

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：邱柏儒

聯絡電話：02-2787 7441

傳真：26532073

電子郵件：tony1990@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國111年11月17日

發文字號：FDA藥字第1111412002A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：本署公告訂定「使用電子健康照護資料執行藥品流行病學
安全性研究指引」，請查照並轉知所屬。

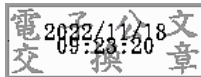
說明：

一、旨揭指引草案業經本署111年3月31日FDA藥字第1111401538
號函預告。

二、旨揭指引請至本署網站(<http://www.fda.gov.tw>)「公告資
訊」網頁自行下載。

正本：財團法人醫藥品查驗中心、財團法人國家衛生研究院、財團法人藥害救濟基金
會、台灣製藥工業同業公會、台灣醫藥品法規學會、台灣研發型生技新藥發展協
會、台北市西藥代理商業同業公會、台北市西藥商業同業公會、台灣藥品行銷暨
管理協會、社團法人中華民國學名藥協會、中華民國製藥發展協會、台灣藥物臨
床研究協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯
合會、中華民國西藥代理商業同業公會、台灣藥學會、社團法人台灣藥物品質協
會、台灣藥物基因體學會

副本：



使用電子健康照護資料
執行藥品流行病學安全性研究
指引

中華民國 111 年 11 月

目錄 (Table of Contents)

一、	前言	4
二、	目的	5
三、	概論	6
	(一) 標題及研究摘要細節	7
	(二) 研究背景	8
	(三) 研究方法之考量	8
	(四) 研究團隊之專業能力及認證	9
	(五) 研究結果之解讀	10
四、	資料來源	11
	(一) 欲研究之安全問題之資料來源的適當性	11
	(二) 病人加入資料庫及照護資訊的完整性	13
	(三) 照護系統及資料的國家來源	14
	(四) 選擇研究目標族群	15
	(五) 品質保證與品質管控	16
	(六) 研究時間架構與延遲時間的議題	17
五、	研究設計	18
	(一) 研究設計之整體考量	18
	(二) 藥品暴露之定義及暴露的確認	24

(三) 安全性結果之定義及結果發生的確認.....	29
六、 分析方法	34
(一) 預先定義分析計畫	34
(二) 研究分析方式.....	35
(三) 特定統計方法的使用	36
(四) 敏感性分析.....	36
(五) 連結或匯集不同資料來源.....	36
(六) 缺失及無法解讀之資料的評估和處理.....	37
(七) 品質保證和品質管控.....	37
(八) 確保資料處理和分析過程準確度的程序	38
七、 結語	38
八、 相關文獻	41

一、前言

法規單位對於藥品上市後所發現的安全性議題，在進行法規決策時會涉及以下多項步驟：

- (一)接收到藥品與不良反應間有關聯性的證據。此證據一般來自於以下一項或多項資料來源，包括隨機對照試驗 (Randomized Controlled Trial, RCT)、不良反應病例的自主性通報、藥品流行病學安全性研究 (pharmacoepidemiologic safety studies) 及統合分析(meta-analyses)等。
- (二)對於宣稱藥品與不良反應結果具有關聯性的研究，法規單位會評估其設計與執行品質，並審查該研究之最終報告。若需要進一步檢驗其關聯性，則可能需要額外的試驗以進行研究。
- (三)由多個專業團隊(multidisciplinary team)對累積的證據進行整合及權衡，以盡可能根據獲得的資料，得出藥品與不良反應結果間關聯性的整體結論。之後則進行總體檢視，並重新評估藥品的風險效益。
- (四)後續由法規單位決定是否需要採取法規行動，例如：修改仿單、要求訂立新的或修訂原有的風險管理計畫(Risk Mitigation Plan, RMP)、藉由其他資料來源產生更多資料，如執行新臨床試驗或藥品流行病學安全性研究。

由於法規決策是根據新出現的證據，包括任何上述所提的額外研究，因此法規單位對於藥品安全性議題的決策是一種滾動式評估的過程。

因藥品和不良反應間可能有多種潛在關聯性，不同研究間可能因各種原因而有不一致的結果。然而由於藥品相關不良反應會對公共健康有廣泛的潛在影響，即使資料不盡理想，通常仍需基於可獲得的證據，對藥品安全性議題採取緊急的法規行動。

上述法規決策中的一個面向，就是評估來自於「藥品流行病學安全性研究」之證據。而電子健康照護資料(electronic healthcare data)通常可使用於正式檢定藥品安全性假說的研究中。電子健康照護資料包含電子病歷(Electronic Medical Record, EMR)和健康保險申報資料(administrative claims data)，前者為單一醫療機構建立與保存的醫療資訊，後者為來自個人使用健康照護系統的理賠資料和健康照護提供者的核銷資料。

近年來的科技進步，足以讓研究者有效地集合電子健康照護資料，並且在真實世界健康照護狀態下，以大量病人之健康資料迅速執行一項藥品流行病學安全性研究。此外，創新的統計方法亦讓研究者能夠去研究以前被認為在臨床試驗環境以外難以評估的複雜藥品安全性問題。這樣的進展為執行藥品流行病學安全性研究，開啟了許多新機會。

本指引將對使用電子健康照護資料之藥品流行病學安全性研究之執行及其報告撰寫，提供明確的方法，使這類研究結果獲得更一致和客觀的解釋。

二、目的

由於使用電子健康照護資料所執行的研究具有複雜且獨特的特性，因

此需在藥品流行病學研究以外，針對此類特殊的研究提供特定的指引。

本指引說明關於「使用電子健康照護資料執行藥品流行病學安全性研究」及報告此類研究結果之建議方法。此處所指的藥品流行病學安全性研究，是一種觀察性研究(observational study)，用來評估與藥品暴露相關的風險，並檢定預先指定的假說。而電子健康照護資料則如前所述，包含健康保險申報資料和電子病歷。

指引的內容包括針對藥品流行病學安全性研究的設計、分析和結果紀錄的建議。主要目的如下：

(一)對使用電子健康照護資料所執行的藥品流行病學安全性研究之設計、

執行和分析提供一致性的原則。

(二)讓申請者在檢送使用電子健康照護資料所執行的藥品流行病學安全性

研究計畫書及最終報告時有依循的架構。

(三)讓法規單位對使用電子健康照護資料所執行的藥品流行病學安全性研

究計畫書及最終報告進行審查和解讀時有一致之架構。

三、概論

以電子健康照護資料所執行之科學性驗證的研究計畫書應包含所有參與研究者的姓名與角色。研究者應對於研究設計、分析、執行和報告相關之各個面向，提供事前的詳細定義，並且在計畫書及最終報告中闡明。此外，亦需說明在進行上述與科學研究相關之各面向選擇時，所採用的科學性依

據之合理性。任何在開始蒐集資料後的計畫書變更都應說明其理由，並記錄在最終研究計畫書及研究報告中，且需討論這些變化對研究結果解讀所造成的衝擊。若是提交公開文獻給法規單位以進行安全性相關之法規決策，應同時檢附涉及研究設計、分析、執行及報告等研究各面向的補充文件。本指引中所描述的議題皆應在計畫書、研究報告或隨附文件中說明，建議研究者於規劃階段，盡早與法規單位諮詢討論。本指引不會針對使用電子健康照護資料之藥品流行病學安全性研究報告之文件提供特定的格式。

