

附件 1

# 真实世界数据支持药品安全性主动监测的 一般原则（征求意见稿）

药品评价中心

2024 年 9 月

# 目录

一、概述.....	1
二、主动监测的目的 .....	2
三、可用于主动监测的真实世界数据来源、类型 .....	3
(一) 研究特定安全性问题形成的数据 .....	3
(二) 常规诊疗过程形成的数据 .....	4
(三) 其他研究/管理目的形成的数据 .....	5
四、真实世界数据支持主动监测的适用范围 .....	7
(一) 发现可疑药品不良反应信号 .....	7
(二) 评价新发现的风险信号、评估药品风险 .....	7
(三) 评估特殊人群用药风险 .....	8
(四) 评估药物相互作用风险 .....	8
(五) 描述药源性疾病流行情况 .....	9
(六) 对风险控制措施开展后效评估 .....	9
五、主动监测实施的一般流程 .....	9
(一) 明确研究目的 .....	10
(二) 制定研究方案 .....	10
(三) 确定数据来源/类型 .....	11
(四) 获取数据 .....	11
(五) 数据治理/管理 .....	12
(六) 数据分析与利用 .....	13
六、主动监测的一般考虑 .....	14

(一) 对数据的一般要求 .....	14
(二) 用于信号检测的考虑 .....	17
(三) 用于信号评价/风险评估的考虑 .....	18
<b>【参考文献】</b> .....	20
附录 词汇表 .....	24

## 1           一、概述

2           药品不良反应报告和监测是指药品不良反应的发现、  
3 报告、评价和控制的过程。根据药品安全性情况可选择以  
4 下一种或多种监测方式：(1)涵盖所有药品的自发报告；(2)  
5 针对药品安全性特征的强化监测；(3)特定时期针对特定药  
6 品安全性开展主动监测。

7           药品安全性主动监测（以下简称“主动监测”）是指采  
8 取持续有组织的方式，主动收集一个或多个来源的数据，  
9 进而利用数据评价药品安全性的过程。主动监测数据可用  
10 于发现未知风险信号（信号检测），评价新发现的风险信号  
11 （信号评价），描述药品的安全特征、评估药品风险（风险  
12 评估）等。基于主动监测数据开展药物流行病学研究，可  
13 产出用于支撑监管决策的证据。主动监测与自发报告互为  
14 补充，主动监测通常可获得与已上市药品有关的，更为全  
15 面、详尽的不良事件数据，弥补自发报告的部分不足；而  
16 自发报告相对成本较低，可以覆盖已上市的各类药品及用  
17 药人群，是最常用的药物警戒方法。

18          真实世界数据（Real Word Data, RWD）记录了在临床  
19 实践过程中与药品使用相关的诊疗信息，是主动监测的主  
20 要数据来源。主动监测是获取临床用药真实世界数据用于  
21 上市药品安全性评价的重要途径。研究主动监测模式与方  
22 法，推进真实世界数据在上市药品风险信号发现、信号评  
23 价、风险评估中的应用，是药品监管科学研究及不良反应  
24 监测评价能力建设的重要内容。

25 然而，如何利用真实世界数据开展药品安全性主动监  
26 测还存在四个关键问题。一是我国真实世界数据有多种来  
27 源及类型，主动监测可获取利用的真实世界数据来源及类  
28 型需要厘清。二是实施主动监测的目的及要求不尽相同，  
29 真实世界数据支持主动监测的具体适用范围有待明确。三  
30 是基于主动监测数据产出真实世界证据（Real Word  
31 Evidence, RWE）的方法体系尚待完善，包括如何确定关键  
32 数据要素、评估真实世界数据质量，以及如何进行科学合  
33 理的研究设计和统计分析等。四是从问题的确定到开展主  
34 动监测，进而形成可用于支持药品监管的证据，涉及多个  
35 流程和关键环节，需要予以科学规范。

36 本指导原则作为技术指导文件，旨在为药品上市许可  
37 持有人、药品监管机构人员、科研工作者等开展主动监测  
38 提供参考，规范和促进主动监测及真实世界证据在药品安  
39 全性评价中的应用。本指导原则仅代表药品监管部门当前  
40 的观点和认识，随着药品监管科学研究的不断深入，本指  
41 导原则中的相关要求及内容也将不断完善。

## 42 二、主动监测的目的

43 主动监测可以识别并收集难以通过自发报告方式获取  
44 的不良事件，主要涉及：(1)特定药品，识别评价与患者服  
45 用特定或特定组合药品有关的不良事件；(2)特定环境，识  
46 别评价与患者在特定医疗环境(例如，急诊科、手术室、重  
47 症监护室等)下接受的治疗有关的不良事件；或(3)特定事件，  
48 识别评价可能与药物治疗有关的特定不良事件(例如，急性

