测方法在评估指定的医疗事件或罕见事件中尤其重要。人工检测方法包括审查药物警戒数据库或已发表医学或科学文献中的个案报告或一组报告,或用绝对病例计数、简单报告率或校正的暴露报告率对病例报告进行汇总分析。

药品不良反应信号检测数据分析时还应注意药品交互作用导致的不良反应,如某些慢性病长期用药对新近用药的影响、药品与食物的相互作用等。此外,真实世界研究中出现的各种偏倚控制方法能否应用于信号检测领域,基于已有机器学习的信号检测方法和现有信号检测方法的改进能否提高药品不良反应信号检测的效率,这些课题均值得进一步探讨和研究。

[参考文献]

- [1] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27)[2021-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ztyzglf/ypglf/zyxx/20190827083801685.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号)[EB/OL]. (2021-05-13)[2021-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210513151827179.html>.
- [3] 贺冰洁,张明轩,詹思延. 药物流行病学中处方列对称分析研究的系统综述[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42: 1641-1649.
- [4] 孙一鑫,王淼,杨明芳,詹思延. 树状扫描统计量用于药品和疫苗安全性监测的综述[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42: 1286-1291.
- [5] ARNAUD M, BÉGAUD B, THURIN N, MOORE N, PARIENTE A, SALVO F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16: 721-732.
- [6] RENOUD L, KHOURI C, REVOL B, LEPELLEY M, PEREZ J, ROUSTIT M, et al. Association of facial paralysis with mRNA COVID-19 vaccines[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181: 1243-1245.
- [7] MCGWIN G Jr, MACLENNAN P, OWSLEY C. Association between pentosan polysulfate sodium and retinal disorders[J]. JAMA Ophthalmol, 2022, 140: 37-42.
- [8] 郭志坚,郑轶,迟立杰,郭晓晶,许金芳,叶小飞,等. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的度普利尤单

- 抗不良事件信号挖掘及分析[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42: 770-777.
- GUO Z J, ZHENG Y, CHI L J, GUO X J, XU J F, YE X F, et al. Data mining and analysis for adverse event signals of dupilumab based on U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2021, 42: 770-777.
- [9] 李慧. 自发呈报系统中药品属性选择对不良反应信号检测的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [10] NOGUCHI Y, TACHI T, TERAMACHI H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source[J/OL]. *Brief Bioinform*, 2021, 22: bbab347. DOI: 10.1093/bib/bbab347.
- [11] GUO M X, THAI S, ZHOU J W, WEI J K, ZHAO Y, XU W Y, et al. Evaluation of rivaroxaban-, apixaban- and dabigatran-associated hemorrhagic events using the FDA-Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Int J Clin Pharm*, 2021, 43: 1508-1515.
- [12] ZHOU X, YE X, GUO X, LIU D, XU J, HU F, et al. Safety of SGLT2 inhibitors: a pharmacovigilance study from 2013 to 2021 based on FAERS[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 766125. DOI: 10.3389/fphar.2021.766125.
- [13] NOSEDA R, BONALDO G, MOTOLA D, STATHIS A, CESCHI A. Adverse event reporting with immune checkpoint inhibitors in older patients: age subgroup disproportionality analysis in VigiBase[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1131. DOI: 10.3390/cancers13051131.
- [14] SANDBERG L, TAAVOLA H, AOKI Y, CHANDLER R, NORÉN G N. Risk factor considerations in statistical signal detection: using subgroup disproportionality to uncover risk groups for adverse drug reactions in VigiBase[J]. *Drug Saf*, 2020, 43: 999-1009.
- [15] WANG X Y, LI L, WANG L, FENG W X, ZHANG P Y. Propensity score-adjusted three-component mixture model for drug-drug interaction data mining in FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Stat Med*, 2020, 39: 996-1010.
- [16] WANG S V, MARO J C, BARO E, IZEM R, DASHEVSKY I, ROGERS J R, et al. Data mining for adverse drug events with a propensity score-matched tree-based scan statistic[J]. *Epidemiology*, 2018, 29: 895-903.
- [17] COURTOIS É, PARIENTE A, SALVO F, VOLATIER É, TUBERT-BITTER P, AHMED I. Propensity score-based approaches in high dimension for pharmacovigilance signal detection: an empirical comparison on the French spontaneous reporting database[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1010. DOI: 10.3389/fphar.2018.01010.
- [18] SALVO F, LEBORGNE F, THIESSARD F, MOORE N, BÉGAUD B, PARIENTE A. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France[J]. *Drug Saf*, 2013, 36: 565-572.
- [19] HOFFMAN K B, DIMBIL M, ERDMAN C B, TATONETTI N P, OVERSTREET B M. The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010[J]. *Drug Saf*, 2014, 37: 283-294.
- [20] JUHLIN K, YE X F, STAR K, NORÉN G N. Outlier removal to uncover patterns in adverse drug reaction surveillance—a simple unmasking strategy[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22: 1119-1129.
- [21] SCHOLL J H G, VAN HUNSEL F P A M, HAK E, VAN PUIJENBROEK E P. Time to onset in statistical signal detection revisited: a follow-up study in long-term onset adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28: 1283-1289.
- [22] ZHANG T Y, YE X F, GUO X J, WU G Z, HOU Y F, XU J F, et al. Signal detection based on time to onset algorithm in spontaneous reporting system of China[J]. *Drug Saf*, 2017, 40: 343-350.
- [23] MCMASTER C, LIEW D, KEITH C, AMINIAN P, FRAUMAN A. A machine-learning algorithm to optimise automated adverse drug reaction detection from clinical coding[J]. *Drug Saf*, 2019, 42: 721-725.
- [24] JEONG E, PARK N, CHOI Y, PARK R W, YOON D. Machine learning model combining features from algorithms with different analytical methodologies to detect laboratory-event-related adverse drug reaction signals[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13: e0207749. DOI: 10.1371/journal.pone.0207749.
- [25] BAE J H, BAEK Y H, LEE J E, SONG I, LEE J H, SHIN J Y. Machine learning for detection of safety signals from spontaneous reporting system data: example of nivolumab and docetaxel[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 602365. DOI: 10.3389/fphar.2020.602365.
- [26] PHAM M, CHENG F, RAMACHANDRAN K. A comparison study of algorithms to detect drug-adverse event associations: frequentist, Bayesian, and machine-learning approaches[J]. *Drug Saf*, 2019, 42: 743-750.
- [27] KHOURI C, REVOL B, LEPELLEY M, MOUFFAK A, BERNARDEAU C, SALVO F, et al. A meta-epidemiological study found lack of transparency and poor reporting of disproportionality analyses for signal detection in pharmacovigilance databases[J]. *J Clin Epidemiol*, 2021, 139: 191-198.