(一) 標題及研究摘要細節

計畫書與最終報告應包含研究題目，且題目中需明確指出研究所採用的藥品流行病學安全性研究設計(例如世代研究、病例對照研究等)。

最終報告須包含詳細的研究摘要，並扼要地描述出下列各項關鍵要素：

- 科學目的、研究目標及預先訂定的假說。
- 研究設計，包含對照組。
- 研究族群及研究時間區間(study time period)，包括：(1)研究時間架構(study time frame，從回顧期的開始，亦即研究者在藥品暴露前回顧資料庫以確定病人基值(baseline)的共變數資料時，一直到追蹤期結束為止)；(2)預定的里程碑(最終計畫書提交時間、研究完成時間和最終報告時間)。
- 使用的資料來源。

- 欲研究的藥品暴露。
- 欲研究的藥品安全性結果。
- 控制資料來源偏差(bias)和干擾(confounding)的方法。
- 統計分析計畫。
- 簡要且平衡的描述結果(結果之優劣均需呈現)、研究發現的解讀和主要研究限制。
- 對公共衛生的衝擊。

(二)研究背景

應提供背景段落，包括簡要描述促使開始研究的先前證據或假說，對先前研究在安全性議題上的優勢和劣勢進行簡要討論及關於研究藥品及相同治療類別藥品的一般資訊。研究者接著應描述簡明的研究目標及可行假說，以作為研究設計的根據。

(三)研究方法之考量

一旦決定預先定義之假說，則可開始制定研究方法，包括資料來源的選擇、研究設計及分析計畫等。研究者應描述挑選研究設計、資料庫選擇及分析計畫的原因及與假說的相關性。研究者也應簡要描述在決定所提議的方法前，曾考慮的其他替代研究方法和資料庫，並解釋替代方法在回答特定研究問題上不可行或非最理想方式之原因。討論內容應反映出對以下各項之深入理解：欲研究藥品之使用、欲研究之安全性結果、

欲研究之安全性結果(不良反應)的一般治療方式及在電子健康照護資料中所獲取的相關病人族群之藥品暴露和安全性結果。此外，亦應包括任何初步或可行研究的結果。

可藉由使用多種研究設計和資料來源，以增加研究結果的外推性 (generalizability) 和穩健性，並研究各種不同的感興趣次族群，而達到幫助解決假設之目的，但計畫書應說明使用多個資料來源是否合適。藉由設計一項橫跨多個電子健康照護資料來源，但研究設計和分析方法相同的研究，可增加樣本數規模。此類計畫書應在制定分析計畫時，說明關於「分析資料的集合(assembly of analytic data)」及「資料匯集(data pooling)」的關鍵因素。也可採相同或不同的研究設計和分析方法，單獨分開使用多個資料來源，來驗證或重現研究結果。

本指引的第四、五、六段落，詳細討論了在向法規單位諮詢討論時應包含的特定面向，包括選取資料來源、研究設計和分析方法的具體實踐方式。

(四) 研究團隊之專業能力及認證

計畫書應包括研究團隊的專業能力和認證的描述，包括成員對於研究中採用的特定資料來源之使用經驗。由於用在藥品流行病學安全性研究的現有電子健康照護資料來源，都具有其基於原始目的和方法蒐集資料及納入病人的獨特特性，因此參與的研究人員若有資料來源

的相關知識和實際使用經驗，將可增加正確使用資料的可能性。具有適當專業知識及經驗的研究團隊，對於成功執行安全性研究至關重要。

(五) 研究結果之解讀

在解讀研究結果時，研究者應摘要來自以下兩項分析的關鍵結果：

(1)未調整的分析(unadjusted analyses)，(2)預先定義的主要和次要分析。

摘要中也應說明計畫書中預先訂定的研究目標和假說，此外應盡可能提供絕對和相對的效應量度(effect measure)結果，因為上述資料將可使研究結果於公共衛生領域發揮最大效益。

在解讀研究結果時，應討論研究中估計效應量度的精確度(precision of the estimated effect measure)，而信賴區間在解讀研究中風險估計的精確度非常重要，因為信賴區間可用於提供與研究結果一致的效應測量值範圍。藥品與欲研究的安全性結果間無關聯性的結果，應在初始統計檢定力計算中呈現，研究者應依據研究結果，嘗試決定可用來排除此風險的程度。

相反地，單獨的統計顯著性並不能完全決定研究結果的臨床重要性，因為在處理大量電子健康照護資料時，非常小的效應測量值可能很常見。應同時考量臨床顯著性和潛在偏差。

研究者應討論潛在偏差和干擾，這些效應的可疑程度和方向及他們

對研究結果解讀的潛在衝擊，敏感性分析的結果可能有助於討論這些議題(參考六、分析方法中的第(四)段)。研究者應討論研究設計和資料庫的侷限性及其對結果外推性(generalizability)所造成的影響。最後，研究者應將研究結果結合其他研究證據，包括過去針對相同議題，但使用其他資料庫、目標族群和設計所進行的研究，對研究議題做出綜合評議。

四、資料來源

本指引不會探討某一特定電子健康照護資料來源相較於其他資料庫之優越性。研究者應選擇最適合解決特定研究假說的資料庫，並在附錄中納入所有用於該研究的資料來源名稱及以下所討論的其他更詳細之相關描述性訊息。

(一) 欲研究之安全問題之資料來源的適當性

研究者應闡述對電子健康照護資料來源的完整理解及資料來源用於解決特定假說的適當性。由於現存的電子健康照護資料系統是為了藥品安全性研究以外的目的而產生的，因此研究者了解其潛在侷限性並能適當地使用這些資料將非常重要。例如：

- 健康保險申報資料是用來支持健康照護費用的支付，在將這些資料用於研究前，應考慮給付者關於核准和拒絕此類給付的政策。
- 電子病歷資料是在常規臨床照護過程中產生的，因此研究者須考慮特定健康照護系統的特徵、該照護系統的病人照護指引及常見的臨

床實作，這些因素都會對資料蒐集產生影響。

研究者尚應描述研究中擬使用的資料來源之回溯可取得性，此描述應包括：

- 此資料來源被應用於研究用途的時間有多久。
- 此資料來源被用於藥品流行病學安全性研究的頻率。
- 所選擇的資料來源驗證安全性問題之結果和其他研究要素(如藥品暴露時間、藥品暴露頻率、主要變數、納入/排除條件)的能力。
- 任何有相關性的公開發表參考文獻，包括對於欲探討且利用資料庫擷取之安全性結果的驗證性研究。

這些資訊將有助於法規審查時，能更了解研究團隊對於即將採用的資料來源的使用經驗。

此外，研究者應說明每個資料來源都包含足夠的臨床細節，因此能夠獲取正確照護環境下的暴露時間與感興趣的安全性結果。例如：門診資料來源中不包含住院資料的評估，因此不適合用於研究可能導致住院的安全性結果。另外，說明資料標準化和編碼(coding)，並解釋該編碼為何足以探查欲研究的安全性結果和其他重要變數亦很重要。例如：無法使用國際疾病分類(International Classification of Disease, ICD)代碼辨識的安全性結果，就無法僅依靠 ICD 編碼的資料來源進行適當研究。