49 肝衰竭)。

50 主动监测可用于以下一种或多种目的：(1) 信号发现  
51 (信号检测)，是指利用主动监测数据，发现或识别药品与  
52 某个或某类不良事件之间的新的潜在因果关系，或两者之  
53 间已知关联的新变化（如不良反应的频率、持续时间、严  
54 重程度等改变）；(2) 信号评价，是基于发现的风险信号，  
55 充分利用主动监测数据及其他可获得的数据资源对风险信  
56 号进行评价，综合判断信号是否已构成新的药品安全风险；  
57 (3) 风险评估，对于新的药品安全风险，可以基于主动监  
58 测获取的数据及产出的证据，结合现有其他相关信息开展  
59 综合评估，包括描述相关风险的性质、频率和严重程度，  
60 了解风险的特征和影响因素等。

### 61 三、主动监测获取真实世界数据的来源、类型

62 基于上市药品安全性评价目的、数据质量及可及性等  
63 因素，主动监测可收集不同来源、类型的真实世界数据。  
64 根据数据形成的原因，可分为研究特定安全性问题形成的  
65 数据、常规诊疗过程形成的数据、其他研究/管理目的形成  
66 的数据。

#### 67 (一) 研究特定安全性问题形成的数据

68 基于预先设定的研究目的，通过制定统一的变量定义  
69 标准和收集模式，获取与特定药品安全性问题相关的数据，  
70 获取方法包括但不限于哨点监测、处方事件监测、登记等。

##### 71 1. 哨点监测

72 指在固定地点（哨点）通过查阅医疗记录或访谈医生、

73 患者等形式，从现场获取更为完整、全面的药品不良反应/  
74 事件数据的方法。哨点监测可以获取自发报告方式难以得  
75 到的数据，如某些特殊疾病患者亚群的数据。此外，在特  
76 定医疗机构还可以收集药物滥用等信息。

## 77 2. 药物/处方事件监测

78 采用非干预性、观察性队列研究方法，不干涉医师的  
79 诊疗行为，根据处方数据确认每个患者，向处方医生或患  
80 者发送随访调查表，并获取患者用药与结局信息，如人口  
81 统计学信息、适应证、用药持续时间、剂量、临床事件、  
82 停药原因等。其优点一是可在一定程度降低选择性偏倚的  
83 影响，二是可识别其他方法难于识别的药品不良反应，包  
84 括潜伏期较长的不良反应。其局限性是医师或患者的应答  
85 率低、失访率较高、收集的信息种类分散，可能导致重要  
86 信号不明确。

## 87 3. 登记

88 采用有组织的系统和观察性研究方法，收集使用某种  
89 特定药品（药品登记）人群的特定结局发生过程的数据。  
90 登记数据在评估罕见疾病人群、罕见病治疗药物暴露或特  
91 殊人群风险信号时具有一定优势。同时，通过与已有外部  
92 数据（处方数据库、国家癌症注册数据、死亡登记等）链  
93 接，可丰富登记数据库的协变量、效应修饰因子、结局信  
94 息。

## 95 （二）常规诊疗过程形成的数据

96 医院电子病历系统数据（Electronic Medical Record,

97 EMR)、医保数据、区域健康医疗数据等均为常规诊疗过程  
98 形成的数据，可用于支持主动监测。此类数据包括但不限  
99 于以下类型：

100 1. 医院电子病历系统数据

101 患者在医疗机构接受诊疗服务过程中所产生的记录，  
102 包括患者人口学特征、诊断、医嘱、实验室检验、影像学  
103 检查等数据，通常以结构化或非结构化的形式呈现。

104 2. 医保数据

105 各级医保部门建立的医保理赔数据库，涵盖参保人群  
106 基本信息、门诊和住院疾病诊断、处方用药、医学检查项  
107 目、结算等结构化字段的数据。

108 3. 区域健康医疗数据

109 整合利用某个区域内多来源真实世界数据，包括医疗  
110 机构、医保及其他来源的公共卫生数据，有助于获取该区  
111 域更多患者、更加全面的药品不良事件信息，可弥补单一  
112 来源数据人群代表性相对不足等问题。

113 4. 居民电子健康档案

114 居民接受医疗卫生服务过程中产生的电子化记录，是  
115 以居民个人健康为核心、贯穿整个生命过程、涵盖各种健  
116 康相关因素的系统化数字文档记录，包括个人基本信息、  
117 健康体检记录、医院诊疗记录、重点人群健康管理及其他  
118 卫生服务记录等。

119 (三) 其他研究/管理目的形成的数据

120 因其他研究/管理目的形成的真实世界数据，如包含药



121 品安全性评价所需的信息，也可用于主动监测，实现数据  
122 的二次分析利用。此类数据包括但不限于以下类型：

123 1. 出生/死亡登记数据库

124 政府或相关机构用于记录公民出生信息和死亡信息的  
125 数据库。其中，出生登记包含详细的出生日期、父母姓名、  
126 身份证号、婴儿姓名等。死亡登记则记录了与死亡事件相  
127 关的详细信息，包括死亡时间、地点、死因、年龄、性别  
128 等。

