

中 国 药 学 会

T/

-2025

药物流行病学研究方法学指南

(第 2 版)

(征求意见稿)

Guide on methodological standards

in pharmacoepidemiology

(Second edition)

目 次

前 言	II
引 言	III
1 范围	4
2 规范性引用文件	4
3 术语和定义	4
4 缩略语	6
5 研究方案的制定	8
5.1 研究问题	8
5.2 一般性考虑	8
5.3 构成要素	8
5.4 研究目标	9
5.5 研究方法	9
6 研究的实施	11
6.1 一般性考虑	12
6.2 伦理要求、患者隐私和数据保护	12
6.3 数据的收集、管理和审核的质量控制	12
6.4 数据分析	12
7 不良事件报告	13
8 研究报告的撰写	14
8.1 一般性考虑	14
8.2 组成	14
9 研究结果的发表	14
10 具体应用场景	15
10.1 药物利用研究（DUR）	15
10.2 药物疗效比较研究（CER）	15
10.3 药物经济学评价（PE）	15
10.4 药物警戒影响研究（PIR）	16
11 具体应用主题	16
11.1 疫苗安全性、有效性研究	16
11.2 中成药上市后安全性、有效性研究	17
12 其他	17
12.1 药物基因组学研究	17
12.2 人工智能在药物流行病学中的应用	18
12.3 药物流行病学指导真实世界证据产生	19
参 考 文 献	21

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件代替T/CPHARMA002-2019《中国药学会团体标准 中国药物流行病学研究方法学指南》，与T/CPHARMA002-2019相比，除结构调整和编辑性改动外，主要内容变化如下：

- a) 增加了新章节，如“规范性引用文件”，“研究方法”等；
- b) 增加了一些术语、定义以及缩略语；
- c) 删除了“基本研究流程”这一章，并将该内容重新分类为几个独立章节；
- d) 增加了研究方案构成要素及其方法学内容，包括研究问题、研究目标、研究方法（如研究设计、数据源、研究人群、研究样本量、暴露或干预、结局、对照、协变量、分析方法、数据质量保证和质量控制）等方面的建议 and 标准；
- e) 增加了研究实施的一般性考虑；
- f) 更新了伦理要求、患者隐私和数据保护的要求；
- g) 更新了数据审核的质量控制建议；
- h) 增加了数据分析的要求和建议；
- i) 将“不良反应报告”改为“不良事件报告”，补充了个例报告的内容；
- j) 增加了研究报告撰写的建议；
- k) 将原“具体研究类型”章节改为“具体应用场景”、“具体应用主题”和“其他”三章。
- l) 增加了“药物利用研究”、“药物经济学评价”、“药物警戒影响研究”、“中成药上市后安全性、有效性研究”、“人工智能在药物流行病学中的应用”和“药物流行病学指导真实世界证据产生”相关要求和建议；
- m) 增加了产生药物疗效比较研究证据的方法；
- n) 增加了一些疫苗有效性、安全性的研究设计，以及疫苗安全性信号检测和评价的方法；
- o) 增加了检测基因学变异的主要技术方法以及药物基因组学研究的的分析方法。

本文件通过梳理全球文献，并参考了几部有代表性的国际指南，包括国际药物流行病学学会（International Society of Pharmacoepidemiology）发布的《良好药物流行病学规范指南》（Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices）以及欧盟药物流行病学和药物警戒网络中心（The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance）发布的《药物流行病学研究方法学标准指导手册》（Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology），以及2019版本的中国指南等进行起草。

本文件不涉及专利。

本文件由中国药学会药物流行病学专业委员会提出。

本文件由中国药学会归口。

本文件起草单位：中国药学会药物流行病学专业委员会。

本文件主要起草人：孙凤、詹思延、沈传勇、宋海波、任经天、辛华雯、吴嘉瑞、翟所迪、文爱东、蔡卫民、方世平、毛宗福、吴东方、沈爱宗、闫俊峰、金永新、冼静怡、程虹、宫建、邱晓燕、唐少文、颜济南、吴昀效、聂晓璐、赵厚宇、胥洋、杨智荣、田金徽、武珊珊、吴婷、叶小飞、曾力楠、孟若谷、程吟楚、王怡、张艺潇、李海龙、张海洪、卓琳。

本文件及其所替代文件的历次版本发布情况为：

——2019年首次发布为T/CPHARMA002-2019。

——本次为第一次修订。

引 言

药物流行病学是运用流行病学的研究方法研究人群中药物使用、疗效及风险的一门学科。药物流行病学研究能够为医疗产品的安全性和有效性提供有益的信息，并被越来越多地应用于卫生保健系统、干预措施及健康相关行为的评价中。为了保证药物流行病学研究的质量，激励有益于患者和公众健康的创新，世界各国管理机构和学会组织分别基于本国国情颁布了相关的药物流行病学研究指南。中国药学会药物流行病学专业委员会也在2019年发布了《中国药物流行病学研究方法学指南》，对于我国药物流行病学的发展具有重要意义。

5年来，国外主要相关指南持续更新，以适应药物流行病学和真实世界证据（Real world evidence, RWE）等领域的快速发展。我国药物流行病学研究也正处于蓬勃发展时期，2019年第一版指南中提及的药物流行病学研究中关注的数据库、研究要素、研究设计、分析策略和研究场景等均发生了较多变化。所以，有必要对该指南进行修订，以期政府监管部门、研究机构、药物生产企业等开展药物流行病学研究提供指引和参考。

本标准旨在规范药物流行病学研究方法学中的一般要求，如研究的方案制定、实施及结果的发表等，并简述药物流行病学研究中主要应用领域的特点或特殊要求，对于研究开展的细节未予详述。因此，研究者在参考该标准开展具体的药物流行病学研究时，需配合使用其他相关技术指南、规范等指导文件，以产生高质量的研究证据。

药物流行病学研究方法学指南（第2版）

1 范围

本文件给出了我国药物流行病学研究的内容、方法、类型和实施等内容。
本文件适用于政府监管部门、研究机构、药物生产企业等开展药物流行病学研究。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

国卫科教发〔2023〕4号 涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法
国家卫计委令〔2016〕11号 涉及人的生物医学研究伦理审查办法
GB/T 38736 人类生物样本保藏伦理要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药物流行病学 pharmacoepidemiology

药物流行病学是运用流行病学原理与方法，研究人群中药品的利用及其效应的应用科学。

3.2 变量

3.2.1

暴露 exposure

研究对象接触过某种待研究的物质或具有某种待研究的特征或行为，需要与探讨的研究目的相关。

3.2.2

干预 intervention

研究者为实现研究目的，有意地对研究对象实施的措施或行动，并观察或测量这些措施或行动对研究对象的影响。

3.2.3

结局 outcome

随访观察中将出现的预期结果事件。

3.2.4

协变量 covariate

研究中可能对结局有预测作用的变量。

注：协变量可能是研究本身所关注的变量，也可能是混杂变量或效应修饰变量。

3.3

数据源 data source

是确定暴露、结局和与研究目标相关的所有其他变量（如潜在的混杂变量和效应修饰因子）的策略和数据来源。

3.4 人工智能

3.4.1

人工智能 artificial intelligence

使机器能够模拟和实现人类智能相关活动（如学习、推理、决策和问题解决等）的工具或技术。

3.4.2

机器学习 machine Learning

是人工智能（3.4.1）的一个分支，它使计算机在没有明确编程的情况下，能够自动识别和提取规律进行学习并改进。

3.4.3

自然语言处理 natural language processing

是语言学、计算机科学与人工智能的交叉领域，旨在使机器能够理解文本和语音信息。

3.4.4

深度学习 deep learning

是机器学习（3.4.2）的一个分支，能够进行复杂度更高的数据解析与分析。

3.4.5

大语言模型 large language model

是基于机器学习（3.4.2）开发的、用于执行自然语言处理任务的工具。

3.5 研究设计

3.5.1

随机对照试验 randomized controlled trial

通过随机分组的方法，将研究对象分配到实验组（接受干预）或对照组（未接受干预或接受的是安慰剂），并对两组的效果进行比较，以确定干预措施是否有效。

3.5.2

解释性试验 explanatory clinical trial

是在理想化和严格控制的条件下开展的随机对照试验（3.5.1）。

3.5.3

实效性试验 pragmatic clinical trial

是针对异质性更高、更具代表性的患者群体，使用可能不够标准的治疗方案，评估更符合常规医疗实践的结局指标，并在常规或接近常规的临床环境下开展的随机对照试验（3.5.1）。

3.5.4

目标试验仿真研究 target trial emulation

在无法开展随机对照试验的情况下，利用现有观察性数据，设计并模拟一个可以回答研究问题的、假设的理想随机试验（“目标试验”），以尽量减少观察性研究中的潜在偏倚，从而评价因果效应。

3.5.5

伞形综述 umbrella review

又被称为“伞形评价”、“系统评价的系统评价”（systematic reviews of systematic reviews）、“Meta分析的系统评价”（systematic reviews of Meta-analysis）、“综述概述”（overviews of reviews）等。它通过明确定义研究问题，系统搜索证据综合的基本单位（系统评价和Meta分析），提取、分析和汇总研究结果，从而提供特定问题的当前证据的综合汇总。