計畫書應描述研究中所選用的相關族群，包括是否能取得特定病人

族群(如身心科、小兒科)資料亦很重要，研究者應在計畫書中描述資料來源中病人的涵蓋連續性(指病人加入醫療保健系統的時間區間，在此期間的任何醫療照護及處方藥品都會被記錄在該系統的電子紀錄中，詳見本段落之第(四)段)，並說明研究期間將如何獲取所有相關暴露及安全性結果。此外，確保資料來源包含足夠數量的病人或病人追蹤時間，以根據假說的藥品暴露風險時間窗(exposure risk windows)查明欲研究的安全性結果。研究者應提供有關資料流失率(churn rate，又稱為 attrition rate，在給定期間退出健康保險計畫的納保者比例)的資訊，因其可能指出選擇的資料來源是否適合用於確認長期潛伏的安全性結果。

(二) 病人加入資料庫及照護資訊的完整性

研究者使用健康保險申報資料時，應說明涵蓋連續性的問題(加入和退出該保險)，例如美國的保險給付資料，因為病人會隨著就業或其他生活環境的變動而加入和退出不同的健康保險計畫。使用這些資料所得到的研究結果之有效性，有部分取決於確定病人移出和移入電子健康照護資料來源時有被確實記載；記載之內容需可確認欲被研究的病人之資料可在加入保險的期間取得，且退出保險的期間無法取得之資料可被適當排除。病人加入資料庫或涵蓋連續性的定義應該制定清楚並加以記錄，特別是在使用多項資料來源的研究中。

在使用電子病歷資料來源時，由於單一電子病歷系統可能無法取得

病人的連續性照護，因此研究者應說明其完整性和涵蓋連續性，並描述涵蓋連續性之限制。例如：病人在許多不同醫師、診所或醫院處接受治療，可能會在多個不同電子病歷資料來源中取得他的療程資料。此外，病人不一定會加入特定的醫療照護網，而是根據他們的需求或保險給付範圍而去尋求醫療照護，因此使用電子病歷資料來源的研究者，應對於如何確保完全獲取病人隨時間變化的照護資料所採取的步驟加以描述，以增進取得所有暴露和欲研究的安全性結果的可能性。

如果計畫書指定住院資料做為主要資料來源，研究者應討論門診照護資料是否與研究相關，因為門診照護資料通常不被包含在此類資料中。同樣，如果提出的計畫僅使用門診資料，通常無法取得住院狀態下的藥品暴露詳細資料。對於上述兩種情況中的任一種，研究者應充分描述相關的資料來源特徵及其對於研究結果解讀的衝擊。一般而言，由於非處方藥品和營養補充劑並非由醫師處方，且費用通常無法在保險計畫中核銷，因此電子健康照護資料中，無法有系統地取得其資料。如果這類暴露與研究問題相關性較大，研究者應描述他們將如何處理這樣的議題。

(三) 照護系統及資料的國家來源

世界各地的醫療實作經常有所差異，而有些差異是不同健康照護系統中所特有的。有些差異會影響研究是否可使用國外資料來源，來說明特定藥品用於我國人的安全假說。國內外不同健康照護系統中的各種因

素，例如藥品使用時機(一線、二線)、病人涵蓋性的選擇等，會造成不同國家中，接受同樣藥品治療的病人，卻有不同疾病嚴重程度的影響。

即便同樣在國內，在不同電子健康照護資料庫中的病人，其疾病嚴重程度也可能不同。此外，隨著研究者對於藥品遺傳學在藥品相關危害中的角色了解越多，考量潛在藥品遺傳學特徵的變異性對於在其他國家執行安全性研究的可行性和外推性所造成的衝擊顯得越來越重要。

對於擬使用國外其他資料來源的研究，研究者應提供：

- 選擇特定資料來源以解決特定假設的合理性。
- 關於健康照護系統的背景資訊，包括欲研究疾病的診斷方法、首選治療方式等及擬使用資料來源能蒐集到這些資訊的程度。
- 關於處方和臨床實作的描述，包括在國外的核准適應症、劑型、和劑量。
- 欲研究的治療方法在該國市場的可取得性和/或在該國的保險給付合約(payer reimbursement agreement)之資訊。
- 解釋所有這些因素可能如何影響研究結果對於國人的外推性。

(四) 選擇研究目標族群

研究者應使用明確的納入/排除條件來選擇研究目標族群，並在計畫書中對於選擇標準提供適當的解釋。建議於研究中，提供擬使用資料來源中相關族群規模的具體估計，包括暴露族群的規模。若是涉及老年

人(65 歲以上)之研究，描述醫療照護和藥品涵蓋的完整性則非常重要，包括直接取得或藉由資料庫的连接以取得所需要的資料。

取得患有某些嚴重和危及生命疾病(如愛滋病或癌症)病人的完整藥品涵蓋及醫療照護資料，可能是一項特別的挑戰，因為這些病人取得治療的途徑可能包括國家特定計劃、實驗性質的臨床試驗或製藥公司援助計畫，如此一來可能無法從大部分的電子健康照護資料來源中獲取完整的資訊。如果這些議題與欲研究的問題相關，研究者應在計畫書中說明將如何處理這些問題。

建議使用流程圖或其他示意圖，來呈現研究對象在納入/排除的各個階段之分布情形。圖表或示意圖可提供一個簡易且易懂的研究過程之描述。

(五) 品質保證與品質管控

研究者應充分了解資料持有者的品質保證(Quality Assurance, QA)、品質管控(Quality Control, QC)程序及這些程序如何對資料完整性和研究的整體有效性造成影響。建議研究者應說明以下主題：

- 資料持有者用於確保資料蒐集和管理的完整性(completeness)、一致性(consistency)及準確度(accuracy)所採取的整體措施。
- 在相關資料蒐集期間，資料持有者所執行的任何資料錯誤更正(error corrections)，或變更資料裁決(data adjudication)方針的頻率和類型。

- 任何檢驗資料品質和有效性的同儕審查(peer-review)公開文獻，包括研究者和資料來源的關係。
- 在整個研究期間，任何與欲研究安全性結果相關的編碼實作(如 ICD 代碼)之更新和變化。
- 在研究時間架構內，任何關鍵資料元素(data element)的變化及其對研究的潛在影響。
- 在時間內缺失資料程度(亦即，對於特定與研究相關的變數，無法獲取資料的百分比)的報告及對於處理此問題所採取之程序(如排除、插補)的討論。研究者尚應說明缺失資料範圍和缺失資料處理方法對研究結果的影響。

(六) 研究時間架構與延遲時間的議題

研究者應在計畫書中定義研究時間架構(從回顧期的開始到追蹤期結束)，並討論用來解決研究相關假說的時間架構之適用性。討論中應該說明標準照護的時序變化、其他治療方式的可取得性及其他相關因子，例如：給藥模式可能隨時間而改變，且隨著時間流逝，暴露於欲研究藥品之病人的任何潛在相應差異，都可能與欲研究的安全性結果有關。研究者應討論隨時間流逝的使用模式變化對於暴露族群的影響，並且制定相對應的研究方法。

對於使用電子健康照護資料的研究而言，資料可得性(availability)的

延遲時間(lag times，指病人實際接受醫療照護的日期，到此資料出現在資料庫中，並且此資料可以被拿來進行使用的時間差，不同種類的醫療照護來源，如藥局、診所、或醫院，其平均延遲時間不盡相同，此現象會造成資料截止日期附近出現不同程度的不確定性)。研究者應在計畫書中明確說明確認相關安全性結果和共變數的時間範圍，並確保在選定的時間架構中可獲得完整資料。建議使用清晰的圖表和圖形表示，來描述研究時間架構。