129 2. 公共卫生监测数据库

130 由政府部门或公共卫生机构建立关于人群健康状况和  
131 公共卫生事件的数据库系统，如传染病监测、慢性非传染  
132 病监测、免疫接种不良事件监测等，通过连续、系统收集  
133 疾病或其他公共卫生事件信息，了解其分布和流行趋势。

134 3. 自然人群队列数据

135 从特定地区或人群中招募一般人群作为研究对象，采  
136 用前瞻性队列研究设计开展长期随访，定期收集与其健康  
137 相关数据，如人口统计学特征、生活方式、体格检查、实  
138 验室检测、问卷调查、疾病发生等。自然人群队列对于了  
139 解疾病或健康状况的发生和发展趋势、相关的风险因素分  
140 析、预防策略的制定以及公共卫生政策的制定具有重要意义。  
141 义。

142 4. 其他研究形成的数据

143 因其他目的开展的研究而形成的数据，例如因其他安  
144 全性问题而开展的药品上市后研究、主动监测等形成的数

145 据，如包含本次安全性评价所需的信息，也可作为主动监  
146 测的数据来源。

#### 147 四、真实世界数据支持主动监测的适用范围

148 实施主动监测收集的真实世界数据及产出的真实世界  
149 证据，可用于发现未知风险信号，评价新发现的风险信号，  
150 描述药品的安全特征、评估药品风险等，以及用于支持修  
151 改药品说明书、识别高风险人群、指导临床合理用药等多  
152 种决策。真实世界数据支持主动监测的主要适用范围如下：

##### 153 （一）发现可疑药品不良反应信号

154 通过对各种途径收集得到的医院电子病历系统数据、  
155 医保数据等真实世界数据，借助统计模型、人工智能等大  
156 数据挖掘技术开展信号检测，可及时发现新的药品安全风  
157 险。需重点关注的可疑信号主要涉及：

- 158 1. 新发现的非预期、严重不良事件或已知不良事件的  
159 严重程度明显增加；
- 160 2. 新的药物相互作用（包括：药物-药物、药物-食物、  
161 药物-医疗器械等）；
- 162 3. 涉及新的潜在高风险人群等。

##### 163 （二）评价新发现的风险信号、评估药品风险

164 针对新发现的风险信号，实施主动监测获取药品上市  
165 后临床使用形成的真实世界数据，在有效控制混杂因素的  
166 基础上，可用于评价新发现的风险信号、评估药品风险，  
167 具体包括：

- 168 1. 用于明确药品与不良事件的因果关系，识别风险信

169 号是否由目标药品导致。

170 2. 量化潜在的或已识别的药品风险。如计算潜在的或  
171 已识别的药品不良事件发生率，描述其严重程度、持续时  
172 间、分布等特征。若为已确认的风险，还可与对照人群进  
173 行比较获得相对危险度或率差。

174 3. 描述药品风险特征、分析影响因素等。分析可能引  
175 起药品风险、增加风险发生频率或严重程度的危险因素，  
176 包括效应修饰因子。

177 4. 评估罕见及/或迟发的不良反应风险。基于传统的随  
178 机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）证据获批  
179 的药品，通常研究例数较少、随访时间较短，难以发现罕  
180 见及/或迟发的药品不良反应。大样本的真实世界数据具有  
181 纳入人群广泛、随访时间长的特点，可用于相关风险的评  
182 估。

### 183 （三）评估特殊人群用药风险

184 由于伦理等问题，孕妇、儿童、老年人、肝或肾功能  
185 不全人群等一般不作为上市前临床试验的受试者，其用药  
186 的安全性常缺乏上市前临床研究数据/证据支持。实施主动  
187 监测收集特殊人群在临床诊疗过程中产生的真实世界数据，  
188 可用于评估其临床用药风险。

### 189 （四）评估药物相互作用风险

190 在临床实践中，常存在两种或两种以上药物同时或序  
191 贯使用的情形。不同药物之间可能存在药效或毒性作用的  
192 协同、相加或拮抗，以及药动学的相互作用，从而影响药

193 物治疗效果或增加用药风险。上市前临床试验对联合用药  
194 的研究较为有限，难以发现或评价潜在的药物相互作用。  
195 基于主动监测收集真实世界数据，可用于对药物与药物的  
196 相互作用风险进行评价。同样可用于评价药物与食物、药  
197 物与医疗器械等的相互作用风险。

#### 198 (五) 描述药源性疾病流行情况

199 药物相关心、肝或肾等重要脏器损害以及药物导致的  
200 严重血液系统损害、严重过敏反应等药源性疾病，影响患  
201 者临床用药安全，甚至可能危及生命。实施主动监测可获  
202 得更为全面、详尽的不良事件数据，可用于描述其流行情  
203 况，为药品安全监管和临床安全用药提供参考。

