

1  
2 国际人用药品注册技术协调会

3  
4  
5 **ICH 协调指导原则**

6  
7  
8  
9  
10 **使用真实世界数据进行药品安全性评估的药物流行病学研究：规划**  
11 **和设计指导原则**

12 **M14**

13  
14  
15 草案版本

16 于 2024 年 5 月 21 日签署

17 当前正在征求公众意见

18  
19  
20  
21  
22 在 ICH 进程的第 2 阶段，根据国家或地区程序，ICH 大会将相  
23 关 ICH 专家工作组同意的共识性草案或指导原则转交给 ICH 地区的  
24 监管机构，用于内部和外部征求意见。

25

## M14

26

### 文件历史

27

代码	历史	日期
M14	在第 2 阶段通过 ICH 大会成员批准，并发布以征询公众意见	2024 年 5 月 21 日

28

29           法律声明：本文受版权保护，除 ICH 标志外，在始终承认 ICH  
30 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、合并入其他作品、  
31 改编、修改、翻译或分发。如果对本文件进行任何改编、修改或翻  
32 译，必须使用合理步骤来清晰标注使用、界定或以其它方式明确对  
33 原始文件或基于原始文件所做的更改。必须避免任何暗示 ICH 授权  
34 或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。

35           本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。在任何情况  
36 下，ICH 或原始文件的作者不对因使用本文件造成的任何索赔、伤  
37 害或其他责任负责。

38           上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属第  
39 三方的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

# 使用真实世界数据进行药品安全性评估的药物流行病学研究：规划和 设计指导原则

## M14

### ICH 共识指导原则

#### 目录

<b>1</b>	<b>引言</b>	<b>1</b>
1.1	目标	1
1.2	背景	1
1.3	范围	2
1.4	为药品安全性评估以外目的而开展的研究	34
<b>2</b>	<b>一般原则</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>利用真实世界数据生成充分证据的框架</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>初始设计和可行性</b>	<b>9</b>
4.1	研究问题	9
4.2	可行性评估	9
<b>5</b>	<b>方案制定</b>	<b>11</b>
5.1	研究设计	12
5.2	数据源	13
5.2.1	数据源在解决安全性问题方面的用性	158
5.2.2	主要数据源特征	15
5.2.3	数据标准化	20
5.2.4	缺失数据	21
5.2.5	数据质量	29
5.2.6	研究方案中的数据收集和数据来源部分	30
5.3	目标/研究人群	31
5.4	暴露、结局、协变量	31
5.4.1	暴露	34
5.4.2	结局	37
5.4.3	协变量	40
5.5	偏倚和混杂	42

# ICH M14 指导原则

5.5.1 选择偏倚.....	43
5.5.2 信息偏倚.....	44
5.5.3 永恒时间偏倚.....	45
5.5.4 混杂.....	45
5.6 验证.....	46
<b>6 数据管理.....</b>	<b>47</b>
6.1 数据持有者.....	49
6.2 研究者.....	50
<b>7 分析.....</b>	<b>51</b>
7.1 统计分析.....	52
7.1.1 主要分析.....	52
7.1.2 缺失数据.....	53
7.1.3 敏感性分析.....	54
<b>8 报告和提交.....</b>	<b>54</b>
8.1 不良时间、药物不良反应和产品质量投诉的报告.....	4154
8.2 提交给监管机构的研究文件的格式和内容.....	55
<b>9 研究材料和结果的分发和交流.....</b>	<b>55</b>
<b>10 研究文档和记录的保存.....</b>	<b>57</b>
<b>11 对特定人群的考虑.....</b>	<b>58</b>
11.1 妊娠人群的研究.....	58
<b>12 术语表.....</b>	<b>60</b>
<b>13 参考的监管指导原则.....</b>	<b>76</b>
<b>14 参考的非监管指导原则.....</b>	<b>80</b>
<b>15 参考文献.....</b>	<b>81</b>

## 1. 引言

### 1.1. 目标

本文件旨在对规划、设计和分析观察性（非干预性）药物流行病学研究的一般原则推荐国际标准并促进其协调统一，这些研究利用适用于目的的数据对药物（药品、疫苗和其他生物制品）进行安全性评估。

本文件概述了开展此类研究的建议和高水平的最佳实践，以简化对研究方案和报告的制定以及监管评估。这些建议和实践还力求提升卫生部门将对研究方案和/或结果的接受能力，并支持根据研究结果做出决策。术语表为本指导原则定义了若干术语。术语表中定义的术语在首次采用时以***粗斜体***显示。

### 1.2. 背景

药物流行病学研究长期以来一直是支持评价已获批***药品***上市后安全性的数据和证据来源。

信号可以来自多种数据源。这可能包括所有与药品使用和使用结局有关的临床和科学信息，如产品质量、非临床和临床数据（包括药物警戒和药物流行病学数据）。流行病学研究是探测、特征描述和评价安全性问题或信号的关键组成部分，可以是描述性，也可以是推断性。

产生用于监管目的的强有力证据有赖于数据的可靠性和相关

21 性，以及采用合理的药物流行病学方法对此类数据加以分析。在全  
22 球范围内，利用药物流行病学研究支持监管决策日益增多，卫生机  
23 构和专业协会制定了多项指导原则和最佳实践文件。许多国家和地  
24 区均发布了有关规划和设计此类研究的一般原则的指导原则，主要  
25 目的是对药品进行安全性评估。此外，非政府组织也正在制定研究  
26 设计和实施框架，如 Sentinel 创新中心的 PRINCIPLED 框架和  
27 ISPE/ISPOR 的提高可重复性的统一方案模板（HARPER）倡议，这  
28 些提供了本指导原则范围以外的更多细节[1,5]。

### 29 1.3. 范围

30 尽管认识到不同地区对**真实世界数据（RWD）**的构成可能存在  
31 在细微差异，本指导原则包括对利用 RWD 开展评估药品上市后安  
32 全性研究的建议。有时，仅凭 RWD 来源可能不足以回答所关注的  
33 研究问题，研究人员将为研究目的收集更多数据。在本指导原则  
34 中，我们将为特定研究收集数据称为**原始数据收集**。因为原始数据  
35 收集可能与使用 RWD 的观察性研究相关，所以在相关情况下，本  
36 指导原则包括对原始数据收集的考虑。

37 本文件的范围不包括提供关于临床试验或药物流行病学研究是  
38 否是最合适方法的指导，也无意成为药物流行病学方法的全面知识  
39 来源。相反，其目的是协调药物流行病学研究的设计、规划和执行  
40 的监管指导文件并促进监管审查。各方还可以考虑其他来源的最佳  
41 实践指南，以弥补监管指导未涵盖的范围（见参考的非监管指导原  
42 则）。

## ICH M14 指导原则

43 以下研究类型超出了本指导原则的讨论范围：

- 44 ● 采用从国家或全球数据库（例如，国家级药物警戒系统）获得的  
45 的自发性报告开展的药物警戒研究；
- 46 ● 涉及治疗分配的研究，包括随机对照试验、实用临床试验、根  
47 据方案确定治疗分配的单臂临床试验，以及采用外部对照的试  
48 验；和
- 49 ● 收集和分析**患者体验数据**的研究。

50 收集患者体验数据可能是上市后安全性研究的一个重要组成部分，  
51 可为值得关注的事件、观点、需求和优先事项等方面提供信  
52 息。这方面的详细指导超出了本指导原则的范围，已经制定了几项  
53 监管指南（请参阅第 13 节，参考的监管指南）。当研究包括患者体  
54 验数据时，研究者可查阅相关已发布的建议以获取更多信息。鉴于  
55 药物基因组学、人工智能（AI）以及与 RWD 使用相关的新兴技术  
56 的演变性质，本指导原则不涉及这些主题。

### 57 1.4. 为药品安全性以外目的而开展的研究

58 本文件提出的原则建议可能适用于为评价药品安全性以外目的  
59 而开展的上市后药物流行病学研究，如药物利用率和有效性研究。  
60 若研究中包含真实世界数据元素，则本指导原则提出的基本原则可  
61 能与此类研究相关。

## 62 2. 一般原则

63 药品的安全性概况反映了从临床前研究到批准后生命周期不断



64 发展的知识体系。药品批准后的药物流行病学安全性研究是对其他  
65 信息来源的补充，可以更好地反映临床实践中药物使用的获益-风  
66 险概况。

67 本指导原则描述了一个逐步的过程，尽管研究设计和数据源选  
68 择的各个步骤是迭代的。这一过程首先要阐明研究问题；开展系统  
69 性工作来确定研究人群、**暴露**、结局和协变量；明确指导可行性评  
70 估的最低数据要求；评估数据源对目标人群的代表性；以及考虑潜  
71 在**偏倚**和**混杂因素**的来源。在确定合适的的数据源和/或数据采集方  
72 法后，再进一步完善设计，其中包括解决研究效度的方法。本指导  
73 原则的适用性评价章节介绍了此类活动的完整情况。在整个过程  
74 中，应记录暴露、结局和混杂因素定义、分析、数据管理、研究实  
75 施、报告、提交、结果分发和其他关键决策的基本理由和依据。所  
76 有操作方面均应清晰透明。

77 在本指导原则中，我们所称的“研究者”是指那些负责设计和执  
78 行研究的人员；他们可能是监管机构、申办方、合同研究组织、学  
79 术团体或其他机构。上市申请的申办方和上市许可持有人对提交给  
80 监管机构的上市后安全性研究的各个方面负有最终责任。

### 81 **3. 利用真实世界数据生成充分证据的框架**

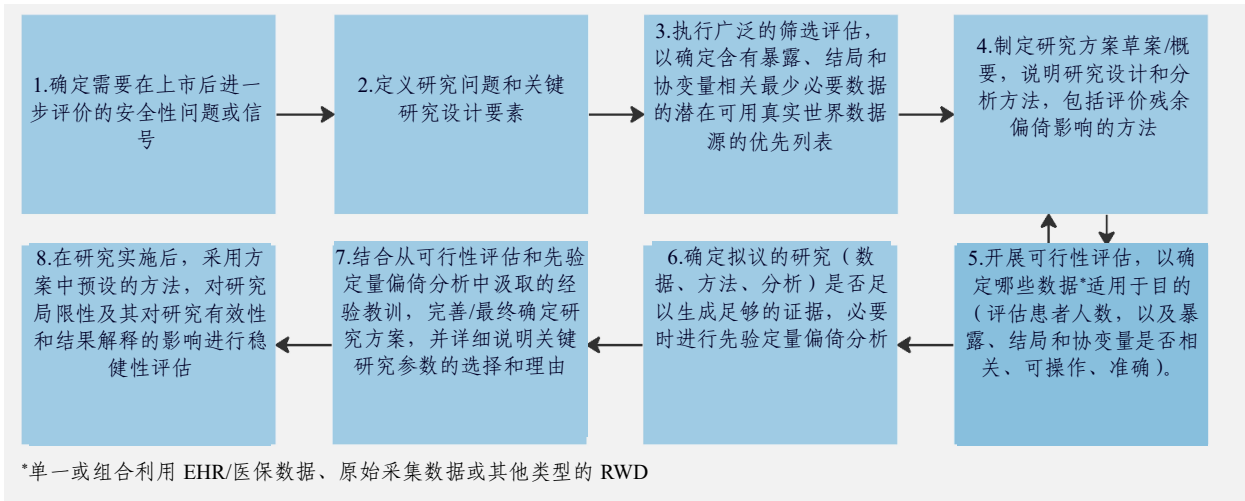
82 为支持监管决策而提交的研究生成证据的强度取决于研究设计  
83 和方法以及基础数据的相关性和可靠性。在生成充分证据的框架内  
84 （图 1），应首先确定研究问题，然后再确定最适合解决此类问题  
85 的研究设计和数据源（2）。研究者应避免为符合特定数据源而设