3.6 药品安全性信息

3.6.1

药品不良事件 adverse drug event

药品使用过程中所发生的任何不幸的医疗卫生事件，而这种事件不一定与药物使用有因果关系。

3.6.2

药品不良反应 adverse drug reaction

药品在预防、诊断、治疗疾病或调节生物功能的正常用法用量下出现的有害反应。

3.7 应用场景

3.7.1

药物利用研究 drug utilization research

研究药物在社会中的上市、新销售、处方和使用情况，特别强调由此产生的医疗、社会和经济效果。

3.7.2

疗效比较研究 comparative effectiveness research

系统研究预防、诊断、治疗和监测健康状况的不同干预和策略在真实世界中的效果，它通过开发、扩充和使用各种数据来源和方法，评价不同患者群的健康相关结局，从而告知患者、医务人员、决策者哪种干预最安全、有效、易得。

3.7.3

药物经济学评价 pharmacoeconomic evaluations

研究如何利用有限的资源实现最大程度的健康效益，它运用应用经济学的理论，系统、科学地比较和分析医药技术的经济成本和健康收益，旨在为决策者提供最优策略，提高医疗资源配置的整体效率。

3.7.4

药物警戒影响研究 pharmacovigilance impact research

评估药物警戒活动的结果（包括预期的和非预期的结果）的研究。

3.7.5

药物基因组学研究 pharmacogenomics research

研究DNA/RNA的变异及其对药物反应的影响。

3.8 真实世界研究

3.8.1

真实世界数据 real world data

指来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据。并非所有的真实世界数据经分析后都能成为真实世界证据（3.8.3），只有满足适用性的真实世界数据才有可能产生真实世界证据（3.8.3）。

3.8.2

真实世界研究 real world study/research

针对预设的临床问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据，或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药物的使用情况及潜在获益/风险的临床证据的研究过程。

3.8.3

真实世界证据 real world evidence

使用可靠的流行病学和统计学方法分析满足适用性的真实世界数据（3.8.1）得出的证据。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ACNU 阳性对照-新用药者设计 (Active comparator, new user design)

ADE 药品不良事件 (Adverse drug event)

ADR 药品不良反应 (Adverse drug reaction)

AI 人工智能 (Artificial intelligence)

BART 贝叶斯加性回归树 (Bayesian additive regression trees)

CBA 成本-效益分析 (Cost-benefit analysis)

CEA 成本-效果分析 (Cost-effectiveness analysis)

CER 疗效比较研究 (Comparative effectiveness research)

CMA 最小成本分析 (Cost-minimization analysis)

CUA 成本-效用分析 (Cost-utility analysis)

DDD 限定日剂量 (Defined daily dose)

DES 离散事件模型 (Discrete events simulation model)

DL 深度学习 (Deep learning)

DUR 药物利用研究 (Drug utilization research)

ECT 解释性试验 (Explanatory clinical trial)

EHR 电子健康记录 (Electronic health record)

FDR 错误发现率 (False discovery rate)

HTE 治疗效果异质性 (Heterogeneity of treatment effect)

ITS 中断时间序列分析 (Interrupted time-series analyses)

LLM 大语言模型 (Large language model)

ML 机器学习 (Machine Learning)

NEPP 人群中预防的事件数量 (Number of events prevented in a population)

NLP 自然语言处理 (Natural language processing)

Non-RCT 非随机对照试验 (Non-randomized controlled trial)

O/E 观测值/期望值 (Observed-to-expected)

PCT 实效性试验 (Pragmatic clinical trial)

PDD 处方日剂量 (Prescribed daily dose)

PE 药物经济学评价 (Pharmacoeconomic evaluations)

PIR 药物警戒影响研究 (Pharmacovigilance impact research)

PICO/PECO 人群、干预/暴露、对照, 结局 (Population, intervention/exposure, comparison, outcome)

PIN-ER-t 随时间 (t) 推移消除风险因素对人群的影响数量 (Population impact number of eliminating a risk factor over time t)

P0 人群、结局 (Population, outcome)

PRS 多基因风险评分 (Polygenic risk scores)

PSM 分区生存模型 (Partitioned survival model)

PSSA 处方序列对称分析方法 (Prescription sequence symmetry analysis)

RCT 随机对照试验 (Randomized controlled trials)

RWD 真实世界数据 (Real world data)

RWE 真实世界证据 (Real world evidence)

SAP 统计分析计划 (Statistical analysis plan)

SCCS 自身对照病例系列设计 (Self-controlled case series)

SNPs 单核苷酸多态性位点 (Single nucleotide polymorphisms)

SPRT 序贯统计检验方法 (Sequential probability ratio test)

TreeScan 有监督机器学习方法和树状扫描统计量 (Tree-based scan statistic)

TTE 目标试验仿真研究 (Target trial emulation)

5 研究方案的制定

5.1 研究问题

提出正确的研究问题是确保研究意义和价值的基石。研究方案应详尽阐述研究问题的背景，包括现有研究证据以及构成研究问题理论框架的文献综述。建议遵循FINER标准来构建研究问题，该标准包括可行性(Feasible)、趣味性(Interesting)、创新性(Novel)、伦理性(Ethical)和相关性(Relevant)。研究问题应明确区分为描述性或分析性。对于描述性研究问题，宜采用PO(人群、结局)的框架来构建；而对于分析性研究问题，则宜使用PICO/PECO(人群、干预/暴露、对照、结局)的框架精确表述。

5.2 一般性考虑

研究方案是一个研究的关键文件。在任何研究项目中，确定研究问题后，起草研究方案都是开展研究项目的第一步。强烈建议在制定方案前评估回答研究问题的可行性，确定研究方案后再进行一次可行性评估。最终版本的研究方案应准确描述所有研究目标及研究设计特征，以确保研究的可重复性。应根据需要对研究方案进行修订或更新，并应说明修订的理由。研究方案可视需求进行注册和公开发表。

5.3 构成要素

研究方案宜由以下部分组成：

- a) 研究名称、版本号、注册号（如有）；
- b) 主要研究者、协作研究者和研究发起者的基本信息及主要合作机构和其他相关研究单位的清单；
- c) 研究方案大纲；
- d) 研究任务、里程碑和时间表；
- e) 研究问题、研究目标和理论依据；
- f) 研究背景；
- g) 研究方法，包括研究设计（研究设计类型、随访计划等），研究流程，研究人群，数据源，暴露/干预，结局，对照，协变量，研究样本量，数据分析方法，数据质量保证和质量控制，研究设计、数据来源和分析方法的局限性或优势；
- h) 研究对象保护计划（包括伦理要求、患者隐私和数据保护）；
- i) 结果发布计划；
- j) 参考文献；

- k) 方案修订时间和理由;
- l) 方案的存档或注册;
- m) 不良事件 (ADE) / 不良反应 (ADR) 的管理与报送 (如适用);
- n) 利益冲突说明。

5.4 研究目标

提出研究问题后应确定研究目标。研究目标可分为主要目标、次要目标和探索性目标。主要目标是研究的最重要目标,决定了研究设计、样本量的估计和解决研究问题的方法。次要目标可以提供额外的细节来支持研究问题,增加新的知识或比较,并可使用其他研究设计或方法来补充证据。探索性目标则不受限于研究假设,旨在发现新的模式、关系或变量,并可形成新的假设,为未来的研究提供方向和基础。研究目标应与研究问题密切相关,涵盖其所有方面,并按逻辑顺序排序。可使用SMART标准——即具体 (Specific)、可衡量 (Measurable)、可达成 (Attainable)、相关 (Relevant) (与研究问题一致) 和时限明确的 (Time-bound) ——制定研究目标。

5.5 研究方法

5.5.1 研究设计

研究设计应围绕研究问题,根据研究目标和假设选择最合适的设计。原始研究可根据研究者是否对研究对象实施干预措施,分为干预性研究 (或称实验性研究) 和非干预性研究 (或称观察性研究)。干预性研究根据是否是随机分组,分为随机对照试验 (RCT) 和非随机对照试验 (Non-RCT),其中RCT还可分为解释性试验 (ECT) 和实效性试验 (PCT)。需注意的是,ECT和PCT并非截然分离,许多临床试验同时兼有二者的部分属性。观察性研究的常见设计包括队列研究及其拓展 (目标试验仿真研究 (TTE) 等)、病例对照研究及其衍生设计 (巢式病例对照设计、病例队列研究、自身病例对照设计、病例-时间-对照设计、病例-病例-时间-对照设计等)、单纯病例设计 (包括病例-交叉设计、自身对照病例系列设计 (SCCS)、自身对照风险区间设计等)、横断面研究、生态学研究 (包括病例-人群研究、中断时间序列分析 (ITS) 和用于疫苗监测的病例-覆盖 (生态学) 设计等) 等。二次研究包括系统综述、Meta分析、决策分析、经济学分析等;三次研究包括伞形综述等。选择研究设计时,应主要考虑通过降低选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚的风险,以获得有关研究目标的有效证据 (例如,在真实世界研究中,建议优先采用阳性对照-新用药者设计 (ACNU),以减少选择偏倚和适应证混杂,相较于现用药者设计更具方法学优势)。此外,研究设计的描述中还应包括选择的可行性或预试验,并阐述所选研究设计的优势和局限性。

5.5.2 数据源

常用的数据源包括:医疗信息系统 (如电子病例、实验室信息管理系统等)、患者用药数据 (存储于医院药品管理信息系统、医药电子商务平台、制药企业产品追溯和药品安全性信息数据库以及药品使用监测平台等的数据库)、患者登记 (如疾病登记、妊娠登记、出生缺陷登记、手术登记、药品登记、医疗器械登记、人口登记等)、药品安全性监测数据 (如自发呈报、制药企业报告等)、医保支付数据、患者报告结局、社交媒体、临床试验数据库、组学数据、来自移动设备 (如智能手机、可穿戴设备等) 的个体健康监测数据、公共卫生监测数据、自然人群队列数据、死亡登记、行政管理数据、患者随访数据、血药浓度监测数据等数据源。

数据按照来源的不同可分为一次数据源和二次数据源。

一次数据源是指为研究目的而收集的数据,数据收集方式包括调查、登记注册等。当收集一次数据时,应使用经过验证的工具和测量方法,描述验证方法并总结有关这些工具和测量方法完整性和有效性的相关信息。如果需要在预试验中检验数据收集工具和测量方法,应描述预试验计划,如调查问卷的信效度测试。

二次数据源是指为其他目的 (如临床诊疗、药品管理等) 而收集的数据,常用的为电子健康数据库。当使用电子健康数据库时,应注意以下几点:

- a) 数据采集的完整性,如数据库是否准确地采集了患者所有的健康记录,在数据库的覆盖性、信息完整性、时间长度等方面是否有明显缺失;
- b) 通过数据库评价药物暴露时带来的偏倚;

- c) 通过数据库定义结局的有效性;
- d) 数据库彼此之间的不一致性。

如果研究使用现有的二次数据源, 例如EHR, 应报告有关数据记录和编码有效性的信息。如果是系统评价或Meta分析, 则应描述检索策略和流程, 以及从研究者处确认数据的方法。如果使用多个数据源, 则应说明选择多个数据源的理由; 如果进行数据链接, 则应说明目标数据、链接方法及其有效性。

5.5.3 研究人群

根据研究个体、研究地点、研究起止时间, 以及入选标准和排除标准确定研究人群。应说明设定入选和排除标准的依据, 及其对可供分析的受试者数量的影响。如果从基线人群抽样, 则应提供基线人群特征和具体抽样方法的信息。可以使用非正式调查或预试验获得的数据, 对是否能从数据来源或研究设计中获取必要的研究样本量进行论证。应选择合适的研究设计, 以最大限度地避免或减少在确定研究人群时可能产生的选择偏倚。应说明研究人群的代表性(即能否推广至实际用药人群)。

5.5.4 研究样本量

描述每一个结局事件的预期样本量和具体研究目的之间的关系。在大部分情况下, 宜根据统计精度而非统计学把握度进行样本量的估计, 以实现研究目标。此外, 研究者应解释确定样本量的方法, 并提供相关的假设和合理依据。同时, 应给出用于计算样本量的公式, 并解释排除标准以及无应答、失访、脱落等因素对研究人群和数据库的影响。对于分析性研究, 如安全性研究, 可以根据某一预设把握度能检测到某一预设风险的最小样本量来确定研究样本的大小。例如, “某研究有80%把握检测到某药相对于其他常用药在某种情况下具有3倍或以上的相对危险度。”对于描述性研究, 如药物利用研究, 结果是测量某一频率而非关联性, 在可能的情况下, 研究方案应设定这些频率估计的期望精度。特别重要的是, 应提供确定罕见结局(如与特定疫苗问题相关的不良结局)和长潜伏期结局的样本量计算的原理。在研究结束时, 尤其是当研究得出阴性结果的情况下, 应结合结果重新评估最初的把握度计算和基本假设的有效性。

5.5.5 暴露或干预

应清楚定义拟研究的所有暴露或干预。对于每个定义, 需解释其适用的理由。暴露或干预的定义可以采用简单的二分类变量(例如, 曾经暴露与从未暴露、有干预或无干预), 或者更为细致, 包括持续时间的估计、暴露或干预的时间窗(也称为风险期或暴露期, 例如, 当前暴露与过去的暴露)或剂量(例如, 当前剂量、随时间累积的剂量)。暴露或干预时间窗的定义包括处方或配药的日期、处方期限、连续用药的宽限期、如何处理重叠的处方期, 以及暴露期/干预期的结束日期等。如果研究对象仅限于首次使用药物的人群(新用药者), 应描述新用药者的定义。必要时, 使用图表或图形进行补充说明。如果从数据库中提取药物数据, 应将药物编码列表附加到研究方案。

当收集一次数据时, 应从药物名称(包括商品名、通用名)、编码、剂型、生产厂家、规格、给药剂量、给药方式、给药频率以及给药周期这几个方面收集药物暴露数据。

当使用二次数据时, 药物暴露数据主要有以下来源:

- a) 药物处方数据;
- b) 药物调配数据;
- c) 药物付费数据;
- d) 来自调查或其他特殊数据收集方式的数据。

应注意来源于这些数据源的药物暴露数据都可能存在损耗的问题, 如: 处方的药物不一定被调配, 调配的药物不一定被服用。尤其是儿科用药的依从性还取决于父母。

5.5.6 结局

应在设计阶段明确定义所有结局, 并解释该定义适用的理由。结局可分为主要结局、次要结局和探索性结局。主要结局应是能够为主要研究目标提供有说服力的证据的变量。次要结局是支持主要目标的辅助性测量, 或反映次要目标的效应测量。探索性结局用于进一步解释或支持研究结果或为以后的研究探索新的假设, 或与探索性目标相关的效应测量。结局定义的描述应包括评估时间、评估方法(如何判断和归类结局事件, 是否包括现患病例、新发病例、恶化病例, 以及是否包括多次发生的结局等)、计算公式等。应定义用于判断结局事件的标准, 并提供结局事件的编码列表。结局事件编码列表的编制需

要在编码系统专家和疾病领域专家的共同参与下完成。此外,需谨慎使用来自其他类似研究的编码列表,因为这些列表是根据其他特定研究的目的和方法制定的。当使用二次数据判断结局事件时,与编码相对应的表格或文字也有助于判断,有时甚至可以考虑回顾疾病的原始记录,以确保结局事件判断的可信度。当仅有处方数据时,可以考虑从药物暴露数据中提取结局事件的信息,或与其他数据库进行链接以获取相关信息。对于依赖暴露时间和结局时间的研究,例如在自身对照设计中,明确结局事件的发生时间尤为重要。

5.5.7 对照

选择合适的对照组是药物流行病学研究的关键要素。一个研究可以设立一个或多个对照组。研究方案中应说明对照组选择的理由及方法。如果设立多个对照组,则应确定主要对照组,并说明每个对照组对于回答研究问题的重要性。

选择对照时,为最大程度地避免或减少偏倚和混杂的影响,应根据研究设计选择合适的对照。例如,对于RCT,通常可选择安慰剂对照、阳性药物对照(Active comparator)等。队列研究可选择内对照、外对照、人群对照或多种对照。病例对照研究的对照选择,需确保对照的代表性(即能代表产生病例的源人群)以及与病例组的可比性,可采用匹配或非匹配的方法选择对照。

5.5.8 协变量

协变量常被用于筛选和匹配研究对象、比较队列间的特征差异、获得倾向评分、构建亚组分析,以及识别和调整潜在的混杂因素和效应修饰因子。因此,准确评估协变量对于确保研究结果的有效性至关重要。应明确定义协变量,并描述识别协变量的方法(若通过编码定义,则提供编码列表)。对于可能成为混杂变量的患者基线特征和其他关键协变量,应使用所有可获得的数据进行估计。如果在所使用的数据库中存在难以识别的重要协变量,应描述研究设计或分析中采用的处理方法(例如进行敏感性分析)。根据协变量的可获得性,一个给定的数据库可能适合或不适合研究特定问题。

协变量的时间变异性对研究结果的准确性具有显著影响。因此,评估协变量的时间点是实现研究人群正确分层的关键因素,并且这些时间点必须在研究报告中得到明确说明。可以使用不同的时间段对协变量进行估计。当编码方法或临床实践发生变化时,协变量的估计应基于覆盖所有研究对象的时间范围。相较于仅基于固定时间范围的数据,利用所有可获得的历史数据定义协变量可有效减少潜在偏倚。对于经长期观察的研究,例如当数据涵盖从儿童到成人的时期时,则不宜采用统一的协变量定义方法,因为协变量在这一时期可能会发生显著变化,从而影响研究结果的可靠性。

5.5.9 分析方法

数据分析包括描述、比较、分析、结果表达、数据分类、偏倚控制及其对结果的影响,例如,由于选择偏倚、错分偏倚、混杂偏倚以及缺失数据等对结果的影响。应说明用于获得结局事件发生或关联的点估计和置信区间的统计程序。应描述所使用的敏感性分析。应明确区分主要分析、亚组分析和次要分析。具体见6.4。