五、研究設計

(一) 研究設計之整體考量

1、研究設計之選擇

關於使用電子健康照護資料所執行的藥品流行病學安全性研究之設計，此處不會推薦某一特定的研究設計類型，因為研究設計的選擇應根據藥品本身、安全性議題及欲研究的特定假說而定。研究者應先確立欲研究的問題，接著再決定哪些資料來源和研究設計最適合解決這些問題。研究者應該在研究計畫書和最終報告中，討論他們選擇特定研究設計的理由。

2、研究設計舉例

在觀察性藥品流性病學安全性研究中，經常使用的數種研究設計包括世代研究(cohort study)、病例對照研究(case-control study)、巢式病例

對照研究(nested case-control study)、病例世代研究(case-cohort study)及病例交叉研究(case-crossover study)等。選擇最合適的研究設計時，主要取決於所欲研究的問題及藥品暴露與欲研究的特定安全性結果間已知的假設關係。整體而言，根據研究問題的不同，最合適的研究設計亦不同，因此不建議研究者，在不管研究設計是否適合用來解決特定研究問題和假設的情況下，都採用固定的方式進行研究設計。

3、對照組選擇

選擇適當的對照組或比較組是藥品流行病學安全性研究中的關鍵部分。在可行和合適的研究設計中，建議使用多個對照組，此策略將可提高安全性研究的效度(validity)。若研究設計採用多個對照組或比較組，則研究計畫書中應定出主要比較組，並且討論每個對照組的合理性以及其對欲研究問題的重要性。

在世代研究中，理想的做法是使用一個對照組，其使用治療相同疾病的藥品，有相同程度的疾病嚴重度，且與暴露組來自相同的時間區段。例如，在選擇對照組時，研究者應考量處方狀態(如藥品可用於幾線治療，或是否需要經過事前審查等)可能對暴露組和對照組的疾病嚴重程度所造成的影響。如果無法從和暴露組相同的時間區間中找到適當的對照組，研究者或可選擇歷史對照組(historical comparators)(即從與暴露組不同的時間區間中去選擇對照組)。若研究者選擇使用歷史對照組，則應

解釋所做選擇的合理性，並討論使用歷史對照組可能會對研究結果的解讀造成何種衝擊(例如考量醫療實作隨時間變化的影響)。

針對預防性醫療(例如疫苗)執行的藥品流行病學安全性研究，在研究設計上有需要特別考慮的議題，其中一項是疫苗健康接種者效應(healthy vaccine effect)，由於疫苗通常是給予健康人接種，若比較接種者與未接種者可能會有干擾因子，例如未接種者可能是因為本身有特定疾病或無法取得基本醫療照護，但若未接種者是純粹避免或延遲接種疫苗，則可能與欲研究的安全性結果風險增加有關。雖然有多種方法可解決此議題，但使用病例自我對照(self-control)或病例交叉設計(以同一個病例作為自己的對照之設計方法)或許為合適的作法。然而不論使用何種研究方法，都應在研究計畫書和最終報告中，描述對照組選擇可能產生的研究限制。

4、辨識並處理干擾因子(Confounders)和效應修正因子(Effect Modifiers)

未被發現或處理不當的偏差，都有可能降低藥品流行病學安全性研究的效度。因此，研究者必須說明用來辨識潛在偏差的程序，並且對於選擇用來處理偏差的方法提供科學性和臨床性的合理論述。引導(channeling)和適應症干擾(confounding by indication)，是兩項會在藥品流行病學安全性研究中，特別可能影響研究效度的相關偏差，雖然這些偏差可以藉由某些方法來處理，例如傾向分數(propensity score)、疾病風

險分數(disease risk score)、使用多個對照組或自我對照，但這些偏差可能非常廣泛深入，以至於可能無法用觀察性研究來評估安全性議題。

引導(channeling)是指根據病人某項預後因子的存在與否，而決定是否給予病人該項藥品，換言之，因為病人給藥前已存在的特徵，造成兩組(接受欲研究藥品的暴露組和對照組)間的潛在安全性結果不同，當這些特徵也和欲研究藥品的處方模式有關時，可能會導致風險估計(estimate of risk)有所偏差，因此，“引導”可能會帶入某種偏差，使得藥品看起來比實際更有益或有害。

適應症干擾(confounding by indication)是引導偏差的一種，當與藥品暴露相關的適應症，是安全性結果的獨立風險因子時，就會出現此種偏差，例如：懷疑某個糖尿病用藥會造成腎功能損傷，然而糖尿病本身即為腎功能損傷的獨立風險因子。這對於使用電子健康照護資料的藥品流行病學安全性研究而言，是一項重要隱憂，因為這些資料通常無法明確顯示藥品使用的適應症。

在使用電子健康照護資料的藥品流行病學安全性研究中，有多種流行病學和統計學方法可用於辨識和處理各種干擾因子，此處不會建議特定方法，但鼓勵持續發展、使用、並且評估創新方法來調整干擾因子。

傾向分數模型(propensity score model)是一種經常被用來處理藥品流行病學研究中干擾因子的方法，針對個人的傾向分數是依據在相關資

料庫中所測得的個體共變數(covariate value)，用以對使用特定藥品(通常是研究中的藥品)治療的預測概率，因此利用傾向分數，可藉由測量共變數，讓潛在干擾因子的分佈在暴露組(接受感興趣藥品)和對照組之間達到平衡。當使用傾向分數模型處理干擾因子時，研究者應該提供模型中的診斷資訊，以評估模型性能和合適性。對傾向分數的全方面討論已超出本文範圍，但是文獻中的許多文章，包括本指引參考書目中引用的文章，針對此模型及其在藥品流行病學安全性研究中的適當應用，提供了更加深入的討論。

處理藥品流行病學安全性研究中干擾因子的另一種方法，是排除具有與藥品使用無關的安全性結果之風險因子的病人，這種策略雖然可能是合適的，但也可能對研究產生不利的後果，像是減少研究族群的規模、無法檢查有無效應修飾(effect modification，X 與 Y 的關係會隨著 Z 存在與否而改變，則 Z 即為效應修飾因子)、以及限制了研究結果的外推性。排除此類病人的另一種方法，是研究者依據相關風險因子對病人進行分層。對於要選擇採用排除或分層的方法，應該在特定的研究假說背景下進行決策，並且在研究計畫書中充分說明。一般而言，不建議採用排除病人的方式，因為會造成研究結果的外推性下降，損害統計檢定力，並且排除了用這些其他風險因子檢查效應修飾的可能。但是，研究中若要排除特定的病人族群，則研究者應該對此方法論證其合理性，提供排