86 计研究，原因在于特定数据源可能会限制研究设计的选择以及可得  
87 出的推论。一般而言，为了确定将要生成的证据是否足以回答研究  
88 问题，此框架应包括对以下方面的综合评估：（1）**数据相关性和**  
89 **数据可靠性**；（2）研究设计和分析方法的适当性；以及（3）对研  
90 究局限性及其对最终证据的效度和信度以及对研究结果解释的影响  
91 的定性/定量的稳健评估。对于综合评估研究生成的证据是否充  
92 分，既应在方案制定期间进行可行性评估（例如，讨论理论问题的  
93 影响、考虑可能的偏倚来源及其对研究效度的潜在影响），还应在  
94 研究实施后进行方案中预设的敏感性分析。**定量偏倚评估（分析）**  
95 既可用于先验可行性评估，也可用于帮助研究结果的解释，或两者  
96 兼而有之。以上三个方面同时被考虑到时，可决定若研究按照方案  
97 执行是否能够生成足够的证据来解决特定的监管问题。涉及从其他  
98 来源（例如，网站、博客、社交媒体、聊天室）提取用户生成的健  
99 康数据的研究可能不够充分，但可以提供支持性数据以生成假设并  
100 为研究结果提供背景信息。

101 尽管图 1 描述了一个线性过程，但对充分证据的考虑和评价应  
102 是迭代的[2]。鼓励研究者在规划过程中尽早与监管机构讨论特定研  
103 究的属性。本指导原则接下来的章节将概述可以进行效度评估的研  
104 究方案的必要要素。

105

106 图 1: 利用适用于目的的真实世界数据生成充分证据以解决药品安  
107 全性监管问题的框架。



108

109

110

## 111 4. 初始设计和可行性

### 112 4.1. 研究问题

113 研究问题是对研究目的和要检验的预设假设的简明陈述；研究  
114 目的也可能为未来研究提出假设。可采用人群、干预（干预性研究  
115 中的暴露）、对照、结局和时限（PICOT）模板来拟定研究问题。  
116 在非干预性研究中，“干预”可视为与暴露相同。在拟定具体问题  
117 前，应先查阅文献，以确定并了解知识差距、先前研究的优缺点、  
118 预期效果大小以及重要混杂因素。在确定研究问题时，研究者应提  
119 供研究目标将如何解决问题的明确理由。在方案中，研究者应记录  
120 并支持有关研究设计和所需/可用数据类型的决策。仔细拟定研究  
121 问题将突出未知问题，此类未知问题需要通过可行性评估得出的信  
122 息加以解决，而这些信息可进一步完善问题并推动方案制定。研究  
123 者在开始研究问题并进行初始设计和可行性分析时，还可考虑研究  
124 设计和药物风险估计的原则性框架，如**目标试验**方法或**估计目标框**  
125 **架**[3, 5]。

### 126 4.2. 可行性评估

127 可行性评估是一个系统过程，旨在确定适用于解决特定研究问  
128 题的数据，并在不评估治疗组结果的情况下获得潜在研究的统计精  
129 度信息。在开展可行性评估时，一个关键目标是描述和比较针对研  
130 究问题所评估的数据源的可靠性和相关性，而无需评估与正在评估

## ICH M14 指导原则

131 的药品相关的结果。有关数据源的潜在优势和局限的更多详情，请  
132 参见第5节，方案制定。

133 可行性评估至少应分为两个阶段：

- 134 ● 初始筛选，以确定数据是否可用、是否足够，并缩小数据  
135 源选择的范围；以及
- 136 ● 随后对候选数据源进行更全面的可行性评估。

137 在确定研究问题和设计要素之后，研究者应明确研究问题特定  
138 关键设计要素所需的最低标准。这项任务需要了解 RWD 源的特征  
139 和临床背景。需要考虑的设计要素包括：

- 140 ● 了解和定义研究人群、暴露、对照组、结局和协变量所需  
141 的数据；
- 142 ● 观察结局的最短随访时间；
- 143 ● 目标样本量/事件发生率和预期研究精度；
- 144 ● 感兴趣的地理区域；以及
- 145 ● 当可行时，关于医疗保健系统的信息，包括诊断方法、首  
146 选药物、处方药覆盖范围和处方实践。

147 在设计非干预性研究的早期阶段，应明确对获取患者层面或分  
148 析数据集的期望。申办方应获得任何必要的第三方协议，以获取监  
149 管机构要求提交的相关患者层面或分析数据。

150 可行性评估相关的其他重要因素包括：

- 151 ● 是否有适当的诊断代码，尤其是罕见疾病；
- 152 ● 是否需要通过实验室确认诊断和/或获取医疗记录来验证结  
153 果或暴露；以及

## ICH M14 指导原则

- 154 • 是否有证据证明编码算法的效度。

155 根据研究问题的不同，可能需要指定其他重要标准，如采集额  
156 外信息以补充数据源中的记录，或将数据源与其他类型的数据（例  
157 如，生命记录、癌症登记、疫苗登记）相链接的能力。在初始筛选  
158 步骤，将能够识别最有可能满足研究者认为对回答研究问题非常重  
159 要的标准的的数据源。在某些情况下，研究者可以依靠已发布的信息、  
160 数据源描述、元数据目录，有时也可以依靠来自数据源的简单描述  
161 性计数来完成初始筛选步骤。

162 在确定了数量可控的在研究中使用的潜在候选的可用数据源  
163 后，应开展深入的可行性评估。在某些情况下，在初始可行性筛选  
164 过程中会发现适用于目的的数据，此时详细步骤将适用于正在考虑  
165 的数据库。在详细可行性步骤中，研究者可验证关键设计标准所需  
166 的特定数据是否可用，以及特定数据源中最小设计要素的效度和完  
167 整性是否有足够的证据。

168 在选择数据源时，应考虑数据的新近程度、数据更新频率、从  
169 暴露到结果的随访完整性。此外，可能需要确定向相关监管机构提  
170 交在研究期间生成的数据文件的可能性。选择数据源的其他因素可  
171 能是先前的数据使用经验，因为可能需要在解决这些问题所需的时  
172 间与获得研究结果的紧迫性之间进行权衡。

173 可分析评价数据缺失的潜在影响，以进一步评价在特定数据源  
174 中开展研究的可行性。例如，在一项评价激素避孕药与血栓栓塞之  
175 间关系的研究中，可通过回顾文献来评估吸烟状态信息缺失的影响  
176 以确定吸烟与暴露和结局之间的关系，然后采用定量偏倚方法来评

## ICH M14 指导原则

177 价一系列预期效果估计值对研究效度的影响。此步骤的完成需要利  
178 用各种信息源来评价范围缩小后的数据源清单，而且向**数据持有者**  
179 索取具体信息（例如，暴露的患者数量、进行样本量计算的结局发  
180 生率、协变量的可用性，以及验证数据源是否适用的对数据的其他  
181 查询）往往也非常有价值。

182 完成详细评价后，对数据源进行比较，然后选择一个或多个数  
183 据源进行研究。有时明显可以看出，特定数据源在任何一个步骤中  
184 均不适合解决研究问题。此时研究者可能对原始数据采集进行可行  
185 性评估。这种评估通常包括对医生和研究机构的查询，包括有关患  
186 者群体的信息，以确定是否可以招募足够数量的参与者并在适当的  
187 时间范围内进行随访，从而针对研究问题得出有意义的答案。每当  
188 提出进行原始数据采集研究时，研究者均应考虑开展研究的时间，  
189 包括选择研究中心、获得伦理批准、招募和随访参与者和产生结果  
190 的时间，以及此时间是否可以接受。

191 此外，指定适当的比较组（或时间段）是研究设计的关键部  
192 分，也是可行性评估的重要考虑因素。必须考虑医疗或药物保险政  
193 策对暴露组和比较组中所观察到的疾病严重度的影响，以及同时期  
194 对照人群数据的可用性。然而，在某些情况下（如罕见疾病人群研  
195 究），可以考虑将历史或先前的**标准治疗**作为比较。监管指南提供  
196 了更多关于适当对照人群特征的信息。

197 研究方案中将可行性评估用作设计决策的背景。经与监管机构  
198 讨论并按其要求提交的可行性评估报告，既可以是一份独立的文  
199 件，也可以是方案的附件。该报告应描述在设计研究时评估的数据

200 源，包括这些数据源的可行性评估或探索性分析的结果。申办方应  
201 提供研究选择或排除相关数据源的理由。

202 最终方法应符合适用的监管要求。科学文献中提供了进行可行  
203 性评估的详细框架、模板和清单。

### 204 **5. 方案制定**

205 药物流行病学安全性研究的设计和通常需要领域专家的参  
206 与。多学科、经验丰富、具备适当的专业知识的研究团队对成功实  
207 施安全性研究至关重要，因此研究方案应包括对研究团队的专业知  
208 识和资历的描述。这些人员可从多个领域提供重要意见，包括：

- 209 • 通过适当的医学专业知识，了解疾病表现、因果途径和当前  
210 临床实践，从而制定暴露、结局和协变量的定义；
- 211 • 基于预期目的和收集数据的方法的现有电子医疗数据源的独  
212 特特征；
- 213 • 疾病领域的计费 and 编码实践；
- 214 • 围绕原始数据收集的特定特征；以及
- 215 • 解决访问医疗数据时出现的潜在数据隐私和安全问题。

216 数据采集的完整性、暴露、结局和协变量评估中的偏倚、数据  
217 源之间的差异、数据随时间推移发生变化的影响、数据访问的管理  
218 和条件，以及数据库所覆盖的国家或地区的医疗保健系统，这些都  
219 是可能影响研究数据源选择的重要因素，需要在研究方案中予以阐  
220 述。



## 221 5.1. 研究设计

222 药物流行病学安全性研究通常旨在估计所关注人群的不良结局  
223 的发生率，并评价其与药品暴露之间的关联。

224 观察性药物流行病学安全性研究常用几种研究设计，包括队列  
225 研究、病例对照研究和自身对照研究。如何选择最合适的研究设计  
226 取决于多种因素，包括感兴趣的研究问题，以及对药物暴露与感兴  
227 趣的特定安全性结局之间假定关系的了解程度（例如：急性或潜在  
228 结局、生物**合理性**）。

229 确定适当的对照人群（旨在代表反事实经验）是研究设计的关键  
230 要素。对照人群可包括其他药品的使用者、非使用者、历史对照  
231 组或自身对照设计中的患者本人。对照人群选择的考虑因素可能包  
232 括疾病的特定适应症、禁忌症、疾病严重度或合并症以及治疗顺  
233 序。至关重要的是最大限度地提高和评价暴露人群与对照人群的可  
234 比性，以减少适应症引起的混杂相关问题。

235 研究者应在研究方案和最终报告中讨论选择特定研究设计的理  
236 由。研究者还应考虑制作图表展示（如研究设计图），以明确分析  
237 计划和时间安排，如入选期、回溯期、随访期和整个研究期。设计  
238 细节的可视化有助于向更广泛的决策者阐明和传达研究设计[3]。应  
239 尽早与卫生当局讨论拟开展的研究设计，以确保拟开展的研究可为  
240 监管决策提供充分的证据。

241 初步可行性分析后，应预设研究设计、分析、实施和报告的所有  
242 有基本要素。对于每项研究要素研究方案和最终研究报告应描述在

243 利用二次数据的研究中（包括适用的验证研究），如何从选定的数  
244 据源中确定要素。

### 245 5.2. 数据源

246 在利用任何数据源支持监管决策前，申办方应通过评估数据的  
247 相关性和可靠性来考虑数据是否适用于研究目的。在本指导原则  
248 中，相关性一词包括关键数据元素（患者特征、暴露、结局）的可  
249 用性以及足够数量的代表性患者（目标人群），而可靠性一词包括  
250 数据的**准确性、完整性、来源和可追溯性**。研究方案应讨论并记录  
251 这些关键数据特征。