#### 204 (六) 对风险控制措施开展后效评估

205 针对已确认的安全风险，基于主动监测数据对采取药  
206 品风险控制措施前后的不良反应发生率、严重程度等进行  
207 比较，为评估药品风险控制措施的有效性提供依据。

### 208 五、主动监测实施的一般流程

209 针对特定安全性问题的主动监测，实施流程一般包括：  
210 明确研究目的；制定研究方案；确定适宜的真实世界数据  
211 来源、类型；获取主动监测数据；开展数据治理/数据管理，  
212 构建研究数据集；基于研究方案进行统计分析，开展信号  
213 检测、信号评价、风险评估，制订风险管理措施等（见下  
214 图）。

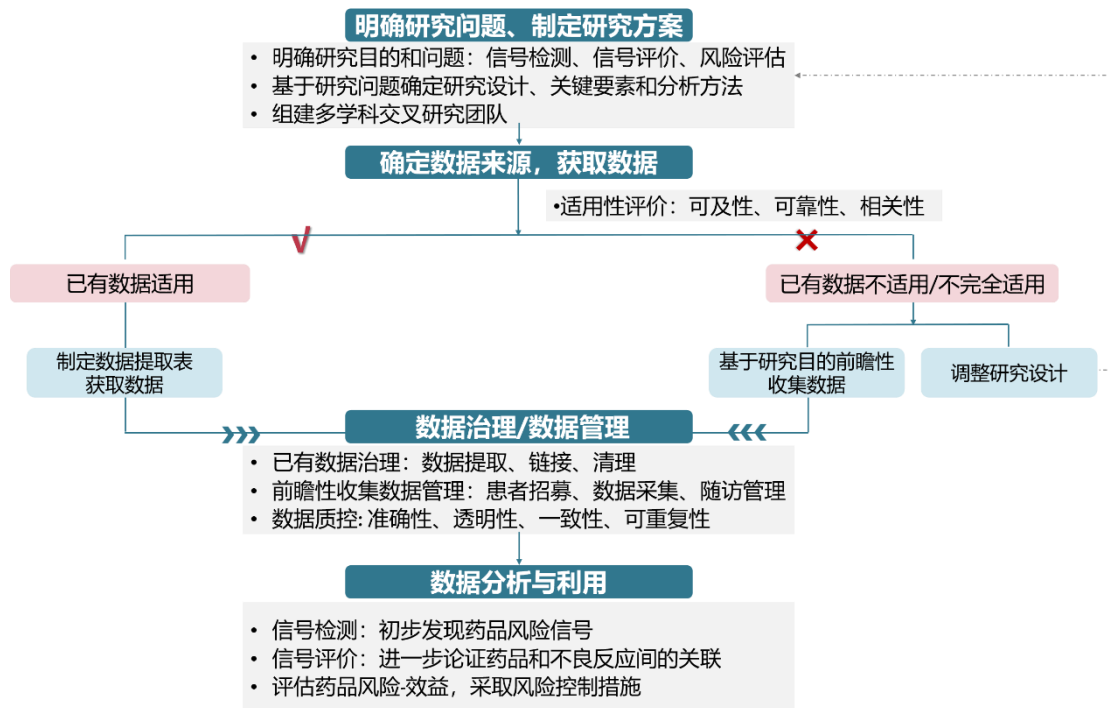


图 药品安全性主动监测一般流程

215

216

217

### (一) 明确研究目的

218

219

220

主动监测常用于研究以下药品安全性问题：(1) 是否存在新的风险信号；(2) 发现的风险信号是否构成新的安全风险；及/或 (3) 新的安全风险的特征及影响因素等。

221

222

223

224

针对需研究的药品安全性问题，一般首先考虑基于自发报告、已有数据及资料（文献报道、上市前研究及已有上市后研究数据及结果）进行研究；当已有数据及资料不足时，可考虑开展主动监测进一步获取真实世界数据。

225

### (二) 制定研究方案

226

227

228

229

主动监测通常需要组建多学科交叉的研究团队，涵盖如临床医学、药学、药物流行病学及生物统计等领域专家。研究方案应重点明确研究变量定义和统计分析方案。基于不同的研究问题，所需的研究变量和关键数据要素不同。

230 对于信号检测，通常需要至少确定药物暴露和不良结局相  
231 关信息；而信号评价、风险评估可采用传统药物流行病学  
232 方法，在研究方案中应明确拟使用的流行病学设计类型、  
233 研究关键变量（研究人群、目标药品、对照、结局事件、  
234 关键协变量）及其对应的数据要素。

### 235 （三）确定数据来源/类型

236 针对研究方案中所确定的关键数据要素，开展数据适  
237 用性评估，确定拟采用的真实世界数据来源/类型（例如医  
238 院电子病历系统或医保数据等）及获取方式。

239 不同的数据源和数据类型的质量和所涵盖的数据元素  
240 不同，应就具体研究问题对数据是否适用进行评估，根据  
241 评估结果选择合适的数据源、数据类型。