具体的统计分析可以在后续的研究中细化,但应在分析开始前(具体而言,应在首次检查数据前)制定计划。统计分析计划(SAP)通常作为独立文件提出,也可作为研究方案修订的一部分。理想情况下,应在方案完成后立即制定SAP。无论如何,SAP都应在对统计员揭示数据之前完成。这有助于提高研究过程的透明度,并确保分析不受数据的影响。在看到数据后对计划的统计分析进行更改会增加偏倚风险,加大I类错误的概率,并可能损害研究结果的有效性和研究的接受度。

5.5.10 数据质量保证和质量控制

应建立在各研究阶段确保数据质量和完整性的机制,如研究人员管理制度(有明确的职责分工授权;确保数据收集、治理、分析人员获得相应的培训,符合职责能力需求;确保研究人员有足够的时间实施和完成研究等)、原始文件的信息提取、原始数据验证的范围、研究终点的确认以及统计程序的修改和监督等,并在研究方案中进行描述。如果相关机制已有公开发表的文献(例如描述现有数据收集系统程序的出版物),则应予以引用。如适用,应描述所有支持研究的实验室或研究小组的证明和/或资格证书(如教育背景证明、专业认证或培训证明、行业/技能资格证书等)。

6 研究的实施

6.1 一般性考虑

主要研究者应全面负责研究的整体工作，包括研究的实施、研究数据的解释、总结报告的撰写和发表。其职责还包括定期报告研究进程和开展质量保证工作。

遇到特殊情况可以提前结束研究，但必须十分慎重。提前结束研究须基于充分的科学依据与伦理考量，并提供书面文件证明。因管理原因而终止研究的情况极为罕见。研究发起者和研究实施者应预先协商并明确提前结束研究的条件，同时制定处理双方意见分歧的解决机制。

6.2 伦理要求、患者隐私和数据保护

涉及人的研究都应获得机构内的伦理审查委员会、独立的伦理审查委员会或者其他相关机构的批准。研究中如涉及上述问题，应遵守国家有关法律法规。

研究者要保证将个人识别信息从任何非研究人员可获得的研究文件中删除。在可行的情况下，应对研究文件编码，删除个人识别信息，并将编码对应的原始信息与研究文件分开单独存放。所有能够接触到包含个人识别信息数据的人员都要签署保密协议，以保证研究受试者个人信息的安全。涉及遗传信息的生物样本（如临床研究完成后储存的全血或血清样本）是宝贵的资源，但保护这些数据的保密性需要特殊的考量，研究者应参考我国国家标准《人类生物样本保藏伦理要求》（GB/T 38736）。

注：免除伦理审查的情形可参考《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》（国卫科教发〔2023〕4号）第三章第三十二条的规定。免除签署知情同意书的情形可参考我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》（国家卫计委令〔2016〕11号）第五章第三十九条的规定。除了那些已经获取了知情同意的研究数据库，当研究增加受试者的风险或研究者需要含有个人识别信息或遗传信息的数据时，就需要获得知情同意。但在某些情况中，未经同意披露相关的个人医疗信息（如医疗记录）在公共卫生法律下是被允许的，例如，当应对突发公共卫生事件、政府组织实施传染病监测、或通过二次数据来源监测和报告ADR时。

6.3 数据的收集、管理和审核的质量控制

为了确保结果的科学有效性，应该事先制定数据的质量控制标准和措施（包括对未达到预期质量标准的补救措施等）。在具体的数据收集过程中，应准确、迅速、清楚地记录所收集的全部研究数据。应明确责任人，对数据的完整性、计算机处理及文件复制负责。这些人员应具备相应的教育背景、专业培训和经验以完成指派的工作。应详细记录用于获得、核实和促进数据质量和完整性的所有程序，以便其他人能够重复。应保存这些程序的历史文件，包括所有版本及修订日期。对于数据录入的任何变化，都应有文件记录。研究过程中，可根据需要进行多次数据审核。

对于任何需要判定的终点或协变量状态（在队列研究或试验中）或暴露状态（在病例对照研究中），所有的对受试者的暴露（队列）或结局（病例对照研究）状态的测量都应对判定者采用盲法，并在方案中列明。在研究过程和存档阶段，这些测量的文件要和数据文件一起维护。

应始终保证数据安全。只有被授权者才能使用数据。在经开放系统（如互联网）传送数据时，应使用控制系统（如文件加密）以确保电子记录的真实性、完整性以及保密性。在整个研究过程中，应保存数据的充足备份。

6.4 数据分析

应区分是研究开始前在方案中规定的分析还是研究开始后增加的分析。为确保分析的可重复性，应记录和保存分析中使用的所有数据管理和统计软件及程序，并尽可能详细地记录和验证分析过程中的中间步骤。

数据分析通常包括以下内容：

- a) 假设检验。提出明确的、具体的可检验假设，以避免“数据疏浚”（Data dredging）现象，即在没有预先设定的假设指导下，对数据进行广泛的探索性分析，从而增加I型错误的风险。这些假设应与研究问题和研究目标紧密相关，并基于演绎推理，即从一般性的前提出发，推导出具体的、可验证的结果。对于每个结局指标，应详细说明其测量方法，以确保研究的可重复性。同时，研究者应认识到阴性结果的重要性，它们对于证据积累同样具有科学价值。在进行多项统计检验时，必须考虑到多重比较效应，避免因偶然因素导致的统计显著性。

- b) 变量定义。所有研究变量，包括时依性变量如年龄、BMI等，都应予以正式定义，并描述其数据格式和处理方式。此外，结局变量的定义还可能涉及基于历史数据的复杂转换，以近似未直接测量的临床变量。这些转换应与为提高统计模型拟合度而进行的转换区分开来，并提供相应的理由。对于后者，应详细说明使用的拟合检验和转换条件。
- c) 研究设计和样本量考虑因素。在利用现有数据进行的观察性研究中，只要研究结果能得到恰当呈现和解释，样本量并非主要考虑因素。然而，应提供预期的研究对象总数和分层分析中各层的最小样本数作为参考。
- d) 期中分析（如适用）。应描述期中分析的标准、条件和可能存在的缺陷，以及基于期中分析采取的行动，包括停止规则。期中分析需要预先规划，并适当调整统计方法。
- e) 数据源、研究人群和分析集。包括数据源和链接方法、纳入和排除标准、退出/随访、研究开始/索引日期、基线受试者特征和潜在混杂变量，以及完整分析集的描述。同时，明确哪些受试者将被包含在不同的分析中，并注意研究组/队列的创建和亚组定义（如适用）。
- f) 分析方法。应描述用于解决每个研究目标的效应测量和统计方法，包括偏倚控制、混杂因素的调整方法、缺失数据处理、模型拟合、异常值处理、方案变更和不遵守研究的处理、点估计和区间估计的方法、复合变量或派生变量的计算规则、基线和协变量数据的使用、研究期间的定义（研究开始/索引日期、随访期间、研究结束）、随机化因素的纳入、多源数据的处理或整合、治疗相互作用的处理、多重比较和亚组分析的方法以及使用的计算机系统和统计软件包。需要注意的是，在分析阶段，识别和控制混杂偏倚是关键环节。常用的混杂偏倚控制方法包括直接标化法、分层分析、多因素回归分析等。此外，倾向性评分、疾病风险评分、工具变量分析、阴性对照、G-方法和边际结构模型等方法也广泛用于复杂场景下的混杂偏倚调整。
- g) 统计原则，包括置信区间和显著性水平。应具体说明所采用的统计学显著性水平，以及使用单侧检验还是双侧检验。在观察性研究中，可能需要对累积数据进行重复检验，因此需要调整显著性水平以控制I类错误（假阳性结果）。当假阳性问题较严重时，应考虑使用较小的置信水平。任何计划进行的显著性水平调整，以控制从多个亚组比较或多个预测变量或结局的分析（次要分析）中可能产生的I类错误，都应予以说明。然而，根据不同的研究目标，可能需要不同强度的证据。例如，在决定是否需要进行进一步调查产品安全问题时，有关药品许可的政策建议可能需要较低的假阳性决策概率。需要注意的是，统计软件包通常采用标准程序，例如默认P值（即0.05）或置信区间（即95%）。
- h) 敏感性分析。敏感性分析能够用于探究不同假设和（或）特定观测值（研究对象）对结果产生的影响，并可用来支持主要分析的结论。仅对数据进行探索的分析被视为探索性分析，应对此进行明确描述。
- i) 决策标准。如果研究结果将用于决策，应解释为每个决策可能选择的不同结局，哪些统计数据会影响决策过程，以及考虑哪些统计数据值来支持每个结果。

7 不良事件报告

药物流行病学研究通常通过统计分析（即分析性研究），比较暴露/干预组与非暴露/干预组中事件的频率，以评估特定暴露/干预和健康事件之间的关联。这类分析性研究的主要目的是确定某一药品暴露是否增加或降低某一ADE的风险。因此，个例ADE报告及其因果关系评价对实现该目的仅有有限的科学价值。