252 在药物流行病学研究中需要考虑几个数据源特征，因为它们可  
253 能影响研究设计和结果解释。这些特征包括不同数据库使用的编码  
254 系统、数据元素的标准化的以及医疗服务场所（例如初级、医院、专  
255 科、康复）的差异。患者、医务人员或医疗保健系统可能出于不同  
256 的动机（金钱、社会或其它原因）收集或参与数据收集，以及为了  
257 报销的计费实践，这可能会影响基础数据的特征并进一步为研究设  
258 计和解释提供信息。

259 近年来，不同地区已经建立了各种 RWD 来源的联合网络。在  
260 利用多个数据源时，无论是作为网络还是通过数据链接，研究者都  
261 应考虑采取措施来协调跨机构或跨数据源的数据（参见联合数据网  
262 络）。有些网络已经被设计专门用于支持科学评估和监管决策，使  
263 越来越多的研究包括这些联合网络的数据，而这些数据往往来自不  
264 同的国家。了解所选数据源的优势和局限性是至关重要的。

265 **5.2.1. 数据源在解决安全性问题的适用性**

266 研究者应了解数据源及其对解决特定研究问题的适用性。对所  
267 选数据源的理解，包括数据解决特定研究问题的相关性和可靠性，  
268 以及适当的研究设计和分析，是提供准确证据的关键。在制定研究  
269 方案的过程中，研究者应根据可行性评估信息，描述拟用数据源的  
270 以下关键方面，以证明其相关性、选择理由以及其可能如何影响研  
271 究结果在目标患者群体中的可推广性：

- 272 ● 所选数据源对研究要素的记录程度（例如，是否记录了某变  
273 量，如果是，其完整度程度）；
- 274 ● 验证结局和其他关键研究要素（例如，暴露、关键协变量、入  
275 排标准）的能力；
- 276 ● 使用所选数据源用于研究目的的历史经验，包括在出版的参考  
277 文献中有先前应用于药物流行病学研究的引用，可证明数据源  
278 适用的特征或支持数据源用于拟开展研究的其他要素；
- 279 ● 数据可用时间、数据更新频率；
- 280 ● 相关医疗保健系统因素，如药物治疗分级（例如，一线、二  
281 线）、处方决定和患者覆盖范围，会影响一个医疗保健系统中  
282 接受特定治疗的患者与在另一个医疗保健系统中接受相同治疗  
283 的患者在疾病严重度或其他特征上的差异程度；
- 284 ● 可能成为潜在混杂因素的主要患者特征，包括年龄、社会经济  
285 地位、健康状况、结局的危险因素、医疗系统（例如，私立或  
286 公立/政府医疗保健系统）；

- 287 • 数据源在解决研究问题方面的潜在局限性。

### 288 **5.2.2. 主要数据源特征**

289 无论使用哪种数据源，均应获取证据生成相关的背景信息（例  
290 如，地理位置、数据生成的场所、数据采集的时间段以及人口统计  
291 信息，如数据源所含人群的年龄和性别分布）。例如从**电子健康档  
292 案（EHRs）、行政健康理赔数据（理赔数据）、患者登记数据、**  
293 **患者生成的数据，以及从其他可提供健康状况信息的来源采集的数**  
294 **据，如访谈、邮件调查、计算机或移动应用小程序问卷、通过数字**  
295 **健康技术进行的测量（见数字健康技术）。尽管存在地区差异，如**  
296 **医疗实践，以下是常见数据类型的一般考虑因素。**

### 297 **电子健康档案（EHR）数据**

298 **电子健康档案（EHR）**数据由医疗机构采集，其反映的是该特  
299 定机构内记录的偶发性护理，因可能会遗漏来自其他医疗机构的数  
300 据可能无法反映患者的完整病史。鉴于各医疗机构的数据组成部分  
301 和格式可能不同，在整合多个机构的数据时，数据格式的标准化往  
302 往会成为研究中的一个主要问题。

303 关键临床信息通常是**EHR**中的非结构化数据，可以是自由文本  
304 字段（如医护人员笔记），也可以是计算机文件中的其他非标准化  
305 信息（如**PDF**格式的影像学报告）。自由文本可用于进一步描述  
306 **EHR**数据源中的暴露和结局（例如，审查患者档案）。为了提高数  
307 据提取的效率，人们正越来越多地采用一系列方法，包括现有技术

308 和新兴技术（例如，自然语言处理、用于图像或实验室结果评价的  
309 计算机视觉），将非结构化数据转换为可计算的结构化数据格式。

310 在二次使用来自多个医疗机构的 EHR 数据时，应统一此类数据  
311 在组成部分和格式上的任何差异，包括所使用的代码（如疾病名  
312 称、药品名称和实验室检查项目），并将此方法记录在研究方案  
313 中。一般而言，EHR 数据会记录与医疗服务提供者的医疗就诊信  
314 息，但可能无法反映医疗服务的实际提供情况（例如，一些药品已  
315 订购但未分发或管理），可能需要额外的链接（例如，与药房记录  
316 链接）。此外，获取具有某些隐私问题（例如，性传播感染、药物  
317 滥用、精神健康状况）的患者的全面的用药史或医疗护理数据可能  
318 具有挑战性，但无法记录这些数据可能会导致信息不准确或不完  
319 整。

### 320 理赔数据

321 理赔数据库通常规模庞大，可记录医疗保险计划覆盖的所有个  
322 人的医疗服务。一般而言，在医疗保险计划覆盖范围内向个人提供  
323 的所有医疗理赔完全裁定（即保险公司或理赔处理机构做出最终付  
324 款决定）后，相关信息会被汇总至一个反映更完整服务情况的数  
325 据库中。一些数据库将包含未结（处理中）和已结（已支付/已拒  
326 绝）的报销申请，研究者应了解此类情况下数据的动态性质。在不  
327 与其它数据源链接的情况下，通常无法获得有关医疗就诊、实验室  
328 检测结果、妊娠研究中的后代结局、各类疫苗接种、事故伤害以及  
329 医疗保险政策未覆盖的其它医疗服务信息。此类问题可能由多种因

330 素造成，包括保险政策和寻求保险制度以外的医疗服务（例如，自  
331 费/自我治疗、工伤保险、机动车辆责任保险等）。

### 332 登记

333 **登记**是一个组织化系统，其从由特定疾病、状况或暴露定义的  
334 人群中采集预设的统一数据。登记可进一步描述为“患者登记”或  
335 “产品登记”，以表明登记所收入人群的定义特征。前者强调重点  
336 收集患有某种疾病的患者、特定人群，如孕妇或哺乳期妇女，或具  
337 有某种特定状况，如先天缺陷或分子或基因组特征的患者。后者申  
338 办方收集暴露于特定医疗保健产品或某类产品的患者数据的系统。

339 已经建立的登记系统可能会被用于收集在最初计划的目的之外  
340 的其它原因的数据。如果一项研究对登记数据进行了二次利用，则  
341 应采用与 EHR 和理赔数据等二次来源相关的相同考虑因素和适用  
342 性评估，以评价登记数据是否适合用于回答研究问题，例如，考  
343 虑到登记人群、收集的数据元素，包括纵向性、数据评估频率和日  
344 历时间、数据质量水平和治理（包括数据共享和数据访问）。其他  
345 考虑因素可能包括登记的类型以及选择患者的方法对对于目标人群  
346 的代表性的影响（如地理因素、登记患者总数、符合条件的例数、  
347 每年新登记的患者例数以及每年因退出研究而流失的患者例数）。  
348 如果已建立的登记系统内尚未常规收集回答研究问题所需的数据，  
349 则应探索与外部数据源链接，或通过其它方式收集补充数据。在某  
350 些情况下，可能需要新建登记或采用其它研究设计（例如，单臂产  
351 品登记需要适当的对照人群，对暴露或协变量的重要测量,如治疗

352 的持续时间、剂量和给药途径，或需要随机化的难以解决的渠道偏  
353 倚）。

## 354 **通过数字健康技术（DHT）收集的数据**

355 **数字健康技术（DHTs）**是将计算平台、连接、软件和/或传感  
356 器用于医疗保健及相关用途的系统。此类技术用途广泛，既可用于  
357 普通健康领域，也可用于医疗器械。包括作为医疗产品使用、在医  
358 疗产品中使用，或作为其他医疗产品（器械、药物和生物制剂）的  
359 辅助技术。还可用于开发或研究医疗产品。技术进步扩大了数据源  
360 范围可用于补充传统数据源，可为健康干预措施的安全性（和有效  
361 性）提供相关洞察。这些技术应与其他数据源一样接受适用性评  
362 估。可能需要指定 DHT(例如，版本、软件、硬件、制造商)，或统  
363 一不同类型器械的数据。根据数据源的成熟度，可能需要进行更多  
364 的验证工作。

## 365 **联邦数据网络**

366 **联邦数据网络（FDN）**支持将多个数据库的数据或结果结合起  
367 来进行分布式分析。在选择使用 FDN 进行研究时，应考虑这些系  
368 统特有的具体问题，如 FDN 将数据转换为 **通用数据模型**  
369 **（CDMs）**，以及数据源系统之间的差异。联合网络的治理（集中  
370 式或分散式）也需要考虑，因为它会影响研究的运营。

371 在 FDN 框架下，可以采用不同的方法来组合来自多个数据库的  
372 数据或结果。所有方法的共同特点是，数据合作伙伴在其现有环境

373 中保持对电子数据的物理和操作控制，因此数据提取始终是在本地  
374 完成。但在以下方面存在差异：使用共同的研究方案；使用  
375 CDM；在何处以及如何进行分析。

376 对 CDM 中所捕获数据的选择针对预期用途所需的数据度量类  
377 型和详细信息进行了优化。因此，CDM 驱动网络中的数据很少包  
378 含单个医疗研究中心的所有源信息，而且为特定 CDM 网络选择的  
379 数据元素可能无法满足所有研究目的或问题。

380 FDN 具有独特的优势，有助于解决药物安全性问题，例如：

- 381 • 通过预先制定的分析方法，或通过扩大研究人群的规模，  
382 来缩短开展研究的时间，从而缩短获得所需样本量所需的  
383 时间。样本量大可促进对罕见事件、罕见疾病和不常见药  
384 物暴露的研究；
- 385 • 多数据库研究可以提供更多关于不同人群或不同国家是否  
386 存在药物安全性问题的知识，从而揭示药效差异的原因，  
387 为结果的可推广性、信息的一致性以及偏倚对估计值的影  
388 响提供信息；
- 389 • 通过分析不同机构、社区或国家的治疗方案和使用模式的  
390 异质性，可以更全面地了解各种药物的疗效；
- 391 • 各国专家参与解决术语、数据库编码和研究实践问题，为  
392 提高药物流行病学研究结果的一致性提供了机会。

### 393 数据链接

394 数据链接可用于增加患者个人数据随时间推移的广度和深度，



395 并可用于访问其他数据源以支持验证工作。将癌症或死亡登记等数  
396 据源与医保或 EHR 链接，可纳入原始数据源中没有的数据，从而  
397 实现更高质量的研究。重要的是要全面了解数据并评估链接和由此  
398 产生的链接数据的准确性和完整性。在某些情况下，病历审查或与  
399 编码条目相链接的电子格式文本条目可用于暴露、结局或协变量的  
400 识别。