242 数据的适用性评估主要包括数据可及性、相关性和可  
243 靠性等。一般而言，考虑到研究成本和可行性，优先考虑  
244 已有数据（如医院电子病历系统数据、医保数据或已有的  
245 患者登记数据等）对当前研究的适用性。若已有数据缺乏  
246 主动监测所需关键变量或其质量未达到研究需求时，可以  
247 考虑进行前瞻性数据收集，或适当调整研究设计。

### 248 （四）获取数据

249 针对不同来源和类型的真实世界数据，数据获取方式  
250 不同。

#### 251 1.研究特定安全性问题形成的数据

252 此类数据通常需要制作病例报告表明确拟收集的数据  
253 内容；制定标准化的数据收集手册如变量定义、测量方式

254 与时间、数据核查流程等保证数据收集的规范性和标准化；  
255 制作在线数据收集系统，确定合适的录入方式，定期  
256 进行数据核查等。

## 257 2. 常规诊疗过程形成的数据

258 此类数据用于主动监测主要有两种方式：一是针对特  
259 定药品安全性问题的主动收集，从医院电子病历系统数据  
260 筛选特定药品医嘱处方记录及特定诊断、临床检测异常值  
261 等相关数据，对特定药品安全性问题开展评价。二是不针  
262 对具体药品安全性问题的主动收集，收集常规诊疗过程形  
263 成的相关数据，构建研究型数据库；后续针对特定安全性  
264 问题，构建数据集，二次筛选数据开展研究。例如，美国  
265 哨兵系统（Sentinel Program），利用通用数据模型整合分散  
266 数据资源，形成数据系统，后续用于上市药品安全性评价。

267 获取常规诊疗过程形成的数据，可以采用人工摘录或  
268 电子化等方式，基于明确的数据提取方案获取。数据提取  
269 方案应包含拟提取变量及其存储模块。针对提取到的数据，  
270 研究者应开展完整性和准确性核查。

## 271 3. 其他研究/管理目的形成的数据

272 此类数据二次利用时，常因单一数据来源不能满足安  
273 全性评价的需求，需从两个或多个数据源获取相关数据，  
274 经治理后用于主动监测。

## 275 （五）数据治理/管理

276 常规诊疗过程形成的数据并非基于研究目的产生，存  
277 在非结构化、非标准化等问题。在利用此类数据开展主动

278 监测研究前，还需经过数据治理将原数据转化为适用于主  
279 动监测研究的数据库或数据集。数据治理主要包括多源数  
280 据的连接、数据标准化（制定变量字典）、数据结构化（文  
281 本信息结构化）规则以及数据处理（异常值、极端值、矛  
282 盾数据等）。开展数据治理时应注意个体隐私保护和数据安  
283 全，并遵循准确性、透明性、一致性和可重复性等原则

284 对于研究特定安全性问题形成的数据，应重点关注：  
285 根据制定的数据核查流程和规则，在录入阶段和录入完成  
286 后开展数据核查；对于疑问数据应由数据收集单位进行核  
287 查后返回核查意见；可能涉及的文本结构化和异常值处理  
288 等。

289 其他研究/管理目的形成的数据二次利用时，常需整合  
290 多种数据来源。此时应注意多源数据间的是否可以有效链  
291 接并整合运用。其次，还应针对数据治理过程开展质量评  
292 价，包括但不限于是否有清晰明确、合理的数据清理规则  
293 及流程、变量字典的合理性、文本结构化结果验证准确性  
294 等。数据治理过程的质量评价内容可参考已发布的相关指  
295 导原则。

## 296 （六）数据分析与利用

297 基于所构建的研究型数据集，遵循预先制定的统计分  
298 析方案，开展统计分析。在数据分析过程中，如果违背了  
299 研究方案，应说明原因并报告调整的内容，保障研究的清  
300 晰透明和可重复性。

301 实施主动监测收集的真实世界数据及产出的真实世界



302 证据，可用于发现未知风险信号，评价新发现的风险信号，  
303 描述药品的安全特征、评估药品风险等，以及用于支持修  
304 改药品说明书、识别高风险人群、指导临床合理用药等多  
305 种决策。具体可见本指导原则 四、真实世界数据支持主动  
306 监测的适用范围。

## 307 六、主动监测的一般考虑

### 308 （一）对数据的一般要求

309 实施主动监测时，应首先明确需获取的真实世界数据  
310 要素并评估其适用性。

#### 311 1. 数据要素

312 研究所需数据要素的确定，应基于具体的安全性问题，  
313 遵循必要和最小化原则。一般而言，可考虑以下方面：用  
314 药人群和对照人群的人口学信息、不良事件信息、其他治  
315 疗、合并疾病、检验检查及生命体征等信息。涉及中药的  
316 信号发现或评价，需考虑是否要纳入中药相关信息如：患  
317 者病证信息、中药处方构成、剂型、用法用量、中医临床  
318 结局指标等。