除特定族群的詳細解釋，並且討論因此而可能產生的研究解讀之侷限性。

所有的干擾因子，特別是會隨時間變化的干擾因子及效應修飾因子，都應該說明其操作型定義並提供論證。

無法測量的干擾因子會影響研究的效度，研究者應考慮如何探索這些無法測量的干擾因子對研究造成的影響。任何關於這些變數的假說和所有用於測試這些假說的敏感性分析，都應該進行完整的描述。有時可使用補充資訊(supplemental information)，來探索這些無法測量的干擾因子對於研究結果所造成的潛在衝擊，舉例說明，在一項非類固醇抗發炎藥品(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID)的藥品流行病學安全性研究中，研究者採用非處方藥(Over-The-Counter, OTC)資料做為 NSAID 非處方藥之代理資料，以作為電子藥局資料(electronic pharmacy data)的補充資訊。在另一個例子中，研究者透過電子病歷獲得研究對象的功能狀態，如此可以更準確的評估疫苗相關的傷害風險對於研究對象虛弱程度的影響，而這個干擾因子一般無法在電子健康資料中取得。

研究中應檢查主要人口統計學變數(如年齡、性別、和種族等)，或相關共病症的潛在效應修飾問題，若發現顯著的效應修飾，則應適當地呈現出風險估計。例如：Losartan 預防心血管疾病之效益會受到 Aspirin 存在與否而影響，假設同時服用 Losartan 和 Aspirin 者發生心血管疾病之 hazard ration 為 0.6，而單純服用 Losartan 者發生心血管疾病之 hazard

ratio 為 0.9，若未發現有 Aspirin 這個效應修飾因子存在，則結果會呈現出服用 Losartan 者發生心血管疾病之 hazard ratio 為 0.85。因此若發現顯著的效應修飾，則應分別呈現其風險估計，而非以綜合的結果來呈現。

5、樣本數與統計檢定力(Power)

在研究開始前，應估計樣本數和統計檢定力，此外研究者應說明樣本數是如何決定並提供相關假設和其理由、樣本數計算的公式及用來選擇研究族群和資料庫的預先排除條件所造成之影響的描述。特別對於研究罕見安全性結果(如與不良反應結果相關的特定疫苗議題)及具有長潛伏期安全性結果的研究而言，提供決定樣本數計算背後的合理性非常重要。在研究結束時，應重新審視最初的檢定力計算及基本假設的效度，尤其當研究結果是負向的情況下。

(二) 藥品暴露之定義及暴露的確認(Exposure Ascertainment)

1、藥品暴露的定義

研究者應該為欲研究的安全性結果定義出暴露風險時間窗(exposure risk windows)，並詳細描述在選擇的資料來源中對時間窗的量測法。建議研究者可以從其他來源(例如自主通報資料，如藥物不良反應通報系統)取得與假定暴露風險時間窗的相關資訊，以增加只檢查暴露相關時期的可能性。例如：若已知的不良反應只發生在最初使用藥品後，而暴露的定義卻包含了病人使用藥品的所有時間，則會納入大量不相關

的暴露時間，這可能會導致風險估計產生偏差。在定義暴露風險時間窗時所作的假設，都應該明確地闡述並證明其合理性，包括在研究設計過程中，當暴露時間與安全性結果的資訊尚且未知時，而敏感性分析可能有助於檢驗這些假設。(請參考第六段(四))

研究者應說明暴露風險時間窗的單位(如單位人時、病人、處方等)選擇之合理性，對於可能影響感興趣藥品之暴露風險時間窗的相關藥品交互作用，也應該有操作型定義。例如：若研究者對藥品的併用性(concomitancy)執行操作型定義，則應說明在下述狀況中，某藥品是否被視為同時使用在同一位病人身上：

- 藥品在同一天調劑給病人。
- 藥品供給的天數重疊。
- 在研究期間曾收到兩種藥品的處方。
- 其他合適的相關定義。

若使用不同的併用藥品定義，則應該詳細描述。

調劑處方是以保險資料執行研究時常用的暴露風險時間窗。若研究者以其他方式定義暴露(如使用其他臨床特徵或醫學診斷，或來自電子病歷資料的處方箋)，則應該討論這些定義所呈現出來的效度。

2、暴露確認—研究設計

如前所述，研究設計應該依照欲研究的問題量身訂做，並在研究計

畫書中說明其合理性，本指引不特別提倡使用特定的研究設計。然而，有一種研究設計越來越常被使用，稱為新使用者設計(new user design/incident user design)，這是根據第一次暴露於或使用欲研究藥品的研究設計。由於盛行使用者設計(prevalent user design)容易受到倖存者偏差的影響，也容易受到為了控制因果路徑中的共變數而產生之其他偏差的影響，因此新使用者設計比盛行使用者設計具有優勢，值得在此處討論。若採用新使用者設計，研究者應該對「新使用」提供操作型定義，並且在研究問題的背景下提供定義的合理性。這些資訊將可讓審查員對暴露的定義之準確度做出關鍵性的評估。

研究者應注意，病人可能在已經使用欲研究藥品的狀況下，進入電子健康照護資料系統，因此應該要定義回顧期，以確保此類病人不會被錯誤的歸類進新使用者中。新使用者設計可能著重於近期新從第一線治療轉換到第二線治療的病人，或是在現有治療中新增藥品的病人。若研究者選擇採用盛行使用者設計，則應提供充分合理的論述，並且說明盛行使用開始追蹤的時間、選擇時間的合理性及對共變數量測的影響。

3、暴露確認—資料來源

擬採用的資料來源是否能夠在定義的研究期間捕捉到足夠的藥品暴露是關鍵性的議題，因此研究計畫中應該包含相關的討論。暴露的操作型定義應該根基於所選擇的資料來源之編碼系統，並且反應出對該資

料來源中，藥品處方、交付和給付特徵的了解。以台灣為例，操作型定義可能包括適當的健保藥品編碼，或藥理治療分類代碼(Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code)等，才可在不同資料來源下，了解藥品在各種狀況的使用情形。例如：病人至醫療院所就診領取藥品，則健保資料系統會記錄病人領取藥品的健保藥品編碼，然而藥局買進藥品，可能採用 ATC 編碼紀錄庫存管理。

當研究者使用以保險為基礎的資料來源，由於與申請保險給付無關的處方不會被記錄，因此若這些處方藥品與研究的暴露相關時，則必須解決保險資料庫無法捕捉到這些資料的缺漏。未捕捉到的處方可能包括低價的學名藥，經由標準化折扣價取得的藥品，由製藥公司提供並由健康照護者交付的樣本藥品，或甚至是在網路上銷售的藥品。此外，非處方藥和營養保健品，通常不會在以保險為基礎的資料來源中取得，研究者應針對暴露確認所存在的不完整性及其程度加以說明，並論述其對研究效度造成的影響。

4、暴露確認—治療間距(Gap)和設限(Censoring)

對於長期用藥的病人，由於病人通常不會準確地依照時間回診調劑(refill)藥品，電子健康照護資料中可能會存有治療時間間距(gap in therapy)，因此需要定義出這個時間間距需多長才會被認為是中斷長期治療。建議研究者在研究計畫書中，明確的描述並合理說明要如何處理

這些潛在的治療時間間距，特別是慢性病治療。對於間歇性治療(例如用來治療疼痛的藥品是根據病人的需求而使用)，或是經常提供藥品樣本給病人的治療(如口服避孕藥)，在準確評估實際暴露時間上存在特殊的挑戰，因此針對這類療法進行研究時，研究者對暴露建立操作型定義將是關鍵議題。