对于收集原始数据的研究，必需遵循ADE报告的相关法律要求。鉴于研究过程中可能会发现可疑的ADE的信息，但这通常并非研究方案界定的正式研究目的，在方案制定阶段，研究发起者和研究小组就应明确随访和报告安全性信息的具体程序。对于特定的要求，应查阅相关指南。由于要求可能发生改变，应注意及时查阅最新版本的指南，以确保符合最新的规定。

电子医疗数据库的综合分析也可能识别到与某一特定暴露相关风险的非预期增加。这些结果可以通过研究报告进行总结，但并不要求报告ADE/ADR。然而，使用需人工审查的医疗记录或叙述文本的二次数据源的研究（如研究终点是通过回顾医疗记录确认）是个例外。这类研究通常需要报告仅记录在医疗

记录/叙述性文本中的ADR。如果有报告要求，研究方案应明确需收集哪些数据以及如何报告。无论是否需要提交个例报告，研究发起者都应在研究报告中汇总研究结果。而一份个例报告至少应包括以下内容：

- a) 患者的基本信息（如年龄、性别等）和病史描述；
- b) 患者使用的药物描述（成分、商品名、使用途径、使用剂量、使用时间等）；
- c) 患者发生的ADE描述（本质、发生时间、严重程度、重要的检验/检查结果、处理措施、结果等）；
- d) 药物与ADE的因果关系评价。

8 研究报告的撰写

8.1 一般性考虑

研究报告应包含研究方案中提到的所有项目。如果方案在研究期间进行了更新，则研究报告还应反映最新版本的研究方案。如适用，描述中期报告或分析的必要性和目的。如有必要，必须在研究方案中预先明确要发布中期报告。最终报告应总结已完成的研究，全面准确地呈现研究目的、方法、结果、研究的优势和局限性以及对研究结果的解释。

8.2 组成

最终报告应至少包括以下内容：

- a) 描述性标题；
- b) 主要研究者和所有协作研究者的姓名、职称、学位、通讯地址和所属机构；
- c) 每个研究发起者的姓名和通讯地址；
- d) 摘要；
- e) 前言，包括研究背景、研究问题、研究目的和具体目标；
- f) 研究方法，包括所遵循的研究规范或报告规范（如适用）、研究设计、研究流程、研究人群、伦理考量、具体伦理委员会及伦理号、变量、对照、数据源与测量、偏倚、样本量、数据转换、统计方法、质量控制等；
- g) 研究结果，包括研究对象、描述性数据、结局数据、主要结果、其他分析、ADE与ADR（如适用）；
- h) 讨论，包括关键结果、局限性、结果解释、结果外推性、结果对现有诊疗措施的意义；
- i) 从数据分析中得出的结论；
- j) 致谢；
- k) 利益冲突说明；
- l) 参考文献。

建议研究者根据研究的类型和具体场景，选择并遵循相应的报告规范撰写研究报告。

9 研究结果的发表

研究结果的信息交流包括以下几个方面（但不限于）：

- a) 向卫生管理部门和申办者的报告（如研究报告、政策咨询报告等）；
- b) 科学论坛或会议上的报告；
- c) 科学出版物（发表论文）；
- d) 面向患者的交流；
- e) 专门用于发布研究报告的网站。

在结果部分，应定量表述流行病学参数的估计值，通常通过直接描述或图表呈现点估计及其置信区间。在报告安全性研究结果时，应包括相对风险和绝对风险的估计。因果效应的推断应基于讨论部分所探讨的多重因素，包括关联强度、时间顺序、生物学机制、替代理论的可解释性、偏倚、混杂、统计精确度等。研究者不应仅仅基于显著性检验（如P值或置信区间是否包括无效值）的结果，就做出因果关系推断。

研究者有义务发布可能具有科学意义或公共卫生意义的研究结果。对于可能对公共卫生产生重大影响的研究结果，法律或伦理可能要求立即报告给相关主管机构。应该通过发表科学文献，或者在科学会议、座谈会、研讨会上报告等方式及时向学界同行通报研究结果。需要注意，在会议上的报告不能替代经同行评议的文献发表。研究报告的作者署名应该遵守国家相关指导原则。所有作者应该符合作者署名标准，且所有符合署名条件的人均应列为作者。应该披露潜在的经济利益冲突和非经济利益冲突。研究方案中应明确是否同意遵守这些指导原则的决定。

应该根据国家有关法规要求，将研究结果告知研究发起者（政府部门和委托方等）。无论以口头还是书面形式提交研究结果，都应公布研究资金来源，包括直接的资助和药品提供。

10 具体应用场景

10.1 药物利用研究（DUR）

DUR的主要目标是促进人群中的合理用药，可用于描述药物使用的模式和趋势、识别不合理用药的早期信号、研究改善用药的干预措施、促进药物使用的质量控制与持续改善等，并可为药物监管决策提供依据。

DUR通常围绕药物使用链中三个环节开展，即药物使用的系统和结构（药物在医院或医疗机构中的采购、配送和管理方式）、药物使用过程（使用了哪些药物、药物的使用方式以及其使用是否符合相关标准、指南或限制）和药物使用的结果（如疗效、ADR以及医疗资源的利用）。其研究设计可以是横断面研究或纵向研究（Longitudinal studies）。使用的数据包括药物有效成分、药物分类、适应证、限定日剂量（DDD）、处方日剂量（PDD）、健康问题或就诊相关的信息、患者信息、开药者信息、药物成本等。

10.2 药物疗效比较研究（CER）

根据数据来源，产生CER证据的方法分为四类：RCT、观察性研究、已发表的RCT证据的整合以及基于RCT和非RCT证据的整合。

- a) 基于RCT的CER：解释性RCT可以为药物的有效性提供最可靠的证据，但无法反映药物在真实世界中的疗效。其他方法（如实效性试验和大规模简单试验）可用于补充疗效研究中的传统解释性RCT。
- b) 使用观察性数据的CER：众所周知，使用非随机数据进行因果推断很容易受到各种偏倚的影响。因此，应仔细设计或选择真实世界数据（RWD）的来源，并采用合适的统计方法来检验和控制主要偏倚风险（例如混杂偏倚、缺失数据）。TTE可帮助应对这些挑战。观察性研究可与临床试验相互补充，以产生全面的证据。利用观察性数据丰富临床试验的混合设计的例子包括：使用历史数据部分替代随机试验中的平行对照；使用历史数据作为相对治疗效果的先验证据；在单臂研究和IV期试验中构建外部对照组等。
- c) 基于已发表RCT证据整合的CER：当主要目的是估计两种干预措施的相对效果时，可使用RCT结果进行两两比较的Meta分析。网状Meta分析则可结合间接比较评估两个或多个干预措施的相对效果。开展这类研究时，应检查RCT之间的相似性/差异性，确保可比性。
- d) 基于实验性研究和观察性研究证据整合的CER：理想情况下，决策应基于所有可用证据，包括RCT和非RCT研究，以及个体患者数据和已发表的汇总数据。临床试验非常适合研究药物疗效，但不适用于研究远期或罕见结局。另一方面，观察性数据可以提供有关治疗人群、远期结局（如安全性）、患者报告结局、处方模式以及阳性对照等的重要信息。因此，结合临床试验和观察性数据这两个来源的证据可能有助于更早地得出某些有效性/安全性结论或解决更复杂的问题。

使用电子化数据库进行CER时，有时因为数据库中记录信息的局限性，需要从研究人群中再收集一部分数据，或者考虑和其他数据库相连。

CER中偏倚和混杂的控制：观察性CER和试验性CER结果出现不一致，最主要的原因就是观察性CER中包含现用药者，容易引起结果偏倚（易感者损耗和健康用户效应）。为了减少此类偏倚，推荐使用新用药者设计（New-user design），将分析限制在处于疗程初期的患者，以此来控制偏倚。

10.3 药物经济学评价（PE）

PE的研究问题中,除需明确研究背景外,还需明确研究角度,主要包括全社会角度、卫生体系角度、医疗保障支付方角度、医疗机构角度以及患者角度等。在一项药物经济学评价中,可以涵盖多个研究角度,但应自始至终保持研究角度的一致性。

PE按照是否使用模型进行模拟,可分为基于模型的研究和基于个体水平数据的研究两大类。基于个体水平数据的研究又可分为前瞻性研究和回顾性研究。前瞻性研究根据是否有干预措施,又可分为实验性研究和观察性研究。其中,实验性研究包括围绕RCT的平行研究和PCT等。成本效益研究中最常使用的设计是模型研究。当需要考虑多个结果指标(如疗效和ADR)、需要将临床实验的结果外推、研究时间很长或研究预算受约束时,使用模型研究可以在较短时间内提供比较全面的信息。常用的模型包括决策树模型(Decision tree model)、马尔可夫模型(Markov model)、离散事件模型(DES)、分区生存模型(PSM)以及动态模型(Dynamic model)等。