319 在保证研究结果有效性和可靠性的情况下，根据研究  
320 问题和数据可及性，选择性地收集必要信息，可避免资源  
321 的浪费，加快真实世界证据的产生。

#### 322 2. 数据适用性评估

323 不同的研究目的，适用性评估的维度和要求存在差异。  
324 应基于确定的最小化数据要素集，通过评估数据适用性，  
325 考察当前数据质量是否满足研究需求。通常情况，可考虑

326 以下因素：

327 (1) 人群代表性

328 数据库应尽可能覆盖实际临床中的药品使用人群。不  
329 同地区、医院级别、诊疗模式、医保政策、数据来源等因  
330 素均可能影响数据库涵盖患者人群的特征，从而影响主动  
331 监测结果的代表性。一般而言，医疗机构尤其是单一医疗  
332 机构的电子病历系统数据仅覆盖相应医疗机构就诊患者，  
333 其代表性通常不及整合多个地区不同级别医疗机构的多中  
334 心数据库或区域健康医疗数据。

335 (2) 数据完整性

336 数据完整性是指评估数据库是否涵盖主动监测所需的  
337 关键信息，如患者人口学信息、药物暴露、不良事件、随  
338 访、重要混杂变量等。通常来说，医疗机构的电子病历系  
339 统较详尽地记录了患者院内用药的安全性相关信息，但缺  
340 乏院外用药信息，且难以获得患者随访数据，在评估迟发  
341 型不良事件时存在一定局限性。医保数据库较完整地记录  
342 了参保患者的就医行为，同时也涵盖患者院外自购报销药  
343 品信息，但通常缺乏用药时间、用药剂量以及患者症状、  
344 体征、检验检查结果等详细临床信息。

345 (3) 数据的准确性

346 真实世界数据特别是常规诊疗过程形成的数据，由于  
347 数据的产生并非基于研究目的，数据的准确性受医生、患  
348 者、数据库管理者等多方影响，包括原始数据是否准确、  
349 编码映射关系是否对应且唯一、数据值域是否合理等。研

350 究者应评估的药品暴露、不良事件等关键变量的准确性，  
351 例如计算药品或疾病编码的灵敏度、特异度等验证指标。  
352 对中药开展主动监测，应特别注意中医方药、病证及临床  
353 诊疗术语定义和识别标准的准确性。

#### 354 (4) 是否能获得可比对照人群

355 当评价不良反应与用药因果关系时，能否从数据库中  
356 获得可比的对照人群也是重要因素。通常考虑使用与待评  
357 价药品有相同适应症的同类药品、疾病病程相近的患者作  
358 为对照。例如，利用仅涵盖待研究药品用药人群的医院集  
359 中监测数据或专药登记数据库，可描述不良反应特征、计  
360 算药品不良反应发生率，但因缺乏非用药人群或对照药品  
361 使用人群信息，无法计算相对风险，难以探索用药与不良  
362 事件的因果关系。

#### 363 (5) 不良事件数和数据库覆盖时长

364 当结局为罕见事件时，应评估是否能从数据库中获得  
365 足够数量的结局事件，以达到研究结果的预期精度；当评  
366 价长期用药或潜伏期较长的药品不良反应时，还应考虑数  
367 据库覆盖时长是否足以观察到不良事件的发生，以确保药  
368 品与潜在不良反应的关联合理性。

369 信号检测和信号评价、风险评估等不同研究目的，对  
370 数据要素和数据适用性的要求存在差异。通常情况，信号  
371 评价、风险评估需要尽可能地控制混杂影响，所需数据要  
372 素相较信号检测过程可能更多。其次，针对信号评价、风  
373 险评估，在可行的前提下，可考虑收集或链接多源真实世

374 界数据，或者开展必要的前瞻性随访等。通过多源数据相  
375 互补充、验证，可以提高研究结果的证据强度。

## 376 （二）用于信号检测的考虑

377 信号检测的数据来源目前多以自发报告为主，也逐步  
378 利用主动监测数据。常见的信号检测方法有比值失衡测量  
379 法（Measure of Disproportionality）、基于人工智能技术的挖  
380 掘方法、基于时序信息的挖掘方法。

381 基于自发报告数据的信号检测方法主要有频数法、贝  
382 叶斯法、无监督机器学习方法以及回归模型等。常用的频  
383 数法包括：比例报告比值比法（Proportional Reporting Ratio,  
384 PRR）、报告比数比法（Reporting Odds Ratio, ROR）、综合  
385 标准法等。常用的贝叶斯方法包括：世界卫生组织乌普萨  
386 拉监测中心（WHO-UMC）应用的信息成分法（Information  
387 Component, IC），以及美国 FDA 采用的多项伽马泊松分布  
388 缩减法（Muti-item Gamma Poisson Shrinker, MGPS）等。

389 基于常规诊疗过程形成的数据的信号检测方法主要有  
390 处方序列对称分析方法（Prescription Sequence Symmetry  
391 Analysis, PSSA），序贯统计检验方法（Sequential Probability  
392 Ratio Test, SPRT），有监督的机器学习方法和树状扫描统计  
393 量（tree-based scan statistic, TreeScan）等。

394 针对罕见不良反应信号，通常考虑获取更大样本量的  
395 主动监测数据，以及用人工智能技术和更敏感的分析方法。

396 在考察药品和不良反应潜在关联时，需关注混杂因素  
397 等偏倚的影响。控制混杂因素常用的方法包括回归模型、

398 倾向性评分（Propensity Score, PS）匹配、疾病风险评分  
399 （Disease Risk Score, DRS）等。

### 400 （三）用于信号评价/风险评估的考虑

401 信号评价的目的是确认用药与不良事件发生的因果关  
402 系。风险评估的主要目的是识别、定性或定量描述药品安  
403 全风险，分析药品安全性特征，以及评估风险控制措施实  
404 施效果。

#### 405 1. 流行病学设计

406 基于主动监测数据开展信号评价/风险评估，可采用观  
407 察性流行病学研究设计，包括队列研究、病例对照研究及  
408 其衍生设计类型等。

409 设计类型的选择取决于具体的研究问题。研究设计时  
410 应合理选择并定义研究人群、暴露、对照、不良事件与混  
411 杂等研究关键变量，从设计阶段尽量控制潜在的混杂偏倚，  
412 包括但不限于：① 优选新发病例或新用药者设计，可有效  
413 控制选择性偏倚、非死亡时间偏倚；② 选择可比对照，尽  
414 量选择与待评价药品相同适应症、病情程度相近的阳性对  
415 照，以减少适应症偏倚；③ 定义研究设计相关时间点，如  
416 研究对象基线评估时间窗，药物相关的暴露期、诱导期、  
417 洗脱期，随访起止时间等。建议研究者绘制研究时间轴，  
418 全面、直观地展示研究设计细节；④ 考虑并明确定义随访  
419 期可能出现的用药状态变化，包括停药、转换、加载等。  
420 ⑤ 药品不良事件的定义可能涉及临床症状体征、疾病、生  
421 活质量、死亡等不同指标，应尽量选择客观指标或准确性

422 较高的指标进行测量或识别。

## 423 2. 统计分析

424 研究者应基于研究目的、数据适用性评估结果、研究  
425 设计类型等，提前制定统计分析计划（**Statistical Analysis**  
426 **Plan, SAP**），不应根据纳入数据的情况改变统计分析计划。  
427 统计分析计划应包括但不限于：样本量计算、分析数据集  
428 定义、干预/暴露与对照定义、混杂变量测量、结局变量定  
429 义、缺失数据处理方法、主分析模型、假设检验水平、检  
430 验效能、亚组分析、敏感性分析、定量偏倚分析等内容。

431 统计分析过程，应重点考虑如何有效地控制和评价偏  
432 倚对结果的影响，从而准确评估药品风险信号。常用的统  
433 计模型包括但不限于 **Logistic** 回归、**Poisson** 回归、倾向性  
434 评分方法、疾病风险评分、工具变量等。不同的统计分析  
435 模型适用条件不同，优势和局限性存在差异。应基于拟回  
436 答的研究问题和数据特征，选择合适模型处理潜在偏倚。  
437 基于真实世界数据的主动监测，由于患者病情变化和依从  
438 性等问题，常存在多药联用和用药变化（例如换药、停药、  
439 加载等）等复杂用药模式，特别在中西医结合治疗场景中，  
440 中西药联合使用，且用药方案动态调整。此时统计模型选  
441 择应考虑多药联用和用药变化引入的高维时序性混杂处理。  
442 另外，还应注意诸如选择性偏倚、缺失数据、残余混杂等  
443 其他观察性研究的常见偏倚。一般而言，除主分析外，应  
444 考虑采用定量偏倚分析、敏感性分析等方式评估潜在偏倚  
445 对结果的影响，探讨结果的稳健性。对于罕见不良反应的

446 评价，还需特别关注结局事件数量对模型结果估计的预期  
447 精度的影响。

### 448 3. 其他需考虑的因素

449 信号检测得到的信号，仅说明用药与不良事件之间的  
450 因果关系具有潜在的可能性，尚不能明确风险真实存在。

451 基于主动监测数据开展信号评价，需结合信号的合理  
452 性、报告的可信度、不良事件的严重程度及临床预后等因  
453 素，以及其他相关数据及资料（括相关文献、上市后临床  
454 及/或基础研究等）进行综合评价。

455 基于主动监测数据开展风险评估，需综合考虑证据质  
456 量，并充分结合现有其他相关证据，评估风险的严重性、  
457 发生频率、可预测性、可预防性和可逆性；其他同类药品  
458 的可获得性、可替代性、支持关联性的其他证据（生物学  
459 合理性、关联一致性、剂量反应关系等）等。

460

### 461 【参考文献】

- 462 1. World Health Organization. Pharmacovigilance for  
463 traditional medicine products: Why and how? 2017.
- 464 2. 国务院办公厅. 国务院办公厅关于全面加强药品监管能力  
465 建设的实施意见. 2021.
- 466 3. 国家药品监督管理局. “十四五”国家药品安全及促进高  
467 质量发展规划. 2021.
- 468 4. 国家药品监督管理局药品评价中心. 药品安全性主动监测  
469 工作要点（试行）. 2020.