研究者定義停藥後的追蹤時間窗亦很重要，因為在這段時間發生的欲研究安全性事件可能仍然歸因於停用的藥品。將停藥後追蹤的時間窗定義為與「持續納入病人所允許的時間間距」相同可能是最適合的，或可根據已知的藥品作用機轉與欲研究安全性結果間的關係，來訂立這個時間區間。整體而言，研究者應明確的定義追蹤時間和事件的設限(censor)，例如：可以只將用藥時間(或者用藥時間加上藥品暴露後的時間窗)所發生的安全性事件計入分析中，或可以把整個追蹤時間，包括停藥的時間，所發生的安全性事件全都納入分析中。

5、暴露確認—劑量

儘管電子健康照護資料能夠紀錄開立給病人的處方及交付給病人的藥品，但並未真正確認病人的實際藥品暴露，因為這取決於病人對於處方治療的遵醫囑性。在某些情況下，例如：長期慢性病用藥或固定劑量用法之藥品，用電子健康照護資料來推斷劑量資訊可能是適當的。研究者應該提供估計欲研究藥品暴露劑量時所採用的特定假設，特別是對

於兒科病人。若藥品有多種劑型可用，則研究者說明不同劑型如何計入劑量的計算中也很重要，敏感性分析可能有助於檢驗這些假設。

6、暴露確認—其他因子

在使用住院病人資料的藥品流行病學研究中，研究者考慮住院藥品的給藥順序、藥品間的關係及藥品與欲研究安全性結果間的關係都是很重要的，而這些資訊可能無法在電子健康照護資料中直接取得。此外，如果欲研究的暴露既可作為一種固定的複方產品，又可做為固定組合之單方產品(例如高血壓藥品的處方通常是組合藥品，可以是分開的單方，也可以是合併成一顆的複方藥)，則在確定總暴露量時必須一併考量此狀況。定義和確認暴露的另一項重要考量是，在同一類治療藥品中的藥品轉換，重複轉換藥品會使暴露的定義變得更複雜，然而對許多藥品而言，這是反應真實世界的病人經驗。在這些情況下，研究者應描述對查明轉換藥品所使用的方法，並討論對研究結果的外推性所造成之影響。

在大多數的電子病歷資料中，關於暴露的資訊通常侷限於開立的處方藥品，若是處方和交付藥品系統間缺乏連結，則無法確認病人有按照處方實際取得並使用藥品，則研究者也不能以處方資訊認定病人有接受暴露。研究者在使用電子病歷的處方資訊定義病人的藥品暴露前，描述用來確定電子病歷有效性的方法亦非常重要。

(三) 安全性結果之定義及結果發生的確認

選擇資料來源最關鍵的步驟之一，是確定此資料來源是否適合用來獲取欲研究的安全性結果。由於電子健康照護資料通常可獲取已治療(或至少會引起醫療照護專業人員注意)的安全性結果，因此這代表輕微症狀的安全性結果(或另一極端的情況是在沒有醫療照護下的猝死)將無法很好地從電子健康照護資料中取得。

1、 欲研究的安全性結果之醫學和科學的相關案例定義

在制定欲研究的安全性結果之案例定義(case definition)時，取得流行病學和臨床意見很重要。安全性結果的案例定義應該和藥品暴露狀態獨立制定，且藥品暴露不應成為安全性結果定義的固有組成部分。為了避免在評估藥品暴露的影響時產生選擇偏差，建議研究者避免在欲研究的安全性結果發生前後，根據暴露的存在與否來定義案例(以及他們的對照組，若研究設計包括這部分)。

2、 安全性結果的驗證(Validation)

由於健康保險申報資料並非為了研究目的而收集，而是為了病人照顧或給付目的，因此研究者應確保欲研究的醫療結果是能夠驗證的，具體而言，安全性結果的驗證牽涉到建立臨床上適當的安全性結果定義及決定該定義的陽性預測值。儘管可以使用不同的技術進行驗證，然而若以編碼為基礎的安全性結果之操作型定義，在決定陽性預測值時，通常會涉及選擇具有感興趣代碼的所有案例或案例樣本，並審視他們的主要

醫療資料(通常是醫療病歷)，以確認每個病人是否真的有經歷代碼的事件(例如蕁麻疹之 ICD-10 編碼為 L50.9，以 L50.9 所找出的案例仍需審視其醫療病歷，才能確認該案例確實有蕁麻疹)。雖然驗證對於所有安全性研究皆是關鍵因素，但對於無法假設或得知臨床事件編碼方式的疫苗安全性結果而言，則更是特別重要。

若安全性結果先前已經過驗證，研究者應引用具體的參考文獻，應詳細描述已驗證的工作步驟，包括執行驗證的族群和資料庫、其呈現特徵及執行驗證的時間架構等。對於缺乏先前結果驗證的研究，研究者應提供所使用的安全性結果定義的適當理由。

對於藥品流行病學安全性研究，安全性結果定義的敏感性是一項重要考量因素，因為在使用電子醫療照護資料時，通常不可能完全確定欲研究的安全性結果，例如：雖然安全性結果的操作型定義可能具有較高的陽性預測值，但若欲研究的安全性結果不常引起醫療關注且因此被遺漏，則可能有較低的敏感度，因此，研究者應討論(1)安全性結果定義的陽性預測值，和對研究的內部效度之潛在影響及(2)安全性結果定義的敏感度，亦即在所選擇的資料來源和研究族群中，能確定安全性結果的程度。討論應該包括對外部效度的潛在影響或研究結果對真實世界病人族群的外推性。

安全性結果的定義建議預先指定和解釋，並且與資料來源所使用的

編碼系統整併。在某些情況下，只驗證案例樣本可能是合適的。在安全性結果驗證過程中所收集到的資訊，應併入分析計畫和研究計畫書中，並且若情況合適的話，可作為最終計畫書修正提交。研究者在考量編碼演算法所需的敏感性和特異性時，應考慮安全性結果的罕見性。主要和次要出院診斷編碼的隨意排序及在選擇哪些診斷作為安全性結果時，這些分類的相關限制(例如出院診斷順序可能與其醫學重要性不相符)也是重要考量。保險申報資料中的 ICD 代碼，通常住院安全性結果比門診安全性結果被認為更可靠，因為在臨床實作時常使用“優先申報(upcoding)”或“次要申報(downcoding)”來獲得最大化給付。因此，在使用保險申報資料時，只要有可能，最好使用並驗證住院代碼來定義安全性結果，因為這些代碼通常較為可靠，且傾向於反應更嚴重的疾病。此外，研究者應報告在使用的資料庫中獲取安全性結果嚴重度的能力，這對於病人可呈現出不同表現的安全性結果及有不同嚴重程度的安全性結果而言尤其相關，舉例來說，過敏反應的範圍，可以從皮疹，到危及生命的狀況如過敏性休克。

當使用電子病歷時，上述用於驗證保險申報資料的策略可能並不貼切，因為電子病歷可能代表唯一可用於驗證病人就診的主要醫療資料，然而，對於如何確保編碼電子資料能準確反映病人經驗的策略，在科學上仍然有研發和使用的需求，例如：為了獲得更多資訊，研究者可能會

查看相關的紙本檔案和文件，審視電子病歷中的臨床細節或與醫療照護者進行追蹤。隨著電子病歷的普遍運用，本指引鼓勵研究者制定創新的策略來確認電子化的暴露和安全性結果資料，這將有助於強化使用這些資料執行研究的效度。

3、 安全性結果定義—處置(Procedure)或診斷

在定義安全性結果時，若研究者使用「處置資料」取代或附加於「診斷資料」做為安全性結果，則應該解釋這種選擇背後的合理性，例如：以接受肋膜積水引流術(pleurocentesis)的資料來取代肋膜積水(pleural effusion)診斷的資料。此外，對使用代碼的驗證或不執行驗證的合理論述均需提供。

4、 以死亡作為安全性結果

使用電子健康照護資料，要可靠且完整的確定死亡這個安全性結果是非常困難的，儘管病人在接受醫療照護期間發生的死亡，通常會記錄在這些資料系統中，但只有通過與生命統計資料或其他系統(例如我國內政部戶政司死亡通報系統)的聯繫，才能對死亡的安全性結果做可靠的確認，這些聯繫可以用來確認死亡的事實和死亡日期，然而，要確認死因可能需要從死亡證明中獲得更多資訊。而使用死亡證明資料也會受限於此類已知的限制。

由於病人在未接受醫療照護期間發生的死亡，可能不會被記錄在電

子健康照護資料系統中，因此這類病人要在電子健康照護資料中被觀察到，通常是因為沒有申請任何保險給付或在特定日期後不曾接受任何額外的醫療照護。因此對於安全性結果是死亡的研究而言，研究者不應排除任何暴露於研究藥品後，在任何時間失去追蹤的病人。這些病人應該被納入在生命統計資料或其他系統的搜索中，以查看他們在資料庫中缺漏(退出)的原因是否是由死亡所引起，特別是欲研究的結果與死亡相關。

六、分析方法

(一) 預先定義分析計畫

若研究者執行了任何可行性分析(feasibility analyses)，計畫書中應討論其結果，包括它們對預先定義的分析計畫和研究造成之影響。

預先定義的分析計畫應說明特定的研究目標，並詳述主要分析和次要分析的細節，且分析計畫應該納入研究計畫書中，但根據其詳細的程度，更適合放入計畫書的附錄中。分析計畫至少應包括下列各項的詳細資訊：統計模型及測試、樣本數估計、研究達顯著性的標準和檢定力、缺失資料的處理方式、次族群分析與效應修飾的評估及調整干擾因子的方式。此外暴露、共變數及安全性結果的操作型定義也應詳細描述。

使用電子健康照護資料庫執行的研究中，謹慎考量干擾因子的調整是關鍵議題，因為這些資料庫通常很龐大，因此這些研究獲得統計顯著結果的檢定力非常高。然而，無法被測量的干擾因子可能會對結果造成

偏差，且很小的效應值(effect size)即可能達到統計顯著性，無法被測量的干擾因子和其他相關偏差來源所造成的潛在影響，應在分析計畫中進行討論，並在可能的情況下進行分析性評估。針對干擾因子進行調整的結果與未調整的結果，都應在最終分析中呈現並討論，以促進對調整的定性和定量評估。

(二) 研究分析方式

未調整的分析/使用未經過驗證結果的分析：若研究者在調整分析和使用經過驗證的結果進行分析之外，計畫執行未調整的分析(不針對干擾因子進行調整並檢查效應修飾)或使用未經過驗證的結果進行分析，應預先說明這些分析的計畫，並解釋執行這些分析的合理性(例如用來描述研究共變數)。

主要分析是用以處理研究預先定義的假說。

次要分析是主要分析以外所執行的分析(例如：處理次要目標的預先定義分析、次族群分析、事後分析)，這些分析也應該加以描述。次族群分析中的顯著結果，除非是預先定義且有足夠檢定力，否則會被認為是產生其他假說，需要執行其他研究加以確認。若使用次族群分析，研究者應描述用於檢驗次族群和交互作用的方法。事後分析是研究計畫書和分析計畫中未預期或未描述的分析，建議使用事後分析幫助研究結果解讀時，要清楚地描述其事後分析之身分。

(三) 特定統計方法的使用(如：使干擾因子最小化)

研究者應確保使用適當的統計方法來解決干擾和評估效應修飾，這些方法應該被適當的描述並說明其正當理由，包括對相關假設和限制的清晰描繪。診斷(diagnostics，用來評估統計模型的性能並評估統計模型或方法是否適合於使用的資料之方法)，包括圖型診斷和分析診斷，通常是相關且對假設的評估和統計方法的呈現有所助益，統計分析計畫應在審查資料前訂出所計畫的統計方法和診斷方法。研究報告應呈現統計分析的結果和伴隨的診斷結果。當有關鍵的效應修飾存在時，報告還應呈現以效應修飾因子所定義之次族群分析結果。

(四) 敏感性分析

由於研究者針對研究設計、暴露定義、安全性結果定義及選擇資料來源時所做的決策都可能會對研究造成影響，我們建議使用敏感性分析來評估這些影響，此類分析非常有助於決定不同假設(例如：改變類別變量的分界點、限縮或擴大病例數、改變當前暴露的定義等)對研究結果的潛在影響，且考量到這些顯著的不確定性，可有助於更好的解讀研究結果。對研究者而言，很重要的是要清楚地指出並描述所執行的敏感性分析，並針對這些分析對研究結果的解讀所造成的影響，提供自己的論述。

(五) 連結(Link)或匯集(Pool)不同資料來源

若研究中使用多個資料來源，應說明使用多個資料來源的原因，並

詳細解釋如何使用這些不同的資料來源。如前所述，可連接多個資料來源以提供一組病人的更完整資訊(例如：健康照護資料庫可與國家死亡紀錄檔相連結)。若如此使用，則應提供連結的細節及連結後的預期準確度。

多個資料來源的另一項用途，是提供更大或更多樣化的病人樣本，若如此使用，則應提供是否匯集資料來源以及如何匯集的細節。匯集資料來源時，可以在病人層級匯集或在統計總結層級進行匯集(若有隱私考量或其他限制)。在某些情況下，可以使用統計總結資料，或其他去標示化的資訊，來匯集不同資料源，以產生相當於匯集病人層級的資料分析。在其他情況下，使用研究層級的統合分析(meta-analysis)技術來取得匯集的估計值可能很重要。在任何一種情況下，都應謹慎考慮不同資料來源的異質性(heterogeneity)及個別資料來源的摘要(如基值特徵，追蹤時間等)，且應提供考量的結果。

(六) 缺失及無法解讀之資料的評估和處理

研究者應制定計畫以評估和處理缺失及無法解讀之資料，提供缺失資料在感興趣的關鍵變數中所佔的比例是很重要的。缺失的訊息有時會被錯誤解讀，例如：缺乏事件的發生(如心肌梗塞)或風險因子(如吸菸)的資訊，並不代表該事件或風險因子不存在，因此應特別注意資料的預設值及資料的資訊缺乏所造成之影響。

(七) 品質保證(Quality Assurance)和品質管控(Quality Control)

用來建構分析性資料和執行資料分析的品質保證(Quality Assurance, QA)計畫, 及品質管控(Quality Control, QC)計畫應清楚的描述。QC 由分析過程中所採取的步驟所組成, 用以確保分析過程符合預先訂定的標準, 且具有再現性(reproducible)。QA 則由評估 QC 所採取的行動而組成, 研究者應描述為了確保資料完整性(來自授權取得或修訂資訊的機密性和安全性), 和資料有效性(收集和儲存資料的正確性)所採取的方法。

在某些情況下, 法規單位可能會要求取得原始的分析資料集, 以對資料進行重新分析來驗證研究結果; 因此, 首席研究者應確保研究中所使用的分析資料集, 以一種可以提供取得資料權限的方式存檔, 以備需要提供資料集來執行重新分析, 同時亦要確保個人資料的保護。

(八) 確保資料處理和分析過程準確度的程序

研究中使用的資料處理、統計分析軟體程序和硬體、資料準備、資料分析程序、和資料收集與檢索的方法都很重要, 本指引建議研究者描述這些用來處理和準備資料的過程。執行並審視資料處理和資料分析的分析師, 對於將要使用的特定分析軟體, 有接受適當的訓練或先前的使用經驗是重要的。文件是分析過程中很重要的一部分, 並且建議所有的分析程序都應使用註解清楚描述每個步驟的目的和意圖, 以完整的提供註釋。

七、結語

藥品流行病學是一門以流行病學研究方法，來研究藥品效應的科學，主要探討在醫療實務中，病人使用藥品之成效與可能造成之傷害，最常見的用途是在藥品上市後的監視。藥品流行病學安全性研究則是設計用來評估跟藥品暴露有關的風險，並檢定預先指定的假說之觀察性研究。雖然一般而言藥品流行病學安全性研究受限於其較低的統計檢定力，但對於罕見或延遲發生的不良事件而言，藥品流行病學安全性研究也許是唯一可用來評估的實用方法，例如對於發生率低於 1:2000-3000 的不良事件而言，一般臨床試驗將難以有效評估。此外一般臨床試驗也難以評估下列安全性議題：

- 與藥品慢性長期暴露相關的安全性事件。
- 具有共病症族群暴露於特定藥品的安全性。
- 使用多種併用藥品下的特定藥品之安全性。
- 找出特定不良事件的特定風險因子。

因此藥品流行病學安全性研究提供了其他可辨識安全性訊號的方法。

根據藥品流行病學安全性研究的種類不同，有各種不同的資料來源可使用，從前瞻性收集的資料，到使用已經存在的資料(如過去執行的臨床試驗之資料或大型資料庫中存在的資料等)。近年來隨著科技的進步，電子健康照護資料庫也越趨完善，因此研究者能有效地集合電子健康照護資料，在真實世界健康照護狀態下，以大量病人迅速執行一項藥品流行病學安全性研究，作為藥品上市後評估藥品安全性的證據之一。這種使用電子健康照護

資料所執行的藥品流行病學安全性研究，其使用的是真實世界資料，所得之結果則為真實世界證據。

由於此類研究使用的是真實世界資料，因此建議於研究規劃階段，盡早與法規單位諮詢討論，任何在開始蒐集資料後才進行的計畫書變更都應說明其合理性，並詳細記錄於最終計畫書及研究報告中並且需討論這些變化對研究結果解讀所造成的衝擊。

由於使用電子健康照護資料執行藥品流行病學安全性研究，必須依據研究者想要解決的安全性議題而量身訂做整個研究，因此本指引並未針對特定的資料來源、研究設計或分析方法進行背書。研究者應依據所訂定之假說，來選定適當的資料來源、研究設計、以及分析方法，並且對於其選擇做出合理的論述與詳細說明。

資料來源的選擇需考慮所選資料庫的適當性、資料庫中的資訊完整性、資料庫所代表照護系統用於國人的可行性、資料庫中的目標族群、資料庫的品質保證與品質管控及選定研究時間架構的合理性等。研究設計則須考量研究種類、選擇對照組、考慮干擾因子和效應修飾的存在及處理方式、定義藥品暴露和安全性結果時須注意的事項及藥品暴露和安全性結果確認的細節等。分析方法包括預先定義分析計畫、研究採用的分析方式、使用特定統計方法及診斷的考量、敏感性分析的使用原則、匯集不同資料來源的方法、缺失資料的處理、資料分析的品質保證或管控等。

本指引對於使用電子健康照護資料來執行藥品流行病學安全性研究和報告撰寫，提供明確的實踐方法，使這些研究結果可獲得一致和客觀的解釋。

八、相關文獻

1. Begaud, Bernard. Dictionary of Pharmacoepidemiology. Chichester, England: Wiley and Sons, 2000.
2. Cambridge and Cina. The accuracy of death certificate completion in a suburban community. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31:232-235.
3. Charlson, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
4. D'Agostino, et al. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group. *Stat Med* 1998;2265-2281.
5. Esposito, et al. Results of a retrospective claims database analysis of differences in antidepressant treatment persistence associated with escitalopram and other selective serotonin reuptake inhibitors in the United States. *Clin Ther* 2009;31:644-656.
6. FDA guidance for industry: *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* (March 2005).
7. FDA Manual of Policies and Procedures (MAPP) 6700.2: *Standards for Data Management and Analytic Processes in the Office of Surveillance and Epidemiology* (2008).
8. Fine, et al. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiol* 1992;136:121-135.
9. Friedman, et al. A retrospective study of the use of fluticasone propionate/salmeterol combination as initial asthma controller therapy in a commercially insured population. *Clin Ther* 2008;30:1908-1917.
10. Graham, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-481.
11. Hartzema, Tilson, and Chan. *Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 2008.
12. Hernan, et al. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002;155:176-184.
13. ISPE guidelines. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:200-208.
14. Jackson, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35:337-344.

15. Jackson, et al. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet* 2008;372:398-405.
16. Journal of the American Medical Association. Online Dictionary. <<http://jamaevidence.com/search/result/57441>>.
17. Lanes, et al. Bias due to false-positive diagnoses in an automated health insurance claims database. *Drug Saf* 2006;29(14):1069-1075.
18. Lenfant, et al. Fifty years of death certificates: The Framingham Heart Study. *Ann Int Med* 1998;129:1067.
19. Maclure, Malcolm. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-153.
20. MacMahon and Pugh. *Epidemiology Principles and Methods*. Boston: Little, Brown, and Company, 1970.
21. McMahon, Alex. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:551–558.
22. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-662.
23. National Alliance for Health Information Technology (NAHIT) Report to the Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONCHIT) on Defining Key Health Information Technology; 5/15/08.
24. Petri, H. and Urquhart, J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med* 1991;10:577-581.
25. Platt, Robert W, et al. Time-modified confounding. *Am J Epidemiol* 2009;170(6):687-694.
26. Porta, Miquel. *A Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 2008.
27. Ray, Wayne. Evaluating medication effects outside clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-920.
28. Robb, et al. The U.S. Food and Drug Administration’s Sentinel Initiative: expanding the horizons of medical product safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(S1):9-11.
29. Rosenbaum and Rubin. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
30. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:198.
31. Strom, Brian. *Pharmacoepidemiology*. Chichester, England: John Wiley and Sons, 2005.
32. Schneeweiss, et al. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med* 2008;358:771-783.
33. Schneeweiss and Avorn. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-337.

34. Suissa, Samy. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:241-249.
35. Vandenbroucke, Jan. Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science. *PLoS Med* 2008;5(3):e67.
36. Von Elm, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-349.
37. Waning, et al. *Pharmacoepidemiology Principles and Practice*. USA: McGraw Hill, 2001.
38. Weiner, et al. Replication of the Scandinavian Simvastatin Survival Study using a primary care medical record database prompted exploration of a new method to address unmeasured confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:661-670.