401 从概念上讲，数据链接可以在数据库内部进行（如母婴关  
402 联），也可以跨数据库进行（如生命记录、生物库）。如果研究涉  
403 及数据链接，研究方案应描述每个数据源、将获得的信息、链接方  
404 法以及数据链接随着时间推移的准确性和完整性。如果研究涉及生  
405 成额外数据（如访谈、调查、计算机化或移动应用程序问卷、通过  
406 数字健康技术进行的测量），研究方案应描述数据收集和链接的方  
407 法、解释用于链接的数据元素，以及如果存在不完善链接或在链接  
408 的数据源中发现矛盾数据将如何处理。

### 409 **5.2.3. 数据标准化**

410 数据标准化与多数据库研究有关，包括联邦数据网络。在对源  
411 自 RWD 的研究数据进行标准化时，需要考虑几个挑战。这些标准  
412 化面临的挑战包括但不限于：

- 413 ● 数据源包含的信息类型（例如，诊断、医疗操作、药  
414 物）；
- 415 ● RWD 来源的多样性以及格式和编码语言的一致性程度，包  
416 括各地区和全球范围内使用不同标准和术语捕获的源数据

417 的差异;

- 418 ● 医疗保健系统的差异，例如业务流程和本地医疗保健实践  
419 模式、数据库结构、词汇、编码系统以及在共享时用于保  
420 护患者数据的去标识化方法。

421 诊断、药物、实验室数据等的编码系统定期更新。因此，应在  
422 方案设计阶段就制定好应对编码系统演变/变化的映射计划。此  
423 外，在重复使用另一项研究的代码表时应小心谨慎，因为代码表反  
424 映了单个研究的目标、方法和创建时间。

425 部分数据库中存在自由文本/非结构化组件，可用于定义入选  
426 标准、排除标准、暴露、结局、随访和协变量。每个自由文本组件  
427 都可以转入到结构化表格中，该表格会提示用户指定测量内容、测  
428 量时间、护理环境、用于定义测量的代码类型以及用于推导研究测  
429 量值的任何算法的来源，例如，定义暴露、结局或协变量。研究文  
430 档中应提供从非结构化数据创建结构化变量的过程。

### 431 **5.2.4. 缺失数据**

432 缺失数据是指相关数据源中未收集的数据值。数据缺失有两种  
433 情况：第一种情况是数据本应被收集但未被收集；第二种情况是数  
434 据未计划在数据源中收集而导致该部分数据不可及，例如只有当患  
435 者与医疗保健系统发生交互时，才会在 EHR 系统或行政性理赔数  
436 据库中生成记录。缺少如实验室结果或处方等信息可能是由不同情  
437 况造成的，例如（1）医疗服务提供者可能未开处方；（2）可能开  
438 具了处方但未执行；（3）可能已执行，但结果（检查、配药）未

439 记录；或（4）有证据表明进行了医疗互动，且结果存储在数据源  
440 中，但数据不是可访问的格式，或在生成最终研究特定数据集时在  
441 转换和治理过程中丢失。处理缺失数据的方法在第 7 节“分析”中进  
442 行了进一步的详细介绍。

### 443 **5.2.5. 数据质量**

444 在最终确定研究方案之前，需要处理证据生成过程中每个步骤  
445 的数据质量的基本决定因素，如管理和文档记录。根据数据源的不  
446 同，药物流行病学数据可能在记录、收集和存储过程中缺乏严格的  
447 **质量控制 (QC)**。这可能导致数据不完整、关键变量缺失或记录不  
448 准确。这些质量缺陷的存在将影响后续的**数据治理**、适用性和可追  
449 溯性。

450 与药物临床试验质量管理规范 (**GCP**) 相比，药物流行病学数  
451 据质量控制和**质量保证 (QA)** 的程序遵循针对药物流行病学数据  
452 的特定指南，需要满足的详细质量标准应符合当地或地区的监管要  
453 求（有关 QA 和 QC 的更多详细信息，请参见第 6 节“数据管理”）

### 454 **5.2.6. 研究方案中的数据收集和数据源部分**

455 研究方案应描述所使用的数据源，以及这些数据源如何适用于  
456 解决相关研究问题。此外，方案还应说明用于暴露和结局分类的任  
457 何编码系统（例如，解剖治疗化学[ATC]、国际疾病分类 (**ICD**)，  
458 以及用于数据链接的任何方法）。应描述数据收集方法和程序。

459 对于使用来自多个数据源或研究中心的数据（如联合数据、荟

460 萃分析或数据汇总)的研究,考虑到不同数据源在人口学特征、临  
461 床实践和编码方面可能存在异质性,研究人员应描述研究者应描述  
462 如何从不同来源获取数据并以可接受的质量进行整合的理由和程序  
463 以可接受的质量来获得和整合来自不同数据源的数据的理由和程  
464 序。

465 对于进行主要数据收集的研究,应根据相关司法管辖区的法律  
466 法规,在研究方案中描述如何识别、处理和报告治疗过程中发生的  
467 不良事件(参见第8节“报告和提交”)。

### 468 5.3. 目标/研究人群

469 目标人群是指预期要做出推断的人群(例如,患有注意力缺陷  
470 多动障碍的12-16岁儿童)。研究人群旨在代表目标人群,从中评  
471 估数据以回答研究问题。研究人群通过入选和排除标准(如人口统  
472 计学因素、医疗状况、疾病状态、严重程度、生物标志物)来定  
473 义,并根据以下元素等进行识别:

- 474 • 时间点,例如入选研究的索引日期、确定的回顾期(例如,识  
475 别新用药者);
- 476 • 用于选择研究人群的关键变量(参见可行性评估),以及应如  
477 何验证这些变量(参见偏倚和混杂);以及
- 478 • 满足入选和排除标准的数据元素的完整性和准确性。

### 479 5.4. 暴露、结局、协变量

480 如果初步可行性评估表明,所选数据源有可能充分捕获到相关

481 暴露、结局和协变量，那么就应着手定义和实施这些要素。这一过  
482 程一般是从在最初选择数据库时创建**概念性定义**开始的，概念性定  
483 义应反映相关变量当前的医学和科学思想，例如（1）用临床标准  
484 来定义一种情况，以便进行人群选择，或将其作为相关结局或协变  
485 量；或（2）测量药物摄入量，以定义相关暴露。概念性定义应包  
486 括对描述暴露、结局或协变量特征的数据元素的详细描述。

487 通过使用在可行性阶段确定的关键数据元素，这一概念性定义  
488 将发展成为**操作性定义**。应根据概念性定义制定操作性定义，以便  
489 从数据源中提取最完整、最准确的数据。在许多使用 EHR 或理赔  
490 数据的研究中，操作性定义将作为使用结构化数据元素的基于代码  
491 的电子算法。在其他研究中，可通过从非结构化数据中提取相关信  
492 息或构建一种结合结构化和非结构化数据元素的算法来得出操作性  
493 定义。操作性定义还可在适当的情况下指定额外的数据收集，如患  
494 者调查。研究者在制定暴露、结局和协变量定义时应考虑以下方  
495 面：

- 496 ● 是否有可能将暴露、结局和协变量的概念性定义转化为可在  
497 选定数据源中操作的定义；
- 498 ● 操作性定义是否充分体现了概念性定义的所有要素；
- 499 ● 根据研究问题，操作定义和性能特征是否适用于所选数据源  
500 （参见验证部分）。

501 概念性定义通常被称为**表型**。研究方案应包括对操作性定义的  
502 详细描述，有时称为可计算表型（包括编码系统和原理），以及相  
503 关限制（如测量偏倚、代理指标）、误分类的潜在影响，以及如何

## ICH M14 指导原则

504 通过研究设计和分析来减少这些限制。对于非结构化数据，应提供  
505 详细描述、使用原理、识别结局/暴露/协变量的检索标准以及代码  
506 或概念列表。操作性定义应记录在研究方案和/或统计分析计划  
507 中。

508 由于数据库的特定特征以及不同人群和数据库之间疾病流行病  
509 学的差异，为某一数据源或研究人群中制定的操作性定义在其他数  
510 据源或人群中的敏感性和特异性可能会有所不同。如果使用或改编  
511 其他研究或数据库中使用或验证过的定义，必须证明其适用性。

512 在数据库中识别特定研究的暴露和结果时，通常会对此类信息  
513 类型相关的数据进行编码。在选择数据源时，应确认用于定义暴露  
514 和结局的编码系统是否合适。

515 在研究方案制定过程中需要考虑以下要素，下文将更详细地介  
516 绍了这些要素：

- 517 ● 数据源/类型和结构；
- 518 ● 暴露、结局和协变量定义的制定及用于识别它们的方法；
- 519 ● 操作性定义的制定和执行，包括时间点、数据类型（结构化、  
520 非结构化）、变量类型（分类变量、连续变量）、变量类型的  
521 转换、代码类型、字典代码的映射（如 ICD-10 到 MedDRA）  
522 （如适用）以及评价机制（金标准的选择）和执行力评估指标；
- 523 ● 将现有数据元素映射到研究问题所需的数据元素；
- 524 ● 记录变量的效度以及将既往算法应用于相关数据库/人群中的适  
525 合性；以及
- 526 ● 误分类对研究效度和解释的潜在影响。

## 527 **5.4.1. 暴露**

### 528 **概念性定义**

529 暴露是指在拟议研究中进行评价的相关药物（以及剂量或方  
530 案）。相关产品指治疗方法，可与无治疗、标准治疗方法、其他治  
531 疗方法或上述方法的组合进行比较。

532 暴露的定义可以有不同的细化程度，如曾经暴露与从未暴露、  
533 暴露持续时间、使用者类型（如新发病例与现有病例）、暴露窗口  
534 （如当前暴露与过去暴露），也称为风险期或风险窗口、多重暴露  
535 （如使用超过一种药物或者合并疫苗）、治疗转换，顺序（如一线  
536 或二线）或剂量（如当前剂量、随时间累积剂量）。既要考虑研究  
537 设计的要求，也要考虑数据的可用性。暴露定义应包括有关药物剂  
538 量、品牌、配方、规格、给药途径、给药时间、给药频率和持续时  
539 间（如适用）的信息。作为产品标识的一部分，可能还需要对生产  
540 商进行说明（例如，不同生产商生产的具有相同活性物质名称的药  
541 品）。这可能需要了解药品或产品类别成员的药理或生物特性。

### 542 **暴露操作化**

#### 543 **按药品类型、给药途径和环境分类**

544 在将概念性定义转化为操作性定义时，应考虑不确定因素，并  
545 在研究方案中对优势和局限性进行说明。例如：

- 546 • 处方药不一定要配药；

- 547 • 配发的药品不一定会被使用或施用；
- 548 • 患者的依从性和提供准确用药摄入量的能力；
- 549 • 未在数据源中记录的暴露，如样品、低价药物、非处方药和  
550 工作场所提供的免疫接种；以及
- 551 • 用于识别暴露的编码系统（如 NDC、RxNorm、HCPCS）。

552 应慎重考虑用药环境。除了在医院内进行输液外，还可以在私  
553 人诊所或门诊进行（如家庭护理），因此应考虑输液环境和治疗模  
554 式，以确定数据链接的潜在要求。

555 对于疫苗而言，必须提供有关品牌、剂量安排表、与其他疫苗  
556 的联合接种的详细信息，有时还需要提供批号或接种途径和接种部  
557 位的详细信息。这些数据可能需要与疫苗接种登记进行链接。

### 558 **按药品剂量、时间和暴露持续时间分类**

559 相关药物的暴露（即剂量、给药方案）应明确定义和测量。应  
560 考虑药品的暴露时间（如与结局的发生相关的暴露时间窗），当“按  
561 需”或非处方药是相关的暴露时，这可能尤其困难。在定义暴露期  
562 时，必须要确定暴露的开始日期（索引日期）是处方开具日期、配  
563 药日期还是给药日期。由于患者可能不会按时补充配药，或者可能  
564 提前重新配药，因此治疗中可能存在间隔或囤积，并可能反映在数  
565 据中。在确定暴露期是否连续时，应考虑配药之间构建暴露周期的  
566 允许间隔以及暴露周期之间的间隔。还应考虑并明确定义暴露期结  
567 束的条件（例如，在前六个月内没有新处方记录），同时注意一些  
568 限制因素，例如可能在另一种情况下为患者开出某种药物，而这可



569 能无法在用于研究的数据集中捕获。

## 570 **5.4.2. 结局**

### 571 **概念性定义**

572 应基于疾病的临床、生物学、心理学和功能概念来定义相关结  
573 局。这一概念性定义应反映对这一病症的医学和科学理解。如何识  
574 别结局的考虑因素包括是否可以将病例识别为真实的新发病例（而  
575 非现有病例）、潜伏期、以及结局是否表现为病情加重或反复发作  
576 的情况。该定义应包括对确认结局所需的数据元素（如体征、症  
577 状、实验室检查和放射学结果）的详细描述。

578 临床结局定义应包含诊断标准、测量方法及其质量控制（如  
579 有）、测量工具（如问卷量表的使用）、计算方法、测量时间点、  
580 变量类型、变量类型的转换（如从定量变量到定性变量）和终点事  
581 件评价机制（如终点事件委员会的运行机制）。

### 582 **结局操作化**

583 操作性定义是指可以独立实施并使用拟议研究中的可用数据以  
584 满足研究目标的性能要求的定义。概念性定义通过诊断和程序代码  
585 （如 ICD-9-CM、ICD-10、Read、MedDRA）、实验室检测（如逻  
586 辑观察标识符名称和代码[LOINC]）和数值，非结构化数据（如医  
587 生的会诊记录、放射学或病理学报告）或者测量工具，例如调查问  
588 卷进行操作。必须考虑到编码或基础 EHR 系统随着时间的推移而

589 发生的变化。如果使用的是非结构化数据，则应提供对所使用的方法  
590 和工具的详细描述和理由，并对这些方法进行验证。

591 诊断代码的单一出现可能表明诊断被排除或缺乏足够的特异  
592 性。相反，应考虑是否可以通过结合用于诊断或治疗的药物、实验  
593 室数据和医疗程序来实现对结局的有效定义，而不仅仅根据疾病或  
594 诊断来对结局进行操作（例如，血栓栓塞诊断代码加抗凝剂治疗，  
595 过敏性休克代码加肾上腺素的使用）。在某些研究中，由于结局的  
596 定义比较复杂，诊断医生的专业信息可能有助于进一步保证用于确  
597 定结局的信息的质量。除非患者死亡时正在接受治疗，否则电子医  
598 疗数据中可能不包括死亡这一结局。可能有必要与外部生命统计资  
599 源进行链接。

600 在考虑使用之前制定的操作性定义时，研究者应考虑疾病、诊  
601 断或编码实践的变化的长期趋势，这些可能需要使用更近期的数据  
602 进行评估。可以使用已发表的结局的**案例定义**，但不一定与给定的  
603 **RWD** 数据集中可用的信息兼容。在提议使用先前研究中已评估过  
604 的操作性定义时，最好选择在相同数据源和类似研究人群中评估过  
605 的操作性定义。此外，应始终评估建立敏感性、特异性和预测值的  
606 先前研究的质量。先前研究中使用的定义或在另一个数据源中验证  
607 的定义的适用性，将取决于对其外部效度的评估，并在研究方案中  
608 说明理由。

609 在使用来自多个数据源（数据库、机构、研究中心）的数据进  
610 行研究时，应考虑不同数据源之间的数据差异，如诊断编码、实验  
611 室参考范围和给药记录，来定义结果。全面了解这些元素之间的时

612 间和关系至关重要。例如，在某些情况下，对于同一例患者，理赔  
613 数据中的治疗开始日期和 EHR 数据中的诊断日期可能不一致。

614 当包括用于衡量患者体验的结局（如生活质量、疾病的主观严  
615 重程度）时，研究方案应明确规定结局测量的定义、构建和验证方  
616 式，以及数据收集的程序。还应说明数据收集的原因和生成数据的  
617 医疗系统的性质，因为它们会影响可用信息的质量和潜在偏倚的存  
618 在。

### 619 **5.4.3. 协变量**

620 协变量是指既不是暴露也不是相关的结局的变量，而之所以要  
621 对其进行测量，是因为这些变量可以描述人群的特征，或者是研究  
622 设计或分析中需要考虑的潜在混杂因子或效应修饰因子。与暴露和  
623 结局一样，该定义从概念性定义转变为基于临床、生物学、心理学  
624 和功能概念的操作性定义（视情况而定）。定义应包括用于构建协  
625 变量的数据元素的详细说明。

626 在制定研究方案时，应考虑并规划到混杂和效应测量修改的可  
627 能性，并对其进行规划。例如，应在研究中记录人口统计学变量  
628 （如年龄、性别、种族、民族）、其他的暴露（如生物活性草药）  
629 或相关合并症对~~效应修饰~~的潜在作用，并且应在所选数据源中提供  
630 相关的效应修饰因子。

631 1. **混杂**：当关联测量的估计值因另一因素的存在而失真时，  
632 就会发生混杂。要使一个变量成为混杂因子，它必须同时  
633 与暴露和结局相关，且不在因果路径上。

- 634       • **效应修饰**：当单一暴露对结局的影响取决于另一个变量  
635           （即效应修饰因子）的值时，就会发生效应修饰，而效应  
636           修饰因子并不一定需要参与因果路径。

### 637 **概念性定义**

638       应确定研究所需协变量的定义，并确定其是否可在特定数据  
639       源中直接操作。当所选数据源中没有所需协变量或所需协变量不可  
640       用时，研究者可以是否有适合的替代变量。

### 641 **变量操作化**

642       从概念性定义到操作性定义的转变与暴露和结局的过程类似。  
643       协变量可用于描述队列特征、制定倾向评分、对患者进行分层或匹  
644       配、评价校正后效应量并进行混杂调整。协变量通常在相关暴露开  
645       始前的一段时间内（基线）进行确定和评估。可采用不同的时间段  
646       来评估基线协变量。选择回溯期的长短要考虑编码或医疗实践的变  
647       化、医疗事件发生的预期频率、与研究问题的相关性以及对检验效  
648       能的影响等因素。协变量也可以在观察期间作为静态变量或时依变  
649       量进行评估。因此，可靠的协变量评估对结果的效度至关重要，包  
650       括对每个协变量的评估时机。某个数据库是否适合研究某个问题，  
651       取决于这些协变量信息的可及性。研究者应在研究方案中为所有协  
652       变量提供制定的操作性定义，包括代码、护理环境等。

## 653 5.5. 偏倚和混杂

654 为了有效、精确地估计暴露对相关结局的影响，研究必须解决  
655 两种误差。与随机误差不同，系统误差（偏倚、混杂）无法通过增  
656 加样本量来解决。然而，它通常可以是在设计、实施和分析阶段解  
657 决的。从流行病学的角度来看，区分偏倚（如设计或测量误差导致  
658 的选择偏倚、信息偏倚）和混杂这两个概念大有裨益，因为它们产  
659 生于不同的机制，可通过在研究设计和分析中采用不同的方法和途  
660 径来解决。设计和分析阶段应包括对任何潜在偏倚的评价，如信息  
661 偏倚和选择偏倚，这些偏倚可能是由于纳入/排除标准或失访导致  
662 的，以及评估可能出现的任何混杂，特别是在无法收集或测量某些  
663 数据元素的情况之下。因此，缺失数据的处理也应在方案的数据管  
664 理部分（参见第 6 节“数据管理”）或分析部分（参见第 7.1 节“统计  
665 分析”）中预先规定。

666 应对计划使用的数据源进行评价，以确定其是否足以捕获重要  
667 因素的信息，从而充分控制偏移和混杂。应考虑与其他数据源的进  
668 行链接或进行额外的数据收集，以扩展对原始数据源中未测量或测  
669 量不完善的重要变量的捕获。应考虑偏倚和混杂的来源，并在设计  
670 阶段做出决策，并制定评价偏倚和混杂影响的计划；这些均应纳入  
671 研究方案、分析计划或最终报告中。

### 672 5.5.1. 选择偏倚

673 有不同类型的选择偏倚，如转诊偏倚、自我选择偏倚、现行使

674 用者偏倚和失访（时间相关偏倚）。不同形式的选择偏倚可在设计  
675 （首选）和分析阶段加以解决。

676 一种常见的选择偏倚是现行用者偏倚，在将某种药物的现行使  
677 用者纳入药物流行病学研究时，如患者在研究随访开始前的一段时  
678 间内已经在接受这种药物治疗，就会出现这种偏倚。现行用者是研  
679 究索引日期前就开始接受药物治疗的“幸存者”。如果风险随时间变  
680 化，则可能会带来选择偏倚。例如，在开始使用一种新药后因安全  
681 性事件停药的患者可能不会纳入研究，从而导致可能低估了接受治  
682 疗者的风险。

### 683 **5.5.2. 信息偏倚**

684 信息偏倚是指在二元变量或分类变量的误分类或连续变量的测  
685 量错误存在时产生的情况。虽然应始终优化内部效度，并尽量减少  
686 关键变量的误分类以准确地估计暴露对结局的影响，但在某些研究  
687 中一定程度的误分类是可以接受的，具体取决于研究问题和监管目  
688 的，应根据具体情况确定。总之，变量验证的程度（参见验证）  
689 应根据必要的确定性水平以及潜在误分类对研究推断的影响来确  
690 定。正如第 3 节中所述，使用定量偏倚分析计划有助于评价偏倚的  
691 方向和程度，为偏倚缓解策略提供信息，并评估偏倚对研究解释的  
692 影响（参见分析）。

### 693 **5.5.3. 永恒时间偏倚**

694 永恒时间偏倚是指队列随访期间相关结局无法发生的时间段。

695 选择适当的索引日期对于避免永恒时间偏倚和其他与时间相关的偏  
696 倚至关重要。通过设计框架可以减轻这种风险（参见研究问题），  
697 因为这种方法可以使入组和基线信息的评估与随访的开始保持一致  
698 [4]。

### 699 **5.5.4. 混杂**

700 研究者通常无法捕获到与研究问题相关的所有潜在混杂因素，  
701 因此有可能出现残余混杂或未知混杂因素。在药物流行病学中，通  
702 常考虑的混杂因素包括人口统计学特征、治疗适应症、疾病严重程度、  
703 既往用药情况、合并用药、合并症、预后特征、虚弱和其他  
704 等，具体取决于研究问题。有许多方法可用于处理或评价未测量混  
705 杂，包括高维度倾向评分、阴性对照以及与外部数据源建立链接，  
706 例如包含研究数据库中未测量的混杂因子数据的调查。在研究设计  
707 阶段，应考虑潜在混杂因素的存在及其影响。有向无环图可用于了  
708 解变量之间的关系，并在纵向研究中识别潜在的混杂和中介效应，  
709 并利用定量偏倚分析评估这些效应的影响，详见分析部分的讨论  
710 （参见分析部分）。

### 711 **5.6. 验证**

712 效度是指在一项研究中，通过操作性定义准确测量一个概念  
713 （变量）的程度。验证暴露、结局和关键协变量对于药物流行病学  
714 研究的内部效度十分重要。验证方法有多种，不同数据源可能适用  
715 于不同的方法，如完全验证、部分验证、临床专家审查、患者理赔

716 审查或档案历史审核。验证工作应与所需的证据水平相称，例如验  
717 证所有潜在病例或非病例的结局变量，或验证操作性定义的性能以  
718 识别病例和非病例。对于研究中经常使用的数据库，之前可能已经  
719 对关键变量进行了有记录的验证。不过，对先前验证研究的任何推  
720 断均应考虑流行率、纳入和排除标准、风险因素的分布和分析以及  
721 医疗保健、医疗程序和编码的后续变化等方面的任何差异所产生的  
722 影响。申办方应尽早与监管机构进行互动，讨论并商定拟议的验证  
723 方法，如部分验证与完全验证，或采用之前验证过的定义。验证方  
724 法的依据应包括数据源、人群、时间框架、效果、参考标准，以及  
725 考虑到所需证据水平而对拟议操作性定义适用性的讨论。

726 验证研究应根据单独的研究方案进行。在验证操作性定义时，  
727 应预先指定要报告的指标（如敏感性、特异性、阳性预测值、阴性  
728 预测值、kappa 统计量），并说明如何测量这些指标。在选择操作  
729 性定义和确定适当的验证方法以支持内部效度时，应考虑假阳性和  
730 假阴性病例之间的权衡。例如，罕见病可能需要选择一种高度敏感  
731 的操作性定义，然后对所有潜在病例进行验证。

732 如果考虑多个操作定义，则应在设计阶段使用偏差分析对每个  
733 定义的性能进行评估和量化。这有别于在分析阶段进行的常规敏感  
734 性分析。

## 735 6. 数据管理

736 进行药物流行病学研究的数据质量管理取决于多种因素，包括  
737 数据源和研究结果的计划用途。应在研究开始前制定数据管理和/



## ICH M14 指导原则

738 或数据治理计划。应在进行分析之前制定质量保证和质量控制  
739 （QA/QC）计划，并识别和解决影响质量的各种因素（如数据持有  
740 者的数据管理、数据的质量缺陷、数据处理和分析不足，或培训不  
741 足），以保持研究的完整性。应根据当地或区域性的监管要求制定  
742 需要达到的详细质量标准。

743 为便于监管审查，在提交数据集是监管要求的情况下，应该包  
744 含文件的上下文、内容和结构以及创建文件的步骤的描述。数据集  
745 必须按照提交地区的相关监管要求进行保存。任何数据和文件迁移  
746 至新媒体或转换为新格式均应经过核实，以确保其长期可读性并维  
747 护其完整性。

## 748 数据管理计划

749 数据质量保证流程、政策和程序应考虑到数据质量的潜在风  
750 险，包括解释或编码错误；数据输入、传输或转换准确性错误；意  
751 图错误；培训不足；数据完整性和**数据一致性**问题。

752 方案中应包括数据存储、管理和统计软件的描述。用于获取、  
753 核实和提高分析数据的完整性的所有程序都应尽量详细地记录下  
754 来，使得以上环节可以复现。应始终通过限制授权人员的访问权限  
755 来维护数据安全。

## 756 质量保证和质量控制

### 757 6.1. 数据持有者

758 **数据持有者**使用的 QA 和 QC 程序可包括：确保数据收集和管  
759 理的可靠性；数据持有者在数据收集相关期间实施的任何数据错误  
760 纠正或数据裁定政策变更的频率和类型；经同行评审的出版物，内  
761 容涉及研究期间与相关结局有关的数据质量和/或效度、编码实践  
762 （如国际疾病分类、ICD 代码）的更新和变化；研究期间关键数据  
763 元素的变化及其对研究的潜在影响；随着时间推移数据缺失的程度  
764 （即无法获得特定相关变量数据的百分比），以及处理这些问题所  
765 采用的程序（如排除、估算）。

## 766 6.2. 研究者

767 虽然数据持有者保持对数据的控制并负责确保基本数据质量，  
768 但研究者有责任与数据持有者协调 QC 和 QA 程序，以确保透明  
769 度、对数据规格/局限性的理解以及满足监管机构要求的质量标  
770 准。此外，研究者还负责所有数据清洗、处理和分析数据集的管理  
771 和质量保证。为了在充分的质量保证需求与特定目的的合理资源支  
772 出之间取得平衡，建议采用基于风险的质量保证方法。与确定数据  
773 可靠性和相关性有关的重要问题，应在方案中加以解决，包括数据  
774 累积、治理和转化为最终研究特定数据集的 QA/QC 程序。

775 研究者负责实施和维护具有书面程序的 QA/QC 体系。这是为  
776 了确保研究的开展、结果的生成、记录和报告符合方案、地区法  
777 律、伦理考虑因素和适用的监管要求。上述过程的文档可包括但不  
778 限于从数据源到最终研究分析数据集的数据添加、删除或更改的电  
779 子文档（即元数据驱动的稽查轨迹、质量控制程序）。研究者还应  
780 记录数据的变化以及此类变化对开展本项具体研究的潜在影响。方  
781 案中应说明分析程序的质量保证和质量控制方法，例如检查代码和  
782 /或复制代码的过程，或是否使用既往经 QA/QC 的分析代码。

## 783 7. 分析

784 分析策略包括描述性和推论性分析，以实现研究目标，同时考  
785 虑潜在的偏倚和混杂因素。此外，该策略还应包括对未测量或测量  
786 错误的混杂因素和其他偏倚来源进行实证评价。统计分析应预先设

787 定，反映从可行性评估中获得的信息，并应根据研究目标来制定。  
788 方案中应提供**统计分析计划 (SAP)** 概览。应以独立文件的形式提  
789 供完整 **SAP**，或将其作为方案的详细章节提供。建议应与当地卫生  
790 政府机构讨论选择的方法，同时牢记方案和 **SAP** 是高度相互依存  
791 的。**SAP** 应提供尽量详细的信息，以允许研究结果的重现，以帮助  
792 确保结果的可信度。

793 在一些研究中，可能进行数据驱动的分析，重要的是要区分预  
794 先指定的分析和事后的分析。预先指定的分析，例如用于协变量选  
795 择的分析，应记录在方案和分析计划中，以及与计划的偏差应记录  
796 在最终报告中。事后分析通常是根据数据中的观察结果进行的，以  
797 帮助解释结果，并且还应在最终报告中描述和证明。

798  
799 研究者应考虑制定在研究期间将要执行的分析的时间表（例  
800 如，招募、描述性分析、推论性分析、敏感性分析和定量偏倚分  
801 析）。

802 因为分析策略会受到使用的数据库类型或 **FDN** 的影响，在进行  
803 多数据库研究或使用 **FDN** 时，需要进行主动规划。在分析计划中  
804 可能需要考虑一些特定问题，例如在每个数据源或 **FDN** 中进行的  
805 独立相关分析可能需要荟萃分析技术。

## 806 7.1. 统计分析

### 807 **7.1.1. 主要分析**

808 分析应旨在对相关流行病学参数（如风险差、率差、风险比或  
809 比率比）进行的无偏估计。分析部分应对统计分析所选的方法进行  
810 描述并阐明选择理由，其中包括假设和条件。

811 可考虑纳入以下方面和元素：描述性分析、亚组分析、估计方  
812 法和分析所需的相关假设、预期研究样本量/检验效能/统计精度估  
813 计、控制混杂和偏倚的计划（如分类错误、选择偏倚、信息偏倚、  
814 时间相关偏倚以及对结果效度的影响）、人群可比性评估、敏感性  
815 分析、I 类错误控制（如成组序贯设计）、代表性评估以及缺失数  
816 据处理计划。

817 如果分析建议使用机器学习或其他推导方法，请说明所用计算  
818 机算法的假设和参数、用于创建算法的信息数据源、算法是否接受  
819 监督（即由专家输入并审查），以及与方法验证相关的指标。

### 820 **7.1.2. 缺失数据**

821 研究者在制定方案和统计分析计划时，应了解基础数据中信息  
822 存在和缺失的原因；考虑通过数据链接和/或数据填补来解决数据  
823 缺失问题，并解决数据缺失程度对研究结果的影响问题（参见偏倚  
824 和混杂）。应包括描述性分析以说明缺失数据的特征，以支持研究  
825 结局和重要协变量统计分析所依据的缺失数据机制（如随机缺失、

826 非随机缺失), 并考虑缺失数据的影响。分析应按照统计分析计划  
827 中描述的方法处理缺失数据。应描述数据缺失的程度及其对研究结  
828 果的影响。

### 829 **7.1.3. 敏感性分析**

830 在规划敏感性分析时, 应提供每种分析的理由, 以及每种分析  
831 的优势和局限性。实施敏感性分析时, 应检查分析中各种潜在关键  
832 性假设的影响, 如与设计、估计目标、暴露定义、结局定义、缺失  
833 数据和所选数据源的局限性有关的假设。根据所观察到的不确定程  
834 度, 这些分析有助于更好地解释研究结果。

835 定量偏倚分析评价潜在偏倚对相关测量的影响。方案应预先指  
836 定用于量化偏倚的指标(如敏感性、特异性、阳性[PPV]和阴性  
837 [NPV]预测值), 并说明在验证感兴趣的变量时如何测量所选指  
838 标。应使用置信区间来量化偏倚调整所致效应估计的精度。此类分  
839 析可能有助于解释研究结果。

## 840 **8. 报告和提交**

### 841 **8.1. 报告不良事件、药物不良反应和产品质量投诉**

842 在进行研究过程中发现的不良事件、药物不良反应和产品质量  
843 投诉可能需要向相关监管机构报告。由于监管报告要求的差异, 报  
844 告要求可能因报告方(如上市许可持有人[MAH]、其他申办方或申  
845 请人、研究者或独立研究小组)和地区而异。关于上市后安全数据

846 管理的 ICH E2D 指导原则为 MAH 报告不良事件和药物不良反应的  
847 个例安全性报告提供了指导。关于其他报告要求（以及 ICH E2D 范  
848 围之外的当事方），请参阅适用的法律法规，并酌情参阅药物警戒  
849 指导原则。

## 850 文件格式和内容

### 851 8.2. 提交给监管机构的研究文件

852 申办者应与监管机构讨论提交所需的研究文件和时间表。这些  
853 文件可能因监管机构而异，可能包括可行性评估、方案、分析计划  
854 以及期中和最终报告。在没有监管机构要求的特定格式和内容的情  
855 况下，申办者可以利用科学界开发的框架作为文件编制的指南，例  
856 如 ISPE/ISPOR 的用于增强可重复性的 HARmonized 方案模板  
857 （HARPER）[1,5]。

## 858 9. 研究材料和结果的分发和交流

859 为了提高透明度，支持科学交流，并允许进行可重复的研究，  
860 即使没有强制的监管要求，也鼓励研究人员公开研究材料。鼓励在  
861 研究开始前在适用的登记中公布方案和统计分析计划，并在研究完  
862 成后公布研究报告。进一步分发和交流研究结果的方式可能包括在  
863 科学论坛、科学出版物和面向患者或从业人员的交流中非监管性提  
864 交材料。

865 有几份指导原则为医学文献中的报告研究提供了建议。其中包

866 括《使用常规收集医疗卫生数据开展观察性研究的报告规范  
867 （RECORD）声明》、RECORD-PE 和国际医学杂志编辑委员会  
868 （ICMJE）制定的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的  
869 推荐规范》。此外，在公布研究内容时，应概括报告的内容，使公  
870 布的内容与报告保持一致。为避免发表偏倚，建议即使研究结果与  
871 研究目标或假设不符或不确定，也应发表研究结果。

872 研究结果应该告知研究参与者（例如，当使用原始数据收集  
873 时）、公众和患者，以便大家了解和理解研究结果及其影响。沟通  
874 应以客观、平衡和非宣传的方式提供对总体研究结果的事实摘要，  
875 包括相关的安全信息和研究的任何局限性。

### 876 **10. 研究文件和记录的保存**

877 与研究的规划、实施和结果有关的重要文件和记录应按照适用  
878 标准和管辖要求保存。在上市后安全性研究中使用 RWD 的主要原  
879 则与 GCP（尤其是原始数据）和规范药物流行病学研究（尤其是数  
880 据的再次使用）的主要原则相似。

- 881 • 所有研究信息、文件和记录应以能够被准确报告、解释和  
882 核实的方式记录、处理、储存和存档，并确保保密性和患  
883 者隐私以符合适用的隐私法律；
- 884 • 建立各种系统，以确保研究文件的完整性，防止意外或过  
885 早丢失，防止未经授权的访问、篡改、毁坏、披露或传  
886 播，并确保保留稽查轨迹；
- 887 • 建立必要的系统和程序，以确保研究开发、实施和报告各



888 方面文件的质量；

- 889 2. 研究信息应随时可用，并可在监管机构提出要求（如内部  
890 或监管检查准备就绪）时直接访问，同时要有基于风险的  
891 质量检查或审查程序，以确保主要记录系统保持最新，所  
892 有主要文件均已适当归档；以及
- 893 3. 将所有信息至少保留至适用监管要求所规定的时间。

### 894 **11. 对特定人群的考虑**

895 特定（特殊）人群通常不会入组批准前临床研究，此类人群包  
896 括孕妇和哺乳期女性、婴儿、儿童、青少年/年轻人、老年  
897 人、免疫力低下患者以及残疾人和/或罕见疾病患者。因此，药品  
898 上市后的药物流行病学研究为评估药品在此类人群中的获益/风险  
899 可能会提供宝贵的信息支持。对此类人群进行的研究，除了适用于  
900 任何研究的其他考虑因素（如暴露、混杂因素和结局的定义）之  
901 外，在界定研究人群时可能需要特殊考虑。具有挑战的例子包括罕  
902 见病的样本量较少；老年人存在多种合并症和合并用药；和在免疫  
903 力受损患者中难以识别病例或疾病特征（如病程和严重程度）。

#### 904 **11.1. 妊娠研究**

905 在妊娠研究中，二次使用数据所面临的特定挑战包括妊娠的识  
906 别、结局的复杂性，以及需要经验证的算法来识别胎龄或受孕日期  
907 以及母婴结局。上述挑战可能需要在数据源内部建立联系（如母婴  
908 联系）或利用诸如出生登记等补充数据源。妊娠登记可以提供有关

## ICH M14 指导原则

909 暴露时间、胎龄、结局和协变量的更详细的临床信息；但是，这类  
910 登记也存在一些挑战，包括参与者入组和保留困难以及选择偏倚。

911 曾经暴露与从未暴露的二分法并不能反映妊娠的暴露模式，应  
912 考虑采用按妊娠期划分的方法来应对不同的风险。应注意风险窗口  
913 的定义、受孕和妊娠开始日期的测量以及用药模式（例如，开始和  
914 结束日期、剂量、频率、持续时间等）。可据有效的胎龄估计推算  
915 出受孕日期，这对确定暴露时间而言至关重要，并且可能需要提供  
916 相关数据，如超声波或实验室数据才能进行估计。有关妊娠期暴露  
917 时间的准确信息有助于确定关键暴露期，并为特定影响的生物学合  
918 理性提供信息。妊娠前的暴露信息通常也很重要，特别是对于物理  
919 半衰期较长的产品。

920 结局包括影响孕产妇健康的妊娠期结局（如子痫前期或妊娠糖  
921 尿病）、自然流产、分娩/新生儿期结局以及可能延续到分娩后数  
922 年的儿童发育结局。方案应说明定义相关结局的先验标准，包括其  
923 严重程度（如重大出生缺陷），并考虑到多种不良妊娠结局在妊娠  
924 过程中会有很大差异。妊娠研究在结局识别方面存在独特挑战，因  
925 此应考虑使用标准分类系统。早产和“胎龄小”确定可在登记中找  
926 到，但在行政数据中也可以通过诊断代码识别，或使用胎龄和出生  
927 体重数据计算。根据数据收集方法的不同，出生缺陷监测登记已经  
928 对活产、死产/死胎和人工终止妊娠进行了审查，因此具有实用  
929 性。严重先天性畸形可记录在母亲、婴儿或两者的病历中。

930 妊娠研究中的偏倚和混杂包括但不限于家族史和适应症混杂。  
931 分析计划应考虑到与妊娠时间点相关的时变协变量。

932 **12. 术语表**

933           本术语表源于 ICH 指导原则中获取的定义，并以监管文件作为  
934 补充，然后采用其他来源的相关非监管最佳实践文件，如专业协会  
935 的最佳实践文件和文献。

## **行政性理赔数据 (Administrative Claims Data):**

个人使用医疗系统和医疗服务提供者报销医疗费用时产生的数据。

(美国 FDA 指南: 使用电子数据进行药物流行病学安全性研究)

## **偏倚 (Bias):**

结果系统性地偏离事实。

(由 CIOMS 工作组 X.偏倚提出[CIOMS X: 荟萃分析 2016 | 日语])

## **案例定义 (Case Definition):**

病情的临床、生物、心理和功能概念，反映医学和科学对病情的理解。

(美国 FDA 指南: 真实世界数据: 评估电子健康档案和理赔数据以支持药品和生物制品的监管决策制定)

## **通用数据模型 (Common Data Model):**

通过该机制，原始数据被标准化为独立于任何特定研究的通用结构、格式和术语，以便允许跨多个数据库/数据集进行组合分析。结构和内容的标准化使得可以在数据中使用标准化的应用程序、工具和方法来回答各种问题

(欧洲的通用数据模型? -为什么? 哪种? 如何实现? - 研讨会报告 EMA/614680/2018)

### **概念性定义 (Conceptual Definition):**

用一般或定性术语解释研究的构造元素（如暴露、结局、协变量）或特征。

（美国 FDA 指南：真实世界数据：评估登记以支持药品和生物制品的监管决策制定）

### **混杂 (Confounding):**

混杂因存在额外的因素产生，即所谓的混杂因子或混杂因素，该因素与暴露和结局都有关联，但与暴露和结局不存在因果关系。混杂会扭曲所观察到的研究结局和暴露的影响估计值。

（欧洲药物流行病学和药物警戒网络中心 [ENCePP] 流行病学研究方法学指南）

### **数据准确性 (Data Accuracy):**

准确度：在指定条件下（或以特定方法测量）测得值与标示值或已知真实值的接近程度。

（M10 EWG 生物分析方法验证和研究样品分析-第 4 阶段[终稿]；2022 年 5 月 24 日）

### **数据完整性 (Data Completeness):**

“必要数据的存在”（美国国立卫生研究院 1263 合作组织，2014 年）。

（美国 FDA 指南：真实世界数据：评估登记以支持药品和生物制品的监管决策制定）

### **数据一致性 (Data Consistency):**

不同临床研究中心、机构、部门、单位内各机构、服务提供者或其他评估者之间的数据一致性。

(美国 FDA 指南: 真实世界数据: 评估登记以支持药品和生物制品的监管决策制定)

### **数据治理 (Data Curation):**

对源数据进行治理, 以便对特定的临床研究问题进行统计分析。数据治理包括, 但不限于以下方面: 数据提取 (包括多个数据源)、数据安全性处理 (去标识化或匿名化, 以及防止数据损坏、泄漏、盗窃、篡改或未经授权的访问)、数据清洗 (逻辑核查和离群值处理、数据完整性处理)、数据转换 (通用数据模型、规范化、自然语言处理、医学编码、衍生变量计算)、数据质量控制、数据传输和存储等。

(中国 NMPA 指导原则: 利用真实世界数据生成真实世界证据 (试行版) 英译本)

### **数据持有者 (Data Holder):**

法人, 包括公共部门机构和国际组织, 或就有关具体数据而言并非数据主体的自然人, 根据适用法律, 有权准许访问或分享某些个人数据或非个人数据

((EU) 2022/868 号条例第 2(8)条, 2022 年 5 月 30 日欧洲议会和理事会关于欧洲数据治理和修订 (EU) 2018/1724 号条例[数据治理法])

### **数据来源 (Data Provenance):**

稽查轨迹，“说明数据的来源（在数据库、文件或存储库中），并解释数据如何及为何到达当前位置。”

（美国 FDA 指南：真实世界数据：评估登记以支持药品和生物制品的监管决策制定）

### **数据相关性 (Data Relevance):**

数据相关性包括主要数据元素（暴露、结局、协变量）的可用性以及研究中足够数量的代表性患者。

（美国 FDA 指南：真实世界数据：评估电子健康档案和理赔数据以支持药品和生物制品的监管决策制定）

### **数据可靠性 (Data Reliability):**

数据可靠性包括数据的准确度、完整性、来源和可追溯性。

(美国 FDA 指南: 真实世界数据: 评估电子健康档案和理赔数据以支持药品和生物制品的监管决策制定)

### **数据可追溯性 (Data Traceability):**

支持理解分析结果 (研究报告中的表格、列表和图)、分析数据集、制表数据集和源数据之间的关系。

(美国 FDA 指南: 研究数据技术一致性指南[2019 年 10 月])

### **数字健康技术 (Digital Health Technology, DHT) :**

将计算平台、连接、软件和/或传感器用于医疗保健及相关用途的系统。此类技术用途广泛,既可用于普通健康领域,也可用于医疗器械。包括作为医疗产品使用、在医疗产品中使用,或作为其他医疗产品(器械、药物和生物制剂)的辅助工具的技术。还可用于开发或研究医疗产品。

(美国 FDA 指南。针对行业、研究者和其他利益相关者的用于临床调查中远程数据获取的数字健康技术指南)

### **效应修饰 (Effect Modification):**

效应修饰发生在单一暴露对结局的影响取决于另一个变量(即效应修饰因子)的值时,效应修饰因子并不一定存在因果关系路径中。交互作用则当关注于两种暴露对结局的因果影响,以及其中一种暴露受另一种暴露的值的的影响程度。

(ENCePP)



### **电子健康档案数据 (Electronic Health Record Data):**

电子健康档案 (EHR) 系统中包含的个人病历集合。典型性个人 EHR 可能包括患者病史、诊断、治疗计划、免疫接种日期、过敏情况、影像学图像、药房记录以及实验室和检测结果。

(美国 FDA 指南: 药物和生物制品呈件中包含真实世界数据的数据标准)

### **估计目标 (Estimand):**

对治疗效应的精确描述, 反映了针对临床试验目的提出的临床问题。它在群体水平上汇总比较相同患者在不同治疗条件下的结局。

(ICH E9-R1-增补: 临床试验统计原则, 词汇表)。

### **暴露 (Exposure):**

暴露是指准备在计划研究中进行评价的医学产品或治疗方案

(ICH M14 专家工作组)。

### **联邦数据网络 (Federated Data Network, FDN):**

一系列分散的、相互连接的节点, 允许节点中数据被网络中的其他节点查询或分析, 而查询或分析的数据无需离开其所在的节点。联邦数据网络的示例包括 DARWIN EU、Sentinel、CNODES、OHDSI 和 MID-NET。

(Hallock H, Marshall SE, 't Hoen PAC, Nygård JF, Hoorne B, Fox C, Alagaratnam S. 联邦网络用于卫生数据分布分析。Front Public Health.2021;9:712569.)

### **医疗理赔数据 (Medical Claims Data):**

为报销治疗和其他干预措施的医疗费用而向保险公司提交的医保信息汇编。医保数据使用标准化医疗代码，如世界卫生组织的《国际疾病分类编码》（ICD-CM）诊断代码，来识别诊断和治疗。

（美国 FDA 指南：药物和生物制品中包含真实世界数据的数据递交标准）

### **药品 (Medicine):**

用于诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病的任何物质或物质组合。

（《联邦食品、药品和化妆品法》第 201（g）条）

### **操作性定义 (Operational Definition):**

研究者在具体研究中测量构造元素时所遵循的特定数据操作或程序。

（美国 FDA 指南：真实世界数据：评估电子健康档案和理赔数据以支持药品和生物制品的监管决策制定[草案]）

### **患者体验数据 (Patient Experience Data):**

旨在提供有关患者对于疾病或病况的体验信息，患者体验信息可以由任何人收集。患者体验数据可以解释为收集患者与以下方面相关（但不限于）的体验、观点、需求和优先事项的信息：

1) 他们的病情症状及其自然史；2) 病况对其功能和生活质量的影响；3) 他们的治疗经历；4) 关于哪些结局对他们很重要的意见；

5) 患者对结局和治疗的偏好; 以及 6) 由患者定义的任何相对重要的问题。

(《21 世纪治愈法案》第三章第 3001 条, 经 2017 年 FDA 重新授权法案[FDARA]第 605 条修订)

### **表型/表型算法 (Phenotype/Phenotype Algorithm):**

与健康或医疗保健相关的可观察和可测量的信息, 如疾病 (如 2 型糖尿病)、血压测量、血糖值或抗生素处方。它可用于定义从暴露到结局的任何患者特征。将病例定义转化为可执行算法, 涉及从 EHR 查询临床数据元素的过程, 即为表型算法。此类算法使用临床代码 (如 ICD-10 或 SNOMED) 从健康记录中识别和提取数据。也可称之为“电子表型”或“可计算表型”。(OHDSI 技术指南 <https://ohdsi.github.io>)

### **合理性 (Plausibility):**

数据值的可信度或真实性。

(美国 FDA 指南: 真实世界数据: 评估电子健康档案和理赔数据以支持药品和生物制品的监管决策制定, 引用 Kahn et al.2016)。

### **原始数据收集 (Primary Data Collection):**

对于现有研究的特定数据收集。

(来源: ICH E8)

### **质量保证 (Quality Assurance, QA):**

为保证研究的进行和数据生成、记录以及报告都符合适当的

质量标准和适用的监管要求所建立的所有计划的系统性活动。

（来源：E6(R2)《药物临床试验质量管理规范（GCP）-第4阶段》（终稿）；2016年11月9日-术语表）

### **质量控制（Quality Control, QC）：**

在质量保证系统内所采取的操作技术和活动，以查证与研究有关的活动是否都符合质量要求。

（来源：E6(R2)《药物临床试验质量管理规范（GCP）-第4阶段》（终稿）；2016年11月9日-术语表）

### **定量偏倚分析 (Quantitative Bias Analysis):**

定量偏倚分析是一个总称，是用于定量估计影响关联度量的系统误差的方向、大小和不确定性的方法。

（Lash TL, Fox MP, Cooney D, Lu Y, Forshee RA. 监管环境中的定量偏倚分析。Am J Public Health.2016;106(7):1227-30.）

### **真实世界数据 (Real-World Data, RWD):**

从各种来源常规收集的与患者健康状况和/或医疗保健服务有关的数据。

真实世界数据示例包括从电子健康档案（EHRs）中获得的数据；理赔和计费数据；产品和疾病登记数据；患者生成的数据，包括从移动设备和可穿戴设备中获得的数据；以及从其他可提供健康状况信息的来源收集的数据（如在特定健康系统中收集的基因和其他生物分子表型数据）。

（来源：FDA RWE 网站，获取网址：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-as>

essing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products )

### **真实世界证据 (Real-World Evidence):**

由 RWD 分析得出的关于医疗产品的使用和潜在获益或风险的临床证据。

(来源: FDA RWE 网站, 获取网址: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>)

### **登记 (Registry):**

登记是一个有组织的系统, 从由特定的疾病、病况或暴露所定义的人群中收集预先指定的统一数据。

(来源: FDA 真实世界数据: 评估电子健康记录和医疗索赔数据到注册机构以支持药品和生物制品的监管决策 2023 年 12 月和 EMA 注册研究指南 2020 年 9 月 24 日)

### **数据的再次利用 (Secondary Use of Data):**

将现有数据用于与原始采集数据时不同的目的时的应用。

(关于以登记为基础的研究的 EMA 指导原则)

### **标准治疗 (Standard of Care):**

被医学专家认可为治疗某类疾病或病况恰当的, 并被医疗保健专业人士广泛使用的治疗方法。也称为最佳实践、标准医疗或标准疗法。

(美国国立癌症研究所词典)

### **统计分析计划 (Statistical Analysis Plan):**

统计分析计划是一份文件，其中包含对方案中描述的分析主要特征的更加技术和详细的阐述，并包括执行主要和次要变量及其他数据的统计分析的详细流程。

(E9 临床试验统计原则 -- 第 4 步 (最终版); 1998 年 2 月 5 日 - 词汇表)

### **目标试验 (Target Trial):**

一项假设可行的用于回答研究问题的随机试验。

(来源: 美国国家科学、工程和医学研究院; 健康与药品部; 医疗保健服务委员会; 制定方案以评价阿片类药物和苯二氮卓类药物的合并处方与退伍军人死亡和自杀的委员会。评价阿片类药物和苯二氮卓类药物合并处方对退伍军人死亡和自杀的影响的方法。华盛顿特区: 美国国家学术出版社 (美国); 2019 年 9 月 24 日。2、指定目标试验。)

937 **13. 参考的监管指导原则**

938  
939 欧盟药品管理局，临床试验条例（EU）536/2014号；2014年4  
940 月。

941 欧盟药品管理局，药物警戒质量管理规范（GVP）指导原则-  
942 模块 III。修订版 1；2014年9月。

943 欧盟药品管理局，药物警戒质量管理规范（GVP）指导原则-  
944 模块 IX。修订版 1；2017年10月。

945 欧盟药品管理局，临床试验总档案（纸质和/或电子文件）的内  
946 容、管理和存档指导原则。伦敦（GB）；2018年12月。

947 欧盟药品管理局，基于登记的研究指导原则。阿姆斯特丹  
948 （NL）；2021年10月。

949 欧盟药品管理局，ICH E8 (R1)临床试验的一般考虑。修订版  
950 1，阿姆斯特丹（NL）；2021年10月。

951 欧盟药品管理局，ICH E9 (R1)临床试验的统计学原则指导原则  
952 的增补-临床试验中的估计目标与敏感性分析。阿姆斯特丹  
953 （NL）；2020年2月。

954 欧盟药品管理局，ICH E6 (R2)药物临床试验质量管理规范指导  
955 原则。伦敦（GB）；2016年12月。

956 欧盟药品管理局，ICH 议题 E9 临床试验的统计原则。伦敦  
957 （GB）；1998年9月。

958 欧洲药品管理局。欧盟药物开发和监管决策中的患者体验数

## ICH M14 指导原则

959 据。2022 年 9 月 21 日研讨会的成果。2022 年 10 月 17 日，  
960 EMA/786952/2022。

961 欧洲药物流行病学和药物警戒网络中心（ENCePP），ENCePP  
962 研究方案清单。修订版 4，EMA；2018 年 10 月。

963 欧洲药物流行病学和药物警戒中心网络（ENCePP）。药物流  
964 行病学方法学标准指南。修订版 11.阿姆斯特丹（荷兰）：  
965 EMA;2023 年 7

966 美国 FDA 行业指南草案：真实世界数据：评估电子健康档案和  
967 理赔数据以支持药品和生物制品的监管决策制定；2021 年 9 月。

968 美国 FDA 最终指南：使用电子医疗数据开展和报告药物流行病  
969 学安全性研究的最佳实践;2013 年 5 月

970 美国 FDA：FDA 真实世界证据计划的框架。Silver Spring  
971 （US）;2018 年 12 月

972 美国 FDA 行业指南：利用真实世界数据和真实世界证据支持药  
973 品和生物制品监管决策的考虑因素；2023 年 8 月。

974 美国 FDA 行业指南：包含真实世界数据的药品和生物制品提交  
975 材料的数据标准；2023 年 12 月。

976 美国 FDA 行业指南：真实世界数据：评估注册机构以支持药品  
977 和生物制品的监管决策;2023 年 12 月。

978 美国 FDA：以患者为核心的药物研发指南系列，旨在加强将患  
979 者意见纳入医疗产品开发和监管决策制定；2023 年 7 月。

980 加拿大卫生部，处方药产品生命周期中的真实世界数据/证据  
981 质量元素；2019 年 3 月。



## ICH M14 指导原则

982 ICH, ICH 议题文件, 推进以患者为核心的药物研发的 ICH 指  
983 导原则拟议工作; 2021 年 6 月。

984 中国 NMPA 指导原则, 用于产生真实世界证据的真实世界数据  
985 指导原则; 2021 年 4 月。

986 中国 NMPA 指导原则, 真实世界证据支持药物研发与审评的指  
987 导原则; 2020 年 1 月。

988 中国 NMPA 指导原则, 真实世界研究支持儿童药物研发与审评  
989 的技术指导原则; 2020 年 8 月。

990 日本 MHLW/PMDA, 利用健康信息数据库进行医疗产品上市  
991 后监测的基本原则; 2017 年 6 月。

992 日本 MHLW/PMDA, 利用医学信息数据库进行药物安全性评  
993 估中开展的药物流行病学研究指导原则; 2014 年 3 月。

994 世界卫生组织, 结核病治疗药物的药物警戒实用手册: 加强  
995 TB 患者的安全性。日内瓦 (CH): WHO 出版社; 2012 年。

996 [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (以患者为中心的软件开发词汇表 2018。)

997 [www.fda.gov](http://www.fda.gov) FDA 以患者为中心的软件开发指导系列, 以加强  
998 将患者的声音纳入医疗产品开发和监管决策 2024.

999 [www.imi-prefer.eu](http://www.imi-prefer.eu) (如何进行患者偏好研究。)

1000 [www.reganudall.org](http://www.reganudall.org) (真实世界数据: 评估电子健康记录和医疗  
1001 索赔数据以支持药品和生物制品的监管决策的行业指南。 2021 年  
1002 11 月)

1003

1004 **14. 参考的非监管指导原则**

- 1005
- 1006 国际药物流行病学会，规范药物流行病学研究（GPP）指导原  
1007 则。华盛顿特区（US）：ISPE；2015年6月。
- 1008 使用常规收集医疗卫生数据开展观察性研究的报告规范  
1009 （RECORD）声明
- 1010 药物流行病学中使用常规收集医疗卫生数据开展观察性研究的  
1011 报告规范（RECORD）声明
- 1012 国际医学杂志编辑委员会（ICMJE）制定的《学术研究实施与  
1013 报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》
- 1014

1015 **15. 参考文献**

- 1016 1. Wang SV, Pottegard A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM,  
1017 Benchimol EI, et al. HARmonized Protocol Template to  
1018 Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World  
1019 Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report  
1020 of a Joint ISPE/ISPOR Task Force. *Pharmacoepidemiol Drug*  
1021 *Saf.* 2023;32(1):44-55.
- 1022 2. Gatto NM, Campbell UB, Rubinstein E, Jaksa A, Mattox P, Mo  
1023 J, et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data:  
1024 A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol*  
1025 *Ther.* 2022;111(1):122-34.
- 1026 3. Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, Rothman KJ, Happe L,  
1027 Arlett P, Dal Pan G, Goettsch W, Murk W, Wang SV. Graphical  
1028 Depiction of Longitudinal Study Designs in Health Care  
1029 Databases. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 19;170(6):398-406).
- 1030 4. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target  
1031 Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J*  
1032 *Epidemiol.* 2016;183(8):758-64.
- 1033 5. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA,  
1034 Bartels DB, Kahler KH, Bessette LG, Schneeweiss S. STaRT-  
1035 RWE: structured template for planning and reporting on the  
1036 implementation of real world evidence studies. *BMJ.* 2021 Jan  
1037 12;372:m4856. doi: 10.1136/bmj.m4856. PMID: 33436424;  
1038 PMCID: PMC8489282.