- 470 5. 国家药监局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规  
471 范》的公告（2021年第65号）. 2021.
- 472 6. U.S. Food & Drug Administration. Good Pharmacovigilance  
473 Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. 2005.
- 474 7. 乔瑞, 刘玉强, 卓琳, 等. 真实世界数据在上市药品安全性  
475 监测和评价中的适用范围[J]. 中国药物警戒,  
476 2021,18(07):624-627.
- 477 8. European Medicines Agency. International Conference on  
478 Harmonisation of Technical Requirements for Registration of  
479 Pharmaceuticals for Human Use topic E 2 E:  
480 Pharmacovigilance planning - Step 5.
- 481 9. 宋海波, 沈传勇. 电子健康数据用于上市药品安全性研究  
482 的思考[J]. 中国食品药品监管,2020(11):36-47.
- 483 10. 王雯, 谭婧, 任燕, 等. 重新认识真实世界数据研究: 更新与  
484 展望[J]. 中国循证医学杂志,2020,20(11):1241-1246.
- 485 11. European Medicines Agency. Guideline on good  
486 pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal  
487 management (Rev 1). 2017.
- 488 12. 国家药品监督管理局. 用于产生真实世界证据的真实世界  
489 数据指导原则（试行）. 2021.
- 490 13. 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评  
491 的指导原则（试行）. 2020.
- 492 14. 国家药品监督管理局. 药物真实世界研究设计与方案框架  
493 指导原则（试行）. 2023.



- 494 15. European Medicines Agency. Guideline on good  
495 pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-  
496 authorisation safety studies (Rev 3). 2017.
- 497 16. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology &  
498 Pharmacovigilance. Guide on Methodological Standards in  
499 Pharmacoepidemiology (Rev 11). 2023.
- 500 17. US Food and Drug Administration. Best Practices for  
501 Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety  
502 Studies Using Electronic Healthcare Data. 2013.
- 503 18. U.S. Food & Drug Administration. Best Practices in Drug  
504 and Biological Product Postmarket Safety Surveillance for  
505 FDA Staff. 2024.
- 506 19. Gamble C, Krishan A, Stocken D, et al. Guidelines for the  
507 Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials[J].  
508 JAMA, 2017,318(23):2337-2343.
- 509 20. 王雯, 刘梅, 何俏, 等. 基于常规收集健康医疗数据的上市  
510 药品安全性评价研究设计和分析技术专家共识[J]. 中国药  
511 物警戒, 2022,19(01):7-12.
- 512 21. AHRQ methods for effective health care. In: Velentgas P,  
513 Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, editors.  
514 Developing a protocol for observational comparative  
515 effectiveness research: a user's guide. Rockville (MD):  
516 Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2013.
- 517 22. Hernán MA, Robins JM. Causal inference. Boca Raton:

518 Chapman & Hall/CRC, forthcoming. 2019.

519 附录 词汇表

- 520 **1. 真实世界数据 (Real World Data, RWD):** 来自真实医疗  
521 环境, 反映实际诊疗过程中患者健康状况和医疗服务过程  
522 的数据。
- 523 **2. 真实世界证据 (Real World Evidence, RWE):** 利用真实  
524 世界数据开展真实世界研究得到的用于临床和医疗决策的  
525 结果。
- 526 **3. 常规诊疗形成的健康医疗数据:** 基于临床或管理目的收  
527 集的健康医疗数据, 包括医院电子病历数据、医疗保险数  
528 据等。
- 529 **4. 统计分析计划 (statistical analysis plan, SAP):** 对临床  
530 研究的统计学考虑及拟对数据进行统计分析的清晰描述。
- 531 **5. 混杂 (Confounding):** 指某一因素与结局事件和暴露均  
532 有关, 但不是暴露与结局因果链上的中间变量。若混杂在  
533 组间分布不均衡, 可能会歪曲 (缩小或扩大) 暴露与结局  
534 间的真实联系。
- 535 **6. 倾向性评分 (Propensity Score):** 是指一种针对多个协变  
536 量进行调整来处理观察性研究中组间协变量不均衡的降维  
537 分析策略。
- 538 **7. 工具变量 (Instrumental Variable):** 与内生解释性变量  
539 高度相关, 但与随机误差项无关, 对结局变量的影响只能  
540 通过影响处理因素实现的变量, 可控制已知和未知的混杂  
541 因素。