成本分析是PE的主要任务之一,包括成本的确认、成本的测量与成本的估值。成本范围的确认需要与所确定的研究角度以及研究期间保持一致。如果所研究的医疗干预中发生了ADR,应确认因处理ADR而消耗的成本。在采用临床试验设计收集数据进行的药物经济学评价中,应识别并排除为了进行临床试验而发生但在实际临床治疗中不会发生的成本项目。如果疾病治疗的时间超过一年,就应该对成本进行贴现。在估算成本时,应首先列出与干预措施相关的资源使用类型,定义每种类型的单位,然后根据定义的单位估算每种资源使用的数量。计量单位主要有三种:卫生资源消耗的自然单位、相关政府部门制定的标准和根据研究需要定义的计量单位。成本的估值是将每种资源利用的数量乘以其单价,然后将所有类型的成本相加,得出研究的总成本。

PE研究的干预结果主要为健康产出。健康产出的测量指标包括效果(Effectiveness)、效用(Utility)和效益(Benefit)。评价方法主要可分为最小成本分析(CMA)、成本-效果分析(CEA)、成本-效用分析(CUA)和成本-效益分析(CBA)。药物经济学评价还应评估差异性、不确定性以及公平性。

具体关于PE研究方法学的指导规范,可参考最新版《中国药物经济学评价指南》。

10.4 药物警戒影响研究(PIR)

PIR中要研究的结局与药物警戒活动的性质和目标密切相关。由于监管行动大多针对个别药品,因此没有可以衡量每项活动的标准结局,本节概述的概念需要根据具体情况进行应用。结局测量提供了在实施特定风险最小化措施后实现的风险降低程度的总体指标。此外,还可能需要测量因监管干预而产生的、与特定药品无关的潜在意外结局,例如,人群中由于非目标药物使用的变化导致健康状况变差。相关结局可能包括:信息传播和风险知识、行为或临床实践的变化、药物使用模式(例如处方或配药率、治疗替代方案的使用)以及健康结局。

研究设计包括单一时间点横断面研究(Single time point cross-sectional study)、前后对照研究(Before-and-after study)、时间序列设计(Time series design)、队列研究、RCT等。

PIR中要采用的分析方法取决于研究设计和数据收集方法。主要分析方法包括描述性统计、时间序列分析(例如ITS,通常用于分析监管干预的影响,是PIR的可靠方法之一)、连接点分析(Join point analysis)。只要对时间序列数据进行适当整理,就可以根据要回答的具体问题应用不同类型的回归模型(例如泊松回归(Poisson regression))。多因素回归可以控制潜在混杂因素或研究与监管干预的影响或非影响相关的因素。“随时间(t)推移消除风险因素对人群的影响数量”(PIN-ER-t)和“人群中预防的事件数量”(NEPP)等指标,在评估消除风险因素对公共健康的影响方面被证明很有价值,并且可能有助于评估监管干预措施的影响。预测建模技术(Predictive modelling techniques)可以为监管行动的未来影响提供洞见。计时表(Chronographs)通常用于观察性纵向数据库中的快速信号检测,现已被用来可视化监管行动的影响。尽管这是一种可能用于快速评估影响的新方法,但缺乏控制混杂因素的方法。此外,还需进一步验证以确定这种方法在哪些情况下有效或无效。

药物警戒活动可能会产生意外后果,在某些情况下,这可能会抵消风险最小化措施的效果。为确定药物警戒活动的净归因影响,除预期结局之外,还需要测量与潜在意外后果相关的其他结局,并将其纳入PIR的设计中。

11 具体应用主题

11.1 疫苗安全性、有效性研究

疫苗的主要目的是预防疾病，而非治疗疾病，通常大规模接种于健康人群，包括孕妇、哺乳期女性、免疫功能低下患者（如器官移植患者）、儿童、老年人以及罕见疾病患者等特殊人群。这一特点显著影响其风险和效益的评估方式，以及公众对疫苗的看法。方法学上的挑战包括如何定义研究人群、复杂的伦理问题、因结局罕见导致的样本量不足、考虑合并症及其他混杂因素的影响，以及在免疫功能低下患者中识别病例或评估疾病持续时间和严重性的难度等等。

疫苗安全性评估的研究设计包括：队列研究和病例对照研究、队列事件监测（Cohort-event monitoring）等。然而，疫苗研究常常涉及高接种覆盖率的人群，缺乏合适的非接种人群或缺乏足够的个体水平协变量信息，因此传统的队列设计或病例对照设计可能难以应用于该类研究。在这种情况下，研究者可考虑采用仅包含病例的流行病学方法来研究疫苗的安全性问题，如历史对照设计（当前人群的发病率与接种前人群发病率比较的设计）、病例覆盖设计（Case-coverage method）、病例交叉设计（Case-crossover method）和SCCS等。疫苗有效性评估的研究设计包括：传统的队列和病例对照研究、检测阴性病例对照设计（Test-negative case-control design）、病例人群设计、病例覆盖设计、筛查设计（Screening method）、间接队列设计（Indirect cohort (Broome) method）、密度病例对照设计（Density case-control design）、免疫效力减弱（Waning immunity）研究、疫苗疗效比较研究（Comparative vaccine effectiveness）、影响研究（Impact studies）、疾病传播研究（Transmission studies）、集群设计（Cluster design）等。

上述各类设计的适用条件、研究实例和要点等，可参阅专业指南和相关文献。

信号检测和信号评价是疫苗安全性研究的重要内容。除了对自发病例报告或病例系列进行定性分析外，定量方法，如比例失衡分析（Disproportionality analyses）、观测值/期望值(O/E)分析以及序贯方法（Sequential methods），通常用于疫苗的信号检测。基于自发报告数据的信号检测方法主要有频数法、贝叶斯法、无监督机器学习方法以及回归模型等；基于常规诊疗过程形成的数据监测方法主要有处方序列对称分析方法（PSSA）、序贯统计检验方法（SPRT）、有监督机器学习方法和树状扫描统计量（TreeScan）等。用于信号评价的分析方法包括传统回归模型（Logistic回归、泊松回归等），还可通过引入倾向性评分、疾病风险评分、工具变量等对统计模型进行调整，从而进行因果效应估计。

11.2 中成药上市后安全性、有效性研究

对于中成药而言，其上市后安全性、有效性研究尤为重要。由于历史原因和学科特点，部分中成药缺少上市前的临床研究资料，导致中成药普遍存在ADR信息不明确、适应证宽泛、临床定位不明确的问题，因而需通过上市后的研究明确其安全性信息及临床定位，确证其疗效，并进一步验证其在广泛的用药人群、复杂疾病、联合用药等情况下的安全性以及临床疗效。本指南中推荐的药物流行病学研究方法也可应用于中成药上市后安全性、有效性研究。

中成药上市后安全性研究通常在真实、常规的医疗环境中开展，其方法学要点可参考本指南“12.3.2 产生可靠真实世界证据的考虑要点”。

中成药上市后有效性研究应遵循全生命周期研究理念，要在中医药理论指导下开展，除了临床试验外还应重视人用经验的积累。应结合人用经验作为中成药临床试验设计的依据之一，同样临床试验的证据也要结合人用经验考虑其适用性。具体关于中成药上市后临床有效性研究的选题决策、基本原则、分类研究的重点内容和关键环节等的技术规范，可参考中华中医药学会发布的《中成药上市后临床有效性研究指南》。

12 其他

12.1 药物基因组学研究

用于检测基因学变异的主要技术包括基因分型和基于阵列的技术、桑格测序、下一代测序。为了准确描述这些变异并确保等位基因名称的标准化，需要进行精细的管理和注释工作。

药物基因组学研究的设计有多种选择。首先，上市前后RCT可用于研究特定基因学特征的患者是否对治疗有不同的反应，此外还可以确认以基因型为导向的治疗是否优于标准治疗。为了尽可能提高试验效率，可以采用适应性的试验设计，允许在患者开始入组后，前瞻性地调整设计。这类设计利用累积的数据在研究过程中调整研究，既不破坏试验的有效性和完整性，还能减少暴露于不良/有害治疗的患者的预期数量。

观察性研究是另一种选择，既可以是基于家庭的（双胞胎或兄弟姐妹），也可以是基于人群的（不相关的个体）。基于家庭的研究的最大优点在于避免了人群分层导致的偏倚，而基于人群的研究则可以用来评估药物和基因的相互作用。指南中推荐的规范药物流行病学研究原则也适用于观察性药物基因组学研究。

药物基因组学研究的分析应重点关注效应修饰的测量。应注意是否基于功能研究的先验知识对遗传模式（例如显性、隐性或累加性）进行了预定义。然而，研究人员往往缺乏对潜在遗传模式的了解。为解决这一问题，可以对同一数据集基于不同假设进行多次分析，但这可能导致多重检验的问题。在药物基因组学研究中，当评估多个单核苷酸多态性位点（SNPs）、多个暴露和多个相互作用时，通常会面临多重检验和I型错误风险增加的问题。校正多重检验的最常见方法是Bonferroni校正，尽管这种方法过于保守且有导致无效结果的风险。相比之下，其他校正方法（如置换检验（Permutation testing）和错误发现率（FDR）控制），则相对不那么保守。

替代性创新方法包括孟德尔随机化（Mendelian randomization）、贝叶斯方法（Bayesian approaches）、数据挖掘（Data mining）、多基因风险评分（PRS）等。重要的补充方法包括进行个体患者数据Meta分析和/或复制研究，以降低假阳性结果的风险。在分析全基因组关联研究数据时，进行最终分析前的一个重要步骤是实施严格的质量控制程序。这在利用二次数据开展研究时尤为重要。

12.2 人工智能在药物流行病学中的应用

AI在药物流行病学中的应用大致可分为两类：一是用于提取和构建特定数据，二是用于产生某些见解。

a) 数据提取

AI技术可用于从非结构化文档中提取文本数据，将其转换为结构化、可供研究的格式的信息，并可应用统计技术进一步分析。一项正在探索的潜在应用是从医疗记录中提取数据，通常包括命名实体识别（如识别药物或疾病的特定类别或群体），以及关系提取以关联不同的实体集（如药物和适应证）。

机器学习（ML）和自然语言处理（NLP）应用于临床记录中的数据提取包括从医疗记录中提取ADE，以及识别一组相关患者（这通常被称为可计算表型（Computable phenotyping）分析）。大量研究聚焦于从EHR中提取数据，但通过适当调整，该方法同样适用于其他非结构化数据集，如自发呈报系统、产品信息文档，甚至于系统评价的文献筛选。

然而，从非结构化文本中提取数据并非完全准确，并且对于同一数据提取任务，模型性能可能存在很大的差异。因此，需根据具体目标，在精确度和召回率方面做出权衡。例如，一个模型可以从患者自发的ADR报告中识别医学概念并将其映射到医学词汇中，该模型可能更倾向于实现高召回率，因为在手动审查潜在信号时可能会发现假阳性结果；而具有高精度和低召回率的模型则可能会导致无法挽回的信息丢失。换句话说，用于提取数据的ML模型可能会引入一些错误，因此需要根据具体应用场景权衡容错能力。

b) 数据洞察（Data insights）

在药物流行病学中，使用ML模型提取的数据洞察通常属于以下三类之一：混杂控制、临床预测模型和概率表型分析。

倾向评分方法是控制混杂偏倚的主要技术。在实践中，倾向评分通常使用逻辑回归模型来估计。使用ML模型的理论优势包括自动化协变量选择，以及更好地模拟非线性效应和变量间的相互作用。然而，ML在该领域应用仍然有限，目前大多数研究使用合成数据或模拟数据（Plasmode data），而在真实世界数据中的应用仍需进一步探索。

数据驱动的临床预测模型的开发正变得越来越普遍。这些模型还被应用于安全信号检测，并取得了一定的成功。应注意的是，在报告AI预测模型研究时，应清楚定义研究问题、完整呈现预测模型，并客观评估模型性能。

概率表型分析是机器学习在药物流行病学中的另一种潜在用途。其核心是使用一组已标记的样本来训练模型，以此开发病例定义，并输出表型概率作为连续特征。与前面提到的基于机器学习的可计算表型分析不同，概率表型分析是通过一系列特征来估计某个表型出现的概率。而在可计算表型分析中，机器学习技术仅用于提取识别相关病例的信息。

另一个可能的应用是因果推理中的假设生成，但这仍需进一步研究。

机器学习还能用于识别药物治疗效果异质性。药物治疗效果异质性（HTE）是指不同患者对同一种药物治疗的反应（药物治疗效果）存在差异，其对于个体化医疗和精准治疗具有重要意义，可以帮助医生根据患者的具体情况选择最合适的治疗方案，提高治疗效果和减少不良反应。机器学习识别治疗效果异质性的路径分为两种：基于风险的建模与基于效应的建模。

基于风险的建模路径假设治疗效果与结局事件发生风险相关，利用机器学习构建患者结局事件发生风险的预测模型，比较具有不同风险患者的药物治疗效果的差异，以识别具有最大治疗效果的患者群体及其特征。而基于效应的建模路径则直接以治疗效果为目标构建预测模型，通过估计不同患者群体或每个患者的治疗效果，识别具有最大治疗效果的患者群体特征。这一路径目前主要有两条技术路线：一是假定预测模型不可知，特点是不直接估计药物治疗效果，而是先估计结局事件和药物暴露，然后采用后处理估计药物治疗效果，主要方法包括T-learner、X-Learner、S-Learner、R-learner和DR-learner等；二是利用特定模型直接估计药物治疗效果，主要方法包括因果森林（Causal forest）、贝叶斯加性回归树（BART）等。然而，基于效应的建模路径针对生存结局的方法尚不成熟，仍有待进一步研究和开发。

c) 可解释的人工智能（Explainable AI）

人工智能在决策、预测、提取等方面的输出可能存在不正确的情况，有时对于某些特定人群来说尤为明显，因此它可能导致需要加以调查的风险和伦理问题。由于深度学习模型本身无法直接解释，因此已经开发出各种解释其决策的方法。然而，这些方法仅提供近似结果，可能无法真实反映底层模型的机制，并且其性能尚缺乏充分测试。

12.3 药物流行病学指导真实世界证据产生

12.3.1 真实世界证据的应用范围

一般情况下，不应使用观察性证据来取代传统RCT信息，但两者是互补的。真实世界证据（RWE）可提供诸如干预措施的长期随访数据，以及未被纳入RCT的人群的疗效信息等重要补充。

在许多情形中，RWD和RWE可用于支持药物评价和监管决策，涵盖从上市前的临床研发到上市后再评价等多个环节。在药物评价中使用RWE的三个主要目标为：

- a) 支持申请人研究的计划和有效性，例如为上市前和上市后研究的招募提供信息，评估计划中纳入/排除标准的影响，衡量临床试验人群（治疗和对照组）对真实世界目标人群的代表性，并评估临床试验对照组中使用的医疗标准是否与当前的真实世界医疗标准相当。
- b) 了解临床背景，例如测量疾病的发病率、患病率及其特征，生成有关实际临床医疗标准的证据，并在不同人群中进行比较；描述真实世界的药物使用情况（新用药率、现用药率、数量、持续时间、换药模式）。
- c) 调查关联和影响，例如调查治疗暴露与有效性或安全性结局之间的关联（如使用RWD作为外部对照组），并监测风险最小化措施的实施和有效性。

RWE应用于支持药物监管决策的具体应用范围包括：为新产品批准上市提供有效性或安全性的证据（相关的真实世界研究包括：使用RWD获得的结局或安全性数据的RCT，包括PCT等；以及针对某些缺乏有效治疗措施的罕见病和危及生命的重大疾病，而采用基于RWE作为外部对照的单臂临床试验等）；为已获批产品修改说明书提供证据，包括增加或修改适应证，改变剂量、给药方案或给药途径，增加新适用人群，增加实效比较信息，增加安全性信息等；作为上市后要求的一部分支持监管决策的证据；名老中医经验方、中药医疗机构制剂的人用经验总结与临床研发；精准定位目标人群以支持精准医疗等。此外，RWE还可应用于医保决策、药物经济性评价以及临床药品综合评价等。

12.3.2 产生可靠真实世界证据的考虑要点

药物流行病学的基本原理和方法学可指导产生可靠的RWE。使用RWD开展研究，应先确定研究问题，再确定最适合回答研究问题的研究方法 with 数据源。应避免根据特定数据源进行设计，并说明纳入与排除特定数据源的理由。良好的RWD质量是开展真实世界研究的基础，直接影响研究生成的证据强度。RWD质量评价，在遵循伦理原则，符合法规要求，保障数据安全的基础上，主要关注数据的相关性和可靠性。数据的相关性，指的是数据是否可充分回答研究问题，包括数据是否涵盖关键数据要素（如干预/暴露、结局、协变量、研究人群特征与代表性、对照等等）。数据的可靠性主要从数据的完整性、准

确性、透明性和质量保证方面进行评价。RWD质量评价也是RW研究方案可行性评估的关键内容。除此以外，了解和使用以下流行病学方法学知识对产生可靠RWE具有重要作用：

- a) RWE数据源及其特征：
 - 1) 不同的数据类型（例如，初级保健、专科护理、医院护理、疾病登记、索赔数据、纵向药物处方、配药或其他药物使用数据）。
 - 2) 数据收集的背景，其中应包括但不限于当地诊断标准、当地处方实践、当地处方药、当地编码实践、报销政策等。
 - 3) 真实世界数据源，包括：药物暴露和临床事件的常用编码术语，通用数据模型，数据质量评估（包括数据质量指标、数据质量框架、错误分类和数据缺失、基准测试），RWD局限性和解决这些问题的统计方法。
- b) 建立有意义的RWE的适当方法：
 - 1) 流行病学研究设计，包括传统设计（队列研究与病例对照研究设计）以及单纯病例设计和病例人群设计等；使用一次数据与二次数据的研究；现用药者设计与新用药者设计；阳性暴露对照与非暴露对照组的选择。
 - 2) 观察性研究中的偏倚机制（信息偏倚、选择偏倚、混杂偏倚）以及在设计和分析阶段处理这些问题的方法（包括限制、匹配、分层、建模、倾向评分、多重插补、阴性对照等）；处理未测量混杂偏倚和时间依赖性混杂偏倚的方法。
 - 3) 评估观察性研究中的效应修饰、相互作用和异质性的方法（如分层、归因比（Attributable proportion (A)）、交互作用指数(synergy index (S))、Meta 回归等）。
 - 4) 评估和验证观察性研究中的不同暴露、结局和协变量的方法（见 5.5.5、5.5.6、5.5.8）。
 - 5) 因果推断方法（包括 TTE 以及与 ICH E9 (R1) 指导原则的结合等）。
 - 6) Meta 分析等证据整合以及数据整合（Data pooling）的方法。
 - 7) 评估真实世界研究的统计分析方法（如描述性分析、分层分析、多因素回归、倾向性评分、工具变量、G-方法等）。

参 考 文 献

- [1] International Society of Pharmacoepidemiology. About Pharmacoepidemiology [EB/OL]. (2024-10-05) [2024-12-15]. <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/about-pharmacoepidemiology/>.
- [2] International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP) [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(1): 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
- [3] 胥洋, 丁呈怡, 詹思延. 中国药物流行病学研究方法学指南 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(1): 5-9. [Xu Y, Ding CY, Zhan SY. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 28(1): 5-9] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.01.002.
- [4] 中国药学会药物流行病学专业委员会. 中国药物流行病学研究方法学指南 (T/CPHARMA 002-2019) [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(10): 1180-1185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.10.002.
- [5] The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-15]. https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.
- [6] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3) [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf.
- [7] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases (version 1) [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240951.pdf>.
- [8] Food and Drug Administration. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. <https://www.fda.gov/media/79922/download>.
- [9] European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500133174_en.pdf.
- [10] Food and Drug Administration. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. <https://www.fda.gov/media/71546/download>.
- [11] 曾繁典, 郑荣远, 詹思延, 等主编. 药物流行病学, 第2版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 54-153.
- [12] 胡贵平, 胡亚楠, 詹思延. PRECIS研究进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(3): 439-442. [Hu GP, Hu YN, Zhan SY. Progress in research of pragmatic-explanatory continuum indicator sunnnary[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2016, 37(3): 439-442.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.031.
- [13] 孙重阳, 张浩然, 刘晓玉, 等. 伞形综述: 选择与应用最佳综合证据的循证实践 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5): 609-614. [Sun CY, Zhang HR, Liu XY, et al. Umbrella review: evidence-based practice for selecting and applying the best synthesis of evidence[J].

- Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2022, 22(5): 609-614.] DOI: 10.7507/1672-2531.202201021.
- [14] 万朝敏. 临床医学研究常用设计方案实施方法非随机对照研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, (5): 398-400. [Wan CM. Commonly used methods for implementing study designs in clinical medical research: non-randomized controlled studies[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2008, (5): 398-400.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2008.05.029.
- [15] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 人类生物样本保藏伦理要求 [EB/OL]. (2024-09-30) [2024-12-17]. <http://c.gb688.cn/bzgk/gb/showGb?type=online&hcno=EAEB2F0A1040E54B097239EDF59E4057>.
- [16] 国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法 [EB/OL]. (2024-11-17) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm.
- [17] 国家卫生健康委, 教育部, 科技部, 等. 涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法 [EB/OL]. (2024-11-17) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743658.htm.
- [18] European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/wc500137939_en.pdf.
- [19] Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE) [J]. BMJ, 2018, 363: k3532. DOI: 10.1136/bmj.k3532.
- [20] World Health Organization, WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, et al. Introduction to drug utilization research [EB/OL]. (2024-10-19) [2024-12-17]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42627/924156234X.pdf?sequence=1>.
- [21] Good ReseArch for Comparative Effectiveness. GRACE Principles: Good Research for Comparative Effectiveness [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://www.graceprinciples.com/doc/GRACE_Principles.pdf.
- [22] Liu GG, Hu SL, Wu JH, et al. China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations [EB/OL]. (2024-10-19) [2024-12-17]. https://www.ispor.org/docs/default-source/heor-resources-documents/pe-guidelines/china-guidelines-for-pharmacoeconomic-evaluations-2020.pdf?sfvrsn=446b6f6_3.
- [23] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等主编. 中国药物经济学评价指南 (2020中英双语版) [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020.
- [24] 王志飞, 谢雁鸣, 唐健元, 等. 中成药上市后临床有效性研究指南 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 842-848. [Wang ZF, Xie YM, Tang JY, et al. Guidelines for post-marketing research on clinical effectiveness of Chinese patent medicines [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(3): 842-848.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20231013.501.
- [25] The SAMM guidelines: Guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines [J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 1994, 3(1): 1-4. DOI: 10.1002/pds.2630030103.
- [26] Verstraeten T, DeStefano F, Chen RT, et al. Vaccine safety surveillance using large linked databases: Opportunities, hazards and proposed guidelines [J]. Expert Review of Vaccines, 2003, 2(1): 21-29. DOI: 10.1586/14760584.2.1.21.

- [27]Hall GC, Sauer B, Bourke A, et al. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(1): 1–10. DOI: 10.1002/pds.2229.
- [28]Jalbert JJ, Ritchey ME, Mi X, et al. Methodological considerations in observational comparative effectiveness research for implantable medical devices: an epidemiologic perspective [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(9): 949–958. DOI: 10.1093/aje/kwu206.
- [29]Morton JB, McConeghy R, Heinrich K, et al. Consensus of recommendations guiding comparative effectiveness research methods [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(12): 1354–1360. DOI: 10.1002/pds.4051.
- [30]Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR–ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(9): 1033–1039. DOI: 10.1002/pds.4297.
- [31]Kurz X, Bauchau V, Mahy P, et al. The ADVANCE Code of Conduct for collaborative vaccine studies [J]. *Vaccine*, 2017, 35(15): 1844–1855. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.039.
- [32]The Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance: report of CIOMS Working Group on Vaccine Safety [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.
- [33]Feuerriegel S, Frauen D, Melnychuk V, et al. Causal machine learning for predicting treatment outcomes [J]. *Nat Med*, 2024; 30(4): 958–968. DOI: 10.1038/s41591-024-02902-1.
- [34]Kent DM, Paulus JK, van Klaveren D, et al. The Predictive Approaches to Treatment effect Heterogeneity (PATH) Statement [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(1): 35–45. DOI: 10.7326/m18-3667.
- [35]国家药品监督管理局. 真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(试行) [S]. 2024.
- [36]国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [S]. 2024.
- [37]国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行) [DB/OL]. (2024-09-04) [2024-12-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200901104448101.html>.
- [38]国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行) [DB/OL]. (2024-05-01) [2024-12-17]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
- [39]国家药品监督管理局药品审评中心. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行) [DB/OL]. (2024-10-20) [2024-12-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=684f09aecdd4fb1e3c39134b2c915c4b>.
- [40]Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Exceptions and modifications to the EU guidance on good pharmacovigilance practices that apply to UK marketing authorisation holders and the licensing authority [EB/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5fee14e6e90e0776a8d56123/Exception_s_and_modifications_to_the_EU_guidance_on_good_pharmacovigilance_practices_that_apply_to_UK_MAHs_v2.pdf.
- [41]王巍巍, 卓琳, 詹思延, 等. 药械安全性评价研究的系统综述和Meta分析制作指南 [J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(7): 502–509. [Wang WW, Zhuo L, Zhan SY, et al. Guide on conducting systematic reviews and Meta-analyses of safety evaluation in

- pharmacoepidemiology research [J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2020, 29(7): 502-509.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.07.011.
- [42]European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies [S/OL]. (2021-10-22) [2024-05-04].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0.
- [43]Desai RJ, Kim SC, Curtis JR, et al. Methodologic considerations for noninterventional studies of switching from reference biologic to biosimilars [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(7): 757-769. DOI: 10.1002/pds.4809.
- [44]Pratt NL, Mack CD, Meyer AM, et al. Data linkage in pharmacoepidemiology: A call for rigorous evaluation and reporting [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(1): 9-17. DOI: 10.1002/pds.4924.
- [45]Pottegård A, Kurz X, Moore N, et al. Considerations for pharmacoepidemiological analyses in the SARS-CoV-2 pandemic [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(8): 825-831. DOI: 10.1002/pds.5029.
- [46]Sarri G, Patorno E, Yuan H, et al. Framework for the synthesis of non-randomised studies and randomised controlled trials: a guidance on conducting a systematic review and meta-analysis for healthcare decision making [J]. BMJ Evidence-Based Medicine, 2022, 27(2): 109-119. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111493.
- [47]Aurich B, Apele-Freimane D, Banaschewski T, et al. c4c: Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children – A c4c expert group white paper [J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(12): 4997-5016. DOI: 10.1111/bcp.15119.
- [48]Hayes KN, Cadarette SM, Burden AM. Methodological guidance for the use of real-world data to measure exposure and utilization patterns of osteoporosis medications [J]. Bone Rep, 2024, 20: 101730. DOI: 10.1016/j.bonr.2023.101730.
- [49]Wang SV, Pottegård A, Crown W, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2023, 32(1): 44-55. DOI: 10.1002/pds.5507.
- [50]International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH). Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials: to the guideline on statistical principles for clinical trials (E9(R1)) [EB/OL]. (2024-10-05) [2024-12-15].
https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf.