



中国药学会团体标准

T/CPHARMA 002-2025

代替T/CPHARMA 002-2019

药物流行病学研究方法学指南（第2版）

Guide on methodological standards in
pharmacoepidemiology (2nd edition)

2025-10-30 发布

中 国 药 学 会 发布

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	7
5 研究方案的制定	9
5.1 研究问题	9
5.2 一般性考虑	9
5.3 构成要素	9
5.4 研究目标	10
5.5 研究方法	10
6 研究的实施	12
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	13
6.4 数据分析	13
7 不良事件报告	14
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	15
10 主要应用场景	15
10.1 药物利用研究（DUR）	16
10.2 药物疗效比较研究（CER）	16
10.3 药物经济学评价（PE）	16
10.4 药物警戒影响研究（PIR）	17
11 主要应用主题	17
11.1 疫苗安全性、有效性研究	17
11.2 中成药上市后安全性、有效性研究	18
12 其他	18
12.1 药物基因组学研究	18
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) 新增“规范性引用文件”；
- b) 补充术语、定义以及缩略语；
- c) 删除“基本研究流程”这一章，将其内容重新分为若干独立章节；
- d) 增补研究方案构成要素及相关方法学要求，涵盖研究问题、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；
- e) 增加研究实施的一般性考虑；
- f) 更新伦理要求、患者隐私和数据保护相关内容；
- g) 更新数据的收集、管理和审核的质量控制建议；
- h) 增加数据分析的要求与建议；
- i) 将“不良反应报告”调整为“不良事件报告”，并补充个例报告内容；
- j) 增加研究报告撰写的建议；
- k) 将原“具体研究类型”章节拆分为“主要应用场景”、“主要应用主题”和“其他”三章；
- l) 新增药物利用研究、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等相关内容；
- m) 增加产生药物疗效比较研究证据的方法；
- n) 补充疫苗有效性、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) 增加基因变异检测主要技术方法以及药物基因组学研究的分析方法。

本文件在系统梳理全球文献的基础上，参考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）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）等多部具有代表性的国际指南，并结合中国相关实践起草。

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、程虹、张程亮、邱晓燕、宫建、冼静怡、唐少文、管晓东、王胜锋、胥洋、杨智荣、颜济南、吴昀效、聂晓璐、武珊珊、田金徽、柳鹏程、叶小飞、曾力楠、赵厚宇、张艺潞、孟若谷、程吟楚、卓琳、刘志科、刘玉强、高乐、董健卫、贾运涛、蒋磊、寇皓、李海、林志健、刘铎、刘芳、刘刚、罗璨、孟现民、宁毅、邱学文、尚楠、沈静、师少军、宋学坤、孙静、汪燕燕、王连心、王雯、王怡、吴婷、徐惠琴、闫峻峰、闫磊、杨兴华、余爱荣、袁静、张波、张鹏、张伟霞、张秀华、赵立波、周吉芳、周凌云。

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原理与方法，研究人群中药物的利用及其效应的应用科学。药物流行病学研究能为药物的安全性和有效性提供重要信息，并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，世界各国监管机构与学术组织纷纷结合本国国情发布了相关指南。中国药学会药物流行病学专业委员会也于2019年发布《药物流行病学研究方法学指南》团体标准，对我国该领域的发展具有重要意义。

近五年来，国外主要相关指南不断更新，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。与此同时，我国药物流行病学研究也处于蓬勃发展阶段。与2019年的第1版指南相比，研究所涉及的数据来源、关键要素、研究设计、分析策略和研究场景等均发生了较多变化。因此，有必要对该指南进行修订，以期政府监管部门、研究机构及药物研发生产企业等开展药物流行病学研究提供更加明确的指引与参考。

本标准旨在规范药物流行病学研究方法学中的一般要求，包括研究的方案制定、实施与结果的发表等，并概述其主要应用领域的特点或特殊要求。需要指出的是，本标准不涉及具体技术细节。因此，在开展具体研究时，应结合指南解读、相关技术指南及规范性文件共同使用，以确保生成高质量的研究证据。



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。

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

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。

[来源：曾繁典，郑荣远，詹思延，等. 药物流行病学[M]. 2版. 北京：中国医药科技出版社，2016：

1.]

3.2 变量

3.2.1

暴露 exposure

研究对象接触过某种药物或具有某种与研究目的相关的特征或行为。

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

在随访观察中被观察和测量的、与研究假设相关的结果事件。

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 研究设计

3.3.1

实效性试验 pragmatic clinical trial

在常规或接近常规的临床环境下，针对异质性更高、更具代表性的患者群体，使用标准化程度较低的治疗方案，对干预措施进行评估的随机对照试验。

[来源：The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15]. https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en, 有修改]

3.3.2

目标试验仿真 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，设计一个可回答研究问题的、假设的理想随机试验（“目标试验”），并模拟其关键设计要素（如入排标准、干预措施、随访计划等），以减少观察性研究中的混杂与偏倚，从而更为有效地评价因果效应。

[来源：The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15]. https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en, 有修改]

3.3.3

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。该方法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。

[来源：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.]

3.4 药品安全性信息

3.4.1

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，无论是否与药物存在因果关系，均被视为药品不良事件。

[来源：International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (E2D) [EB/OL]. (2003-11-12) [2023-09-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf.]

3.4.2

药品不良反应 adverse drug reaction

合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

[来源：中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法（卫生部令第81号）[EB/OL]. (2011-05-04) [2025-07-26]. https://www.gov.cn/zhengce/2021-06/29/content_5723552.htm.]

3.5 应用场景

3.5.1

药物利用研究 drug utilization research

对全社会的药物市场、供给、处方及其使用的研究，其研究的重点是药物利用所引起的医药、社会和经济后果，以及各种药物和非药物的因素对药物利用的影响，其最终目的在于促进合理用药。

[来源：曾繁典，郑荣远，詹思延，等. 药物流行病学[M]. 2版. 北京：中国医药科技出版社，2016: 264.]

3.5.2

疗效比较研究 comparative effectiveness research

在现实临床环境中，对预防、诊断、治疗和健康管理等多种可选方案进行利弊比较，产生和合成相关证据的研究。

3.5.3

药物经济学评价 pharmacoeconomic evaluation

通过测量和比较不同药物治疗方案、药物治疗方案与其他治疗方案（如手术治疗、理疗等）以及不同卫生服务项目所产生的相对社会经济结果，为临床用药决策、疾病防治决策以及医保支付决策提供科学依据。

[来源：曾繁典，郑荣远，詹思延，等. 药物流行病学[M]. 2版. 北京：中国医药科技出版社，2016: 304.]

3.5.4

药物警戒影响研究 pharmacovigilance impact research

评价药物警戒活动（如风险最小化措施等）所产生的预期的和非预期的效果的研究。

[来源: The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15].

https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.]

3.5.5

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。

[来源: The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15].

https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.]

3.6 人工智能

3.6.1

人工智能 artificial intelligence

使机器能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。

[来源: The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15].

https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.]

3.6.2

机器学习 machine learning

人工智能（3.6.1）的一个分支，指的是计算机能从数据中自动识别和提取规律，而不必人类事先对这些规律进行明确编程。

[来源: The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15].

https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.]

3.6.3

自然语言处理 natural language processing

语言学、计算机科学与人工智能（3.6.1）的交叉领域，旨在使机器能理解文本和语音信息。

[来源: The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15].

https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.]

3.6.4

深度学习 deep learning

机器学习（3.6.2）的一个分支，能进行复杂度更高的数据解析与分析。

[来源: The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-12-15].

https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.]

3.7 真实世界研究

3.7.1

真实世界数据 real world data

来源于日常收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据。

[来源：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） [EB/OL]. (2020-01-07) [2024-12-16].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html>.]

3.7.2

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(真实世界数据(3.7.1)),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(真实世界证据(3.7.3))的研究过程。

[来源：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） [EB/OL]. (2020-01-07) [2024-12-16].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html>.]

3.7.3

真实世界证据 real world evidence

通过对适用的真实世界数据(3.7.1)进行恰当和充分的分析所获得的关于药物的使用情况和潜在获益-风险的临床证据。

[来源：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） [EB/OL]. (2020-01-07) [2024-12-16].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html>.]

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 规定日剂量 (Defined daily dose)

DES 离散事件仿真 (Discrete events simulation)

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 治疗效应异质性 (Heterogeneity of treatment effect)

ITS 中断时间序列 (Interrupted time series)

MAR 随机缺失 (Missing at random)

MCAR 完全随机缺失 (Missing completely at random)

ML 机器学习 (Machine Learning)

MNAR 非随机缺失 (Missing not at random)

NEPP 特定人群中预防事件数 (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 evaluation)

PECO 人群、暴露、对照、结局 (Population, exposure, comparison, outcome)

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

PICO 人群、干预、对照、结局 (Population, intervention, comparison, outcome)

PIN-ER- t 特定时段内消除风险因素后的人群影响数 (Population impact number of eliminating a risk factor for a given period of time t)

P0 人群、结局 (Population, outcome)

PRS 多基因风险评分 (Polygenic risk score)

PSM 分区生存模型 (Partitioned survival model)

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

RCT 随机对照试验 (Randomized controlled trial)

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 (Self-controlled case series)

SNP 单核苷酸多态性位点 (Single nucleotide polymorphism)

SPRT 序贯概率比检验 (Sequential probability ratio test)

TreeScan 树状扫描统计量 (Tree-based scan statistic)

TTE 目标试验仿真 (Target trial emulation)

5 研究方案的制定

5.1 研究问题

研究开始前应提出明确的研究问题。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其理论框架的文献综述。研究问题应明确区分为描述性或分析性: 描述性研究问题宜采用PO(人群、结局)框架构建; 分析性研究问题应使用PICO(用于干预性研究)或PECO(用于观察性研究)框架进行精确表述(P:人群、I:干预、E:暴露、C:对照、O:结局)。宜依据FINE标准, 即: 可行性(Feasible)、重要性(Important)、创新性(Novel)和符合伦理(Ethical), 评估研究问题。

5.2 一般性考虑

确定研究问题后, 应首先起草研究方案。宜在制定方案前评估回答研究问题的可行性, 并在方案确定后再次评估。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。可根据需要对研究方案进行修订, 所有修订均应记录其理由。建议研究者在开展研究前对方案进行注册或公开发表, 以提高透明度、减少报告偏倚。

5.3 构成要素

研究方案宜包含以下要素:

- a) 研究名称、版本号、注册号(如有);
- b) 主要研究者、协作研究者、研究发起者及参与机构的信息;
- 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, 以及研究设计、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) 方案修订记录(含时间和理由);
- l) 方案的存档或注册;
- m) 不良事件(ADE)/不良反应(ADR)的管理与报告程序(如适用);
- n) 利益冲突声明。

5.4 研究目标

应根据研究问题确定研究目标，并区分主要目标、次要目标和探索性目标。研究目标应与研究问题密切相关，覆盖其所有方面，并按逻辑顺序排列。研究目标的制定宜采用SMART原则，即：具体的（Specific）、可衡量的（Measurable）、可实现的（Achievable）、相关的（Relevant，与研究问题一致）和时限明确的（Time-bound）。

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。原始研究可根据是否主动施加干预措施，分为干预性研究（实验性研究）和非干预性研究（观察性研究）。干预性研究根据是否随机分组，可分为随机对照试验（RCT）和非随机对照试验（Non-RCT）。RCT可进一步分为解释性试验（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。此外，根据研究目的和实施过程的不同，临床试验还可采用多种衍生设计类型，包括交叉设计（Cross-over design）、析因设计（Factorial design）、聚类随机设计（Cluster randomized design）、分层随机设计（Stratified randomization design）、队列内随机设计（Randomized consent/Within-cohort design），以及适应性设计（Adaptive design）等。观察性研究的常用设计包括：队列研究及其拓展（如目标试验仿真（TTE）研究等）、病例对照研究及其衍生设计（如巢式病例对照设计、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（Case-crossover design）、自身对照病例系列（SCCS）设计、自身对照风险区间设计等）、横断面研究及生态学研究（包括病例-人群研究、中断时间序列（ITS）分析和用于疫苗监测的病例-覆盖（生态学）设计等）。二次研究包括系统综述、Meta分析、决策分析、经济学分析等。此外，还包括在二次研究基础上形成的整合性证据综述（如伞形综述等）。研究设计的选择应以降低选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚为原则，以获得研究目标的有效证据。例如，在真实世界研究中，为减少选择偏倚和适应证混杂，宜优先采用更具方法学优势的阳性对照-新用药者设计（ACNU），而非现用药者设计。此外，应对研究设计的可行性进行评估或预试验，并阐述其优势与局限性。

5.5.2 数据源

数据可根据来源分为一次数据源和二次数据源。

一次数据源指专为研究目的所收集的数据，常见方式包括调查、登记注册等。收集一次数据时，应使用经过验证的工具与测量方法，并说明其验证过程与结果，以确保数据的完整性和有效性。如需通过预试验检验数据收集工具与测量方法，应明确预试验方案，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，常用的是电子健康数据库。使用电子健康数据库时，应注意以下几点：

- 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欠；
- 通过数据库评价药物暴露时可能引入的偏倚；
- 通过数据库定义结局的有效性；
- 数据库彼此之间的不一致性。

若研究使用现有的二次数据源（如EHR等），应报告数据记录和编码的有效性，同时系统评估数据缺失机制（如完全随机缺失（MCAR）、随机缺失（MAR）、非随机缺失（MNAR）），并说明拟采取的数据缺失处理策略。若为系统评价或Meta分析，则应详细描述检索策略和流程，以及从研究者处确认数据的方法。若使用多个数据源，应说明理由；如果进行数据链接，则应说明目标数据、链接方法（如链接变量、匹配算法等）及其有效性（如链接成功率等）。

5.5.3 研究人群

根据研究个体、研究地点、研究起止时间，以及纳入和排除标准确定研究人群。应说明设定纳入和排除标准的依据，及其对可供分析的受试者数量的影响。若从基线人群抽样，则应描述基线人群特征和具体抽样方法。可使用非正式调查或预试验获得的数据，对是否能获取必要的样本量进行论证。应选择

合适的研究设计，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（即结果能否外推至实际用药人群）。

5.5.4 研究样本量

应明确每个结局事件的预期样本量和具体研究目的之间的关系。此外，研究者应说明确定样本量的方法，并提供相关的假设和依据。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，应尽可能在研究方案中明确频率估计值的期望精度。特别重要的是，对于罕见结局（如与特定疫苗问题相关的不良结局）和长潜伏期结局，应明确说明样本量计算的方法原理（如Fisher精确检验、贝叶斯法（Bayesian approach）等），并报告分析细节，如贝叶斯分析中先验分布的选取依据等。研究结束时，尤其当结果为阴性时，应结合结果重新评估最初的把握度计算和基本假设的合理性。

5.5.5 暴露或干预

应明确定义所有拟研究的暴露或干预，并说明适用的理由。定义可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），也可进一步按照持续时间、时间窗（也称为风险期或暴露期，如当前暴露与既往暴露）或剂量水平（如当前剂量、随时间累积的剂量）等进行细化。应明确时间窗相关的要素，包括处方或配药的日期、处方期限、连续用药宽限期、重叠处方处理以及暴露期/干预期的终止日期等。应注意避免永恒时间偏倚和暴露错分等问题。必要时，还应明确设规定药物洗脱期、剂量转换方法（如规定日剂量（DDD）与处方日剂量（PDD）的换算），以及联合用药时不同药物暴露权重的界定和处理方法。如研究对象仅限于首次使用药物的人群（新用药者），应明确定义。必要时，可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于研究方案中。

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等方面收集药物暴露数据。

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。

应注意各来源均可能存在数据损耗的问题，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监护人。

5.5.6 结局

应在设计阶段明确定义所有结局，并解释每个定义适用的理由。结局可分为主要结局、次要结局和探索性结局。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）及计算公式等。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。该列表宜由编码专家与临床专家共同编制。需谨慎借用其他类似研究的编码列表，因其可能基于不同研究目的和方法制定。当使用二次数据判断结局事件时，可辅编以编码相对应的表格或文本信息，有时甚至可考虑回顾原始疾病记录，以增强结局事件判断的可信度。当使用算法识别结局事件时，应报告其验证性能（如灵敏度、特异度、预测值等），并说明验证样本的来源。当仅有处方数据时，可考虑从药物暴露数据中提取结局事件的信息，或通过数据库链接以补充相关信息。对于依赖暴露时间和结局时间的研究设计（如自身对照设计），明确结局事件的发生时间尤为重要。

5.5.7 对照

对照的选择是研究设计的关键环节。一个研究可设一个或多个对照组。研究方案中应说明对照组选择依据及方法。若设多个对照组，应明确主要对照组，并说明每个对照组对于回答研究问题的作用和重要性。

为最大限度控制偏倚和混杂，对照组的选择应与研究设计相匹配。例如，RCT宜选择安慰剂对照、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组需确保具备代表性（即能代表产生病例的源人群），并与病例组具有良好的可比性，可采用匹配或非匹配的方法选取。

5.5.8 协变量

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，需提供编码列表）。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定义。应区分混杂变量与中介变量，以避免在调整过程中引入条件性偏倚，必要时可借助有向无环因果图辅助识别。如果在所使用的数据源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（例如敏感性分析等）。需注意，特定数据库对某一研究问题的适用性取决于相关协变量的可获得性。

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，应报告评估协变量的时间点，以实现与研究人群的正确分层。可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进行。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，不宜采用统一的协变量定义，因为协变量在此期间可能发生显著变化，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、数据分类和偏倚控制，以及评估偏倚（如选择偏倚、错分偏倚、混杂偏倚等）和缺失数据等对结果的影响。应说明用于计算结局事件发生率或关联性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，并明确区分主要分析、亚组分析和次要分析。具体见6.4。

具体的统计分析可在后续研究中细化，但相关计划应在分析开始前（首次接触数据前）制定。统计分析计划（SAP）通常作为独立文件提出，也可作为研究方案的修订或附件。宜在研究方案确定后、统计分析人员接触数据前尽快制定SAP，避免分析受到数据的影响，以提高研究的透明度。若在接触数据后再修改SAP，可能引入偏倚，增加I类错误的风险，并影响研究结果的有效性和研究的可信度。

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，并在研究方案中进行描述。这些机制包括：制定研究人员管理制度（如明确职责分工和授权；确保数据收集、治理、分析人员获得相应的培训，并符合职责能力需求；确保研究人员有足够的时间实施和完成研究等）；明确原始文件信息的提取流程；明确原始数据验证的范围；明确研究终点的确认方法；制定统计程序的修改和监督措施等。必要时应进行独立的数据审核或外部质量控制，确保分析代码、算法与关键结果的可重复性。如已有公开发表的相关文献（例如描述现有数据收集系统程序的出版物），应予以引用。必要时，还应说明所有支持研究的实验室或研究小组的资质证明和/或资格证书（如教育背景证明、专业认证、培训证明、行业/技能证书等）。

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各项工作，包括研究的实施、数据的解释、总结报告的撰写和发表，确保研究符合伦理和监管要求，并需定期报告研究进展并开展质量保证工作。

如遇特殊情况可提前终止研究，但应十分审慎。提前终止研究必须基于充分的科学依据和伦理考量，并提供书面文件证明。研究发起者和实施者应在研究方案中预定义提前终止标准及审查程序，同时建立处理双方意见分歧的机制。

6.2 伦理要求、患者隐私和数据保护

涉及人的研究都应提交伦理审查，获得机构内的伦理审查委员会、独立伦理审查委员会或者其他相关机构的批准后方可实施。

研究者要确保从任何非研究人员可获得的研究文件中删除个人识别信息。在可行的情况下，研究文件应采用编码处理，并将编码对应的原始信息与研究文件分开单独存放。此外，根据研究数据特征及实际需求，宜在数据处理环节采用合适的匿名化技术（如差分隐私、k-匿名化等），并报告匿名化方法及相关参数设置。该举措有助于从技术层面进一步防范个人身份的重识别风险。所有可能接触到包含个人识别信息数据的人员均应签署保密协议，以确保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）属于宝贵的资源，对其保密性的保护应给予特殊的考量，研究者应参照我国国家标准《人类生物样本保藏伦理要求》（GB/T 38736）进行相关管理。

注：除已获得知情同意的研究数据库以外，当研究增加受试者风险或研究者需获取含有个人识别信息或遗传信息的数据时，应获得受试者的知情同意。对于去标识化二次数据开展且无额外风险的研究，可申请伦理豁免。需注意的是，是否免除伦理审查或知情同意，均须经过伦理委员会的正式审批，而非研究者自行判断。但在某些情况下，未经同意披露相关个人医疗信息（如医疗记录）在公共卫生法律下是被允许的，但应限于法定职责范围，并在数据披露最小化原则和安全控制下执行，例如，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

为确保结果的科学性和有效性，应在研究开始前制定数据质量控制标准和措施，包括针对未达到预期质量标准的补救措施等。在数据收集过程中，应准确、迅速、清楚地记录所有研究数据。应明确数据质量相关责任人，对数据的完整性、计算机处理及文件复制等环节负责。相关人员应具备相应的教育背景、专业培训和实践经验，以胜任相关职责。应详细记录所有用于获得、核实和提升数据质量和完整性的程序，以便他人能重复实施。应保存这些程序的历史文件，包括所有版本及修订日期。任何对于数据录入的更改，均需留有文件记录。研究过程中，可根据需要进行多次数据审核，包括独立数据审核或外部质量控制。

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），所有相关关键变量的测量都应对判定者实施盲法，并在研究方案中明确说明。此外，宜由两名研究者独立进行变量判定，并评估一致性（如报告κ值），以确保数据的准确性与可靠性。在整个研究过程和存档阶段，相关测量的文件应与数据文件一同维护。

应始终确保数据安全，仅限被授权人员使用数据。在经开放系统（如互联网）传送数据时，应采取控制措施（如文件加密），以确保电子记录的真实性、完整性以及保密性。研究全程应保存充分的数据备份，以规避数据丢失风险。

6.4 数据分析

应明确区分是在研究开始前已在方案中设定的分析，还是研究开始后新增的分析。为确保分析的可重复性，应记录并保存所有用于数据管理和统计分析的软件及程序，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。针对研究目标提出明确的、具体的可检验假设，以避免“数据疏浚”（Data dredging）现象，即在未预先设定假设的情况下，对数据进行广泛的探索性分析，从而增加I型错误的风险。所有假设应基于演绎推理，即从一般性的科学理论出发，推导出具体的、可验证的结果。同时，研究者应重视阴性结果的科学价值。在进行多项统计检验时，应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。应正式定义所有研究变量，并描述其数据格式和处理方法。对于结局变量，如需借助历史数据进行复杂转换以近似未直接测量的临床变量，应详细说明转换方法及依据，并将其与为提高统计模型拟合度而进行的转换加以区分。对于后者，应详细说明使用的拟合检验和转换条件，并提供充分的理由。
- c) 样本量考虑。在利用现有数据开展观察性研究时，样本量常由数据可得性决定。然而，研究者仍应提供预期的研究对象总数，以及分层分析中各层的最小样本量，报告统计功效及最小可检测效应，以评估结果的不确定性。
- 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，以及基于期中分析结果所采取的行动，包括停止规则。应预先规划期中分析，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，应明确不同分析所包含的受试者范围，并注意研究组/队列的设定和亚组定义（如适用）。
- f) 分析方法。应描述用于实现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、缺失数据的处理、模型拟合、异常值的处理、方案变更和不依从的处理、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、研究终止）、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，以及所使用的计算机系统和统计软件包。在分析阶段，应注意识别和控制混杂偏倚。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。应明确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，应考虑采用更严格的显著性标准。所有计划用于控制多亚组比较、多预测变量或多结局的分析（次要分析）中可能产生的I类错误的显著性水平调整，都应予以说明。然而，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。此外，统计软件包通常采用标准设定，例如默认P值（即0.05）或置信区间（即95%），应根据具体研究需要进行相应调整。
- h) 敏感性分析。敏感性分析能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，并用于支持主要分析的结论。仅对数据进行探索的分析属于探索性分析，应予以明确说明。
- i) 决策标准。若研究结果用于决策，应说明每项决策可能涉及的不同结局，哪些统计数据会影响决策过程，以及参考哪些统计值来支持各结局。研究者应避免将统计显著性作为唯一决策标准，应结合临床与公共卫生意义。

7 不良事件报告

对于需收集原始数据的研究，如发生ADE/ADR，应进行报告。在方案制定阶段，研究发起者和研究团队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，应参考相关指南。由于相关要求可能随时更新，应注意及时查阅最新版本的指南，以确保符合最新的要求。

对电子医疗数据库的综合分析可能发现与某一特定暴露相关的风险的非预期增加，其结果可在研究报告中总结，但并不要求报告ADE/ADR。然而，若使用需人工审查的医疗记录或叙述文本的二次数据源（如通过回顾医疗记录确认研究终点），通常需上报其中记录的ADE/ADR。如符合报告要求，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，均应在研究报告中汇总相关研究结果。而一份个例报告至少包括如下内容：

- 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（通用名、商品名、规格、给药途径、给药剂量、给药时间等）；
- c) 患者发生的ADE描述（发生时间、症状体征及严重程度、重要的检验/检查结果、处理时间、处理措施、ADE转归等）；
- 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

研究报告应涵盖最终版本的研究方案中提到的所有项目。如有中期报告或中期分析，应在研究方案中预先明确其必要性和具体目的，并在报告中加以说明。最终报告应系统总结已完成的研究，全面、准确地呈现研究目的、方法、结果，分析研究的优势和局限性，并对研究结果作出合理解释。

8.2 组成

最终报告应至少包括以下要素：

- 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) 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、偏倚控制、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) 利益冲突声明；
- l) 参考文献。

宜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。例如，随机平行对照试验可遵循CONSORT声明（Consolidated standards of reporting trials）；Non-RCT干预研究可参考TREND声明（Transparent reporting of evaluations with nonrandomized designs）；观察性流行病学研究可采用STROBE声明（Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology）；基于常规收集的卫生数据开展的药物流行病学观察性研究，可遵循RECORD-PE报告规范（The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data for pharmacoepidemiology）；目标试验仿真的研究可参考TARGET声明（Transparent reporting of observational studies emulating a target trial）；系统评价和Meta分析可依据PRISMA声明（Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses）进行撰写。

9 研究结果的发表

研究结果的信息交流包括但不限于以下几个方面：

- a) 向卫生管理部门和申办者提交的报告（如研究报告、政策咨询报告等）；
- b) 在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，应定量报告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。相对风险比主要用于因果推断，但因果效应的推断应综合考虑多重因素，包括关联强度、时序关系、生物学机制、替代理论的可解释性、偏倚、混杂、以及统计精确度等，具体分析可在讨论部分展开。研究者不应仅基于统计显著性检验（如P值或置信区间是否包括无效值）结果作出因果推断。而绝对风险差或暴露人群归因危险度等临床解释性指标主要用于增强结果的可理解性与政策可用性。

研究者有义务发布所有具有科学意义或公共卫生意义的研究结果，避免选择性发表。对于可能对公共卫生产生重大影响的发现，应按要求及时上报相关主管机构。应通过发表科学文献，或在科学会议、座谈会、研讨会等学术交流活动中及时向学界同行通报研究结果。需要注意的是，会议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遵守国家相关指导原则。所有作者应符合署名标准，且所有符合署名条件者均应列为作者。应如实披露潜在的经济和非经济利益冲突。

同时，应将研究结果告知研究发起者（如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，包括直接资助及药品等物资支持。

10 主要应用场景

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：一是药物使用的系统和结构，如医院或医疗机构中的药品采购、配送和管理方式；二是药物使用过程，涵盖用药品种、用药方式以及其使用是否符合相关标准、指南或规定；三是药物使用的结果，包括疗效、ADR以及医疗资源的利用情况等。DUR的研究设计可是横断面研究或纵向研究（Longitudinal study）。所用数据包括药物有效成分、药物分类、适应证、DDD、PDD、健康问题或就诊信息、患者信息、开药者信息及药物成本等。

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：RCT可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PCT和大规模简单试验）可用于补充疗效研究中的传统RCT。
- b) 基于观察性数据的CER：使用非随机数据进行因果推断易受各种偏倚的影响。因此，应谨慎选择真实世界数据（RWD）的来源，并采用恰当的统计方法识别并控制主要偏倚风险（例如混杂偏倚、缺失数据带来的影响）。TTE是此类研究中有效的研究设计之一。实践中，可将观察性数据与临床试验相结合，形成混合设计。常见的方法包括：以历史数据部分替代随机试验中的平行对照、将历史数据作为相对疗效的先验证据、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：当主要目的是评估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。开展此类研究时，应检查所纳入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的证据，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方面的重要信息。因此，结合临床试验和观察性数据这两个来源的证据，有助于更早获得某些有效性/安全性结论，或解决更复杂的问题。

使用电子化数据库开展CER时，有时因数据库中记录信息的局限性，需从研究人群中补充收集部分数据，或考虑与其他数据库进行整合。

CER中偏倚和混杂的控制：观察性CER和试验性CER结果差异的最主要原因是观察性CER中常纳入现用药者，容易引起结果偏倚（易感者损耗和健康用户效应）。为减少此类偏倚，宜使用新用药者设计（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。一项药物经济学评价可涵盖多个研究角度，但在研究全过程中始终保持研究角度的一致性。

按照是否使用模型进行模拟，PE可分为基于模型的研究和基于个体水平数据的研究。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。前瞻性研究根据有无干预措施，又可分为实验性研究和观察性研究。其中，实验性研究包括基于RCT的平行研究和PCT等。成本效益研究中最常用的设计是模型研究。当需同时考虑多个结局指标（如疗效和ADR）、需要将临床实验的结果外推、研究周期较长或研究预算有限时，使用模型研究能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）、离散事件仿真（DES）模型、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。成本范围的确定应与所选研究角度以及研究周期保持一致。如果所研究的医疗干预中发生了ADR，应明确因处理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，应识别并排除那些仅为临床试验需要、而在实际临床治疗中不会发生的成本项目。如果疾病治疗周期超过一年，还应对其成本进行贴现处理。在估算成本时，应首先列出与实施干预措施相关的资源项目，明确每项资源的计量单位，并据此估算各项资源的使用数量。主要的计量单位包括：卫生资源消耗的自然单位、相关政府部门制定的标准单位，以及根据研究需要定义的单位。成本的估值即将每项资源的使用数量乘以其单价，然后将所有类型的成本相加，从而得出所研究的总成本。

PE研究的干预结果主要体现为健康产出，其测量指标包括效果（Effectiveness）、效用（Utility）和效益（Benefit）。常用的评价方法包括最小成本分析（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。

有关PE方法学的具体指导规范，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中的结局指标应与药物警戒活动的性质和目标相匹配。结局指标需反映在实施药物警戒活动（如风险最小化措施等）后所带来的影响。此外，还需测量因监管干预而产生的、与特定药物无关的潜在非预期结局，例如，人群中非目标药物使用的变化所致的健康状况恶化等。PIR的相关结局可包括：信息传播和风险认知水平、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）以及健康结局等。

研究设计包括单一时间点的横断面研究（cross-sectional study）、前后对照研究（Before-and-after study）、时间序列设计（Time series design）以及队列研究等。

PIR中所采用的分析方法取决于研究设计和数据收集方法。常用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）以及连接点分析（Join point analysis）。时间序列数据经适当整理后，结合具体研究问题，应用不同类型的回归模型（例如泊松回归（Poisson regression）），多因素回归分析方法可用于控制潜在混杂因素。此外，“在特定时段内消除风险因素后的人群影响数量”（PIN-ER- t ）和“特定人群中预防事件数”（NEPP）等指标，在评估消除风险因素或实施干预措施对公共健康的影响方面具有重要价值，也有助于评估监管干预措施的影响。时序图（Chronograph）常用于纵向观察性数据库中的快速信号检测，现已用于可视化监管干预的影响。尽管这种方法可用于快速评估影响，但在控制混杂方面存在不足，尚需进一步验证以明确其适用范围与局限性。

需注意的是，药物警戒活动可能会产生非预期后果，在某些情况下甚至可能抵消风险最小化措施的效果。为全面评估药物警戒活动的净归因效应，除关注预期结局外，还应测量与潜在非预期的其他结局，并将其纳入PIR的设计中。

11 主要应用主题

11.1 疫苗安全性、有效性研究

疫苗安全性评估常用的研究设计包括队列研究、病例对照研究、队列事件监测（Cohort-event monitoring）等。然而，由于疫苗研究常涉及高接种覆盖率的人群，可能缺乏合适的非接种对照组或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、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 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 study）、疾病传播研究（Transmission study）、集群设计（Cluster design）等。需注意的是，在疫苗安全性和有效性研究中，应尽可能确保并验证病例与对照组的接种记录完整性，并如实报告相关信息。

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 method),通常也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;针对常规诊疗信息形成的数据,主要方法包括处方序列对称分析(PSSA)、序贯概率比检验(SPRT)、有监督机器学习(ML)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

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,在中医药理论指导下开展。除重视临床试验外,还应注重人用经验的积累与分析。在中成药临床试验设计阶段,宜充分利用人用经验,为研究方案提供现实依据;在评价临床试验证据时,也要结合人用经验,综合评估其适用性。宜采用前瞻性登记研究,同时根据需求结合多源RWD,系统收集人用经验数据。同时,对于有明确西药标准治疗的疾病,研究过程中应设立同期西医治疗对照组,以科学评估中成药的相对疗效。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。

药物基因组学研究可采用多种研究设计。首先,上市前后RCT可用于研究特定基因特征的患者对治疗反应的差异,还可验证以基因型为导向的治疗是否优于标准治疗。为提高试验效率,可采用适应性设计,可在患者开始入组后,根据累积数据前瞻性地进行调整,既不破坏试验的有效性和完整性,又可减少受试者暴露于无效或有害治疗的风险。观察性研究也是常用策略,既可是基于家系(双胞胎或兄弟姐妹)的设计,也可是基于人群的(不相关的个体)设计。家系研究的最大优势在于避免人群分层导致的偏倚,而人群研究则适用于评估药物和基因的相互作用。本指南中推荐的药物流行病学研究规范原则同样适用于药物基因组学研究领域的观察性研究。

药物基因组学研究的数据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(SNP)、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,但该方法过于保守,可能导致有效关联未被检出。相比之下,置换检验(Permutation testing)和错误发现率(FDR)控制等方法则不那么保守。替代性创新分析方法包括孟德尔随机化(Mendelian randomization)、贝叶斯方法、数据挖掘(Data mining)、多基因风险评分(PRS)等。补充方法包括个体患者数据Meta分析和/或重复性研究,以降低假阳性结果的风险。对于全基因组关联研究,在进行最终数据分析前应进行严格的质量控制,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

人工智能(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,二是用于产生数据洞察。

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、可供研究的信息,并可应用统计技术进一步分析。目前,AI在医疗领域的重要应用之一是从医疗记录中提取信息,通常包括命名实体识别(如药物或疾病的特定类别的识别),以及关系提取以关联不同的实体集(如药物和适应证)。

ML和自然语言处理（NLP）在医疗数据提取中的应用包括从医疗记录中提取ADE，以及识别特定患者群体（即可计算表型（Computable phenotyping）分析）。大量已有研究聚焦于从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数据集，如自发呈报系统、产品信息文档，甚至系统评价的文献筛选。

然而，从非结构化文本中提取的数据并非完全准确，不同模型在相同数据提取任务中的性能可能存在较大差异。因此，需根据具体目标，在精确度和召回率方面进行权衡。例如，在自发的ADR报告中识别医学概念并将其映射到医学术语时，高召回率有助于发现潜在信号，但也可能产生较多假阳性结果；而具有高精度和低召回率的模型则可能遗漏重要信息。因此，ML模型用于提取数据时可能会引入一定错误，需根据具体应用场景设定容错水平。当使用AI进行数据提取时，应详细报告数据提取算法的性能指标（如F1-score）及外部验证（或交叉验证、独立复核）结果。

b) 数据洞察（Data insights）

在药物流行病学中，使用ML模型生成的数据洞察通主要包括三类：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，实践中多使用逻辑回归模型进行估计。使用ML模型的理论优势包括可自动进行协变量选择，以及更好地模拟非线性效应和变量间的相互作用。然而，ML在该领域的应用仍然有限，目前大多数研究使用合成数据或半合成模拟数据（Plasmode data），在RWD中的应用有待拓展。

数据驱动的临床预测模型日益普及，已应用于安全信号检测并取得一定成效。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。

概率表型分析的核心是基于已标记的样本来训练模型，以此开发病例定义，并输出作为连续特征的概率。这有别于仅用于病例识别的可计算表型分析。

此外，AI还可应用于因果推断中的假设生成，但这一领域仍需进一步探索。

ML还能用于识别药物治疗效应异质性（HTE）。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，这对个体化医疗和精准治疗具有重要意义，可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。ML识别HTE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ML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，进而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个体的治疗效果，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）（需报告Honest估计及变量重要性排序等）、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）

AI在决策、预测、提取等方面的输出可能存在不正确的情况，尤其在部分特定人群中尤为明显，进而引发需进一步审查的风险和伦理问题。由于深度学习（DL）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，未必真实反映模型的底层机制，其可靠性和有效性也尚需进一步验证。

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，但两者可互补。真实世界证据（RWE）能为药物评价提供重要补充，如干预措施的长期随访数据，以及未被纳入RCT的人群的疗效和安全性信息等。

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。RWE在药物评价中的三个主要目标包括：

- a) 支持申请人的研究计划和实施效力。例如，为上市前和上市后研究的招募提供信息，评估纳入/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) 了解临床现实背景。例如，测量疾病的发病率、患病率及相关特征，生成和比较不同人群中实际临床医疗标准的证据，描述真实世界药物使用情况（如新用药率、现用药率、用药数量、持续时间、换药模式等）。
- c) 调查关联和影响。例如，分析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），以及监测风险最小化措施的实施效果。

RWE在药品监管决策中的具体应用范围包括：为新药注册上市提供有效性或安全性的证据（相关研究包括：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，采用基于RWE作为外部对照的单臂临床试验等）；为已上市药物的说明书变更提供证据，如增加或修改适应证，改变剂量、给药方案或给药途径，增加新适用人群，补充实效比较信息和安全性信息等；为上市后要求或再评价提供证据；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，应先明确研究问题，再选择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研究设计，并说明纳入或排除特定数据源的理由。高质量的RWD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、以及保障数据安全的基础上，主要关注数据的相关性和可靠性。数据的相关性指数据是否可充分回答研究问题，包括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）。数据的可靠性则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质量评价同时也是真实世界研究方案可行性评估的关键内容。除此以外，了解和应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等）。
 - 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) RWD 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 指导原则（人用药品注册技术要求国际协调会议 E9：临床试验的统计学指导原则）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]. [2024-12-15]. <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]. (2023-07-13) [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]. (2017-10-09) [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]. (2014-03-31) [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]. (2013-05) [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]. (2012-09-26) [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]. (2005-03) [2024-12-17]. <https://www.fda.gov/media/71546/download>.
- [11] 曾繁典, 郑荣远, 詹思延, 等. 药物流行病学[M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 1-153.
- [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] 中华人民共和国个人信息保护法[EB/OL]. (2021-08-20) [2025-08-03].
https://www.gov.cn/xinwen/2021-08/20/content_5632486.htm.
- [16] 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]. (2020-04-28) [2024-12-17].
<http://c.gb688.cn/bzgk/gb/showGb?type=online&hcno=EAEB2F0A1040E54B097239EDF59E4057>.
- [17] 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]. (2016-10-12) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm.
- [18] 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]. (2023-02-18) [2024-12-17].
https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743658.htm.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)[EB/OL]. (2011-05-04) [2025-07-26]. https://www.gov.cn/zhengce/2021-06/29/content_5723552.htm.
- [20] European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies [EB/OL]. (2013-07-30) [2024-12-17].
https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/wc500137939_en.pdf.
- [21] 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.
- [22] 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]. (2003) [2024-12-17].
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42627/924156234X.pdf?sequence=1>.
- [23] Good ReseArch for Comparative Effectiveness. GRACE Principles: Good Research for Comparative Effectiveness [EB/OL]. (2010-04-10) [2024-12-17].
https://www.graceprinciples.com/doc/GRACE_Principles.pdf.
- [24] Liu GG, Hu SL, Wu JH, et al. China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations [EB/OL]. (2020-12) [2024-12-17].
https://www.ispor.org/docs/default-source/heor-resources-documents/pe-guidelines/china-a-guidelines-for-pharmacoeconomic-evaluations-2020.pdf?sfvrsn=446b6f6_3.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.

- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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/>.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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) [EB/OL]. (2020-11-26) [2024-12-16].
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20201126090030150.html>.
- [38] 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) [EB/OL]. (2020-01-07) [2024-12-16].
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html>.
- [39] 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) [EB/OL]. (2020-08-27) [2024-12-16].
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200901104448101.html>.
- [40] 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) [EB/OL]. (2021-04-15) [2024-12-17].
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
- [41] 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) [EB/OL]. (2023-02-16) [2024-12-21].
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=684f09aecdd4fb1e3c39134b2c915c4b>.
- [42] 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]. (2020-12-21) [2024-12-17].
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5fee14e6e90e0776a8d56123/Exceptions_and_modifications_to_the_EU_guidance_on_good_pharmacovigilance_practices_that_apply_to_UK_MAHs_v2.pdf.
- [43] 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.
- [44] European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies [EB/OL]. (2021-10-22) [2024-05-04].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Sarri G, Paterno 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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]. (2019-11-20) [2024-12-15].
https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf.
- [53] 国家药监局. 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) [2025-02-13].
<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20210513151827179.html>.
- [54] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (E2D) [EB/OL]. (2003-11-12) [2023-09-03].
https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf.