



中国药学会团体标准

T/CPHARMA 002-2019

药物流行病学研究方法学指南

Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology

2019-09-06 发布

中国药学会 发布

目 次

| | |
|----------------------|----|
| 前言..... | I |
| 引言..... | II |
| 1 范围..... | 1 |
| 2 术语和定义..... | 1 |
| 3 缩略语..... | 1 |
| 4 基本研究流程..... | 2 |
| 4.1 研究方案制定..... | 2 |
| 4.2 研究方案的实施..... | 4 |
| 4.3 研究结果的发表..... | 5 |
| 4.4 不良反应报告..... | 6 |
| 5 具体研究类型..... | 6 |
| 5.1 疗效比较研究..... | 6 |
| 5.2 疫苗安全性、有效性研究..... | 7 |
| 5.3 药物基因组学研究..... | 7 |
| 参考文献..... | 8 |



前 言

本标准按照GB/T1.1-2009《标准化工作导则 第1部分 标准的结构和编写》给出的规则起草。

本标准由中国药学会归口。

本标准起草单位：中国药学会药物流行病学专业委员会

本标准主要起草人（排名不分先后）：

詹思延 辛华雯 翟所迪 文爱东 蔡卫民 方世平 毛宗福 吴东方 曾繁典 颜敏华
洗静怡 闫俊峰 金永新 孙 凤 吴嘉瑞 程 虹 胥 洋 丁呈怡 卓 琳 陈寒杰
罗 璨 师少军 徐惠琴 杨新军 李 芳 萧 燕



引 言

药物流行病学是指采用流行病学的研究方法研究药物在人群中的使用情况和效果。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的研究质量，激励有益于患者和公众医疗健康的创新，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。而在我国，药物流行病学尚处于起步阶段，尚无符合我国实际情况的药物流行病学研究指南等规范性文件，所以制定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巨大的作用和意义。

为进一步促进药物流行病学研究的规范化，满足当前研究实践的需要，激励有益于患者和公众医疗健康的创新，中国药学会药物流行病学专业委员会在系统综述国内外药物流行病学研究方法学标准或指南的基础上，结合我国的医疗卫生实践，参考欧洲药品管理局药物流行病学研究方案清单（ENCePP Checklist for Study Protocols）制定出符合我国国情的药物流行病学研究方法学指南。

本标准可以为政府监管部门、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。

药物流行病学研究方法学指南

1 范围

本标准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。

本标准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 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

药物流行病学 pharmacoepidemiology

以大范围人群药品应用为研究对象，运用流行病学的原理与方法，阐明人群用药效应的发生规律及其影响因素，以保障广大公众安全、合理用药的学科。

2.2

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。

2.3

结局 outcome

随访观察中将出现的预期结果事件。

2.4

不良反应 adverse drug reaction, ADR

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，出现的有害的和意料之外的反应。

2.5

疗效比较研究 comparative effectiveness research, CER

对预防、诊断、治疗和临床监测或分娩护理改善等各种方法进行利弊比较，产生和合成相关证据的研究。

2.6

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 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ISPE 国际药物流行病学学会 (International Society for Pharmacoepidemiology)

NHLBI 美国国家心脏、肺、血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute)

PICO 研究对象、干预措施、对照及结局 (Patient population, Intervention, Comparison, Outcome)

SAP 统计分析计划 (Statistical Analysis Plan)

4 基本研究流程

4.1 研究方案的制定

4.1.1 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，起草研究方案都是开展研究项目的第一步。最终版本的研究方案应准确描述一个研究中要做的任何事情，以确保研究的可重复性。如果理据充足，试验方案应根据需要进行修订。在整个研究期间，宜根据需要不断修订或更新研究方案，最终版本的研究方案应准确描述一个研究中要做的任何事情，以确保研究的可重复性。

4.1.2 组成

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、具体目的和原理；
- f) 研究背景；
- g) 研究方法，包括研究设计，研究人群，数据源，暴露，结局，协变量，研究样本量，数据分析方法；
- h) 受试者保护计划；
- i) 结果发布计划；
- j) 参考文献；
- k) 方案修正时间和理由。

4.1.3 研究问题

研究问题的提出应该建立在相关文献（包括动物学实验，临床试验和流行病学研究）的系统综述的基础上。研究问题是描述性的还是分析性的应清楚地标明，描述性的研究问题宜按照PO（人群、结局）的框架书写，分析性的研究问题宜按照PICO（人群、干预、对照、结局）的框架书写。

4.1.4 研究设计

研究设计应围绕研究问题，且彼此之间紧密相连。针对不同的研究问题要选择不同的研究设计，描述性问题常见的研究设计包括横断面研究、生态学研究等。分析性问题常见的研究设计包括病例对照研究及其拓展（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）、队列研究、随机试验、复合设计（实效性随机试验、随机数据库研究等）等。此外，研究设计的描述中还应包括选择的可行性或预试验。

4.1.5 研究人群

根据研究个体、研究地点、研究起止时间和入选标准和排除标准确定研究人群。应描述入选标准和排除标准的确定理由，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，则应提供基线人群和具体抽样方法的信息。可以使用非正式的调查或预试验中获得的数

据,对是否能从数据来源或设计中获取必要的研究样本量进行论证。对研究人群是否能推广至实际用药人群的考量也应描述出来。

4.1.6 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,应使用已经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,如数据库是否可信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;
- 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时的有效性;
- d) 数据库彼此之间的不一致性。

4.1.7 暴露

当收集一次数据时,应从药物名称(包括商品名、通用名、编码、剂型及生产厂家),给药剂量,给药方式,给药频率,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) 药物配制数;
- c) 药物付费数据。

但是来源于这些数据源的药物暴露数据都存在损耗的问题,如:处方的药物不一定被配制,配制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。

4.1.8 结局

结局定义的描述包括结局事件应该被如何识别和归类,结局事件是否应该包括现患病例,新发病例,恶化病例等。用以识别结局事件的标准应该得到定义,结局事件的编码列表也应该被提供。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,当使用来自于另一个相似研究的编码列表时要格外的小心,因为编码列表是根据研究目的和方法制定的。当使用二次数据识别结局事件时,与编码相对应的表格或文字对于识别结局事件也是很有帮助的,有时甚至可以考虑对疾病的病程记录进行回顾以保证结局事件识别的可信性。当仅有处方数据时,可以考虑从药物暴露数据中提取可以作为结局事件的信息,或其他数据库进行链接以得到结局事件的信息。

4.1.9 协变量

协变量经常被用来选择和匹配研究人群,比较队列特征,产生倾向评分,创造分层变量和估计混杂变量和效应修正因子。因此,对于协变量的可靠评价对于研究结果的有效性是非常有必要的。可能成为混杂变量的患者基线特征和其他关键协变量需要使用所有可获得的数据进行估计。根据这些协变量的可获得性,一个给定的数据库对于研究某个问题可能是合适的或不合适的。

有些患者的协变量可能是随时间变化的，所以对这些变量的准确估计是时间依赖性的。因此对这些协变量估计的时间点是对研究人群正确分层的一个关键因素。可以使用不同的时间范围对协变量进行估计。当编码方法或临床实践发生变化时，协变量的估计就要基于被所有研究个体所共有的时间范围。通过所有可获得的历史数据去定义协变量而不是通过固定时间范围的数据去定义协变量会导致更少的偏倚。

当数据同时来自于儿童到成人时期时，此方法不宜再用，因为从儿童期到成人时期协变量会发生显著的变化。

4.1.10 研究样本量

描述针对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，研究者应解释如何确定的样本量，提供相关的假设并给出中肯的理由，给出用于计算样本量的公式，并解释排除标准对研究人群和数据库的影响。对于安全性研究，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，研究方案应当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。最初的把握度计算和前提假设的验证应在研究的最后再重复一遍，尤其是当研究得出阴性结果时。

4.1.11 分析方法

数据分析包括比较、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。应当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。应当描述所使用的敏感性分析。

具体的统计分析可以在之后的研究中细化，但是在开始分析前，应作为研究计划修正的一部分，或更常见的是作为单独的文件，通常是作为SAP。

4.2 研究方案的实施

4.2.1 伦理要求、患者隐私和数据保护

涉及人体受试者的所有研究都应当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，研究文件应当被编码并遮掉个人识别信息，并且编码的答案应该独立于研究文件单独存放。所有能够接触包含个人识别信息的数据的人员都要签署保证书，保证研究受试者个人信息的保密；为获取更多的信息，参见ISPE指导原则。临床研究完成后储存的全血或血清样本是宝贵的资源，但是保护这些数据的保密性需要特殊的考量，研究者宜查阅NHLBI开发的指南。

注：在一些国家，使用商业或公共可及的去标识的二次数据来源，或满足其他特定标准的研究，不被视为涉及人体受试者的研究，并有可能豁免伦理审查。能否豁免个体的知情同意，取决于所用数据。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（如医疗记录），就需要获得知情同意。其中，有关个人识别信息的法律定义在不同国家间可能不同，在某些情况或国家中，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不良药品反应时。

4.2.2 数据的收集、管理和审核的质量控制

为了确保其结果的科学有效性，应该事先制定研究的质量控制标准和措施。在具体的数据收集过程中，应当准确、迅速、清楚地记录所收集的全部研究数据。应当明确责任人，对数据的完整性、计算机处理及文件复制负责；这些人员应当具备相应的教育背景、专业培训和经验以完成指派的工作。应当详细记录用于获得、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。应当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，都应当有文件记录。

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）或暴露状态（在病例对照研究），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。

应当始终保证数据安全。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，应当保存数据的充足备份。

4.2.3 数据的分析

统计分析通常反映方案的结构，包括以下几点：说明研究数据来源、研究人群和研究设计。用来解决每个主要和次要目标的效应测量和统计模型。正式定义结局，基于历史数据的结局变量可能涉及到从复杂数据转化为近似临床变量，而这些临床变量在所用数据集中并没有得到明确的测量。正式定义其他变量。样本量大小的考虑应明确表述。应该指出的是，在没有额外数据可以被收集的回顾性观察研究中，样本量大小并不是应该的考虑因素。调整混杂的方法，包括考虑哪些混杂因素，选择任何一个混杂因素子集的标准，评估混杂调整后效果的方法，残余混杂的敏感性分析。缺失数据的处理，包括缺失数据报告、填补方法、处理缺失数据的敏感性分析、删失数据如何合理地处理。模型拟合，包括合适的评估标准，在拟合不佳的情况下采用替代模型。期中分析：期中分析的标准、条件和可能存在的缺陷，以及在期中分析基础上采取的行动（包括停止规则）。

4.3 研究结果的发表

研究结构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；
- b) 科学论坛上的报告；
- c) 科学出版物；
- d) 患者集中的网站。

在结果部分定量表述流行病学参数的估计值，通常直接描述或以图表示点估计及其可信区间。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。因果效应的推断应当基于讨论部分所探讨的许多因素。这些因素包括关联强度、时间关联、生物学机制、替代理论的可解释性、偏倚、混杂、统计精确度等。研究者不应当仅仅基于显著性检验（如P值，可信区间是否包括无效值）的结果，就作出因果关系推断。

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。法律或伦理可能要求将那些对公共卫生有重大影响的研究结果立即报告给合适的主管机构。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告研究结果。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照国家的有关的指导原则。所有作者应该满足作者署名标准, 所有符合著述条件的人均应该是作者。应该披露潜在的经济利益冲突和非经济利益冲突。关于同意遵循这些指导原则的决定也应当在方案中做描述。

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)。无论以口头形式或书面形式提交结果, 都应当公布研究资金来源, 包括直接的资助和药品提供。

4.4 不良反应报告

药物流行病学研究通常通过统计分析(即分析性研究), 比较暴露组与非暴露组中事件的频率, 来评估特定暴露和健康事件之间的关联。这些分析性研究的主要目的是确定某一药品暴露是否增加某一不良事件的风险或提供保护。因此, 因果评价和个体暴露病例报告对实现该目的仅有很小的科学价值。

对于原始数据收集研究, 必需遵循报告不良事件有关法律要求。鉴于可疑的不良事件的信息可能在研究过程中被发现, 但并不作为方案界定的研究目的中的一个正式的组成部分, 在方案制定阶段, 研究发起者和研究小组就应当对随访和报告安全性信息的程序做出规定。对于特定的要求, 应当查阅相关的指南。由于要求会再三改变, 在研究开始前应当查阅最新版本的指南。

电子医疗数据库的综合分析也可能可以识别到与某一特定暴露相关的风险非预期增加。这类研究可以作为研究报告进行报告, 但并不要求报告不良事件/反应。包含医疗记录或叙述性文字综述的二次数据来源的研究(如研究终点是通过回顾医疗记录确认的)是个例外。这些研究通常需要报告记录在医疗记录/叙述性文字中的药品不良反应。如果有报告要求, 方案应该说明将收集何种数据以及将如何报告。无论是否要求进行个体报告, 研究发起者都应当按照研究报告进行结果汇总报告。而一份个体报告至少要包括如下内容:

- a) 患者的病史描述;
- b) 患者使用的药物描述(成分、商品名、使用途径);
- c) 患者发生的不良反应描述(本质、发生时间、严重程度、结果)。

5 具体研究类型

5.1 疗效比较研究

随机对照试验和观察性研究的选择问题: 观察性研究适用于研究药物的不良反应, 因为存在选择性偏倚而不适用于研究药物的有效性。随机对照试验可以为药物的有效性提供最有力的证据, 但无法反映药物在真实世界中的疗效。

使用电子化数据库进行疗效比较研究时, 有时因为数据库中记录信息的局限性, 有时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。

疗效比较研究中偏倚和混杂的控制: 观察性疗效比较研究和实验性疗效比较研究结果出现矛盾最主要的原因就是观察性疗效比较研究中包含当前药物使用者(prevalent drug users), 这就对研究的结果造成了偏倚, 为了克服此种偏倚推荐使用新使用者设计(new-user design), 将分析局限于处于疗程初期的患者并以此来消除偏倚。

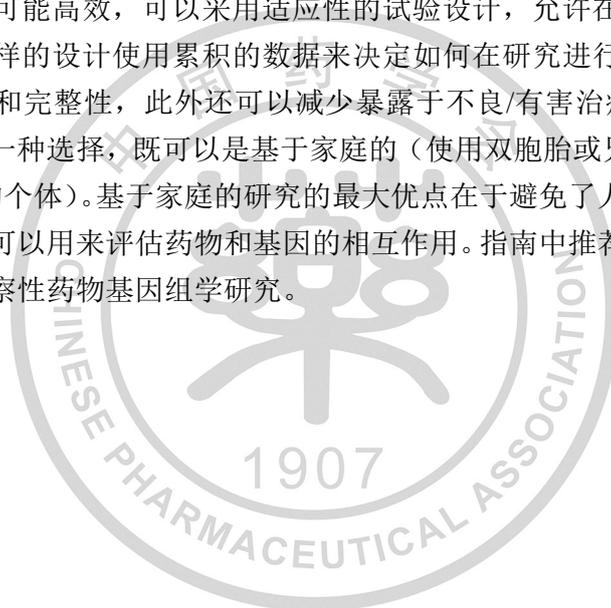
5.2 疫苗安全性、有效性研究

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，因此传统的队列研究或病例对照研究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，如病例覆盖设计（case-coverage method）、病例交叉设计（case-crossover method）和自身对照病例系列设计（self-controlled case series, SCCS）等，或者采用筛查设计（screening method）、间接队列设计（indirect cohort/Broome method）、密度病例对照设计（density case-control design）和测试阴性设计（test negative design）等来评价疫苗的有效性。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。

5.3 药物基因组学研究

药物基因组学研究的设计有多种选择。首先，上市前后RCTs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。为了使试验尽可能高效，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。这样的设计使用累积的数据来决定如何在研究进行过程中调整研究，而不破坏试验的有效性和完整性，此外还可以减少暴露于不良/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（使用双胞胎或兄弟姐妹），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。指南中推荐规范的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。



参 考 文 献

- [1] International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). About pharmacoepidemiology [EB/OL]. (2016)[2016-07-01]<https://www.pharmacoepi.org/about/about.cfm>
- [2] Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Textbook of pharmacoepidemiology[M]. John Wiley & Sons Ltd, 2016
- [3] European Medicines Agency. Guideline on good pharmaco-vigilance practices[EB/OL]. (2014-12-28)[2016-07-08]http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp
- [4] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 5) [EB/OL]. (2016) [2016-07-08] http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml
- [5] International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) (Revision 3) [EB/OL]. (2015-06)[2016-07-10]https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm
- [6] European Medicines Agency. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population[EB/OL]. (2006-07-28)[2016-07-22]http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf
- [7] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA staff. Best practices for conducting and reporting pharmacoepidemiologic safety studies using electronic healthcare data[EB/OL]. (2013-05)[2016-08-06]http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance_compliance_regulatory_information/guidances/ucm243537.pdf
- [8] Hall GC, Sauer B, Bourke A, et al. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012, 21(1): 1-10
- [9] (AGENS) WGftSaUoSD. GPS-good practice in secondary data analysis: revision after fundamental reworking[EB/OL]. (2008)[2016-06-26] http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/gps-version2-final_ENG.pdf
- [10] Mini-Sentinel Collaborating Centers. Mini-sentinel statement of principles and policies[EB/OL]. (2014-05-01)[2016-07-12]http://www.mini-sentinel.org/about_us/principles_and_policies.aspx
- [11] 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
- [12] Coloma PM, Schuemie MJ, Trifiro G, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2011, 20(1): 1-11